

Качественная лабораторная практика (GLP): здания и сооружения Научного центра биомедицинских технологий РАМН

Г. Д. Капанадзе, Е. Л. Матвееenko, А. О. Ревякин, С. В. Огнев

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Контактная информация: Матвееenko Елена Леонидовна, e-mail: matveyenkoel@mail.ru

На примере НЦБМТ РАМН рассмотрены требования к помещениям для содержания животных и проведения экспериментов на основе требований GLP.

Ключевые слова: качественная лабораторная практика (GLP), здания и сооружения, оборудование, эксперимент.

В мае 2002 г. был организован Научный центр биомедицинских технологий РАМН (Центр) в поселке Светлые горы. Еще в 1930-х годах в поселке существовал совхоз «Светлые горы», который прошел сложный путь от конного завода рысистых лошадей до питомника лабораторных животных, обеспечивающего нужды медицинской науки и здравоохранения. Работа по разведению и поддержанию племенных ядер лабораторных животных не прекращалась даже в годы Великой Отечественной войны. В 1961 г. на базе питомника была организована лаборатория экспериментальных животных, получившая в 1967 г. статус самостоятельного учреждения. Этот год можно считать датой создания первой в СССР самостоятельной специализированной организации, занимающейся лабораторным животноводством.

В настоящее время фонд животных Центра насчитывает более 100 линий и сток

мышей и крыс, которые внесены в международный каталог, популяции морских свинок, сирийских хомячков, кроликов, миниатюрных свиней. Все животные сертифицированы в соответствии с Положением о контроле качества лабораторных животных, питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев). С филиалами сотрудничают более 100 потребителей лабораторных животных из России и стран СНГ. Основными потребителями являются научно-исследовательские учреждения РАМН, РАН, Минздравсоцразвития, Министерства обороны РФ, учебные заведения медико-биологического и сельскохозяйственного профиля.

Для соблюдения требований, предъявляемых к качеству животных, и обеспечения условий повторяемости результатов экспериментов, проводимых на них, всех животных необходимо выращивать с учетом фундаментальных основ GLP.

В частности, в Руководстве по GLP, подготовленном Всемирной организацией здравоохранения в 2000 г., указаны требования, предъявляемые к зданиям и сооружениям, в которых содержат животных.

Из фундаментальных основ GLP

ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ СОДЕРЖАНИЯ ЖИВОТНЫХ

Помещения для животных должны быть спроектированы таким образом, чтобы минимизировать воздействие внешних условий на животных, ограничить их контакт друг с другом и предотвратить распространение болезнетворных организмов.

Требования к помещениям различаются в зависимости от характера и длительности исследования. Риски контаминации могут быть снижены использованием системы барьеров, через которую должны проходить научный и обслуживающий персонал, корма и расходные материалы, предназначенные для локального использования.

Стандартный корпус для содержания лабораторных животных должен иметь отдельные зоны для:

- содержания животных;
- проведения экспериментов;
- карантина (карантинный бокс);
- раздевалок;
- получения материалов;
- хранения: 1 – подстилки и кормов, 2 – тестов, 3 – клеток;
- приспособлений для мытья оборудования;
- некропсии;
- проведения лабораторных процедур;
- подсобных помещений (моечные, туалеты и т.п.);
- утилизации отходов.

Здание и комнаты должны иметь достаточные площади для размещения в них животных и нормальной экспериментальной работы.

В помещениях должен проводиться постоянный контроль за температурой, влажностью, движением воздуха и освещенно-

стью. Данные показатели нормируются для каждого вида животных.

Поверхность стен, пола и потолка должна быть гладкой и удобной для мытья, без выступов и шероховатостей, в которых могут скапливаться грязь, вода и пыль.

Помимо внутренних условий необходимо добиться снижения потенциальной опасности влияния внешних воздействий. Этого можно достичь путем:

- сокращения численности персонала, имеющего доступ в данное здание;
- ограничения доступа входа к животным;
- организации работ таким образом, чтобы перемещение чистых и грязных материалов проводилось в разное время, с последующим мытьем коридоров, если конструкция здания не позволяет разделить их в пространстве;
- требований к персоналу выполнять различные операции в разной одежде;
- санитарной обработки помещений между экспериментами.

В Центре проводится постоянная работа по обеспечению выполнения этих требований. Существует система автономного снабжения водой и электроэнергией. С 2002 г. капитально отремонтированы и реконструированы ряд зданий и сооружений Центра. Вводятся в строй модули лабораторных животных. Все корпуса снабжены системой пожарной сигнализации и средствами пожаротушения. Территория ограждена капитальным забором протяженностью 1228 м, заменено 4270 м инженерных сетей, около 3000 м сетей и систем энергообеспечения, реконструировано 8 зданий общей площадью 3024 м², благоустроено 2260 м² территории. В перспективе дальнейшего развития запланирована реконструкция 5 зданий площадью более 2000 м², благоустройство около 3000 м² территории.

Каждый вид животных содержат в отдельном корпусе. Доступ в корпус для разведения и содержания племенных

ядер мышей ограничен. Уборка помещений проводится регулярно. Отходы утилизируются в соответствии с санитарно-гигиеническими требованиями.

На рис. 1 дан общий вид модуля для содержания племенных ядер мышей. Модуль оснащен приточно-вытяжной вентиляцией и дополнительной системой кондиционирования (рис. 1, 2). Освещение помещения и сами стеллажи для размещения клеток с животными организованы таким образом, чтобы клетки освещались равномерно, независимо от их размещения на стеллаже (рис. 3). Каждая клетка снабжена специальной табличкой, содержащей всю информацию о находящихся в ней животных. Освещение, вентиляция и кондиционирование воздуха (температура, влажность) регулируются автоматически. Модуль разде-



Рис. 1. Общий вид модуля для содержания коллекционного фонда мышей



Рис. 2. Оборудование для приточно-вытяжной вентиляции модулей

лен на зоны, которые включают зону для сотрудников (кабинеты сотрудников, бытовая комната, раздевалки, туалет, душ), «чистую» зону (помещения для содержания животных, карантин) и «грязную» зону (моочная, склад кормов, подстилки, клетки, подсобные помещения). Общий вид коридора в модуле для содержания мышей показан на рис. 4. Предварительная обработка клеток для содержания животных проводится в специальном помещении (рис. 5).

Из фундаментальных основ GLP ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Помещения для экспериментов должны иметь подходящие для проведения экспериментальной работы проектировку, размеры и дизайн, чтобы возможные ошибки при проведении эксперимента были минимальны.

Данное требование направлено на достижение того, чтобы данные эксперимента будут достоверны. Это касается не только строительства соответствующих корпусов, но в большей мере предполагает тщательное планирование эксперимента.

Сведение к минимуму ошибок при проведении эксперимента может быть сделано за счет разделения различных аспектов исследования следующим образом.

– *Физическое разделение*, например разделение стенами, дверями или фильтрами при строительстве или реконструкции зданий, физическое разделение помещений может быть частью проекта. С другой стороны, разделения можно достичь, например, за счет использования изоляторов.

– *Организационное разделение*, например выполнение различных видов деятельности в одном и том же помещении, но в разное время с последующей уборкой и подготовкой следующих операций специальным персоналом, или за счет выделения специальных рабочих зон внутри лаборатории (вытяжные шкафы, ламинарные боксы).

Проиллюстрировать перечисленные принципы можно следующим образом.



Рис. 3. Стеллажи с клетками для содержания: 1 – мышей, 2 – крыс



Рис. 4. Общий вид коридора модуля



Рис. 5. Помещение и оборудование для мытья клеток

В Центре в лабораторных корпусах выделены отдельные зоны для выполнения различных операций. На рис. 6 показан общий вид лабораторного корпуса. Лабораторные корпуса оснащены не только системой приточно-вытяжной вентиляции, но и бактерицидными ультрафиолетовыми облучателями. Планируется приобрести портативные озонаторы для лабораторий, которые позволяют проводить качественную и быструю дезинфекцию помещений. За последние годы приобре-

тены и введены в строй оборудование и аппаратура для научно-исследовательских и вспомогательных работ, позволяющие проводить НИОКР на современном уровне и в соответствии с требованиями GLP (рис. 7–10). Эксперименты на животных проводятся под контролем ветеринарного врача, также создана специальная группа, состоящая из высококвалифицированных сотрудников, которая следит за биоэтикой экспериментальной работы. В лабораторных корпусах имеются специальные вива-

рии для содержания животных, участвующих в эксперименте (рис. 11).

Мониторинг здоровья животных проводит специально созданная лаборатория (рис. 12). В корпусе имеется виварий, в котором содержатся контрольные животные для проведения различных тестов, показывающих состояние здоровья животных коллекционного фонда. В этом же корпусе расположена лаборатория клеточных технологий (рис. 13).

В Центре имеется отдельный экспериментальный корпус с виварием, в котором содержат мини-свиней светлогорской популяции и проводят экспериментальную работу.

В помещениях для содержания мини-свиней имеется система вентиляции, гидросмыва, освещения и отопления с возможностью регулировки. Карантинное помещение имеет отдельный вход. Все боксы имеют таблички с информацией из племенной карточки животных. Родильное отделение с четырьмя боксами отгорожено от общего помещения (рис. 14). Кормокухня и склад кормов расположены в специально оборудованных помещениях. За корпусом находятся специальные отстойники, в которые попадают отходы после уборки помещений (гидросмыв). Вывоз отходов производится регулярно специальной техникой.

Корпус также имеет помещения для сотрудников (бытовые комнаты, раздевалки, туалеты, душевые). Специально оборудована зона для проведения экспериментальной работы (рис. 15).

Лаборатория гнотобиологии оборудована специальными боксами. Вход в лабораторию ограничен и осуществляется через специальные барьеры (рис. 16). Полученных гнотобиотических животных (мыши, крысы) помещают в специальные клетки, имеющие систему для подачи стерильных кормов и воды и снабженные системой автономного обеспечения

воздухом. В таких клетках животные могут транспортироваться в другие корпуса для проведения исследований, а также в другие города (клетки поддерживают SPF-статус животных до 4 часов без подключения к системе).

Из фундаментальных основ GLP

ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ И ВЫДАЧИ ЛЕКАРСТВ

Помещения для хранения и выдачи лекарств являются лабораторией, в которой работы проводятся в следующем порядке: прием – хранение – распределение – взвешивание – смешивание – доставка в помещения с животными – утилизация отходов.



Рис. 6. Общий вид лабораторного корпуса



Рис. 7. Общий вид «чистого коридора» лабораторного корпуса



Рис. 8. Оборудование для проведения гематологических и биохимических анализов



Рис. 9. Помещение для проведения электроэнцефалографии головного мозга и снятия ЭКГ



Рис. 10. Лаборатория ПЦР-диагностики

Размеры помещений

Лаборатория должна быть достаточной по площади для размещения в ней персонала и выполнения им работ без риска помешать друг другу или нарушить условия приготовления смеси.

Каждый сотрудник должен иметь подходящее по размерам рабочее место для правильного выполнения операций. Кроме того, должно быть предусмотрено достаточное физическое разделение рабочих мест для снижения возможности случайного смешения



Рис. 11. Виварий лабораторного корпуса



Рис. 12. Лаборатория мониторинга здоровья животных



Рис. 13. Оборудование лабораторий гистологии, морфологии



Рис. 14. Общий вид помещения для содержания мини-свиней светлогорской популяции



Рис. 15. Операционная



Рис. 16. Лаборатория гнотобиологии

приготавливаемых смесей или перекрестной контаминации.

Конструкционные особенности

Лаборатория должна быть построена из материалов, которые легко моются и не дают возможности аккумуляции тестовых материалов и перекрестной контаминации с другими материалами. Должна быть вентиляция, обеспечивающая движение воздуха от оператора через фильтры, которые защищают персонал и предотвращают перекрестную контаминацию. Большая часть современных смешанных помещений для выдачи лекарств в настоящее время проектируется как система боксов, каждый из которых имеет свою независимую систему кондиционирования воздуха.

Устройство помещений

Помещение должно иметь отдельные зоны для:

- хранения тестов в различных условиях;
- хранения контрольных материалов;
- работы с летучими веществами;
- взвешивания;
- смешивания различных комбинаций веществ, например в кормах или суспензии;
- хранения приготовленных смесей;
- приспособлений для уборки;
- офисов и для отдыха;
- раздевалок.

В НЦБМТ РАМН все лекарственные средства: ветеринарные препараты и вакцины, лекарственные вещества, предназначенные для доклинических и других исследований, хранятся в индивидуальных фармацевтических боксах и холодильниках, которые имеют систему защиты от свободного доступа.

Подготовка и хранение лекарственных средств производится в специально отведенной и оборудованной комнате, соответствующей нормативам, предъявляемым к фармацевтическим помещениям.

Оборудование

В наличии должно быть подходящее оборудование, соответствующее поставленным целям исследования. Все оборудование должно быть правильным образом откалибровано и позволять точно провести все исследования. Должны иметься записи всех проведенных ремонтов, стандартных и нестандартных настроек оборудования.

Данное требование GLP связано с тем, что полученные в результате эксперимента данные должны быть достоверны и не должны содержать ошибок, связанных с неправильно работающим или неисправным оборудованием.

Соответствие оборудования целям эксперимента

Оборудование, используемое в эксперименте, должно соответствовать поставленным целям. В частности, нет необходимости взвешивать до десятых долей миллиграмма вес крыс, чтобы измерить их еженедельный привес, такая точность измерений необходима для аналитической лаборатории. Адекватность измерений касается и частоты их проведения.

Калибровка оборудования

Периодически должна проводиться проверка оборудования на соответствие его стандартам. Проверки проводятся как для измерительного оборудования (например, аналитические или обычные весы), так и для оборудования, обеспечивающего условия работы и содержания животных (кондиционеры, холодильники и т.п.).

Для калибровки измерительного оборудования необходимо использовать существующие стандарты, например стандарты веса для весов. Для аналитического оборудования используют образцы с известной концентрацией веществ, для того, чтобы можно было достоверно убедиться в правильности получаемых результатов и расчетов, выполненных на их основе. Другие виды оборудования, такие как системы кондиционирования или поддержания температурного режима в помещениях для содержания животных, проверяют периодически, чтобы избежать нежелательных эффектов от неисправного оборудования.

Поддержка и техническое обслуживание оборудования

Требования GLP к поддержке и техническому обслуживанию оборудования заключаются в том, что спецификации оборудования должны соответствовать целям и задачам эксперимента, а техническое обслуживание оборудования должно сводить к минимуму возможность поломки и потерю данных во время эксперимента.

Техническое обслуживание оборудования проводится двумя различными способами.

– Плановое обслуживание, когда проводится проверка независимо от наличия поломок оборудования, и ремонт, в ситуациях, когда калибровка или проверка показали, что работа оборудования не соответствует описанию. Плановое обслуживание рекомендуется проводить для крупногабаритного оборудования или для оборудования, не полностью соответствующего требованиям или являющегося альтернативным. Плановое обслуживание снижает риск поломок.

– Для компьютеров, электронных анализаторов или весов, проверка которых обычными способами затруднена, оптимальным вариантом является регулярное обслуживание и определение соответствия требованиям эксперимента в случаях необходимости. Эти виды оборудования могут иметь дублирующие экземпляры или должны ремонтироваться в случае поломки немедленно службой технической поддержки.

Для жизненно важного оборудования необходимо предусмотреть систему поддержки, в частности от скачков напряжения в электрической сети. Лаборатория должна иметь систему оповещения о возможных сбоях в работе для поддержки жизнеобеспечения животных и сохранения полученных данных. Лаборатория, проводящая эксперименты на животных, должна как минимум иметь автономную систему питания, так как потери животных или потери данных в эксперименте могут быть невозможными.

Поэтому требования регулярной проверки оборудования должны соблюдаться неукоснительно. Система оповещения может помочь в решении этой проблемы, так как основная масса поломок, как правило, происходит в момент, когда персонал лаборатории отсутствует.

В лабораториях Центра установлено новое современное оборудование, соответствующее международным требованиям, которое постоянно проходит все необходимое обслуживание, техническую поддержку и калибровку. Ремонт производится в

сервисных центрах производителей оборудования.

Список литературы

Good laboratory practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. Handbook. Geneva, 2000.

Good laboratory practice (GLP): buildings of Scientific Center of Biomedical Technologies RAMS

G. D. Kapanadze, E. L. Matveenko, A. O. Revyakin, S. V. Ognev

The GLP requirements for buildings which should be adequacy to be sufficient for animals and studies described with illustration from real practice in Scientific Center of Biomedical Technologies RAMS and its branches «Andreevka» and «Stolbovaya».

Key words: good laboratory practice (GLP), buildings, equipment, studies.