

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.02

For correspondence:

Building H 831, Room C0558 Sanofi-
Aventis-Deutschland GmbH –
Industriepark Höchst D-65926
Frankfurt am Main, Germany
E-пошта: andriy.cherkas@sanofi.com

Received: Mar, 3, 2021

Accepted: Mar, 16, 2021

Published online: Jun, 29, 2021



© Andriy Cherkas, 2021

ORCID IDs

Andriy Cherkas
<https://orcid.org/0000-0002-6652-6983>

Disclosures. Author state that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

Ethical approval: Not required for this review.

Research involving human subjects in Ukraine: how to leverage arising opportunities?

Andriy Cherkas

*Team Early Projects Type 1 Diabetes, Therapeutic Area
Diabetes and Cardiovascular Medicine,
Research & Development, Sanofi-Aventis-Deutschland GmbH.,
Frankfurt-am-Main, Germany*

The review of the applications for grants of the National Research Foundation of Ukraine revealed evidence that many applicants-clinicians are not aware of the principles of Good Clinical Practice (GCP) that are implemented in different forms in the vast majority of research involving human subjects across the globe. In the essay, based on the experience of researching at Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Ukraine), Loma Linda University (USA), Friedrich Schiller University Jena (Germany), as well as industry (Sanofi-Aventis-Deutschland GmbH., Frankfurt am Main, Germany), the author shares his thoughts about the gaps in education, training, regulations and administrative flaws that prevent more rapid progress in clinical research in Ukraine. Despite the complexity of the problem, implementation of

relatively simple steps at institutional and/or national levels, as suggested, can boost the efficiency of research, increase the quality of applications and move clinical research in Ukraine to a qualitatively different level.

Keywords: good clinical practice, clinical research, human subjects, application for funding, National Research Foundation of Ukraine.

Background and a Problem. Despite its massive COVID-19-related turbulence, the year 2020 brought a great institutional breakthrough to Ukrainian scientists, namely the long-awaited and urgently needed launch of the National Research Foundation (NRF, <https://nrfu.org.ua/en/>). Its model, despite numerous drawbacks and unexpected technical issues, fundamentally changed the «rules of the game» within the scientific ecosystem, when substantial public financial resources are supposed to be distributed fairly among the most successful applicants based on transparent evaluations of invited experts-reviewers. An extensive flow of applications by far exceeded expectations of the organizers; therefore, many experts were asked to review multiple submissions and, in my case, the number of reviewed applications climbed above ten with the majority of them proposing studies involving hu-

man subjects, either healthy volunteers or patients.

To my great surprise, only a small fraction of proposals reviewed by me ever mentioned fundamental parts of any research involving humans as specific hypothesis testing, reasonable explanation of study design. In addition, study design overview, inclusion/exclusion criteria, the protocol of the study, approval of Ethical Committee, informed consent, randomization of subjects in case of interventions where applicable or are intended for application for respective approval once the project is funded. Some proposals suggested studying some basic parameters in a large cohort of patients and then analyze collected data in the hope to find some evidence that may be of interest. This uncovered a fundamental problem with research that involves humans in Ukraine — many researchers while

Наукові дослідження з участю людей в Україні: як скористатися новими можливостями?

Андрій Черкас

Відділ ранніх проєктів цукровий діабет 1-го типу, терапевтична галузь «Діабет та серцево-судинна медицина», Санофі-Авентіс-Дойчланд, Франкфурт-на-Майні, Німеччина

Рецензування заявок на гранти Національного фонду досліджень України виявило те, що багато заявників-клініцистів не знають про принципи Належної клінічної практики (НКП), які застосовуються у переважній більшості випадків у світовій практиці клінічних досліджень. У цьому есе, з огляду на досвід проведення наукової роботи у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (Україна), Університеті Лома Лінди (США), Університеті Фрідріха Шіллера у Єні (Німеччина) та у фармацевтичній компанії «Санофі» (Санофі-Авентіс-Дойчланд, Франкфурт-на-Майні, Німеччина), автор ділиться своїми міркуваннями щодо наявних прогалин в освіті, професійній підготовці, регуляторних актах та правилах, а також адміністративних недопрацюваннях, які не дозволяють динамічно розвиватися клінічній науці в Україні. Незважаючи на складність проблеми, впровадження відносно простих заходів на рівні навчальних закладів та наукових установ та / або на національному рівні змогло б значно наростити ефективність наукової роботи, підвищити якість заявок на гранти й піднести загалом клінічну науку в Україні на якісно інший рівень.

Ключові слова: належна клінічна практика, клінічні дослідження, дослідження на людях, заявки на фінансування, Національний фонд досліджень України.

Вступ та опис проблеми. Незважаючи на безпрецедентний та бурхливий з огляду на пандемію COVID-19 2020 рік приніс для науковців України значний інституційний прорив — запуск довгоочікуваного та надзвичайно потрібного Національного фонду досліджень України (НФДУ, <https://nrfu.org.ua>). Його модель, попри численні недоліки та неочікувані технічні негаразди, фундаментально змінила «правила гри» в науковій екосистемі, й доволі значні фінансові ресурси мали б стати доступними для розподілу серед найуспішніших дослідників, яких мала виявити прозора система експертного оцінювання. Лавина заявок значно перевищила очікування організаторів, тому зросло навантаження на рецензентів, декому з них пропонували багато заявок для оцінювання. У моєму випадку таких робіт було надіслано понад десять, більшість з яких пе-

редбачали проведення досліджень на здорових волонтерах або пацієнтах.

На моє велике здивування, лише незначна частина робіт, які довелося мені рецензувати, містили в собі ключові елементи такої заявки, зокрема намір протестувати чітко сформульовану гіпотезу, належне пояснення дизайну дослідження, згадки про протокол дослідження, інформовану згоду та його затвердження з боку етичної комісії чи принаймні намір отримати її дозвіл, інформовану згоду, рандомізацію учасників досліджень, де це потрібно і багато інших. Зрозуміло, що якщо затвердження етичною комісією не є необхідною умовою для грантової заявки *per se*, однак тоді потрібно передбачити час на затвердження, а офіційні процедури у більшості випадків тривають до

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.02

Для листування:

Building H 831, Room C0558 Sanofi -
Aventis-Deutschland GmbH -
Industriepark Höchst D-65926
Frankfurt am Main, Germany
E-пошта: andriy.cherkas@sanofi.com

Стаття надійшла: 3.03.2021

Прийнята до друку: 16.03.2021

Опублікована онлайн: 29.06.2021



© Андрій Черкас, 2021

ORCID ID

Andriy Cherkas

<https://orcid.org/0000-0002-6652-6983>

Конфлікт інтересів: Автор декларує, що немає конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

Дозвіл біоетики. Для цього огляду не потрібний.

applying for funding of their proposed clinical research are not aware not only of international standards of good practice (e.g. Good Clinical Practice, known as GCP, Good Laboratory Practice — GLP, etc.) that are generally required or at least expected to be applied in good standard research, that is intended to be published in international journals [1, 2], but probably more importantly, they are not familiar with existing legislation. This, in turn, may have dramatic consequences as anything that is unauthorized or violating regulatory requirements puts patients at risk, while investigators may be subsequently prosecuted by law enforcement authorities. It is important to note, that these applicants are likely to be among the most advanced researchers since strict eligibility criteria were applied; an English version of the application along with a Ukrainian one was required to enable the review of applications by foreign experts. One can argue that among those investigators who did not apply for NRF funding and conduct or plan to perform clinical research, the problems may be at least as severe.

This situation uncovers evidence of gaps in training and education of principal investigators (PIs) at medical and other departments where studies involving humans are performed. It is easy to extrapolate these findings to associate investigators and junior staff, postgraduate students, particularly those who decide to work at the university departments and clinics that conduct research involving humans routinely. A large number of Master and/or Candidate/Doctoral theses involve human subjects, which further increases the scale of the problem. It is probably not fair to generalize the situation to either a majority or all clinical researchers, but in any case, the incidence of sub-standard practices is overwhelming.

This stands in striking contrast with so-called «industry-sponsored studies» that are widely performed in Ukraine and are usually of high standards and adhere to the state-of-the-art methodology, safety and apply monitoring to ensure robust data acquisition and quality control. In fact, legislation here is not to be blamed for problems with clinical research described above, as a large number of clinical trial centers, as well as Clinical Research Organizations (CROs), function effectively in

Ukraine and are subjects of frequent routine controls and audits from local and foreign regulatory bodies. So, there is evidence of a clear disconnection in terms of compliance with existing requirements between commercially performed clinical studies and so-called investigator-initiated studies or own studies, where the PI is responsible for all processes. The latter, in turn, are audited in most cases by local committees at the institutional level that may not pay enough attention and fail to enforce compliance. These factors maintain «a grey zone», a specific ecosystem of research activity that is usually of low scientific quality/data integrity, does not meet international standards, and, therefore, in most cases, is not publishable in quality peer-reviewed journals. The papers finally end up in either predatory international or local journals that publish all sorts of scientific papers predominantly in the local language(s), reviewed by local experts. Ironically, many of these experts and researchers are successful PIs at clinical centers in industry-sponsored studies and get published as a part of a large group of investigators in top clinical journals. But at the same time, they cultivate poor quality low-budget research activity that is continuously produced at a large scale. This ecosystem is at large supported by requirements to publish a certain number of papers with no or weak indications of the required quality of the journal in order to be eligible to defend a thesis or to be promoted. Quietly, this quasi-scientific milieu not only survived but thrived for decades and new modern style journals were established to respond to increasing demand that, however, in many cases did not lead to improvement of the quality of clinical research.

An example of the low quality of many NRF applications clearly shows that not only very limited funding is responsible for a rather poor condition of research involving human subjects in Ukraine. Are there reasons to believe that existing practices that are far from GCP standards will improve with sufficient funding? Rather not, at least as long as the standards remain to be set at a low level. What is the solution to these chronic problems? What can be done right away, immediately? What needs some preliminary work and careful preparation? Here are some thoughts and ideas that may or should be discussed in this regard.

трьох місяців, а у випадку, коли є зауваження — значно довше.

Окремі заявки пропонували, наприклад, досліджувати велику когорту пацієнтів, визначаючи чималу кількість лабораторних та інструментальних параметрів і проаналізувати їх, сподіваючись простежити цікаві особливості. Це виявило існування фундаментальних проблем у дослідженнях на людях, які проводяться в Україні, а саме незнання серед дослідників, які подають заявки на фінансування НФДУ, не тільки міжнародних стандартів Належної клінічної практики (НКП), Належної лабораторної практики (НЛП), які вони б мали знати, але й юридичних основ проведення досліджень з участю людей [1, 2]. Це, принаймні теоретично, може мати драматичні наслідки, адже проведення досліджень на людях без належних дозволів чи порушуючи відповідне законодавство має бути розглянуте з боку відповідних установ. Принагідно треба зазначити, що, оскільки були встановлені досить жорсткі вимоги до учасників конкурсу, зокрема щодо публікацій у рейтингових журналах, заявку потрібно було надати українською та англійською мовами для того, щоб залучати до рецензування міжнародних експертів. Тому можна очікувати, що з більшою ймовірністю надіслали заявки прогресивніші та активніші із сучасних дослідників. Тому серед тих, хто не подавав заявки, ситуація може бути ще гіршою.

Це наводить на думку, що існують значні прогалини в підготовці дослідників у клінічній науці, зокрема керівників досліджень, а також колег, які здійснюють наукові дослідження, виконуючи магістерські роботи, кандидатські та докторські дисертації. Це стосується не тільки медиків, а також біологів, психологів, фахівців з фізичної культури та інших галузей, в яких досліджуються люди, що лише розширює масштаби проблеми. Мабуть, несправедливо було б узагальнити ці спостереження на всю клінічну науку в Україні, адже багато науковців, хотілося б сподіватися, все ж мають достатню кваліфікацію і користуються стандартами НКП на щодень. Тим не менше, важко не погодитися, що проблема з недотриманням прийнятих стандартів у науковій роботі є надзвичайно поширеною в Україні.

Однак це різко контрастує із міжнародними мультицентровими клінічними дослідження-

ми, які спонсорують фармацевтичні компанії, в тому числі і в Україні, і які проводяться здебільшого на належному науковому та організаційному рівнях. У таких дослідженнях максимально дотримуються безпеки пацієнтів, а використання моніторингу гарантує належну якість отриманої інформації та контроль за дотриманням усіх процедур та вимог, передбачених у протоколі дослідження. Це свідчить про те, що із вітчизняним законодавством все гаразд, і більшість норм, що регулюють проведення клінічних досліджень, мало чим відрізняються від аналогічних у ЄС та багатьох інших країнах. В Україні успішно функціонують численні клінічні центри для проведення таких досліджень і Клінічні наукові організації (CRO), які виконують клінічні дослідження на замовлення, якість роботи яких відповідає усім стандартам і контролюється відповідними аудитами. Отже, виникає ситуація, коли використовуються різні підходи щодо виконання вимог законодавства та міжнародних стандартів у комерційних клінічних дослідженнях та наукових роботах, які ініціюють та проводять самі науковці. Виконання останніх, мають перевіряти наукові установи, які, вочевидь, не завжди роблять це достатньо уважно і тому дозволяють відхилитися від стандартів. У цьому середовищі виникає і підтримується така собі «сіра зона», специфічна екосистема наукової діяльності низької якості, яка не відповідає міжнародним стандартам і, відповідно, результати такої роботи не є публікабельними у високоякісних журналах. Статті опиняються або у хижачьких журналах*, які публікують неякісні матеріали за гроші, або ж у місцевих «фахових журналах», які публікують статі переважно українською чи російською мовами, а рецензують їх місцеві експерти. Іронічно, багато з цих експертів та дослідників беруть участь у міжнародних клінічних дослідженнях, які виконуються на замовлення і керують такими центрами, отримують пристойні винагороди за свою роботу і навіть періодично опиняються серед великого колективу авторів у статтях, що виходять у світових провідних журналах. Водночас вони культивують низькоякісну низькобюджетну

* Хижачькі видавництва (журнали) використовують бізнес-модель, яка передбачає публікацію наукових робіт за гроші, без надання належних редакційних послуг, рецензування, що є необхідним для того, щоб публікація вважалася легітимною науковою працею. Джерело: https://en.wikipedia.org/wiki/Predatory_publishing

First, key stakeholders that include researchers, institutions and funding bodies should recognize the problem and reach an obvious consensus that bad quality, low-standard unpublished in peer-reviewed high standard journals research is not only a waste of time, financial and human resources, promoting questionable practices but also leads to generation and publishing of unreliable, often false and misleading results. It would not be fair to claim that the data published in international journals is always reproducible, but at least clear and strict principles of peer review, data analysis and integrity are applied which limits the likelihood of misconduct. Poor quality research practices must be considered unacceptable and should be evaluated based on their merits independent of the study sponsors and/or investigators. There is no way to accept any forms of compromise, transition or selective application of the standard of «good practices». As the resources are very limited, such waste is simply unacceptable and widens the development gap between the leading countries and those trying to catch up.

Second, harmonization with international standards and best practices [3, 4]. GCP, as a standard for clinical research, was implemented as the consensus of major stakeholders, including health authorities, to ensure studied subjects' safety, protection of their human rights, the accuracy of recorded information and, therefore, the robustness of the scientific evidence that is generated in the study [3, 4]. It also requires proper record keeping, the use of appropriate methods and equipment, establishes standards of staff training, analysis of results, reporting and also regulates other important related procedures. GCP standards quickly spread to all research that includes human subjects and became a cornerstone of modern research. Large funders, like the National Institute of Health, the European Union (EU) require adherence to GCP standards. Moreover, in the EU, the main principles of these standards are introduced into respective legislation.

It must be acknowledged that there is also a certain amount of criticism in the literature related to GCP standards [5], and they are not always in line with scientific advancements [6] and may require revisions. It would be reasonably expected that in the future, there will

be updates and upgrades that will have to lead to eventual modifications in local documents both at national and institutional levels. Therefore, institutions must introduce and enforce adherence to GCP standards in all human studies planned and conducted. In addition, all the relevant personnel must be appropriately trained, and it would not be a bad idea to have a GCP course for all undergraduate medical students. Here is also a good commercial opportunity for medical schools as appropriate training or courses may be interesting for healthcare practitioners that are involved in international industry-sponsored clinical trials, and the completion of this kind of trainings is required by GCP standards.

Third, fundamental structural changes require the respective qualification of researchers, reviewers, committee members. Professionals in every related role must be provided with respective information, short courses and advice on planned activities. Proceedings of Shevchenko Scientific Society: Medical sciences (MSPSSS) can serve as an online platform with lectures of key opinion leaders on the topic as well as a series of advanced methodology articles available in English and Ukrainian. It makes perfect sense to have an inter-institutional platform so all interested universities and research institutes in Ukraine may use it for educational and staff training purposes. Most likely, there is no need to have a separate set of materials, guidelines or standard operational procedures (SOPs) in each institution and having a centralized universal system at the national level may be of great sense, as it will ensure the quality and relevance of the resource and will spare institutions from doing the same work again and again. A set of training requirements for PIs and investigators starting or planning research involving human subjects can be easily developed and subsequently enforced at both national and institutional levels. Draft templates for all required documents could be developed to make it easier for beginners to navigate through this quite complex paperwork. In addition, a pool of experienced experts, possibly based on the MSPSSS Editorial Board team, should be formed to let PIs and researchers ask questions, seek advice or get some qualified recommendations on planned research or grant applications. As experts review research

наукову активність у значних масштабах. Ця екосистема переважно тримається на вимогах публікувати певну кількість статей у фахових виданнях для захисту кандидатських чи докторських дисертацій, а також отримання наукових звань. Тим часом це середовище не тільки вижило впродовж десятиліть, воно й зараз процвітає, засновуються нові журнали для задоволення зростаючого попиту. Приклади заявок на гранти НФДУ чітко вказують, що не тільки мізерне фінансування науки в Україні є відповідальним за поганий стан справ у дослідженнях на людях. Виникає риторичне запитання, чи є підстави вважати, що практики, поширені в багатьох наукових закладах, є далекими від стандартів НКП зміняться, якщо покращити фінансування? Мало ймовірно, принаймні доти, доки стандарти будуть залишатися такими низькими. Що ж тоді робити? Які вирішення цих хронічних проблем? Що можна зробити негайно? Що вимагає ретельної підготовки? Ось деякі міркування на цю тему, які можуть або мають бути детально обговорені.

Перш за все, усі ключові стейкхолдери (зацікавлені сторони), які включають науковців, їхні інституції та установи, які фінансують наукові дослідження мають визнати існування проблеми і досягнути очевидного і безумовного консенсусу, що низькоякісна, низького стандарту наука, яку неможливо опублікувати у журналах високого рівня, є не лише марним витрачанням часу, фінансових та людських ресурсів, сприяння сумнівним практикам, але й створює умови для публікування ненадійних, часто неправдивих та результатів, які вводять інших науковців в оману. Такі практики є шкідливими і деструктивними. Варто окремо зазначити, що було б також несправедливим вважати, що усі публікації у міжнародних журналах із високими рейтингами позбавлені помилок і результати є відтворюваними. Однак принциповою відмінністю є те, що існують прозорі механізми контролю за якістю робіт і можливості виправити чи навіть відкликати публікацію, якщо будуть виявлені порушення чи помилки, які впливають на наукові результати та висновки. Неналежні практики у виконанні досліджень і публікуванні результатів мають бути визнані неприйнятними і названі «поганою наукою». Рукописи та заявки на проекти мають оцінювати на підставі їхньої наукової якості, незалежно

від обставин і осіб, які стоять за цими роботами. Не має бути жодних компромісів, перехідного періоду чи вибіркового застосування принципів НКП та інших належних практик. Оскільки, ресурси є дуже обмеженими їхнє марнування є просто неприпустимим і лише збільшує прірву в розвитку клінічної науки між Україною та провідними країнами.

Друге, впровадження міжнародних загальноновизнаних стандартів, що забезпечить гармонізацію та сумісність із найкращими практиками проведення досліджень. Оскільки наукові стандарти та методи з часом проходять подальший розвиток і вдосконалення, нові знання та практики постійно впроваджуються в рекомендації, консенсуси та законодавство. Міжнародна рада з гармонізації (International Council on Harmonization, ICH) технічних вимог до реєстрації фармацевтичних засобів для використання в лікуванні людей розробила рекомендації та стандарти НКП (англ. GCP) [3, 4]. Стандарти НКП були впровадженні як консенсус стейкхолдерів, включно із американським регулятором Food and Drug Administration (FDA), європейською агенцією з ліків (European Medicines Agency, EMA, до 2004 року EMEA) та їхнім японським аналогом, з першочерговою метою уніфікації вимог до реєстрації ліків. Однак загальні стандарти прописані у НКП є універсальними і стосуються дотримання правил безпеки учасників досліджень, гарантування прав людини, а також встановлюють вимоги щодо чіткого документування досліджень, звідси надійність наукової інформації, яка генерується у дослідженнях. Тому починаючи від 2015 року до ICH долучаються багато країн, й ініціатива значно розширила географію свого застосування, ставши своєрідними глобальними вимогами. Стандарти НКП вимагають ретельного ведення документації, використання відповідних методів та обладнання, встановлює стандарти кваліфікації дослідників та необхідність певних видів тренінгів, використання адекватних статистичних методів, належного оприлюднення результатів досліджень та публікування у наукових журналах. Стандарти НКП, враховуючи їхню універсальність та фундаментальність, швидко перетворились на «золотий стандарт» клінічної науки. Великі грантодавці, такі як Національний інститут здоров'я США (National Institute of Health, NIH), Європейський Союз

papers for the journal on a voluntary basis, they may occasionally review grant applications too, keeping the information confidential and respecting the researcher's intellectual property rights. Experts will pay attention to the scientific rationale, adequacy of the methodology to research questions and will provide high-level feedback and recommendations to authors. This may be a temporary solution, as with the growth of expertise and experience, PIs may not need this kind of support anymore. The other solution may be a similar kind of review by qualified experts as a part of the Ethics Committee approval process with a similar approach as described above. This approach seems to be reasonable as well since a poor and flawed research proposal is inherently unethical; thus, there are many reasons to incorporate this as a part of the Ethics Committee's responsibilities.

Fourth, a clear and simple algorithm of paperwork, as well as a list of needed approvals, must be developed and applied. SOPs, as is clear from the title, are descriptions of acts and procedures, a standardized way of doing specific work that requires the accomplishment of certain operational steps to achieve a goal of sufficient quality and following internal and external rules, standards and regulations. Formalizing the process and at the same time making it simple and self-explanatory will make it easy to comply with the requirements as well as simplify control, review and audit. It will strengthen the understanding of rules and regulations and will make cases of severe violations and deviations much less likely.

To ensure transparency, investigators must be required to register their studies that involve human subjects on the portals like <https://clinicaltrials.gov/> in the USA or <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. The creation of a national registry of clinical trials may be also considered by the Ministry of Health of Ukraine.

Fifth, under conditions of very limited resources, prioritization of research projects is essential. Both for institutions and researchers, as well as for all scientific community, one single state-of-the-art research paper in a high-quality respected international journal is of much more value and merit than a hundred low-quality papers in journals often referred

to within the research community as «predatory or trash-bin». Therefore, it makes sense to identify leading PIs within the institutions and assemble a multidisciplinary team that will involve many young investigators to do a larger more complex exploratory or interventional study where everyone will have his/her role according to respective expertise. A virtual example of such a study could be examining patients with a complex disease or condition with the involvement of multiple systems in its pathogenesis, e.g. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) in war veterans, that beyond obvious neurological and psychiatric aspects, has clear derangements of metabolism regulation, immune dysfunction, autonomic nervous system dysregulations and may potentially have other consequences, like stress gastric/duodenal ulcers, appetite distortions, etc. the potential exploratory or interventional study, in this case, may unite in one team dozens of interested investigators and if performed under a single protocol, a relatively large-scale study will enable a series of quality publications focused on specific parts of the global problem. Similar approaches could be applied to many other diseases, for example, COVID-19 infection. In contrast to 5–10 low-quality PhD projects with more than 20 trash-bin publications, a few good publications in journals ranked in Q1–Q2 with 10–15 coauthors will promote individual metrics of all coauthors, provide a good foundation for applications for further funding, build transverse cooperation in-house and/or with external partners, cement interdisciplinary team. More sophisticated and complex grant applications will have better chances to be funded while publishing results in quality journals in the first or second quarter, according to Scopus or Web of Science rankings (often referred to as Q1–Q2) will strengthen the reputation of individual researchers and institutions. Quality research and high standards as well as participation in international projects and consortia will further build the reputation of the institution and a country that makes it easier to integrate into international networks, apply for European and global funding.

Sixth, the rearrangement of available resources/equipment with the creation or strengthening of intra- or inter-institutional core facilities and encouraging partnerships with national, international colleagues and industry. All the

(ЄС) вимагають дотримання відповідності НКП у дослідженнях, які вони фінансують. До того ж головні принципи НКЛ впроваджені у законодавство ЄС (директива Єврокомісії 2001/20/ЄС). Потрібно визнати, що не бракує також критики сучасної редакції НКЛ, щоправда, переважно вони стосуються загострення вимог та внесення поправок, які враховують новітні досягнення клінічної медицини [5, 6]. Можна очікувати, що в майбутньому стандарти піддаватимуться доопрацюванню та вдосконаленню, що будуть призводити до оновлення вимог на національному та інституційному рівнях. Тому критично важливим для інституцій є, якщо вони цього ще не зробили, впроваджувати ці вимоги у практику та встановити реальний контроль за їхнім виконанням. Для цього потрібно провести відповідні навчання для усіх дослідників та експертів. Непоганою ідеєю було б впровадити окремий курс з НКП для студентів вищих медичних закладів. Це може бути також непоганою комерційною можливістю для медуніверситетів, оскільки у таких курсах були б зацікавлені практичні лікарі, які беруть чи планують брати участь у комерційних клінічних дослідженнях, де такі тренінги передбачені у вимогах НКЛ.

Третє, такі фундаментальні структурні зміни вимагають відповідної кваліфікації науковців, рецензентів, членів комітетів (наприклад етичного). Тоді як опанувати основи НКП для виконавців дослідження загалом не важко, значно складнішим є кваліфіковано розробити дизайн дослідження, сформулювати гіпотезу, скласти правильно протокол дослідження, опрацювати план статистичного аналізу тощо. Тому фахівці відповідно до їхньої ролі мають бути забезпечені необхідною інформацією, можливо навчальними курсами чи консультаціями експертів. Журнал «Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки (ПНТШМН)» міг би стати своєрідною онлайн платформою із, наприклад, лекціями чи публікаціями провідних експертів англійською та українською мовами. Також, вважаю, є сенс мати міжінституційну освітню платформу, яку усі зацікавлені університети та наукові заклади могли б заповнювати й оновлювати, а також використовувати для освіти своїх працівників. Адже, мабуть, не потрібно кожному закладу мати свій окремий набір документів, стандартних опера-

ційних процедур (СОП), якщо буде відповідний централізований ресурс чи система на національному рівні, яка була б якісна і вчасно публікувала оновлення. Це запобігло б непотрібному дублюванню документів та роботи у кожному науковому закладі. З часом сформувався б стандартний набір матеріалів для забезпечення кваліфікації провідних дослідників, молодших співробітників, які планують заявки на фінансування чи розпочинають свої дослідження, що дозволило б вимагати та контролювати дотримання стандартів НКП. Для полегшення роботи наукових працівників, особливо початківців, корисно розробити стандартизовані форми заявок на фінансування та інших документів. На додаток, певний пул зацікавлених експертів, можливо сформований на основі редакційної колегії ПНТШМН на добровільних засадах міг би відповідати на запитання науковців, консультувати їх щодо методології майбутніх досліджень чи щодо подачі заявок на фінансування. Експерти могли б оцінювати наукове обґрунтування проєктів, адекватність планованих методів дослідження, їхню відповідність меті, а також давали б високого рівня відгуки та рекомендації авторам. Зрозуміло, що при цьому потрібно дотримуватися усіх етичних принципів, поважати права інтелектуальної власності і трактувати усю інформацію як конфіденційну. Зважаючи на те, що багато експертів на добровільних засадах здійснюють рецензування рукописів для багатьох журналів, додаткова епізодична робота для них не мала б бути надто обтяжливою. З часом ця ініціатива поступово втрачала б своє значення із підвищенням кваліфікації дослідників. Подібним чином можна організувати роботу етичної комісії, яка б також могла б давати наукову оцінку проєктам чи дослідженням подібним чином із залученням експертів, за необхідності зовнішніх. Це також має сенс, оскільки за своєю природою нерациональні дослідження є неетичними, тому є багато причин покласти на етичні комісії додаткові обов'язки щодо експертизи наукової цінності та дотримання принципів НКП.

Четверте, мають бути розроблені та використовуватися прості й чіткі алгоритми документообігу, вимоги до оформлення та наявності тих чи інших документів. Розробка СОП, як видно з назви може бути корисною, оскільки вони встановлюють стандартизований спосіб

equipment that is purchased must be effectively used, and its sharing with colleagues should be highly encouraged. Centralized core facilities may make much more effective use of high-cost devices, animal facilities, as well as other valuables such as freezers for sample storage and other more or less sophisticated equipment. Sample sharing with external partners could enable cost-effective outsourcing of some operations and studies without the need to invest in expensive equipment or materials as well as training of personnel. There are a couple of successful examples of sample-sharing with subsequent publishing of the results in international peer-reviewed journals of Q1–Q2 in our previous research with very limited funding [7–9]. Often, the international partnership is the fastest and the most cost-effective way of getting research done and published, as partners may be more experienced in a scientific paper with subsequent submission, may know relevant journals and their specific requirements better. Bi- and multilateral projects often promote academic mobility and support short- and long-term scientific missions. Here is an example of a successful short-term scientific mission and the publication resulting from it [10]. Therefore, the establishment of strong international connections and partnerships is very important.

Seventh, discontinuation of institutional support to journals that are not or do not intend to be indexed in near future in PubMed, Scopus, Web of Science and other international databases. All the journals supported by institutions must meet standards, otherwise, they are not needed. It is waste of time, resources and human capital to keep publishing materials that are below standards, and this cultivates and encourages sub-standard practices. At the same time, this does not mean that all the papers published in these journals are bad or that all papers published in indexed in PubMed and/or Scopus are good. The main difference is in the exposure of published materials to international readers and effective mechanisms of quality control. Journals, in order to get indexed in international scientific databases, must apply the standards and if registered journals will execute bad practices, they will be discontinued from being listed in Scopus, for example. It is worth mentioning that to be competitive even at the national level (e.g.,

for some of the NRF of Ukraine grants), investigators are required to have more than five publications in Q1–Q2 journals within the last five years. Therefore, there is a very weak case for publishing results of the research in journals that are even not indexed in Scopus. It simply does not make much sense.

Eights, the application of modern statistical approaches and study designs. It is essential to be able to plan the study properly, to define a clear scientific hypothesis that is intended to be tested, to determine the statistical power needed to answer specific scientific questions, design the studies accordingly and execute the statistical analysis. Since most top journals currently apply for additional statistical reviews, it is almost impossible to publish papers there without comprehensive statistical analysis. In this regard, there are two main options for institutions: a) to organize a unit with professional statisticians within institutions that will review study proposals, help investigators select proper methods and will perform respective analysis once data is generated; or b) to establish permanent collaboration with external partners that will be able to help ensure that the standards are met. This can be, for example, a specialized department/unit of statistics at the Faculty of Mathematics at the university with trained researchers familiar with biomedical statistics which can provide services to multiple external partners in exchange for having joint publications or getting paid for their work.

Ninth, focus on modern study designs and the use of simple and robust outcomes in clinical studies. Despite the common belief that quality research is not possible without generous funding, it is very often not the case. It can be easily imagined that suboptimal design, wrong approach and poor execution of research may screw up even the best-funded project as in practice, this happens quite often. At the same time, the majority of state-of-the-art clinical trials have relatively simple hypotheses behind them and usually rely on outcomes that do not require sophisticated methods to be documented. In many cases, routine or relatively simple and inexpensive laboratory tests or instruments provide sufficient evidence that can be subsequently analyzed, interpreted

виконання певної роботи і передбачають виконання окреслених операційних кроків для забезпечення отримання результату належної якості та у відповідності до внутрішніх і зовнішніх правил, стандартів та законодавства. Формалізація цього процесу з одночасним спрощенням і зрозумілістю забезпечить простоту виконання, підвищить дотримання вимог та спростить контроль, перевірки, рецензування та аудит. Зміцнення довіри до правил та вимог, підвищення ступеня їхнього розуміння значно зменшить ймовірність грубих порушень та відхилень від стандартів. Для забезпечення прозорості, дослідники мають бути зобов'язаними реєструвати усі дослідження на людях на загальнодоступних порталах типу <https://clinicaltrials.gov/>, що є обов'язковим у США чи <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> у ЄС. Міністерство охорони здоров'я України може також створити відповідний національний інтернет-ресурс, якщо буде така потреба.

П'яте, в умовах дуже обмежених ресурсів визначення пріоритетних наукових проєктів з-поміж загальної маси є ключовим. Для науковців, їхніх наукових інституцій, однаково як і для суспільства, одна високоякісна наукова публікація в поважному міжнародному науковому журналі має набагато більшу цінність і є більшою заслугою, аніж сто низькоякісних статей у хижачьких або журналах-смітниках. Тому необхідно ідентифікувати лідерів серед провідних науковців у закладах і на їхній основі сформувати мультидисциплінарні команди, до яких залучити молодих науковців і проводити більші за обсягом, складніші пошукові чи інтервенційні дослідження, у яких кожен дослідник буде мати свою роль відповідно до кваліфікації та галузі експертизи. Віртуальним прикладом такого дослідження може стати дослідження пацієнтів із складним захворюванням чи станом, який характеризується залученням у патогенез різних органів та систем, наприклад, посттравматичний стресовий розлад (ПТРС) у ветеранів бойових дій АТО. Поряд з очевидними неврологічними та психіатричними аспектами цього захворювання мають місце також метаболічні, імунні порушення, дисфункція автономної нервової системи та потенційно можуть бути інші наслідки, як-от стресові виразки гастродуоденальної зони тощо. Потенційне пошукове дослідження у цьому випадку може об'єднати десятки зацікавлених дослідників і проведене під одним

протоколом дослідження із відносно великою вибіркою пацієнтів дозволить опублікувати цілу серію якісних статей, кожна з яких буде стосуватися специфічних частин загального дослідження. Подібні підходи можуть бути використані під час багатьох інших досліджень. Не останню роль відіграє також наявність достатньої кількості пацієнтів із відповідними характеристиками для вирішення окреслених наукових питань. На відміну від 5–10 низькоякісних кандидатських дисертацій із понад 20-ма смітниковими публікаціями кілька добрих статей у рейтингових журналах з Q1–Q2 із 10–15-ма співавторами сприятимуть підвищенню індивідуальних наукометричних рейтингів учасників, вибудують міцний фундамент для наступних заявок на фінансування, посилять співпрацю між кафедрами чи відділами установи чи із зовнішніми партнерами і сприятимуть поглибленню зав'язків між індивідуальними дослідниками у межах міждисциплінарної команди. Складніші та більш витончені заявки на фінансування мають вищі шанси на успіх у конкурсах, а отримані результати на публікацію у журналах з Q1–Q2 у Scopus чи Web of Science. Це підвищить репутацію як індивідуальних науковців так і інституції загалом. Високоякісні дослідження, дотримання високих стандартів у роботі, а також участь у міжнародних проєктах та консорціумах й надалі сприятиме зростанню репутації закладу та країни, що, своєю чергою, спростуватиме інтеграцію у міжнародні дослідницькі мережі, дозволить подавати спільні заявки на фінансування у Європі та світі.

Шосте, необхідно раціоналізувати використання наявних ресурсів та обладнання із створенням чи розширенням ролі наявних централізованих лабораторних та діагностичних підрозділів, сприяти співпраці із зовнішніми партнерами як всередині країни так і за кордоном, а також із бізнесом. Усе обладнання, яке вже було закуплене чи планується його придбання у майбутньому, має мати чіткий план використання впродовж його життєвого циклу. Зокрема, хто, коли, як часто, на яких умовах ним користуватиметься для проведення запланованих досліджень. Має бути налагоджений механізм, як наявні прилади, наприклад на кафедрах (у відділах), можуть використовувати суміжні підрозділи, як та на яких умовах отримати допомогу (послуги) чи доступ до спеціалізо-

and published. There are many ways to overcome funding limitations and execute quality research at low costs, some of them were discussed above (sixth bullet-point).

Finally, tenth, creating an atmosphere of positive and constructive dialogue and nurturing new leaders. Acknowledgement of the problem is the first step to its solution. Stakeholders at the institutional level (university) must review the research that has been performed in the last years, analyze outcomes, sources of funding and efficacy of resources allocation. Every institution has its strengths and weaknesses and its own talents, therefore, there is no universal way to «fix all problems». Identification of areas of greatest potential and leaders capable of boosting performance can help establish a system of «good practices» that will be a vehicle pushing qualitative changes within the institution as a whole. It is essential to create a positive and constructive atmosphere, promote discussion on how to improve existing practices, introduce innovative approaches and progress in an extremely competitive and dynamic world.

Conclusions and a summary. The topic of this essay is extremely complex, and it is just impossible to address all the issues and suggest respective solutions. This work is rather an attempt to trigger discussion among major

stakeholders, to point to a top of the iceberg of problems with clinical research in Ukrainian medical institutions. Since these thoughts do not concern the whole spectrum of cases, many good and successful examples of practices that do not deserve to be labeled as «poor practices» also exist. Thus, many may disagree with some of the theses and issues that are raised here. But few will object that many problems indeed exist and relatively simple administrative steps, as well as deeper analysis and prioritization, can provide significant positive effect and move clinical research in Ukraine to a qualitatively different level. The current dynamic and open world offers enormous perspectives to those capable of learning, who are curious and flexible to adapt to constantly changing environments and take their chances.

P.S. Since the topic of this essay is controversial to a certain degree, I invite experts to express their (possibly alternative) thoughts to continue the discussion. It would be of great interest if PIs could share their experiences and views on how to promote quality and increase standards in clinical research. It would be also helpful if there are more manuscripts submitted about the principle of evidence-based medicine, novel designs of clinical studies, modern approaches to statistical analysis and other related topics.

ваного обладнання (наприклад для зберігання зразків) чи за необхідності лабораторних приміщень централізованих підрозділів для виконання пріоритетних наукових проєктів. Такі підходи можуть забезпечити значно ефективніше використання наявних матеріальних та людських ресурсів, а належні практики (НКП, НЛП) підвищать професійну культуру та якість роботи установи.

Окремої уваги заслуговує підхід, за якого науковці беруть участь у спільних проєктах із внутрішніми чи зовнішніми партнерами і діляться з ними науковими зразками для виконання специфічних досліджень, які всередині організації провести неможливо, дуже складно чи дорого. Це дозволяє значно ефективніше з огляду на використання коштів провести т. зв. аутсорсинг процедур та досліджень без необхідності інвестувати значні кошти в дороге обладнання чи матеріали, а також не вимагає спеціального навчання персоналу. Є кілька прикладів наших успішних спільних проєктів, де зразки аналізували закордонні колеги і вдалося отримати результати, які в підсумку були опубліковані у міжнародних журналах з Q1–Q2 у Scopus незважаючи на дуже обмежений бюджет [7–9]. Додатковими перевагами співпраці із закордонними колегами є те, що, крім здешевлення роботи, процес отримання результатів, їхнього аналізу та в кінцевому результаті публікування значно пришвидшується, оскільки партнери часто є більш досвідченими у написанні рукописів, добре орієнтуються у потенційних журналах для публікації статей і їхніх специфічних вимогах. Сам процес публікації статті часом може тривати до двох років, з огляду на потенційні відхилення одними журналами, вимогами переробити рукопис тощо, тоді допомога досвідчених партнерів може мати вирішальний позитивний вплив на кінцевий результат. Бі- та мультilaterальні проєкти сприяють академічній мобільності. Виникають можливості обмінів коротко- та довготерміновими візитами із закордонними партнерами, що фінансуються із бюджету проєктів, дозволяє виконати фрагмент роботи за кордоном. Такий успішний приклад можна навести також із нашого досвіду, що дозволило опублікувати статтю у доброму журналі [10]. Таким чином, встановлення сильних партнерських зв'язків з іноземними інституціями є важливим та корисним.

Сьоме, інституції мають припинити підтримку журналів, які не є, або не планують індексуватися у міжнародних базах PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science та інших. Усі журнали, які підтримуються науковими інституціями мають відповідати міжнародним стандартам, інакше вони не потрібні. Це є марнуванням часу, ресурсів та людського капіталу продовжувати публікувати матеріали, що не відповідають стандартам. Це культивує та заохочує субстандартні практики, що є неприпустимим. Однак, варто особливо наголосити — це не означає, що усі статті, опубліковані в цих журналах, є низькоякісними і шкідливими, так само як те, що усі статті, опубліковані у журналах, які є у PubMed/MEDLINE та Scopus, є доброї якості. Головна різниця у цих випадках полягає у тому, що індексовані статті доступні читачам у всьому світі та існує контроль якості. Зокрема журнали мають застосовувати високі стандарти щодо якості публікацій, рецензування рукописів, виходити з певною періодичністю, і якщо вони будуть помічені в недотриманні цих вимог, то такі журнали можуть бути виключені із відповідних баз. Варто зазначити, щоб мати право брати участь у конкурсах НФДУ для провідних та молодих вчених, керівникові необхідно мати не менше п'яти статей у Q1–Q2 за попередні п'ять років. Тому є дуже мало поважних причин для публікування результатів досліджень у журналах, які не індексуються у Scopus, це просто немає сенсу у більшості випадків.

Восьме, застосування сучасних статистичних методів та підходів до дизайну досліджень. Надзвичайно важливим є добре спланувати дослідження, чітко визначити наукові гіпотези, як мають бути перевірені, вирахувати потрібні розміри вибірки, необхідної для дослідження, підібрати оптимальний дизайн та провести статистичний аналіз. Оскільки більшість топ-журналів виконують окреме рецензування результатів, залучаючи спеціалістів зі статистики, практично неможливо опублікувати статтю у цих журналах без високого рівня статистичного аналізу. Для цього у закладів є два варіанти: а) впровадити у себе окремий підрозділ із професійними експертами зі статистики, які б проводили експертизу проєктів, які подаються на фінансування, допомагали дослідникам обрати потрібні методи статистичного опрацювання

та безпосередньо проводити статистичний аналіз після того, як результати отримано. Або ж варіант б) налагодити постійне співробітництво із зовнішніми партнерами, які здатні виконувати замовлення чи допомагати вирішувати питання у цій галузі таким чином, що статистичні методи, використані у дослідженнях будуть відповідати стандартам. Це може бути, наприклад відділ / кафедра математичного профілю іншого закладу, які погодяться на надання таких послуг з перспективою спільної публікації чи за певну оплату.

Дев'яте, зосередження на сучасному дизайні досліджень, використанні простих і одночасно надійних головних параметрів. Незважаючи на поширену думку, що високоякісне дослідження є неможливим без щедрого фінансування, дуже часто це твердження є хибним. Легко собі уявити, що недосконалий дизайн, помилковий підхід та погане виконання можуть зіпсувати навіть найкраще фінансований проєкт, а таке також трапляється на практиці досить часто. Переважна більшість найсучасніших клінічних досліджень мають відносно просту гіпотезу і дуже часто покладаються на показники, які не вимагають складних методів для їх отримання чи документування. У багатьох випадках рутинні або відносно прості лабораторні тести чи інструментальні дослідження забезпечують достатні докази для того, щоб їх проаналізувати, інтерпретувати та опублікувати. Існує багато способів, як обійти обмеження у фінансуванні та виконати доброї якості роботу за низьких витрат, окремі з яких були обговорені вище (шостий пункт).

Нарешті десяте, створення атмосфери позитивного та конструктивного діалогу та плекання нових лідерів. Визнання існування проблеми є першим кроком до її вирішення. Стейкхолдери на інституційному рівні мають проаналізувати усю наукову роботу за попередній визначений проміжок часу, оцінити її результати, джерела та обсяги фінансування, а також ефективність витрати коштів. Цілком очевидно, що кожен заклад має свої сильні сторони, а також слабкі ланки, тому не існує єдиного універсального способу вирішення

усіх проблем одразу. Ідентифікація напрямків із максимальним потенціалом, а головне лідерів, здатних підвищити ефективність наукової роботи допоможе сформувати систему «належних практик», що рухатиме якісні зміни в цілому закладі. Надзвичайно важливо створити позитивну та конструктивну атмосферу, сприяти дискусії щодо шляхів подальшого вдосконалення існуючих практик, впровадження інноваційних підходів і того, як надалі прогресувати у конкурентному та динамічному світі.

Висновки та короткий підсумок. Тема цієї публікації є надзвичайно складною, тому неможливо згадати усі важливі проблеми, пов'язані із клінічною наукою, та запропонувати їхнє вирішення в одній публікації. Ця стаття є радше спробою ініціювати дискусію серед зацікавлених сторін, вказати на верхівку айсберга проблем з дослідженнями на людях в Україні. Ці критичні думки стосуються також не усіх без виключення науковців, адже є багато успішних прикладів, які не заслуговують на позначення їхньої роботи як «неналежна практика». Тому багато хто може не погоджуватися з окремими наведеними тут тезами, але мало хто буде заперечувати, що з науковими дослідженнями на людях в Україні не все гаразд і відносно прості адміністративні кроки, так само як поглиблений аналіз та пріоритезація окремих напрямків можуть мати значний позитивний ефект та підняти клінічну науку в Україні на якісно новий рівень. Сучасний динамічний та відкритий світ пропонує неймовірні перспективи для тих, хто здатний вчитися, є допитливим та гнучким для адаптації у змінному середовищі, щоб скористатися нагодами.

P.S. Оскільки тема цього есе є до певної міри контрверсійною і відображає думки та погляди автора особисто, запрошую експертів до висловлення власних (можливо альтернативних) думок для продовження дискусії. Було б цікаво, коли б дослідники ділилися власним досвідом та поглядами на те, як підвищувати якість та стандарти у клінічній науці. Було б також корисно, якби було більше публікацій у журналі про принципи доказової медицини, новітні підходи до дизайну досліджень, статистичного аналізу та на інші пов'язані теми.

References

1. Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J.* 2008;4(1):e5.
2. Guideline IHTJJP. Guideline for good clinical practice. 2001;47(3):199-203.
3. Otte A, Maier-Lenz H, Dierckx RA. Good clinical practice: historical background and key aspects. *Nucl Med Commun.* 2005;26(7):563-74.
4. Dixon JRJQA. The international conference on harmonization good clinical practice guideline. 1999;6(2):65-74.
5. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet.* 2005;366(9480):172-4.
6. Mentz RJ, Hernandez AF, Berdan LG, Rorick T, O'Brien EC, Ibarra JC, et al. Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds. *Circulation.* 2016;133(9):872-80.
7. Cherkas A, Eckl P, Gueraud F, Abrahamovych O, Serhiyenko V, Yatskevych O, et al. Helicobacter pylori in sedentary men is linked to higher heart rate, sympathetic activity, and insulin resistance but not inflammation or oxidative stress. *Croat Med J.* 2016;57(2):141-9.
8. Cherkas A, Golota S, Gueraud F, Abrahamovych O, Pichler C, Nersesyan A, et al. A Helicobacter pylori-associated insulin resistance in asymptomatic sedentary young men does not correlate with inflammatory markers and urine levels of 8-iso-PGF2-alpha or 1,4-dihydroxynonane mercapturic acid. *Arch Physiol Biochem.* 2018;124(3):275-85.
9. Cherkas A, Zarkovic K, Cipak Gasparovic A, Jaganjac M, Milkovic L, Abrahamovych O, et al. Amaranth oil reduces accumulation of 4-hydroxynonenal-histidine adducts in gastric mucosa and improves heart rate variability in duodenal peptic ulcer patients undergoing Helicobacter pylori eradication. *Free Radic Res.* 2018;52(2):135-49.
10. Holota S, Komykhov S, Sysak S, et al. Synthesis, Characterization and In Vitro Evaluation of Novel 5-Ene-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5H)-ones as Possible Anticancer Agents. *Molecules.* 2021; 26(4):1162. <https://doi.org/10.3390/molecules26041162>.