

## ОСЛЕПЛЕНИЕ (МАСКИРОВКА) В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ И ТРАНСЛЯЦИОННОСТИ ДАННЫХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Макарова М. Н., Ковалева М. А., Макаров В. Г.

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская область, Россия

**Контактная информация:**

Ковалева Мария Александровна,  
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,  
ул. Заводская, д. 3, к. 245, г. п.  
Кузьмоловский, Всеволожский район,  
Ленинградская обл., Россия, 188663.  
E-mail: kovaleva.ma@doclinika.ru

Статья поступила в редакцию  
04.12.2023, принята к печати 15.02.2024.

### Резюме

**Актуальность.** Качество и результативность доклинических исследований лекарственных средств гарантируют безопасность проведения клинических исследований. Несмотря на многочисленные меры, принимаемые мировым научным сообществом, до сих пор невозможно полностью преодолеть трансляционные барьеры и повысить воспроизводимость получаемых результатов. Наиболее значимыми процедурами, способствующими повышению надежности исследований *in vivo*, являются рандомизация и ослепление (маскировка). Проведение рандомизации не требует привлечения существенных ресурсов, возможные методы описаны достаточно полно и широко используются испытательными центрами. В отличие от рандомизации, ослепление является более трудоемким процессом. **Цель исследования.** Провести анализ научной литературы, посвященной использованию ослепления в доклинических исследованиях, для дальнейшего составления алгоритма этой процедуры в условиях конкретного испытательного центра. **Материалы и методы.** Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. В обзор включали публикации, доступные для поиска на 30 апреля 2023 года. **Результаты.** Проведен анализ литературы, посвященной ослеплению в доклинических исследованиях, рассмотрены методы ослепления и этапы научной работы, на которых возможно проводить эту процедуру. Предложен алгоритм частичного ослепления исследования, не требующий привлечения дополнительных специалистов. Показано, что применение ослепления позволяет повысить надежность полученных данных. При невозможности проведения полного ослепления требуется оценить, какие этапы доклинического исследования могут быть ослеплены. Для выполнения ослепления в доклиническом центре должны быть разработаны и внедрены соответствующие процедуры. **Заключение.** Предложенный алгоритм частичного ослепления может значительно снизить непреднамеренное влияние специалиста(ов) на эксперимент или интерпретацию полученных данных.

**Ключевые слова:** лабораторные животные, систематические ошибки, точность исследования, экспериментальные исследования.

Для цитирования: Макарова М.Н., Ковалева М.А., Макаров В.Г. Ослепление (маскировка) в доклинических исследованиях как возможный инструмент повышения воспроизводимости и трансляционности данных (литературный обзор). *Трансляционная медицина*. 2024; 11(1): 122-132. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-122-132. EDN: DVGYUC

# BLINDING (MASKING) IN NON-CLINICAL STUDIES TO IMPROVE REPRODUCIBILITY AND TRANSLATABILITY (LITERARY REVIEW)

Marina N. Makarova, Mariya A. Kovaleva, Valerii G. Makarov

Research and manufacturing company HOME OF PHARMACY,  
Leningrad oblast, Russia

Corresponding author:

Mariya A. Kovaleva,  
Research and manufacturing company  
HOME OF PHARMACY,  
Zavodskaya str., 3–245, Kuzmolovskiy t. s.,  
Vsevolzhskiy district, Leningrad oblast,  
Russia, 188663.  
E-mail: kovaleva.ma@doclinika.ru

Received 04 December 2023; accepted  
15 February 2024.

## Abstract

**Background.** Despite numerous measures it is still impossible to overcome translational barriers and increase the reproducibility of the results obtained. The most significant procedures that improve the reliability of in vivo studies are randomization and blinding (masking). Conducting randomization does not require significant resources. In contrast, blinding is a more labor-intensive process. **Research Objective.** To analyze the scientific literature on the use of blinding in preclinical studies to further elaborate an algorithm for this procedure in a particular testing center. **Materials and methods.** Publications were searched in PubMed and Google Scholar databases (until April 30, 2023). **Results.** A literature review of blinding in preclinical studies was conducted, methods and the stages of scientific work at which this procedure can be performed were reviewed. An algorithm for partial study blinding that does not require additional specialists has been proposed. It is shown that the application of blinding allows to increase the reliability of the obtained data. If full blinding cannot be performed, it is necessary to evaluate which stages of the preclinical study can be blinded. Appropriate procedures should be developed and implemented to perform blinding in the preclinical center. **Conclusions.** The proposed blinding algorithm can significantly reduce the influence of the specialist(s) on the experiment or interpretation of the data obtained.

**Key words:** experimental studies, laboratory animals, research rigor, systematic errors.

*For citation: Makarova MN, Kovaleva MA, Makarov VG. Blinding (masking) in non-clinical studies to improve reproducibility and translatability (literary review). Translational Medicine. 2024; 11(1): 122-132. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-122-132. EDN: DVGYUC*

## Введение

Трансляционная медицина в значительной степени опирается на результаты экспериментальных исследований, полученных с участием лабораторных животных. Качество и результативность доклинических исследований лекарственных средств гарантируют безопасность проведения клинических исследований. Проблема низкой трансляции становится очевидной при получении неожиданных результатов во время II и III фаз клинических исследований. Показано, что 80–85 % лекарственных средств с доказанной на этапе доклинических

исследований фармакологической активностью оказываются неэффективными при применении у человека, а 30 % лекарственных средств, не демонстрирующих токсические эффекты в исследованиях безопасности, обладают побочными эффектами при клиническом применении [1]. Так, например, сульфат магния и нимодипин показали эффективность в экспериментальных исследованиях *in vivo* на разных моделях инсульта, при этом во II и III фазах клинических испытаний у пациентов в остром периоде инсульта препараты оказались неэффективными [2]. Помимо очевидных

анатомических и физиологических различий между человеком и лабораторными животными, причиной этого может являться стратегия планирования и выполнения экспериментов в целом, которая не обеспечивает достаточного уровня доказательности для перехода к выполнению клинических исследований [1]. Наибольший вклад в повышение надежности исследования вносят рандомизация и ослепление. Несмотря на то, что чаще эти процедуры рассматриваются вместе, публикация посвящена только процедуре ослепления. В целом под ослеплением следует понимать метод проведения исследования, заключающийся в сокрытии информации от того или иного его участника, призванный исключить субъективное воздействие участников исследования на результат. Часто вместо термина «ослепление» используют термин «маскировка». Такая замена была введена с этической точки зрения. С одной стороны, слово «слепота» может быть трактовано как отсутствие или недостаток знаний в отношении какого-либо вопроса, с другой — может способствовать распространению негативных стереотипов о слепых людях [3]. В связи с этим в работе использован двойной термин «ослепление/маскировка».

Цель работы — провести анализ научной литературы, посвященной использованию ослепления (маскировки) в доклинических исследованиях, для дальнейшего составления алгоритма проведения процедуры в условиях конкретного испытательного центра.

### Методы

Представленный описательный обзор обобщает научные публикации об использовании ослепления (маскировки) в доклинических исследованиях. Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. В обзор включали публикации, доступные для поиска на 30 апреля 2023 года.

### Частота использования ослепления в доклинических исследованиях

В экспериментах *in vivo* ослепление является важной методологической стратегией для снижения риска осознанного или неосознанного влияния сотрудников на результат эксперимента. Представлены убедительные данные о том, что отсутствие процедуры ослепления (маскировки) коррелирует с переоценкой оцениваемых эффектов тестируемых объектов. Так, например, в *in vivo* экспериментах, проведенных без маскировки и рандомизации, в шесть раз чаще представлены положительные эффекты лекарственных средств [3]. Доказано, что использование процедуры ослепления способ-

ствует снижению системных ошибок и позволяет исключить предвзятое отношение в зависимости от вмешательства [4–6].

В случае проведения неослепленных исследований часто происходит преувеличение эффекта до 45 % [7, 8]. По данным, полученным при опросе исследователей швейцарских научных центров, только 27 % опрошенных (общее количество 530) использовали ослепление (маскировку) при проведении исследования на этапе оценки результатов. При этом ученые отметили, что при сравнении собственных данных с литературными наблюдалось завышение эффектов тестируемых объектов в собственных исследованиях [9]. В обзоре С. Kilkenny [10] представлен анализ 271 статьи. Рукописи были опубликованы в период с 2003 по 2005 гг. и содержали результаты исследований с использованием разных видов лабораторных животных. Они были изучены на предмет включения информации, позволяющей оценить и воспроизвести доклиническое исследование. Показано, что рандомизация была описана в 12 % изученных рукописей, из которых 9 % имели подробное описание, гипотеза и характеристики лабораторных животных приведены в 59 %, подробное описание методов статистического анализа дано в 70 %, а ослепление (маскировка) — только в 14 % случаев. В более позднем исследовании проведен анализ 2671 статьи. В зависимости от используемой экспериментальной модели об ослеплении сообщалось в 3–59 % изученных рукописей [11]. При проведении машинного анализа 50 000 статей, опубликованных в 2018 году, показано, что об ослеплении сообщалось только в 12 % изученных рукописей [12].

Нечастое упоминание ослепления (маскировки) при доклинических исследованиях (ДКИ) в рукописях может быть связано, с одной стороны, с отсутствием информации об этом (хотя фактически ослепление выполнялось), с другой стороны — с невыполнением процедуры из-за каких-либо барьеров.

### Барьеры использования ослепления в исследованиях *in vivo*

Несмотря на то, что ослепление (маскировка) в ДКИ является одним из важнейших методов повышения надежности полученных результатов, оно не получило широкого распространения в испытательных центрах. В работе [3] представлены результаты опроса 32 исследователей из государственных и контрактных научных центров. Все опрошенные имели опыт работы с лабораторными животными не менее 7 лет и ученую степень. Проведена оценка использования процедуры ослепления в 30 экспериментах на этапах: рандомизации, введения

тестируемых объектов и ухода за лабораторными животными, при оценке результатов и статистической обработке данных. Дополнительно проанализированы основные барьеры, препятствующие внедрению процедуры ослепления (маскировки). Авторами предложена следующая классификация:

1. *Ограничение культуры* — стремление выполнить работу так же, как это делалось ранее. В качестве обоснования ученые сообщали, что процедура ослепления не использовалась в эксперименте потому, что ранее в схожих исследованиях она не применялась.

2. *Увеличение частоты возникновения ошибок* — например, если специалист, осуществляющий процедуру ослепления, совершит ошибку, то она будет обнаружена только по завершении эксперимента.

3. *Проблема авторства и распределения ответственности* — процедура ослепления может потребовать введения дополнительных сотрудников при проведении эксперимента. Требуется понимание распределения ответственности на каждом этапе исследования и степени вовлеченности в эксперимент.

4. *Личные убеждения* — мнение о том, что процедура ослепления не повысит надежность исследования. Отсутствие научного обоснования необходимости процедуры для конкретного типа исследования.

5. *Недостаток или полное отсутствие знаний* — игнорирование процедуры ослепления, связанное с непониманием ее роли.

6. *Практические ограничения* — невозможность использования процедуры ослепления из-за разного вмешательства в экспериментальные группы, например, моделирование патологии хирургическим методом и введение химического вещества в одном исследовании или проведение исследования на лабораторных животных одного вида, имеющих разный фенотип.

7. *Недостаток ресурсов* — исключение процедуры ослепления из-за невозможности введения в исследование дополнительного персонала.

8. *Особенности технологических процессов* — исключение процедуры ослепления из-за невозможности пересмотра технологических процессов, например, использование программ сбора данных эксперимента, не позволяющих выполнить ослепление.

9. *Обеспечение принципов 3Rs и благополучия лабораторных животных в исследовании* — ослепление может негативно влиять на благополучие лабораторных животных. Отсутствие информации о вмешательстве не позволяет проводить адекват-

ное ветеринарное обеспечение в исследовании.

В ходе опроса некоторые исследователи предполагали, что рандомизация является альтернативной ослепления и это достаточная мера для исключения систематических ошибок. По мнению авторов, для преодоления описанных барьеров необходимо систематическое дополнительное обучение сотрудников, включающее в себя теоретические и практические аспекты [3].

Немаловажным является и отсутствие внутренних документов (стандартные операционные процедуры (СОП), рабочие инструкции и т. д.), детально описывающих проведение данной процедуры.

### **Непреднамеренное раскрытие ослепления**

Ситуации, связанные с непреднамеренным раскрытием ослепления (маскировки) в ДКИ, способствуют подкреплению мнения об отсутствии необходимости использования данной процедуры. Следует отметить, что непреднамеренное раскрытие ослепления на отдельных этапах исследования может быть связано с особенностями внешнего вида или физико-химических свойств тестируемого объекта, например, запахом, цветом. Что касается твердых лекарственных форм, возможно изменение внешнего вида раствора или суспензии для введения, что связано с концентрацией вещества(в) в носителе. Такие изменения позволяют исследователю сделать субъективное суждение об уровне доз. В ряде случаев на фоне введения тестируемого объекта у лабораторных животных могут развиваться побочные эффекты, очевидные для конкретного лекарственного препарата (или класса лекарственных препаратов) [13]. Непреднамеренное раскрытие ослепления происходит при использовании разных фенотипов одного вида лабораторных животных при проведении исследований по изучению фармакологической активности противоопухолевых препаратов [3]. В вышеописанных случаях невозможно применить дополнительные меры ослепления. Тем не менее, эти обстоятельства не являются аргументом в пользу полного отказа от использования ослепления в ДКИ. При возникновении таких ситуаций достаточно отразить информацию в отчете, сообщив, какие этапы эксперимента и по какой причине не были ослеплены [13].

### **Процедура ослепления: ARRIVE 2.0**

Одним из руководств, описывающих необходимость использования ослепления, является ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments: исследования на животных: отчетность об экспериментах *in vivo*). Первоначально оно было разработано в 2010 году для повышения

качества итоговых отчетов и научных статей. Документ представляет собой контрольный список вопросов, ответы на которые необходимо включить в отчеты и/или публикации, описывающие эксперименты *in vivo*. Основной целью ARRIVE является возможность надлежащей оценки эксперимента и его методологических аспектов любым ученым,

что должно способствовать воспроизведению методов, результатов и заключений, реализации принципов 3Rs [14]. Накопленный опыт использования первой версии ARRIVE позволил пересмотреть руководящие принципы, и сегодня доступна обновленная расширенная версия ARRIVE 2.0 [15–17]. Основопологающей идеей этого руководства явля-

**Таблица 1. Ослепление на разных этапах доклинических исследований**

**Table 1. Blinding at different stages of non-clinical studies**

Этап	Ослепление (маскировка)	Влияние на систематическую ошибку	Пример ошибки при отсутствии ослепления
Рандомизация	Специалист, выполняющий рандомизацию/ стратификацию	Ослепление позволяет минимизировать или полностью исключить ошибку отбора лабораторных животных в группы.	Распределение в группу животных, которая будет получать наивысшую дозу тестируемого объекта, наиболее «крепких» животных.
Проведение исследования	Специалист, выполняющий введение тестируемых объектов, наблюдение за лабораторными животными, регистрирующий отдельные показатели	Ослепление позволяет гарантировать одинаковые условия проведения манипуляций и регистрацию показателей. Позволяет минимизировать или полностью исключить ошибки, связанные с проведением исследования.	Щадящее обращение с животными, получающими наивысшую дозу препарата. Различная техника захвата животного может приводить к разной степени выраженности стресса у мышей [20].
	Специалист по уходу за лабораторными животными	Ослепление позволяет гарантировать одинаковое обращение и уход за животными. Позволяет минимизировать или полностью исключить ошибки, связанные с проведением исследования.	Постоянное помещение клетки содержания группы, получающей наивысшую дозу лекарственного препарата, в более затемненную часть стеллажа для создания наиболее комфортных условий может приводить к изменению поведения животных, не связанного с действием тестируемого объекта.
Регистрация результатов	Специалист, выполняющий биохимический/ гематологический и гистологический анализ, проводящий анализ биометрических показателей и т. д.	Специалисты ослеплены относительно принадлежности животных к той или иной группе. Ослепление позволяет минимизировать или полностью исключить ошибку выявления исходов и представления результатов.	Субъективная переоценка эффекта вмешательства. Отсутствие ослепления специалиста приводит к увеличению степени различия между группами.
Статистическая обработка данных	Специалист, проводящий статистическую обработку данных	Ослепление позволяет минимизировать или полностью исключить полусубъективные решения в отношении использования тех или иных методов статистического анализа, унифицируется подход к оценке высказываемых значений.	Субъективная переоценка эффекта вмешательства.

ется повышение качества отчетности в отношении исследований *in vivo*. Результаты ретроспективного обсервационного когортного исследования Leung V. и соавторов, опубликованного в 2018 году, показали, что внедрение ARRIVE способствовало повышению качества научных статей. Тем не менее, ряд пунктов рекомендаций — размер выборки, рандомизация и ослепление — по-прежнему освещается не в полной мере [18].

Стоит отметить, использование принципов ARRIVE 2.0 на этапе формирования итогового отчета и/или рукописи может быть эффективным, только если уже на этапе подготовки исследования в испытательном центре были разработаны и внедрены стандартные методы для обеспечения каждого вопроса, СОП или рабочие инструкции. Таким образом, список контрольных вопросов ARRIVE 2.0 фактически может рассматриваться как список СОП, которые должны быть разработаны в организации, выполняющей научно-исследовательскую деятельность [19]. Пункт 5 рекомендаций ARRIVE 2.0 посвящен процедуре ослепления. Еще на этапе планирования исследования следует определить, какие специалисты и на каких этапах будут ослеплены, с целью минимизации эффектов субъективности при оценке результатов. ARRIVE 2.0 рекомендует использовать процедуру ослепления на 4 этапах — рандомизация, проведение исследования, оценка результатов и статистическая обработка данных (табл. 1). Такое ослепление можно считать полным, его целесообразно использовать при поисковых и трансляционных исследованиях на ранних этапах доклинической разработки лекарственного средства и в случаях, когда повторение эксперимента по каким-либо причинам затруднено (например, длительные исследования на нечеловекообразных приматах) [14]. Если невозможно провести полное ослепление, следует рассмотреть возможность ослепления отдельных этапов (частичное ослепление). В случае, если ослепление не было использовано ни на одном из этапов, следует указать причину, по которой это не было сделано. В качестве примера можно рассмотреть экспериментальную модель пилокарпиновой эпилепсии на мышах. Наличие спонтанных судорог у лабораторных животных позволит исследователю понять, какая группа получала пилокарпин, а какая — физиологический раствор натрия хлорида или иной носитель.

### Внедрение процедуры ослепления

На основании накопленного опыта и знаний о преимуществах и ограничениях использования процедуры ослепления (маскировки) в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» был разработан алгоритм ис-

пользования процедуры ослепления на разных этапах доклинического исследования *in vivo* (табл. 2). Принятие решения о том, какие этапы ДКИ должны быть ослеплены для повышения надежности проводимого исследования, основано на необходимости создания одинаковых условий содержания лабораторных животных, обеспечения одинаковых условий ухода за ними и ветеринарного сопровождения, а также единых подходов к проведению манипуляций и регистрации данных. Во внимание принимались требования национальных и международных нормативных и нормативно-правовых документов. Разработанный алгоритм применим для исследований, выполняемых для регистрационных целей, в которых заказчик (спонсор) передает испытательному центру всю необходимую информацию о тестируемых объектах.

По нашему мнению, для рутинных ДКИ (выполняемых в контрактной организации, когда сама организация не заинтересована в исходе исследования) достаточно проводить ослепление следующих этапов: рандомизации, введения тестируемых объектов и ухода за лабораторными животными, а также этапа регистрации результатов, в том случае, если она проводится лаборантом-исследователем. Описанное частичное ослепление (маскировка) представляется достаточным для предотвращения системных ошибок и получения надежных результатов, что обеспечивается высоким уровнем обучения специалистов и отсутствием конфликта интереса с заказчиком (спонсором). Кроме того, частичное ослепление с меньшей вероятностью может привести к ошибкам, чем полное ослепление.

### Заключение

На этапе планирования эксперимента исследователи часто ожидают определенного результата и тем самым могут непреднамеренно повлиять на эксперимент или интерпретировать полученные данные таким образом, чтобы поддержать предпочтительную гипотезу. Использование ослепления при проведении доклинических исследований *in vivo* является оправданным инструментом для повышения надежности полученных результатов. Принятие решение об использовании полного или частичного ослепления должно быть взвешенным, поскольку ошибки, совершенные на данном этапе, будут обнаружены только после завершения исследования. При планировании каждого эксперимента требуется определить, какие этапы должны быть ослеплены — рандомизация, введение тестируемых объектов и уход за животными, получение результатов, статистическая обработка данных или иные. При невозможности использования

Таблица 2. Алгоритм использования процедуры ослепления на разных этапах доклинического исследования *in vivo*, принятый в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»\*

Table 2. Algorithm of blinding at different stages of preclinical *in vivo* study, adopted in Research and manufacturing company «Home of Pharmacy» \*

Этап	Структурное подразделение/специалист	Процедура	Ослепление (маскировка)	Обоснование
Получение препарата	Провизорская служба/провизор	Присвоение шифра тестируемому объектам	Не ослеплены.	Позволяет ослепить отдельные этапы доклинического исследования и внешних специалистов при арбитражных исследованиях (гистологический анализ, проверка статистической обработки данных и т. д.).
Подготовка плана исследования	Научные сотрудники/руководитель исследования	Согласно ГОСТ 33044-2014 <sup>1</sup> , план исследования и заключительный отчет должны содержать исчерпывающую информацию о тестируемом объекте.	Не ослеплены.	Ослепление не требуется, поскольку руководитель исследования получает заработную плату от работодателя, не зависящую от научных результатов проведенного исследования, что обеспечивает отсутствие конфликта интересов.
Подготовка бирок и первичных карт	Научные сотрудники/руководитель исследования	Первичные карты и бирки не содержат информации о вмешательстве (указан только шифр групп). Присвоение номеров групп случайным образом.	Не ослеплены.	Ослепление персонала, осуществляющего манипуляции (лаборанты-исследователи), уход за животными (зоолаборанты) и ветеринарное сопровождение (ветеринарные врачи и фельдшеры). Присвоение номеров групп случайным образом позволяет исключить традиционное мнение: группа 1 — интактные животные; группа 2 — контроль и т. д.
Рандомизация/стратификация	Ветеринарная служба/лаборант-исследователь	Рандомизация/стратификация заданного числа животных на группы	Ослеплены всегда.	Сотрудник не имеет информации о вмешательстве для каждой группы.

<sup>1</sup> ГОСТ 33044-2014 межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики»

<p>Проведение манипуляций</p>	<p>Ветеринарная служба/лаборант-исследователь</p>	<p>Выполнение манипуляций в соответствии с планом-графиком, в котором нет информации о вмешательстве в каждой группе. Тестируемые объекты зашифрованы. Бирки клеток содержания и первичные карты не содержат информацию о тестируемых объектах, отсутствие доступа к плану исследования.</p>	<p>Ослеплены всегда, исключение: экспериментальные патологии, моделируемые хирургическим путем или когда руководитель исследования самостоятельно проводит хирургическое вмешательство.</p>	<p>Позволяет исключить личное отношение к лабораторным животным в зависимости от вмешательства. Обеспечивает одинаковые условия ухода во всех группах (например, более частая смена подстилки или дополнительное поение и кормление животных, подвергшихся более сильному вмешательству).</p>
<p>Обеспечение ухода за животными</p>	<p>Ветеринарная служба/зоолаборанты</p>	<p>Бирки клеток содержания не содержат информацию о тестируемых объектах, отсутствие доступа к плану исследования.</p>	<p>Ослеплены всегда.</p>	<p>Позволяет исключить личное отношение к лабораторным животным в зависимости от вмешательства. Обеспечивает одинаковые условия ухода во всех группах (например, более частая смена подстилки или дополнительное поение и кормление животных, подвергшихся более сильному вмешательству).</p>
<p>Ветеринарное сопровождение</p>	<p>Ветеринарная служба/ветеринарный врач или ветеринарный фельдшер</p>	<p>Бирки клеток содержания не содержат информацию о тестируемых объектах, отсутствие доступа к плану исследования.</p>	<p>Ослеплены всегда, намеренное раскрытие ослепления проводится в случае необходимости оказания животному ветеринарной помощи.</p>	<p>При резком ухудшении состояния животного, не связанном с действием тестируемого объекта (по мнению руководителя исследования), ветеринарный врач получает информацию о тестируемом объекте для дальнейшего принятия решения о стратегии лечения и/или дальнейшей судьбе животного. Повторное ослепление не требуется.</p>
<p>Биохимическое и гематологическое исследование</p>	<p>Отдел биохимии и гистологии/специалисты клинико-лабораторной диагностики</p>	<p>Получает доступ к плану исследования, участвует в обсуждении дизайна исследования.</p>	<p>Не ослеплены.</p>	<p>Ослепление может способствовать появлению ошибок при интерпретации данных (например, отнесение дозы как NOAEL или LOAEL при изучении умеренно токсичных препаратов).</p>
<p>Гистологическое исследование</p>	<p>Отдел гистологии и патоморфологии/патоморфолог</p>	<p>Получает доступ к плану исследования, участвует в обсуждении дизайна исследования.</p>	<p>Не ослеплены.</p>	<p>Ослепление может способствовать появлению ошибок при интерпретации данных (например, отнесение дозы как NOAEL или LOAEL при изучении умеренно токсичных препаратов).</p>

Биометрические и иные исследования	Лаборант-исследователь	Тестируемые объекты зашифрованы. Бирки клеток содержания и первичные карты не содержат информацию о тестируемых объектах, отсутствие доступа к плану исследования.	Ослеплены всегда, исключение, если манипуляции проводит руководитель исследования.	Обеспечивает одинаковые условия проведения манипуляций во всех группах и фиксирование наблюдений.
Статистическая обработка данных	Научные сотрудники/руководитель исследования	Подготовка плана исследования. Присвоение номеров групп случайным образом.	Не ослеплены.	Ослепление не требуется, поскольку руководитель исследования получает заработную плату от работодателя, не зависящую от научных результатов проведенного исследования, и не имеет предпочтительной гипотезы.
Подготовка итогового отчета	Научные сотрудники/руководитель исследования	Подготовка плана исследования. Присвоение номеров групп случайным образом. Статистическая обработка данных.	Не ослеплены.	Каждый отчет содержит информацию о раскрытии конфликта интересов. Руководитель исследования делает письменное заявление об отсутствии финансовых, личных и иных конфликтов с заказчиком.

Примечание: \* — представленный подход разработан с учетом обязательного проведения рандомизации/стратификации, проведение исследования в соответствии с принципами GLP (Good laboratory practice, надлежащая лабораторная практика).

Note: \* — the approach was developed taking into account the mandatory randomization / stratification and research in accordance with the principles of GLP (Good laboratory practice).

данной процедуры для отдельных этапов в плане исследования (протоколе), а также в итоговом отчете должно быть представлено исчерпывающее обоснование. Непреднамеренное раскрытие ослепления также должно быть описано в итоговом отчете. С целью внедрения процедуры ослепления в каждом испытательном центре должны разрабатываться внутренние документы — стандартные операционные процедуры или инструкции, описывающие порядок ослепления, раскрытия ослепления, с учетом уровня профессиональной подготовки сотрудников, технологических процессов организации и типов проводимых исследований.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. / Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

### Список литературы / References

1. Aleksandrov IV, Egorova EI, Vasina EYu, et al. Animal experiments in the era of translational medicine. What would they be? *Translational Medicine*. 2017; 4(2): 52–70. In Russian [Александров И.В., Егорова Е.И., Васина Е.Ю. и др. Экспериментальные исследования на животных в эпоху трансляционной медицины. Какими им быть? *Трансляционная медицина*. 2017; 4(2): 52–70]. DOI:2311-4495-2017-4-2-52-70.
2. Shmonin AA, Maltseva MN, Mel'nikova EV, Vlasov TD. Preclinical studies of drugs on animal stroke models. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2017;117(12–2):45–52. In Russian [Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В. и др. Доклинические исследования лекарственных средств на биологических моделях инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117(12–2): 45–52]. DOI: 10.17116/jnevro201711712245-52.
3. Karp NA, Pearl EJ, Stringer EJ, et al. A qualitative study of the barriers to using blinding in in vivo experiments and suggestions for improvement. *PLoS Biol*. 2022; 20(11): e3001873. DOI: 10.1371/journal.pbio.3001873.
4. Tuytens FAM., de Graaf S, Heerkens JLT. Observer bias in animal behaviour research: can we believe what we score, if we score what we believe?. *Animal Behaviour*. 2014; 90: 273–280. DOI: 10.1016/j.anbehav.2014.02.007.
5. Cordaro L, Ison JR. Psychology of the scientist: X. Observer bias in classical conditioning of the planarian. *Psychological Reports*. 1963; 13(3): 787–789. DOI: 10.2466/pr0.1963.13.3.787.
6. van Wilgenburg E, Elgar MA. Confirmation Bias in Studies of Nestmate Recognition: A Cautionary Note for Research into the Behaviour of Animals. *PLoS ONE*. 2013; 8(1): e53548. DOI:10.1371/journal.pone.0053548.
7. Vesterinen HM, Sena ES, French-Constant C, et al. Improving the translational hit of experimental treatments in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010; 16(9): 1044–1055. DOI: 10.1177/1352458510379612.
8. Macleod MR, van der Worp HB, Sena ES, et al. Evidence for the efficacy of NXY-059 in experimental focal cerebral ischaemia is confounded by study quality. *Stroke*. 2008; 39(10): 2824–2829. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.515957.
9. Reichlin TS, Vogt L, Wurbel H. The Researchers' View of Scientific Rigor-Survey on the Conduct and Reporting of In Vivo Research. *PLoS ONE*. 2016; 11(12): e0165999]. DOI: 10.1371/journal.pone.0165999.
10. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One*; 2009; 30 4(11): e7824. DOI: 10.1371/journal.pone.0007824.
11. Macleod MR, Lawson McLean A, Kyriakopoulou A, et al. Risk of bias in reports of in vivo research: a focus for improvement. *PLoS Biol*. 2015; 13(10): e1002273. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002273.
12. Menke J, Roelandse M, Ozyurt B, et al. The Rigor and Transparency Index Quality Metric for Assessing Biological and Medical Science Methods. *iScience*. 2020; 23(11): 101698. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101698.
13. Bernalov A, Wicke K, Castagné V. Blinding and Randomization. *Good Research Practice in Non-Clinical Pharmacology and Biomedicine. Handbook of Experimental Pharmacology*. 2019; 257. Springer, Cham. DOI:10.1007/164\_2019\_279.
14. du Sert NP, Ahluwalia A, Alam S, et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol*. 2020; 18(7): e3000411. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000411.
15. Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, et al. When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials — a practical guide with flowcharts. *BMC Med Res Methodol*. 2017; 17(1): 162. DOI: 10.1186/s12874-017-0442-1.
16. Holman C, Piper SK, Grittner U, et al. Where have all the rodents gone? The effects of attrition in experimental research on cancer and stroke. *PLoS Biol*. 2016; 14(1): e1002331. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002331.
17. Genter-Schroeder ON, Branine ME, Hansen SL. Effects of increasing supplemental dietary Zn concentration on growth performance and carcass characteristics in finishing steers fed ractopamine hydrochloride. *J Anim Sci*. 2018; 96(5): 1903–1913. DOI: 10.1093/jas/sky094.
18. Leung V, Rousseau-Blass F, Beauchamp G, et al. ARRIVE has not ARRIVED: Support for the ARRIVE (Animal Research: Reporting of in vivo Experiments) guidelines does not improve the reporting quality of papers in animal welfare, analgesia or anesthesia. *PLoS ONE*. 2018; 13(5): e0197882. DOI: 10.1371/journal.pone.0197882.

19. Болсуновская Ю.Р., Енгальчева Г.Н., Ивкин Д.Ю. и др. Дизайн фармакологического эксперимента. Внедрение принципов ARRIVE в работу исследовательских центров. Консультант GLP-Planet. 2022. Мнение фармацевтической отрасли: монография / Под ред. В. Г. Макарова и В. Н. Шестакова. Санкт-Петербург: НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 2022. 248 с. с илл. DOI: 10.57034/978-5-6048955-0-4-s3.

20. Hurst JL, West RS. Taming anxiety in laboratory mice. *Nat Methods*. 2010; 7(10): 825–826. DOI: 10.1038/nmeth.1500.

**Информация об авторах:**

Ковалева Мария Александровна, к.б.н., руководитель научно-методической группы, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;

Макарова Марина Николаевна, д.м.н., директор, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;

Макаров Валерий Геннадьевич, д.м.н., профессор, научный руководитель, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ».

**Authors information:**

Mariya A. Kovaleva, Candidate of Biological Sciences, Head of the scientific and methodological group, Research and manufacturing company HOME OF PHARMACY;

Marina N. Makarova, doctor of Medical Sciences, Director, Research and manufacturing company HOME OF PHARMACY;

Valery G. Makarov, doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Supervisor, Research and manufacturing company HOME OF PHARMACY.