https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-05

Аудит доклинического центра: система координат

М.Н. Макарова, доктор медицинских наук, директор
НПО «Дом Фармации»,
188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245
E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

Резюме. Благополучие лабораторных животных при проведении доклинических исследований – определяющий фактор для качества эксперимента. При этом специалисты по качеству фармацевтических компаний, осуществляющие аудит, редко являются ветеринарными специалистами и вряд ли могут в полном объеме оценить эти вопросы. В статье рассмотрены ключевые задачи аудита доклинического центра, который в своей работе использует лабораторных животных. Освещены такие разделы аудиторской проверки, как документарное обеспечение работы с животными, выполнение требований законодательной базы РФ, представлены основные требования, регламентирующие работу с лабораторными животными, обсуждены важнейшие стандартные операционные процедуры по обеспечению и контролю благополучия животных, роль биоэтической комиссии, гарантирующей рассмотрение каждого плана (протокола) исследования с точки зрения соблюдения гуманных принципов (концепция 3Rs) и требований Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Мониторинг здоровья животных – необходимый процесс, позволяющий уверенно проводить исследование с соблюдением надлежащего уровня качества. Достаточность и компетентность персонала, работающего в доклиническом центре, также является важнейшим условием благополучия лабораторных животных. В доклиническом центре должны присутствовать такие необходимые специалисты, как ветеринарный врач, зоотехники, специалисты по уходу за животными, выполнению манипуляций, патоморфологи. Приводится примерный чек-лист аудита доклинического центра, в котором раскрыты некоторые ключевые точки фактической проверки.

Ключевые слова: доклинический центр, аудит, благополучие животных, лабораторные животные, ветеринарный специалист.

Для цитирования: Макарова М.Н. Аудит доклинического центра: система координат. Лабораторные животные для научных исследований. 2019; 1. https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-01-05

Audit of Preclinical research center. Main directions

M. Makarova, Dr. Med. Sci., Director
JSC «Research-and-manufacturing company «Houm of Pharmacy», Russia, 188663, Leningradskiy region, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy, st. Zavodskaya, 3. b. 245
E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

Summary. The welfare of laboratory animals is essential to ensure quality of the experiments. Unfortunately, the few Quality Assurance Specialist of pharmaceutical companies are veterinarians, therefore could hardly fully evaluate these issues. The article discusses the key goals of the audit of a preclinical center, which uses laboratory animals. The following questions of audit are addressed: documents regarding veterinary care, implementation of laws of the Russian Federation, basic requirements concerning laboratory animals use in biomedical research are presented, basic standart operating procedures regulating animal welfare are discussed, the role of Animal Research Ethics Committee and its

involvement in research protocol consideration in accordance with the principals of the 3 R and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Proper laboratory animal health monitoring provides good quality of research. The availability of well-trained competent staff involved in animal research is necessary for animal welfare providing. The research center should have the following specialists: veterinarian, animal technicians, well-trained technicians setting up scientific studies, specialists in pathology. In conclusion, there is an example of check-list of preclinical research center audit. Check-list includes key points of actual verification.

Key words: preclinical research center, audit, animal welfare, laboratory animals, veterinarian

For citation: Makarova M. Audit of Preclinical research center. Main directions. Laboratory Animals for Science. 2019; 1. https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-05

Введение

Сегодня любая фармацевтическая компания, заказывая доклинические исследования в центре, проводит аудит системы менеджмента его качества. Однако при планировании доклинических исследований с использованием лабораторных животных необходимо оценить также и условия содержания животных, их благополучие, контроль их здоровья и другие вопросы, находящиеся в компетенции ветеринарных специалистов.

Как и аудит системы менеджмента качества, аудит по благополучию лабораторных животных начинается с проверки документации. Исследование с использованием лабораторных животных регламентируется несколькими законодательными актами. Во-первых, это ФЗ «О Ветеринарии» № 4979-1 от 14.05.1993 (ред. от 23.04.2018), который определяет необходимость регистрации доклинического центра (ДЦ), работающего с животными, в электронной системе «Меркурий», что позволяет отслеживать перемещения лабораторных животных, товаров для их жизнеобеспечения и отходов. Этот же Закон обязывает ДЦ ежегодно проходить инспекцию регионального ветеринарного управления с выдачей ветеринарного удостоверения. Кроме того, ДЦ должна быть проинспектирована Роспотребнадзором и получить санитарно-эпидемиологическое заключение в соответствии с ФЗ № 52 от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Обязательно также наличие фармацевтической лицензии у ДЦ, позволяющее обеспечить надлежащие лечебные и профилактические мероприятия, использовать обезболивающие средства при проведении манипуляций с животными в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. При аудите необходимо проверить наличие стандартных операционных процедур (СОП) на поступление животных в организацию, учет их поголовья, манипуляции,

оказание ветеринарной помощи, выведение животных из эксперимента, уход за животными, контроль их здоровья. Разработанные СОП не должны противоречить Директиве 2010/63/EU.

В ходе документарной проверки важно также наличие биоэтической комиссии, включающей специалистов в области доклинических исследований и ветеринарных специалистов, которые коллегиально рассматривают каждое планируемое исследование, оценивая его с точки зрения соблюдения гуманных принципов (3Rs) и соответствия Директиве 2010/63/EU. Каждое такое рассмотрение должно быть задокументировано.

Подтверждение статуса здоровья животных – еще один ключевой вопрос аудита. Декларация об использовании животных категории SPF не является априори подтверждением статуса здоровья животных. Статус здоровья должен быть подтвержден либо поставщиком лабораторных животных (питомник), либо самим ДЦ. При этом нет необходимости подтверждать статус каждой партии животных, достаточно выполнять в полном объеме план мониторинга здоровья животных. Преимущественно при планировании мониторинга здоровья животных ДЦ руководствуется рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по лабораторным животным (FELASA, Federation of European Laboratory Animals Science Associations, создана в 1978 г.). Однако необходимо иметь в виду, что эти рекомендации ориентированы только на предотвращение инфекционных заболеваний у лабораторных животных. Нельзя забывать о потенциальной возможности развития общесоматических заболеваний у животных при некачественном рационе кормления и нарушении условий содержания (температура, кратность воздухообмена, влажность, обогащение среды и др.), что также должно быть оценено в ходе мониторинга здоровья животных.

Аудит персонала ДЦ включает в себя наличие следующих специалистов: ветеринарного врача, зоотехников, специалистов по уходу за животными, патоморфологов (или патологов), лаборантов или научных сотрудников, умеющих выполнять введение лекарственных средств животным, анестезию, эвтаназию и другие процедуры. Компетенции персонала должны быть документально подтверждены.

Важен также вопрос о том, какие виды и линии животных доступны для испытательного центра, поскольку это определяет:

- возможность использования различных фармакологических моделей;
- вариабельность использования различных путей введения, методов регистрации и пр.;

- скорость выполнения работ за счет отсутствия или наличия ожидания поставки животных, а также различий периода акклиматизации.

Если документарная проверка пройдена успешно, следующим этапом должна стать проверка выездная. Руководством ДЦ должен быть обеспечен беспрепятственный визит аудиторов на площадку.

Что необходимо проверить?

Знакомство с ДЦ начинается с рассмотрения планов помещений и потоков перемещения животных (при поступлении и выбытии), «чистых» и «грязных» материалов, персонала. Далее проводится фактический обход помещений. Устройство помещений должно соответствовать СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (№51 утв. 29.08.2014) и удовлетворять потребности различных видов животных. Информацию о благоприятных условиях среды и размещении животных можно получить из [1–7]:

- Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. Пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. – М.: ИРБИС, 2017;
- Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes);
- ГОСТ 33215-2014. Правила оборудования помещений и организации процедур;
- ГОСТ 33216-2014. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами;
- ГОСТ 33217-2014. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими;
- ГОСТ 33218-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами;
- ГОСТ 33219-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями.

При проверке необходимо убедиться, что заявленные в СОПах процедуры соответствуют их фактическому выполнению (например, показания гигрометров или датталогеров на момент аудита соответствуют данным, внесенным в листы регистрации температуры и влажности и т.п.).

В ходе аудита необходимо убедиться, что животные размещены должным образом (нет перенаселенности), есть все необходимые материалы в клетке с животными (корм, вода, подстил, элементы обогащения среды), визуально оценить санитарное состояние помещений, инвентаря. Убедиться в наличии графиков кормления, поения, замены подстила, уборки помещений, дезинфекции и их выполнении (например, по соответствующим отметкам в графиках или по факту выполнения); при этом возможно проведение интервью с персоналом.

Планируя исследование в ДЦ, желательно предварительно ознакомиться с системой записей, которые будут вестись в ходе исследования, при этом особенное внимание стоит уделить непредвиденным ситуациям, например, как и в каком объеме будет оказываться помощь животным, если их состояние резко ухудшилось в ходе проведения исследования, какие действия буду предприниматься, если обнаружится исчезновение животного и т.п.

Если в исследовании планируются инструментальные методы исследования, или хирургические вмешательства, следует убедиться, что ДЦ обладает необходимым оборудованием и квалифицированным персоналом для выполнения соответствующих манипуляций.

По возможности нужно убедиться, что в архиве организации хранятся данные предыдущих периодов, отражающие статус здоровья животных, данные о температуре и влажности в помещениях содержания животных, данные о кормлении, поении, замене клеток и др. Такого рода данные могут быть проверены выборочно.

Приводится примерный чек-лист аудита.

1. Наличие документа, подтверждающего соответствие ветеринарно-санитарных условий для содержания и разведения лабораторных животных регламентирующим стандартам (ветеринарное удостоверение на основании ФЗ № 4979-1 от 14 мая 1993 г.)	Да □ Нет □ №_____ от «____»_____20 ___г.	
2. Зарегистрирован ли ДЦ в программе «Меркурий» (на основании Приказа Министерства сельского хозяйства Российской Федерации № 589 от 27.12.2016 г.)	Да □ Нет □	
3. Наличие ветеринарных документов:		
• на животных	Да □ Нет □	
• на корм	Да □ Нет □	
• на подстил	Да □ Нет □	
• другое	Да □ Нет □	
4. Подтверждение статуса здоровья животных:		
А. Статус здоровья животных подтвержден ДЦ:		
бактериологические показатели	Да □ Нет □	
паразитологический показатели	Да □ Нет □	
вирусологические показатели	Да □ Нет □	
Б. Статус здоровья животных подтвержден Поставщиком лабораторных животных:		
• На основании аудита поставщика лабораторных животных	Да □ Нет □	
• Поставщик в открытом доступе предоставляет информацию	Да □ Нет □	
• На основании ветеринарного свидетельства	Да □ Нет □	
В. Статус здоровья животных не подтвержден:	□	
5. Наличие достаточного персонала для обслуживания животных:	В штате (количество)	Внештатные сотрудники
• Ветеринарный врач	□	□
• Персонал, выполняющий манипуляции с животными	□	□
• Персонал по уходу за животными	□	□
• Ветеринарный врач-патоморфолог	□	□
• Гистолог	□	□
• Врач клинической лабораторной диагностики	□	□
6. Гуманное обращение с животными:		
• Наличие биоэтической комиссии (БЭК)	Да □ Нет □	
• Количественный состав БЭК	□	
• Документ, регламентирующий работу БЭК		

7. Наличие лечебно-профилактических мероприятий (ЛПМ), направленных на оздоровление или профилактику лабораторных животных, а также проводится ли вакцинация лабораторных животных:	ЛПМ	Вакцинация
• Крысы	Да ☐ Нет ☐	Да ☐ Нет ☐
• Мыши	Да ☐ Нет ☐	Да ☐ Нет ☐
• Морские свинки	Да ☐ Нет ☐	Да ☐ Нет ☐
• Кролики	Да ☐ Нет ☐	Да ☐ Нет ☐
• Хорьки	Да ☐ Нет ☐	Да ☐ Нет ☐
• Другие (указать)		
8. Обеспечивает ли планировка ДЦ разделение помещений:		
• Склад (кормов, подстила, расходных материалов и т.д.)	Да ☐	Нет ☐
• Помещения для содержания животных	Да ☐	Нет ☐
• Помещения для карантинирования	Да ☐	Нет ☐
• Манипуляционная	Да ☐	Нет ☐
• Секционная	Да ☐	Нет ☐
• Операционная	Да ☐	Нет ☐
• Помещения временного хранения отходов	Да ☐	Нет ☐
• Помещение для обеззараживания	Да ☐	Нет ☐
• Дезинфекционно-моечная	Да ☐	Нет ☐
• Другие (указать)		
9. Наличие надлежащего и эффективного оборудования для поддержания необходимых условий окружающей среды, требуемых для содержания лабораторных животных:		
• Вентиляционная система	Да ☐	Нет ☐
• Система бесперебойного питания	Да ☐	Нет ☐
• Система обеспечения светового цикла	Да ☐	Нет ☐
• Другие (указать)		
10. Соответствие общей организации помещений требованиям, предъявляемым к ДЦ:		
• Процедура защиты и борьбы с насекомыми	Да ☐	Нет ☐
• Процедура защиты и борьбы с грызунами	Да ☐	Нет ☐
• Процедура защиты от повреждений вследствие неблагоприятных условий окружающей среды	Да ☐	Нет ☐
• Другие (указать)		

11. Движение по территории (персонала, отходов, биологических образцов и т.д.) осуществляется в соответствии с поточностью. Наличие документированных потоков и требований к пользованию средствами индивидуальной защиты (подтверждающий документ)	Да ☐ Нет ☐ _____ _____ _____
12. Наличие и надлежащее выполнение контроля окружающей среды в помещениях ДЦ (подтверждающий документ):	
• Температура	Да ☐ Нет ☐
• Влажность	Да ☐ Нет ☐
• NH_3	Да ☐ Нет ☐
• CO_2	Да ☐ Нет ☐
• Другие	Да ☐ Нет ☐
13. Соответствие условий содержания лабораторных животных регламентирующим стандартам:	
• Температура	Да ☐ Нет ☐
• Влажность	Да ☐ Нет ☐
• Световой цикл день / ночь	Да ☐ Нет ☐
• Содержание животных	Индивидуальное ☐
	Групповое ☐_____ (указать количество)
14. Подвергаются ли периодической санитарной обработке места содержания животных и производственные помещения (документ, подтверждающий качество санитарной обработки)	Да ☐ Нет ☐ _____ _____
15. Подвергаются ли периодической санитарной обработке клетки содержания животных, кормушки, резервуары и другие контейнеры, а также сопутствующее оборудование (поилки, средства обогащения среды и т.д.) (документ, подтверждающий качество санитарной обработки)	Да ☐ Нет ☐ _____ _____
16. Проведение мониторинга окружающей среды и вспомогательных систем (подтверждающий документ)	Да ☐ Нет ☐ _____
17. Наличие маркировки помещений, клеток, вольеров, контейнеров, предназначенных для содержания лабораторных животных	Да ☐ Нет ☐
18. Одновременно в ДЦ могут быть размещены следующие виды животных:	Указать количество
• Крысы	☐

• Мыши	☐
• Морские свинки	☐
• Кролики	☐
• Другие животные	☐
19. Наличие процедуры по уходу за лабораторными животными	Да ☐ Нет ☐
20. Наличие документированных процедур по кормлению, поению, а также депривации кормом лабораторных животных	Да ☐ Нет ☐
21. Разделение различных видов животных в пространстве и/или времени	Да ☐ Нет ☐
22. Возможность ежедневного наблюдения за животными с учетом выходных и праздничных дней	Да ☐ Нет ☐
23. Наличие процедур по движению/перемещению лабораторных животных (подтверждающие документы)	Да ☐ Нет ☐ _____ _____
24. Наличие документальных записей об осмотре, карантине, заболеваемости, смертности, поведении, диагнозе и лечении животных	Да ☐ Нет ☐ _____ _____
25. Возможность выполнения лабораторных исследований:	
• Клинический анализ крови	Да ☐ Нет ☐
• Биохимический анализ крови	Да ☐ Нет ☐
• Общий анализ мочи	Да ☐ Нет ☐
• Другие (указать)	
26. Возможность выполнения физикального и/или инструментального исследований:	
• АД	Да ☐ Нет ☐
• ЧСС	Да ☐ Нет ☐
• ЧДД	Да ☐ Нет ☐
• ЭКГ	Да ☐ Нет ☐
• Физиологические тесты (тест «открытое поле», «приподняты крестообразный лабиринт и т.д.)	Да ☐ Нет ☐
• Другие	Да ☐ Нет ☐
27. Возможность проведения эвтаназии, патоморфологического исследования, гистологического исследования (наличие гистологической лаборатории, соответствующего оборудования)	Да ☐ Нет ☐

28. Способ утилизации отходов:		
• Собственный крематор	Да ☐	Нет ☐
• Договор на утилизацию отходов класса А	Да ☐	Нет ☐
• Договор на утилизацию отходов класса Б	Да ☐	Нет ☐
• Договор на утилизацию отходов класса Г	Да ☐	Нет ☐
29. Наличие документации о надлежащей утилизации отходов животных, биологических образцов, трупов лабораторных животных и т.д., отходов класса Г (фармацевтических субстанций)	Да ☐	Нет ☐

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. Пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС, 2017.

2. Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

3. ГОСТ 33215-2014. Правила оборудования помещений и организации процедур.

4. ГОСТ 33216-2014. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.

5. ГОСТ 33217-2014. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими.

6. ГОСТ 33218-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами.

7. ГОСТ 33219-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями.

8. ФЗ № 4979-1 от 14.05.1993 «О ветеринарии».

9. ФЗ № 52 от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».