

ЛАБОРАТОРНА Й ВИРОБНИЧА БІОБЕЗПЕКА ПРИ РОБОТІ З БІОБ'ЄКТАМИ: РЕГУЛЯТОРНІ ТА ОРГАНІЗАЦІЙНО-ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ

А.Д. Хабленко, О.Б. Бесараб, В.В. Мотроненко*

КПІ ім. Ігоря Сікорського, Київ, Україна

*Corresponding author: motronenkovalya@gmail.com

Received 19 March 2021; Accepted 25 May 2021

Використання патогенних та умовно-патогенних біологічних агентів у науково-дослідних роботах і виробничих процесах має супроводжуватися управлінням ризиками в контексті біобезпеки та біозахисту. Ці питання по-різному регулюються залежно від галузевої спрямованості, що включає й організаційно-технічне забезпечення. Проблема створення безпечних умов праці при роботі з біологічними загрозами різного рівня небезпеки є одним із актуальних завдань сьогодення. Наша стаття є аналітичним оглядом сучасних підходів до управління біобезпекою в лабораторіях та на виробництві при роботі з небезпечними біологічними об'єктами, забрудненнями, включаючи питання управління безпекою праці та організаційно-технічне забезпечення біозахисту. Було проаналізовано сучасний стан проблеми щодо виконання та забезпечення належних умов праці на виробництвах біотехнологічного або суміжного профілю, а також у лабораторіях і науково-дослідних центрах, які працюють із використанням біологічних об'єктів різного класу небезпеки. Для досягнення біобезпеки керуються основним принципом – обмеження або запобігання поширенню потенційно небезпечних або шкідливих біологічних агентів. У статті наведено класифікацію небезпечних біологічних агентів, описано сучасні вимоги, що стосуються забезпечення біобезпеки для працівників підприємств біотехнологічного та біофармацевтичного профілю, в лабораторіях і науково-дослідних центрах при роботі з біологічним матеріалом. Забезпечення відповідного рівня біобезпеки в Україні регламентується низкою нормативних документів, що стосуються всіх сфер і напрямів діяльності, пов'язаної з роботою з біологічними об'єктами різного рівня небезпеки. Дотримання суворих вимог нормативних документів на всіх рівнях організації роботи лабораторій, науково-дослідних установ і виробництв, що працюють із біоб'єктами, дасть змогу організувати безпечну роботу працівників.

Ключові слова: біобезпека; охорона праці; біологічний об'єкт; біологічний агент; рівень біобезпеки; управління ризиками.

Вступ

Досягнення та результати досліджень у сфері біотехнології мають застосування у багатьох галузях, таких як мікробіологія, фармація, медицина, харчова промисловість, сільське господарство, нанотехнології тощо. Однак дослідження патогенних та умовно-патогенних біологічних агентів (БА), таких як віруси, гриби, бактеріальні мікроорганізми або генетично модифіковані організми (ГМО), викликають сумніви з точки зору безпеки, оскільки існує біологічний ризик – не тільки для навколишнього середовища, але й для персоналу, що працює на виробництвах або в лабораторіях поряд із потенційно небезпечними біологічними об'єктами (БО) [1].

На біотехнологічному виробництві або при роботах у відповідних лабораторіях завжди є низка потенційно небезпечних для навколишнього середовища та здоров'я людини факторів. Якщо окреслити в цілому, то це фізичні,

хімічні або біологічні фактори. До фізичних факторів можна віднести: ультрафіолетове випромінювання, що застосовується для деконтамінації приміщень, обладнання тощо; хімічні речовини – озон, сполуки 5- або 7-валентного хрому тощо; ДНК або РНК матеріал, а також вірусний і мікробіологічний матеріал, онкоклітини та інші БО [1–3]. У нашому дослідженні ми розглянемо методи і засоби лабораторної та виробничої біобезпеки при роботі з останньою групою – біологічним матеріалом. Існує низка ризиків, що пов'язані з дією мікроорганізмів на організм людини: інфекція, алергічні або токсичні реакції тощо [2]. Робота в лабораторіях клітинної інженерії та дослідження у вірусологічних лабораторіях також вважаються небезпечними для співробітників таких спеціалізованих установ [3].

У всьому світі сьогодні здійснюється правове регулювання безпечного використання біотехнологій та охорони праці від небезпечних біологічних факторів впливу на підприємствах і

в лабораторіях. До таких регуляторних документів належать Конвенція Міжнародної організації праці та певні рекомендації щодо охорони здоров'я працівників [4, 5]. Проблема зменшення або усунення ризиків, що виникають під час біотехнологічного процесу або лабораторних досліджень, залишається актуальною, оскільки йде поряд із розвитком і впровадженням технологій. Її вирішення можливе завдяки впровадженню систем захисту персоналу при проектуванні та дотриманню правил охорони праці безпосередньо при роботі.

Характеристика небезпечних біологічних об'єктів

До БА, що становлять біологічну загрозу, відносяться бактерії, віруси, грибки, паразити та пов'язані з ними токсини [5]. Перелічені БО можуть викликати різні реакції, які можна розділити на п'ять категорій: 1) зараження збудником; 2) алергічна реакція на життєздатні або нежиттєздатні мікроорганізми; 3) алергічна реакція на продукт; 4) реакція на ендотоксин; 5) токсичні реакції. На сучасних біотехнологічних і біофармацевтичних виробництвах, у лабораторіях при виробництвах або науково-дослідних центрах існує потенційний ризик для здоров'я робітників, які безпосередньо залучені в процес, та іншого персоналу. Відомі випадки професійної респіраторної алергії на виробництвах біотехнологічного профілю в таких країнах, як Великобританія, США, Італія тощо [2]. Однак не тільки працівники спеціалізованих виробництв можуть піддаватися ризику для здоров'я. Працівники медичної сфери та ветеринарії, діагностичних лабораторій, біобанків, сільськогосподарської сфери, очисних споруд також можуть стикатися із небезпечними БО [5]. Особливо піддаються ризику зараження інфекційними хворобами медичні працівники, які мають широкий спектр видів діяльності у лікарнях. Так, лабораторні працівники мають ризик при роботі з біологічними матеріалами, у той час як лікарі та медсестри — під час хірургічних або інших інвазивних процедур [6].

Основними небезпечними характеристиками БА є: 1) його здатність інфікувати та викликати захворювання (в людини або тварини); 2) вірулентність, що характеризується тяжкістю захворювання; 3) недоступність профілактичних засобів та ефективних засобів для лікування хвороби, що викликана БА. На сьогодні Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ)

рекомендована класифікація БА на чотири групи ризику, яка використовується в лабораторіях. У керівництві NIH (National Institutes of Health (Національні інститути охорони здоров'я)) встановлена збіжна класифікація та наявний поділ етіологічних агентів для людини; тут також представлено чотири групи ризику [7].

До першої групи ризику відносяться БА, не пов'язані із захворюваннями у здорових дорослих людей [8]; при цьому спостерігається відсутній або низький індивідуальний і суспільний ризик (мікроорганізм навряд чи може спричинити захворювання людей або тварин) [4]. До таких мікроорганізмів можна віднести аспорогенні *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *E. coli* K-12 [9].

Агенти, пов'язані із захворюванням людини, які рідко бувають серйозними і для яких часто доступні профілактичні або лікувальні заходи [8], відносяться до другої групи біологічного ризику. В основній своїй більшості це патогени, які можуть спричинити захворювання людей або тварин, але навряд чи можуть становити серйозну небезпеку для працівників лабораторій, суспільства та навколишнього середовища. Лабораторне зараження може спричинити серйозну інфекцію, але доступні ефективні лікувальні та профілактичні заходи, і ризик поширення інфекції обмежений (помірний індивідуальний ризик; низький ризик для суспільства) [4]. Прикладами таких організмів можуть бути *Aeromonas hydrophila*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Penicillium marneffeii*, *Blastomyces dermatitidis* тощо [10].

Патогени, які зазвичай викликають серйозні захворювання людей або тварин, але зазвичай не поширюються від однієї зараженої особи до іншої, відносяться до третьої групи біологічної загрози. Для цієї групи доступні ефективні лікувальні та профілактичні заходи; хоч вони й несуть високий індивідуальний ризик, проте мають низький ризик для суспільства [4]. Це агенти, пов'язані із серйозними або летальними захворюваннями людини, для яких можуть бути доступні профілактичні або терапевтичні втручання [8], такі як *Brucella* spp., *Francisella tularensis*, *Rickettsia* spp., *Coccidioides immitis*, *Histoplasma* spp., *Togaviruses* [9].

Найбільш небезпечний високий індивідуальний і суспільний ризик несуть мікроорганізми четвертої групи біологічної загрози [4]. Це такі БА, що можуть спричинити серйозні або летальні захворювання людини, для яких профілактичні й терапевтичні втручання зазвичай не доступні [8]. Такі патогени зазвичай спри-

чиняють серйозні захворювання людей і тварин та можуть легко передаватися від однієї особи до іншої, прямо чи опосередковано. Ефективне лікування та профілактичні заходи зазвичай недоступні [4]. Прикладами таких патогенів можуть бути *Lassa virus*, *Ebola virus*, *Marburg virus*, *Herpes virus simiae*, *Kayasanur Forest disease*, *Central European encephalitis* [9].

ГМО значно розширюють можливості традиційної селекції, завдяки чому сьогодні є можливість отримувати організми та їх продукти, що активно використовуються у біотехнології. Однак неконтрольоване створення та використання ГМО пов'язане з певними проблемами біобезпеки й екологічного стану [10, 11]. Окрім ГМО, існують інші джерела біологічної небезпеки для населення та навколишнього середовища: віруси, пріони, збудники паразитарних захворювань, природні патогенні мікроорганізми й ті, що набули патогенності в результаті мутагенезу; окремо потрібно враховувати продукти життєдіяльності певних мікроорганізмів (ферменти, токсини тощо). Крім ГМО, сьогодні створені певні окремі генетичні конструкції, такі як вектори, онкогени тощо. Важливою проблемою є наявність суперрезистентних бактерій, таких як метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*, цефалоспорин-резистентний *Neisseria gonorrhoeae* [11, 12]. На підприємствах біотехнологічного профілю було зафіксовано випадки лабораторного інфікування. Слід зауважити, що у більшості процесів використовуються непатогенні організми, однак види *Aspergillus* і *Pseudomonas* можуть викликати інфекції дихальних шляхів у людей із ослабленим імунітетом.

Отже, враховуючи інформацію щодо потенційної небезпеки, слід забезпечувати працівникам безпечні умови праці, дотримуючись системи стандартів безпеки праці, виконання рекомендацій, що розроблені на основі експлуатації виробництв біотехнологічного профілю. Біологічні ризики на робочому місці можливо попередити інформуванням працівників, проведенням інструктажів і дотриманням загальної та особистої гігієни [13]. На підприємствах і в лабораторіях мають бути забезпечені умови праці, що класифікуються за гігієнічними критеріями, які відповідають чинному законодавству [5, 14]. Умови праці можуть бути розділені на 4 класи: 1-й клас – оптимальні умови праці; 2-й клас – допустимі умови праці; 3-й клас – шкідливі умови праці; 4-й клас – небезпечні умови праці. Клас умов праці оці-

нюється за максимальними разовими концентраціями шкідливих речовин. Для забезпечення безпечних умов праці важливого значення набувають правильна організація технологічного режиму та суворе дотримання системи стандартів безпеки праці [5, 14].

Організаційно-технічні заходи та засоби управління ризиками при роботі з біологічними об'єктами

Основним принципом і метою біобезпеки є обмеження або запобігання поширенню потенційно небезпечних або шкідливих БА. Термін “обмеження” використовується для опису методів, засобів та обладнання для управління інфекційними матеріалами в лабораторному середовищі. Мета обмеження або запобігання поширенню – зменшення або виключення дії потенційно небезпечних агентів на працівників і навколишнє середовище [7, 15].

Для забезпечення біобезпеки виробничих або лабораторних приміщень застосовують первинне і вторинне обмеження поширення БА. Первинне обмеження – це захист персоналу, який забезпечується використанням мікробіологічних методів і спеціалізованого обладнання, які гарантують безпечну працю. Вторинне – захист навколишнього середовища від можливого впливу біологічного матеріалу, забезпечується конструкцією лабораторії та робочими операціями [15, 16].

Первинні засоби забезпечення безпеки включають бокси біологічної безпеки (БББ, biological safety cabinets), закриті контейнери та інші засоби інженерного контролю, призначені для усунення або мінімізації дії небезпечних біологічних матеріалів. Іншим прикладом первинного засобу є закритий контейнер або безпечний стакан центрифуги. Щоб звести до мінімуму небезпеку аерозолів при роботі з інфекційними агентами, необхідно комбінувати засоби захисту (наприклад, БББ і закритий контейнер). Захисне оснащення також може включати засоби індивідуального захисту (ЗІЗ), такі як: рукавиці, халати, бахіли, респіратори, маски для обличчя, захисні окуляри тощо. ЗІЗ часто використовуються разом із БББ та іншими приладами. У випадках, коли використання БББ є неможливим або непрактичним, ЗІЗ можуть стати основним бар'єром між персоналом та інфекційними матеріалами.

БББ – основний засіб, який використовується для обмеження поширення інфекційних

аерозолів або крапель, що утворюються під час багатьох мікробіологічних процедур. Існують три типи БББ (I, II, III клас), що використовуються в мікробіологічних лабораторіях.

Бокси I класу – модифікація витяжної шафи, що може використовуватися для захисту при роботі з мікроорганізмами груп ризику 1–3. Повітряний потік спрямовано всередину, через робочу поверхню, камеру, що містить скловолоконні фільтри, та через витяжний вентилятор. У цьому БББ немає рециркуляції повітря [17]. На сьогодні використовуються фільтри HEPA. БББ класу I здатен забезпечувати захист персоналу й навколишнього середовища та може використовуватись для роботи з радіонуклідами і леткими хімічними сполуками [4].

БББ класу II – це модифікація боксів класу I, у якому використовується чистий вертикальний потік із додатковим повітрям для попередження витоку аерозолів. Бокс класу II сконструйовано для захисту не тільки персоналу, але й матеріалів, що містяться на робочій поверхні. БББ класу II розділяють на типи A1, A2, B1 та B2. Повітря, яке виводиться з БББ класу II A1, можна рециркулювати в приміщення, що зменшує витрати на опалення або охолодження приміщення; тип A2 забезпечує відвід повітря в атмосферу; B1 і B2 – модифікації A1. Кожен тип відрізняється за швидкістю подачі повітря, кількості повітря, системою впуску, методом регулювання тиску. Загалом бокси класу II використовуються для роботи з інфекційними агентами групи ризику 2–3, за певних умов з 4-ю групою ризику [4, 17].

Бокс класу III забезпечує найвищий рівень захисту персоналу та рекомендується до використання під час роботи з БА 4-ї групи ризику. БББ класу III – шафа, що вентилюється та працює за пониженого тиску [17]. Усі з'єднання виконані “газонепроникними”. Повітря поступає через один HEPA-фільтр і виводиться через два HEPA-фільтри. Доступ до робочої поверхні можливо здійснити тільки через міцні резинові рукавиці. Бокси класу III придатні для лабораторій із рівнями безпеки 3 і 4 [4].

Рекомендовані вторинні засоби захисту або бар'єри залежать від ризику передачі певних БА. Вторинні бар'єри можуть включати певні відділи робочих зон, обладнання для дезактивації (наприклад, автоклав) і засобу для миття рук [4, 7].

Керівництвом NIH та BOOЗ рекомендовано чотири рівні біобезпеки (BSL) для роботи з організмами, що відповідають чотирьом групам

ризик. Розподіл за рівнями біобезпеки прийнятий і є актуальним для лабораторій. Реалізація рекомендованих процедур безпеки для кожного рівня залежить від: стандартних практик належної техніки мікробіологічних досліджень (good microbiological techniques); фізичних бар'єрів, що забезпечуються обладнанням і лабораторними установками, які з'єднані з потенційною біологічною небезпекою [9].

Базовий рівень біологічної безпеки 1 (BSL-1) – базовий рівень захисту, використовується при роботі з агентами, що не викликають захворювань у здорових людей. Базовий рівень біологічної безпеки 2 (BSL-2) використовується для роботи з БА середнього ступеня ризику, які викликають захворювання за наявності контакту через шкіру або при дії на слизові оболонки. Для роботи з агентами, що мають відомий потенціал передачі, та з тими, що можуть викликати потенційно смертельні інфекції та мають місцеве або іноземне походження, використовують ізольований рівень біологічної безпеки 3 (BSL-3). Робота з екзотичними або немісцевими агентами, що мають високий індивідуальний ризик і здатні викликати небезпечні захворювання, для яких немає ліків, можуть бути доступні в лабораторіях із високим ступенем обмеження, що відповідають стандартам максимально ізольованого рівня біологічної безпеки 4 (BSL-4). Існує взаємозв'язок між групами ризику та рівнями біобезпеки, практиками та обладнанням [4, 7].

Для кожного рівня біобезпеки в керівництві вказуються: стандартні або належні мікробіологічні практики, спеціальні практики, захисне обладнання і лабораторні приміщення [9].

BSL-1 використовується при роботі з виченими БА, які не викликають захворювання в імунокомпетентних дорослих людей і потенційно не є небезпечними для персоналу та навколишнього середовища. Лабораторії BSL-1 не обов'язково ізольовані від будівлі. Робота проводиться на відкритих столах із використанням стандартних мікробіологічних методів. Для роботи в лабораторії завжди слід вдягати спеціальний одяг або халат. Персонал повинен мати спеціальну підготовку для проведення певних процедур у лабораторії та знаходитись під наглядом вченого, який має підготовку в галузі мікробіології або суміжних наук. У лабораторіях BSL-1 застосовуються стандартні мікробіологічні методи, такі як: контроль доступу до лабораторії; миття рук після роботи з інфікованими матеріалами або тваринами, а також у

кінці робочого дня; заборона піпетування ротом; мінімізація поширення аерозолів; знезараження робочих поверхонь тощо. Як захисне обладнання, первинні бар'єри слід використовувати ЗІЗ, такі як халати, захисні окуляри, рукавички. Вторинними бар'єрами слугують двері з контролем доступу, раковина для миття рук, вікна із сітками; всі лабораторні меблі повинні бути водонепроникними, термостійкими та легко піддаватися чистці [4, 7]. Брудні матеріали, які потрібно знезаражити, транспортуються в міцних герметичних ємностях із закритими кришками [9].

BSL-2 ґрунтується на BSL-1, але використовується при роботі з БА, що становлять помірну небезпеку для персоналу та навколишнього середовища. Має певні відмінності, а саме: 1) лабораторний персонал пройшов спеціальну підготовку для роботи з патогенними організмами та знаходиться під наглядом учених, що мають досвід роботи з інфекційними агентами; 2) доступ у лабораторію обмежено під час проведення робіт; 3) усі процедури, за яких можуть утворитися інфекційні аерозолі, проводяться у БББ або в іншому обладнанні для фізичного обмеження. До BSL-2 використовуються стандартні методи, як і до BSL-1, однак додаються і спеціальні, що включають: інформування персоналу про потенційні небезпеки; працівникам повинно бути забезпечено медичне спостереження та запропоновано засоби імунізації; потенційно інфекційні матеріали повинні бути поміщені у спеціальний герметичний контейнер під час збору, обробки та збереження або транспортування; лабораторне обладнання необхідно регулярно дезактивувати, особливо після наявності потенційного зараження. Первинними бар'єрами слугують БББ (класу I і II) та інші відповідні ЗІЗ, особливо під час проведення таких процедур, як подрібнення, змішування, центрифугування, відкриття контейнерів із інфекційними матеріалами тощо. БББ повинні розміщуватись далі від дверей, можуть бути підключені до фільтрів HEPA або лабораторної витяжної системи. Повинна бути наявна станція для промивання очей. Необхідне одноразове використання рукавиць, спеціалізованого одягу або халатів, масок [7, 9]. Переважним методом деконтамінації є парове автоклавування. Матеріали, що необхідно знищити, повинні бути поміщені в контейнери, наприклад пластикові пакети, які можуть автоклауватись [4].

BSL-3 застосовують до клінічних, діагностичних, дослідницьких або виробничих лабораторій, де виконується робота з агентами місцевого або екзотичного походження, що можуть викликати серйозні чи потенційно летальні захворювання. Персонал лабораторії має пройти спеціальну підготовку та мати досвід роботи з патогенними і потенційно смертельними агентами та повинен перебувати під наглядом компетентних учених, які мають досвід роботи з інфекційними агентами. Всі процедури та маніпуляції з інфекційними матеріалами повинні проводитись у БББ або з використанням інших первинних бар'єрів. Лабораторія BSL-3 має певні конструктивні особливості; до цього рівня застосовують стандартні та особливі правила техніки безпеки, вимоги до обладнання. Крім усіх стандартних мікробіологічних технік, від персоналу вимагається знання стандартних і спеціальних мікробіологічних методів. Усі маніпуляції проводяться виключно у БББ, на стелі роботи з відкритим лабораторним посудом не проводяться. Якщо процедура не може бути проведена у БББ, то необхідно використовувати комбінацію ЗІЗ та інших захисних пристроїв. Первинними бар'єрами слугують БББ класу II або III, що мають бути розміщені на відстані від проходів та в місцях з найменшими потоками повітря. Робітники лабораторії повинні використовувати захисний одяг із твердою передньою частиною, наприклад комбінезони або халати. Використовується захист для очей та обличчя, наприклад окуляри, маски тощо. Після використання ЗІЗ їх утилізують разом з іншими зараженими лабораторними відходами. При проведенні маніпуляцій необхідно одягати рукавиці, а за необхідності – дві пари, які після використання потрібно утилізувати разом з іншими лабораторними відходами [7]. Лабораторії з BSL-3 обов'язково повинні бути відділені від інших частин будівлі, перед лабораторією має бути тамбур, двері мають бути оснащені системою самозакривання. Система вентиляції має бути спроектована так, щоб повітря з лабораторії не потрапляло в інші приміщення, також повинна бути система рециркуляції. Повітря від БББ і загалом від лабораторії має проходити фільтрацію на фільтрах тонкої очистки HEPA. Для обладнання необхідна наявність додаткових ізоляційних приладів, наприклад захисних роторів [4]. У лабораторії мають бути доступні методи деконтамінації, такі як: автоклавування, хімічна дезінфекція або інший доступний метод знезараження [4].

BSL-4 потрібен при роботі з небезпечними та екзотичними БА, що мають високий індивідуальний ризик і можуть викликати смертельно небезпечні захворювання, для яких немає вакцин і лікування, або ті, для яких невідомі ризики в разі передачі. Персонал лабораторії повинен пройти спеціальну та ретельну підготовку для роботи з надзвичайно небезпечними та інфекційними агентами. Персонал лабораторії має розуміти всі захисні функції стандартних і спеціальних практик, захисного обладнання та характеристик конструкції лабораторії. Весь персонал і керівники мають вміння працювати з досліджуваними агентами. Для лабораторії рівня BSL-4 наявні дві моделі: 1) лабораторія з БББ – маніпуляції з агентами повинні проводитись у БББ класу III; 2) лабораторія з використанням захисних костюмів – персонал повинен працювати в захисних костюмах із підвищеним тиском. Для BSL-4 діють усі стандартні та спеціальні практики, що й до попередніх трьох класів. Лабораторному персоналу повинні бути надані відповідні медичні послуги, такі як медичний огляд та імунізація. Додатково має бути приміщення для ізоляції та надання медичної допомоги персоналу з потенційними або відомими лабораторними інфекціями. Персонал має здавати сироватки крові, а керуюча організація має забезпечити зберігання зразків. Максимально ізольована лабораторія BSL-4 має бути розміщена в окремій будівлі або в чітко відділеній зоні в межах будівлі, що охороняється. У лабораторії має бути наявна духова. Лабораторія повинна бути оснащена наскрізними автоклавами, наявність яких забезпечує деконтамінацію обладнання. Переміщення персоналу здійснюється через систему повітряних шлюзів. У лабораторії необхідно підтримувати понижений тиск. Подача та відвід повітря здійснюються через фільтри HEPA. Працівники лабораторії мають вдягати захисний лабораторний одяг із твердою передньою частиною, наприклад халати, костюми або комбінезони. Заборонено виносити індивідуальний одяг, багаторазові речі необхідно автоклаувати [4, 7, 9].

Підсумовуючи, працівник лабораторії будь-якого рівня безпеки повинен бути обізнаним щодо ризику роботи з БО, його потенційною шкодою для здоров'я тощо. Працівники BSL-2-4 обов'язково мають проходити медичні обстеження та періодичну імунізацію.

Регуляторні аспекти лабораторної біобезпеки

Україна має містку нормативно-правову базу, яка охоплює різні сфери охорони праці. Існує низка нормативно-правових документів, що стосуються охорони праці при роботі з БО.

Головним документом є Закон України “Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення” [18]. У законі підіймаються питання регулювання суспільних відносин у сфері підтримки на належному рівні санітарного та епідемічного благополуччя. Документ встановлює права і обов'язки державних органів, підприємств, установ, організацій і громадян. У законі наведено порядок дій і заходів, необхідних для організації діяльності державної санітарно-епідеміологічної служби та проведення державного санітарно-епідеміологічного нагляду в Україні. Закон зобов'язує підприємства, установи та організації розробляти і здійснювати протиепідемічні заходи, а також організувати обов'язкові медичні огляди. Відповідно до зазначеного документа необхідно проводити профілактичну імунізацію працівників та відшкодовувати у встановленому порядку працівникам і громадянам шкоду, завдану їх здоров'ю, при виявленні порушень санітарного законодавства.

Наступним важливим документом є Закон України “Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів” [19]. Він регулює взаємовідносини між виробниками, продавцями або постачальниками продукції, дослідниками та науковцями, які займаються розробкою генетично модифікованих організмів і продукції, а також споживачами цієї продукції та органами виконавчої влади. Також закон регламентує технології виробництва генетично модифікованої продукції. В цій частині нормуються процеси її розробки, створення, випробування, дослідження, транспортування, імпорту та експорту, а також розміщення на ринку, вивільнення у навколишнє середовище та використання в Україні із забезпеченням біологічної та генетичної безпеки. Закон встановлює ліцензування роботи з ГМО у науково-дослідних лабораторіях.

Наступний документ – Державні санітарні норми і правила “Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I-IV груп патогенності молекулярно-генетичними методами” [14]. Цей

документ встановлює загальні положення, вимоги до організації полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а саме: схему ПЛР-лабораторії, необхідну документацію, вимоги до обробки приміщень і знезараження матеріалу.

Важливим документом є Наказ МОЗ “Про затвердження Державних санітарних норм та правил “Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу” [20], що встановлює норми та правила, гігієнічну класифікацію праці, спрямованої на оцінку умов і характеру праці.

Регуляторні та технологічні аспекти виробничої біобезпеки

Для виробництв, особливо біотехнологічного та біофармацевтичного профілю, існують певні галузеві документи, одним із головних вважається Настанова “Лікарські засоби. Належна виробнича практика: СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016” [21]. Настанова відповідає належній виробничій практиці (Good Manufacture Practice (GMP)) країн Європейського Союзу. Настанову використовують для організації належного виробництва готових лікарських засобів (ЛЗ) та діючих речовин; для проектування, будівництва та переоснащення підприємств-виробників готових ЛЗ і діючих речовин.

GMP регламентує принципи та детальні правила для виробництв серійних ЛЗ. Наведено основні вимоги та фундаментальну концепцію управління якістю при виробництві ЛЗ. Згідно з нею сформульовано цілі управління якістю. Так, наведено вимоги до чистоти приміщень і повітря при виробництві стерильних ЛЗ. Виділяють чотири класи зон: клас А – локальні зони для операцій, що становлять високий ризик для якості продукції, наприклад зони дозування, закупорювання ємностей тощо; клас В – для наповнення в асептичних умовах, оточує зону класу А; класи С і D – для здійснення менш критичних стадій виробництва стерильної продукції [21]. Правила GMP містять норми припустимого рівня мікробіологічної контамінації зон, що перебувають у стані експлуатації [22].

Стандарти ISO (International Organization for Standardization), що використовуються разом із GMP, регламентують певні методи визначення параметрів чистих приміщень [23–25].

У зазначених документах наявні положення, що стосуються чистих приміщень: поверхні в чистих зонах мають бути гладенькими, непроникними і непошкодженими; підвісні стелі повинні бути герметизованими; кімнати для персоналу – сконструйовані як повітряні шлюзи тощо [21].

Ще на стадії проектування виробництва слід брати до уваги наведену систему зонування приміщень і приділяти особливу увагу системі очистки та кондиціонування повітря. Економічно доцільно використовувати рециркуляцію повітря, що потребує встановлення фільтрів тонкої очистки HEPA/ULPA. Встановлені фільтри мають проходити перевірку, контроль на механічні та мікробіологічні забруднення, вчасну заміну обладнання [26–30].

Відповідно до чинних стандартів конструкція обладнання під час його встановлення, обслуговування та експлуатації повинна мінімізувати ризики для персоналу, що можуть бути пов’язаними з використанням БА різних груп ризику та ГМО.

Висновки

У статті наведено короткий огляд небезпечних БА та їх класифікацію, механізми потенційного шкідливого впливу на людину та навколишнє середовище. Описано сучасні вимоги, що стосуються забезпечення біобезпеки для працівників підприємств біотехнологічного та біофармацевтичного профілю, в лабораторіях та науково-дослідних центрах. Українське законодавство гарантує забезпечення біологічної безпеки через дотримання правил охорони праці з боку працівників спеціалізованих заходів і впровадження сучасних технологій обмеження поширення небезпечних БА з боку керівництва підприємств.

За допомогою розглянутих норм і нормативно-правових актів можна забезпечити високий рівень біологічної безпеки в навчальних, науково-дослідних і виробничих лабораторіях хімічного, мікробіологічного, медичного та фармацевтичного напрямів, у яких має місце робота з біологічними небезпечними факторами. Проте на сьогодні більшість лабораторій України, як навчальних, так і виробничих, не мають достатньо високого рівня біобезпеки, що може призвести до критичних наслідків для навколишнього середовища, в тому числі й для здоров’я людини. Частково це можна пояснити

проектуванням лабораторій ще до появи керівних нормативно-правових документів, які регламентують обладнання та функціонування лабораторії для забезпечення відповідного рівня біологічної безпеки в ній і поза її межами. Крім того, з кожним роком зростають кількість і перелік небезпечних речовин і БО, з якими виконують роботи у зазначених лабораторіях та у виробничих умовах. Перелічених проблем можна уникнути, реконструюючи існуючі лабораторії та будуючи нові в умовах суворого дотримання зазначених вище вимог.

Наявна в Україні нормативно-правова база регулює роботу з БО і дає змогу забезпечити її стан на належному рівні, проте обізнаність населення відносно потенційної небезпеки при роботі з біоагентами сьогодні є дуже низькою. Також не всі введені в дію в Україні нормативні документи повністю відповідають прийнятим нормам і стандартам галузі в світі, що вимагає постійної роботи в цьому напрямі. Від-

сутність кваліфікованих фахівців у галузі забезпечення біобезпеки – ще одна з важливих проблем. Тому першочерговим завданням є підготовка кваліфікованих кадрів, які зможуть проектувати, налаштовувати та працювати в лабораторії належного рівня біологічної безпеки залежно від їх класу.

Забезпечення належних умов праці, що регламентовані чинним законодавством, – важлива задача, що має вирішуватись ще на етапі проектування виробництва.

Фінансування

Робота виконана в рамках гранту Національного фонду досліджень України 2020.01/0464 “Розробка концепції підготовки фахівців та підвищення кваліфікації з біобезпеки та біозахисту”.

References

- [1] Coelho AC, García Díez J. Biological risks and laboratory-acquired infections: a reality that cannot be ignored in health biotechnology. *Front Bioeng Biotechnol.* 2015;3:56. DOI: 10.3389/fbioe.2015.00056
- [2] Hambleton P, Melling J, Salusbury TT, editors. *Biosafety in industrial biotechnology.* Dordrecht: Springer Netherlands; 1994. 302 p. DOI: 10.1007/978-94-011-1352-6
- [3] Artika IM, Ma'roef CN. Laboratory biosafety for handling emerging viruses. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2017 May;7(5):483-91. DOI: 10.1016/j.apjtb.2017.01.020
- [4] *Laboratory biosafety manual.* 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2004. 184 p.
- [5] Gradova NB, Babusenko ES, Panfilov VI. *Biological safety of biotechnological industries.* Moscow: Delhi Print; 2010. 136 p.
- [6] Sacadura-Leite E, Mendonza-Galaio L, Shapovalova O, Pereira I, Rocha R, Sousa-Uva A. Biological hazards for healthcare workers: occupational exposure to vancomycin-resistant staphylococcus aureus as an example of a new challenge. *Port J Public Health.* 2018;36(1):26-31. DOI: 10.1159/000487746
- [7] *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories.* 5th edition. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health; 2009. 604 p.
- [8] Wilson DJ. NIH guidelines for research involving recombinant DNA molecules. *Account Res.* 1993;3(2-3):177-85. DOI: 10.1080/08989629308573848
- [9] Nambisan P. Laboratory biosafety and good laboratory practices. In: *An introduction to ethical, safety and intellectual property rights issues in biotechnology.* Elsevier; 2017. p. 253-71. DOI: 10.1016/B978-0-12-809231-6.00011-9
- [10] Andrup L, Nielsen B, Kolvraa S. Biosafety considerations in industries with production methods based on the use of recombinant deoxyribonucleic acid. *Scand J Work Environ Health.* 1990 Apr;16(2):85-95. DOI: 10.5271/sjweh.1812
- [11] Ermishin AP, Podlisskih VE, Voronkova EV, Anoshenko BYu, Zarkov VM. *Biotechnology. Biosecurity. Bioethics.* Minsk: Technology; 2005. 430 p.
- [12] Zhou D, Song H, Wang J, Li Z, Xu S, Ji X, et al. Biosafety and biosecurity. *J Biosaf Biosecur.* 2019;1(1):15-8. DOI: 10.1016/j.job.2019.01.001
- [13] Rim KT, Lim CH. Biologically hazardous agents at work and efforts to protect workers' health: a review of recent reports. *Saf Health Work.* 2014 Jun;5(2):43-52. DOI: 10.1016/j.shaw.2014.03.006
- [14] On approval of state sanitary standards and rules "Organization of work of laboratories in the material study, which contains pathogenic biological agents of I-IV groups of pathogenicity by molecular-genetic methods". Order of the Ministry of Health of Ukraine № 26. 2008.

- [15] Urumova LA. Biosafety Levels 1, 2. Requirements for laboratory furniture and laboratory equipment. Personnel access. Remedies. Medical surveillance of the health of laboratory personnel. In: Proceedings of Conference on Biological Safety Principles in Microbiology Laboratories. Novosibirsk; 2013.
- [16] Danilova VV, Dekhtiarenko NV, Gorshunov YV, Galkin AY. Biosafety in the context of labour protection. biotechnological and regulatory aspects. *Naukovi Visti NTUU KPI*. 2016;3:20-9. DOI: 10.20535/1810-0546.2016.3.71114
- [17] Kruse RH, Puckett WH, Richardson JH. Biological safety cabinetry. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(2):207-41. DOI: 10.1128/CMR.4.2.207
- [18] On ensuring sanitary and epidemic wellbeing of the population. Act of Ukraine Act of Ukraine № 1103-V. 1994.
- [19] On state biosafety system while creating, testing, transportation and use of genetically modified organisms. Act of Ukraine № 1103-V. 2007.
- [20] Hygienic classification of labor according to indicators of harmfulness and danger of factors of the production environment, severity and intensity of the labor process. State sanitary norms and rules. 2014.
- [21] Medicines. Good manufacturing practice. Ordinance of the Ministry of Health of Ukraine ST-N 42-4.0:2016. 2016.
- [22] Povodzinskiy V, Shybetkiy V, Ramazanova-Stepkina E. Biosafety in the methodology of room design for industrial and laboratory practice. *Sci Messenger Lviv Nat Univ Vet Med Biotechnol Ser Agricult Sci*. 2010;12(2):246-9.
- [23] Clean rooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration, ISO 14644-1:2015.
- [24] Clean rooms and associated controlled environments – Part 4. Design, construction and start-up. ISO 14644-4:2001.
- [25] Clean rooms and associated controlled environments – Part 2. Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration. ISO 14644-2:2015. DOI: 10.3403/30152882
- [26] Povodzinskiy VM. Safety and technological hygiene in production of active pharmaceutical ingredients. *Technol Audit Prod Reserv*. 2013;3(2):11-4.
- [27] Feshina MO, Bepalova OYa, Besarab OB. Biosecurity and bioethics as elements of a professional worldview. *Biomed Eng Technol*. 2020,4:36-50. DOI: 10.20535/2617-8974.2020.4.221853
- [28] Tsinyk MI, Besarab OB, Motronenko VV. Biosafety and work safety. *Biomed Eng Technol*. 2021,5:52-8. DOI: 10.20535/2617-8974.2021.5.231250
- [29] Gryb IO, Mironenko VI, Motronenko VV. Bioethics in the context of socio-economic, socio-political and cultural development of society. *Biomed Eng Technol*. 2021,5:76-86. DOI: 10.20535/2617-8974.2021.5.231333
- [30] Zubik PR, Motronenko VV, Besarab OB. Technologies of genetic material use restriction: types, molecular-genetic base and ethical analysis of their application. *Biotechnologia Acta*. 2021;14(2):19-27. DOI: 10.15.407/biotech14.02.019

А.Д. Хабленко, А.Б. Бесараб, В.В. Мотроненко

КПИ им. Игора Сикорского, Киев, Украина

ЛАБОРАТОРНАЯ И ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ БИОБЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ РАБОТЕ С БИООБЪЕКТАМИ: РЕГУЛЯТОРНЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Использование патогенных и условно-патогенных биологических агентов в научно-исследовательских работах и производственных процессах должно сопровождаться управлением рисками в контексте биобезопасности и биозащиты. Данные вопросы по-разному регулируются в зависимости от отраслевой направленности, включая и организационно-техническое обеспечение. Проблема создания безопасных условий труда при работе с биологическими угрозами разного уровня опасности – одна из актуальных задач современности. Наша статья является аналитическим обзором современных подходов к управлению биобезопасности в лабораториях и на производстве при работе с опасными биологическими объектами, загрязнениями, включая вопросы управления безопасностью труда и организационно-техническое обеспечение биозащиты. Было проанализировано современное состояние проблемы по выполнению и обеспечению надлежащих условий труда на производствах биотехнологического или смежного профиля, а также в лабораториях и научно-исследовательских центрах, работающих с использованием биологических объектов различного класса опасности. Для достижения биобезопасности руководствуются главным принципом – ограничение или предотвращение распространения потенциально опасных или вредных биологических агентов. В статье приведена классификация опасных биологических агентов, описаны современные требования, касающиеся обеспечения биобезопасности для работников предприятий биотехнологического и биофармацевтического профиля, в лабораториях и научно-исследовательских центрах при работе с биологическим материалом. Обеспечение соответствующего уровня безопасности в Украине регламентируется рядом нормативных документов, касающихся всех сфер и направлений деятельности, связанной с работой с биологическими объектами различного уровня опасности. Соблюдение строгих требований нормативных документов на всех уровнях организации работы лабораторий, научно-исследовательских учреждений и производств, работающих с биологическими объектами, позволит организовать безопасную работу сотрудников.

Ключевые слова: биобезопасность; охрана труда; биологический объект; биологический агент; уровень биобезопасности; управление рисками.

A.D. Khablenko, O.B. Besarab, V.V. Motronenko

Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Kyiv, Ukraine

**LABORATORY AND PRODUCTION BIOSAFETY WHEN WORKING WITH BIOOBJECTS:
REGULATORY AND ORGANIZATIONAL AND TECHNICAL ASPECTS**

The use of pathogenic and opportunistic biological agents in research and production processes should be accompanied by risk management in the context of biosafety and biosecurity. These issues are regulated differently depending on the industry orientation, including organizational and technical support. To provide a safe environment for working with biological threats of various levels of risks is one of the urgent tasks of our time. Our article is an analytical review of modern approaches to biosafety management in laboratories and industries when working with hazardous biological objects, pollution, including issues of occupational safety management and organizational and technical support of biosecurity. We analyzed the current state of the problem on the implementation and provision of proper working conditions in biotechnological or related industries, as well as in laboratories and research centers operating with biological objects of various hazard classes. To achieve biosafety, the basic principle is to limit or prevent the spread of potentially hazardous or harmful biological agents. The article describes the classification of hazardous biological agents, the current requirements for ensuring biosafety for workers of biotechnological and biopharmaceutical enterprises, laboratories and research centers when working with biological material. Ensuring the appropriate level of biosafety in Ukraine is governed by a number of regulations concerning all areas and activities related to work with biological objects of various hazard levels. Adherence to strict regulatory requirements at all levels of the organization of work in laboratories, research institutions, and industries dealing with biological objects will ensure safe conditions for staff.

Keywords: biosafety; labor protection; biological object; biological agent; biosafety level; risk management.