МРНТИ: 61.45.15, 62.13.00, 62.41.00 **DOI: 10.58318/2957-5702-2025-24-29-34**
Оригинальная статья

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ СТЕРИЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Есимбекова Н.Б.*, Шериаздан Г.Қ., Кераматдинова А.М., Дуйсенбаев Б.Д., Мырзахан С.М., Кубыр С.С., Курмантай А.М., Ершебулов З.Д.

ТОО «OtarBioPharm», Гвардейский, Республика Казахстан
*nazym.esimbekova@mail.ru

Аннотация. В работе представлены результаты оценки микробиологического состояния чистых помещений при промышленном производстве вакцины против ящура в условиях асептического процесса. Исследования проводились в зонах классов А и В в период 2024-2025 гг. Проанализировано более 1800 проб воздуха, поверхностей оборудования и технологической одежды персонала. Микробная контаминация воздуха и производственных поверхностей не выявлена. В 1,9% проб, отобранных с одежды и перчаток персонала, обнаружены единичные микроорганизмы в пределах допустимых нормативных значений. Полученные данные свидетельствуют о стабильности асептических условий и контролируемости производственной среды.

Ключевые слова: чистые помещения, асептическое производство, стерильные препараты, производственная среда, контаминация, вакцина против ящура.

Введение

Обеспечение стерильности является критически важным требованием при производстве парентеральных лекарственных средств и иммунобиологических препаратов. Нарушение микробиологической чистоты производственной среды может привести к контаминации продукции, снижению её безопасности и потенциальным рискам для потребителя. В связи с этим контроль состояния чистых помещений рассматривается как один из ключевых элементов системы качества на фармацевтическом предприятии [1, 2].

Асептическое производство, при котором отсутствует этап терминальной стерилизации готового продукта, предъявляет особенно строгие требования к состоянию окружающей среды. В подобных процессах стерильность достигается не последующей обработкой продукции, а поддержанием контролируемых параметров производственной среды на всех стадиях технологического цикла [3, 4].

Источниками микробного загрязнения могут выступать воздух помещений, поверхности оборудования, материалы, а также персонал, присутствующий в чистых зонах. Наибольший вклад в формирование микробной нагрузки, согласно литературным данным, вносит человеческий фактор, поскольку микроорганизмы постоянно выделяются с поверхности кожи и одежды даже при соблюдении регламентированных санитарных процедур [5].

Международные стандарты надлежащей производственной практики (GMP) устанавливают обязательность регулярной оценки микробиологического состояния чистых помещений с целью подтверждения соответствия установленным классам чистоты и своевременного выявления возможных отклонений [6, 7]. Такой контроль позволяет оценивать эффективность санитарных мероприятий, корректность поведения персонала и стабильность асептического процесса.

В условиях промышленного выпуска вакцины против ящура, осуществляемого в зонах классов А и В, поддержание стабильных показателей чистоты производственной среды имеет принципиальное значение для обеспечения качества и безопасности готового препарата.

Материалы и методы

Исследование выполнялось в 2024-2025 гг. на производственном участке, функционирующем в соответствии с требованиями GMP. Контроль осуществлялся в чистых помещениях №101, №97 и №86, отнесённых к классам чистоты А и В и предназначенных для проведения асептических операций.

В программу наблюдений были включены следующие объекты: воздушная среда, контактные

поверхности технологического оборудования, элементы специальной одежды и перчатки операторов, а также упаковочные материалы. Общий объём выборки составил более 1800 проб.

Оценку состояния воздушной среды проводили методом пассивной седиментации с использованием чашек Петри, содержащих мясопептонный агар (для выявления бактериальной микрофлоры) и агар Сабуро (для обнаружения дрожжевых и плесневых грибов). Экспозицию чашек осуществляли в контрольных точках в течение установленного регламентом времени с последующей инкубацией при (37 ± 1) °C и (25 ± 1) °C соответственно.

Контроль поверхностей оборудования и элементов специальной одежды выполняли методом смывов стерильными тампонами, предварительно обработанными изотоническим раствором. Состояние перчаток оценивали методом контактных отпечатков на поверхности плотных питательных сред.

Испытания упаковочных материалов проводили в соответствии с фармакопейными требованиями к стерильности. Образцы инкубировали в течение 14 суток при температурных режимах, предусмотренных нормативной документацией.

Дополнительно осуществляли контроль аэрозольной чистоты воздуха с применением счётчика частиц, регистрируя концентрацию частиц различных размерных фракций для подтверждения соответствия заявленному классу чистоты.

После завершения инкубации выполняли подсчёт колониеобразующих единиц (КОЕ). Полученные значения сопоставляли с установленными предельными нормативами для помещений классов А и В.

Результаты

В ходе исследования проведена комплексная оценка микробиологического состояния чистых помещений классов А и В при промышленном производстве вакцины против ящура. Мониторинг охватывал воздушную среду, контактные поверхности технологического оборудования, санитарное состояние персонала, а также показатели аэрозольной чистоты.

Обобщённые нормативные и фактические показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Нормативные и фактические показатели микробиологического мониторинга чистых помещений

Объект контроля	Метод контроля	Нормативное значение (класс А/В) *	Фактическое значение
Воздух	Седиментационный метод	≤ 1 КОЕ/чашку (А), ≤ 5 КОЕ/чашку (В)	0 КОЕ
Поверхности оборудования	Смывы	≤ 1 КОЕ/25 см² (А), ≤ 5 КОЕ/25 см² (В)	0 КОЕ
Перчатки персонала	Отпечатки	≤ 1 КОЕ/перчатку (А), ≤ 5 КОЕ/перчатку (В)	0-5 КОЕ
Технологическая одежда	Смывы	≤ 5 КОЕ/образец	0-5 КОЕ
*согласно требованиям GMP и международных стандартов чистых помещений			

Анализ результатов показал отсутствие микробного роста в пробах воздуха на протяжении всего исследуемого периода. Данный показатель свидетельствует о стабильности функционирования систем вентиляции и фильтрации, поддержании установленных перепадов давления и корректной организации воздушных потоков в чистых зонах.

Исследование смывов с технологического оборудования и рабочих поверхностей также не выявило микробной обсеменённости. Полученные данные подтверждают эффективность процедур очистки и дезинфекции, а также соблюдение регламентов санитарной подготовки производственных помещений.

При оценке санитарного состояния персонала проанализировано 216 образцов, отобранных с технологической одежды и перчаток. В 98,1% случаев микробный рост отсутствовал. В 1,9% проб зарегистрированы единичные колонии (3-5 КОЕ), что не превышало допустимые нормативные значения для соответствующих классов чистоты. Выявленные показатели носят единичный характер и отражают контролируемый уровень микробной нагрузки, связанной с человеческим фактором.

Контроль аэрозольной чистоты подтвердил соответствие концентрации механических частиц установленным требованиям для классов А и В, что дополнительно характеризует стабильность инженерных систем и эффективность функционирования чистых зон.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о соответствии фактических показателей микробиологического мониторинга установленным нормативным требованиям и подтверждают устойчивость санитарного состояния производственной среды при промышленном выпуске стерильной вакцины.

Обсуждение

Обеспечение микробиологической безопасности асептического производства должно рассматриваться не только как регистрация фактических показателей чистоты, но и как система управления критическими контрольными точками (ККТ), способными повлиять на стерильность продукции. В фармацевтическом и биотехнологическом производстве к таким точкам относятся процессы отбора проб, контроль качества питательных сред, функционирование стерилизующего оборудования, подготовка воздуха и воды, эффективность очистки и дезинфекции поверхностей, управление отходами, а также состояние здоровья и подготовка персонала [6-8].

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о стабильности санитарного состояния производственной среды, что указывает на корректную организацию данных критических процессов. В частности, отсутствие микробного роста в воздушной среде и на поверхностях технологического оборудования подтверждает системность контроля инженерных коммуникаций и эффективность программ санитарной обработки помещений, что согласуется с данными о значении воздухообмена и фильтрации в чистых помещениях [9].

Существенное значение для достоверности микробиологических показателей имеет корректность отбора проб. Разработка статистически обоснованного плана отбора с учётом зон наибольшего риска (участки с высокой вероятностью контаминации, труднодоступные для дезинфекции поверхности, зоны интенсивной производственной активности) позволяет минимизировать вероятность ошибочных решений при оценке санитарного состояния [8]. В исследуемом производстве мониторинг охватывал ключевые асептические зоны классов А и В, что соответствует риск-ориентированному подходу, рекомендованному нормативными документами [6].

Отдельного внимания заслуживает контроль качества питательных сред. Проверка их ростовых свойств и стерильности является обязательным условием достоверности полученных результатов. В современных исследованиях также рассматриваются методы оптимизации питательных сред, включая многофакторный анализ, что подтверждает актуальность системного подхода к данной критической точке [10].

Наибольший эпидемиологический риск в чистых помещениях традиционно связан с персоналом. Организм человека является носителем разнообразной микробиоты, и даже при строгом соблюдении требований гигиены полностью исключить выделение микроорганизмов невозможно [1, 5]. Это подчёркивает необходимость регулярного обучения сотрудников и контроля соблюдения асептических процедур [4].

Таким образом, представленные результаты следует рассматривать как подтверждение функционирования комплексной системы контроля, включающей управление критическими точками, риск-ориентированный подход к мониторингу и постоянное совершенствование производственных процедур в соответствии с требованиями нормативных документов [4, 6, 11].

Заключение

Проведённое исследование подтвердило устойчивость санитарно-гигиенических параметров чистых помещений, используемых при промышленном производстве вакцины против ящура в асептических условиях. Полученные данные свидетельствуют о стабильности функционирования инженерных систем, корректности организации производственного процесса и достаточности действующих регламентов санитарного контроля.

Единичные случаи выявления микроорганизмов на элементах технологической одежды и перчатках персонала не сопровождались превышением нормативных значений и носили управляемый характер.

Результаты работы подтверждают эффективность реализованной системы микробиологического мониторинга как инструмента обеспечения качества и биологической безопасности стерильных иммунобиологических препаратов в условиях промышленного производства.

Финансирование: Работа выполнена без привлечения дополнительного внешнего финансирования в рамках плановой производственной деятельности отдела контроля качества.

Благодарности: Авторы выражают благодарность сотрудникам Производственного цеха, Отдела обеспечения качества и Научно-технического отдела за содействие при проведении контроля

технологического процесса производства.

Конфликт интересов: Авторы заявляют, что работа проведена в рамках профессиональной деятельности, и обстоятельства, способные повлиять на объективность представленных результатов, отсутствуют.

Литература

1. Кусниева А.Е., Азембаев А.А. Факторы, влияющие на производственные процессы производства лекарственных средств // Вестник КазНМУ. 2013. № 5 (3).

2. Бабаева Е.В., Орлова Д.А. Микробиологический контроль как инструмент обеспечения качества в производстве лекарственных средств // Современное состояние экономических систем: управление, развитие, безопасность: сб. науч. тр. IV Междунар. науч.-практ. конф. Тверь, 2023. Тверь: ТвГТУ, 2024. С. 154–159

3. Кулишкин М.Э. Риски, возникающие при работе в чистом помещении (гермозоне) // Вестник науки. 2022. № 1 (46). Т. 4.

4. ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к контролю и мониторингу. М.: Стандартинформ, 2001.

5. Гаврюшин С.О. Основы поведения персонала в чистых помещениях // Вестник науки. 2025. № 10 (91). Т. 1. С. 486–499.

6. Азембаев А.А. Основные критерии чистого помещения согласно требованиям стандарта GMP // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 3 (45). DOI: 10.18454/IRJ.2016.45.010.

7. Богданова О.Ю., Черных Т.Ф., Буковская Ю.А. Аспекты микробиологического мониторинга производственной среды на фармацевтических и биотехнологических производствах // Формулы Фармации. 2024. Т. 6, № 2. С. 10–17.

8. Азембаев А.А., Тулегенова А.Р., Курманалиева А.Р. Создание чистых помещений на примере опытного производства научного центра // Вестник КазНМУ. 2013. № 3 (2).

9. Глухова И.В. Воздухообмен в чистых помещениях // Вестник науки и образования. 2018. № 12 (48).

10. Zhou T., Reji R., Kairon R.S., Chiam K.H. A review of algorithmic approaches for cell culture media optimization // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2023. Vol. 11. 1195294. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1195294.

11. Белых А.А., Василенко М.И. Микробиологический контроль в условиях производства лекарственных средств // Актуальные аспекты и перспективы развития современной биотехнологии: сб. докл. Всерос. науч. конф. Белгород, 2023. С. 26–29.

References

1. Kusnieva A.E., Azembaev A.A. (2013) Faktory, vliyayushchie na proizvodstvennye protsessy proizvodstva lekarstvennykh sredstv [Factors affecting production processes of medicinal products]. Vestnik KazNMU, no. 5 (3).

2. Babaeva E.V., Orlova D.A. (2023) Mikrobiologicheskii kontrol kak instrument obespecheniya kachestva v proizvodstve lekarstvennykh sredstv [Microbiological control as a tool for quality assurance in pharmaceutical manufacturing]. In: Sovremennoe sostoyanie ekonomicheskikh sistem: upravlenie, razvitie, bezopasnost: sbornik nauchnykh trudov IV Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii [Current state of economic systems: management, development, security: Proceedings of the IV International scientific and practical conference]. Tver: Tver State Technical University, 2024, pp. 154-159.

3. Kulishkin M.E. (2022) Riski, voznikayushchie pri rabote v chistom pomeshchenii (germozone) [Risks arising when working in a clean room (clean zone)]. Vestnik nauki, no. 1 (46), vol. 4.

4. GOST R ISO 14644-2-2001 (2001) Chistye pomeshcheniya i svyazannye s nimi kontroliruemye sredy. Chast 2. Trebovaniya k kontrolyu i monitoringu [Cleanrooms and associated controlled environments. Part 2. Requirements for testing and monitoring]. Moscow: Standartinform.

5. Gavryushin S.O. (2025) Osnovy povedeniya personala v chistykh pomeshcheniyakh [Fundamentals of personnel behavior in cleanrooms]. Vestnik nauki, no. 10 (91), vol. 1, pp. 486-499.

6. Azembaev A.A. (2016) Osnovnye kriterii chistogo pomeshcheniya soglasno trebovaniyam standarta GMP [Basic cleanroom criteria according to GMP requirements]. Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatelskii zhurnal, no. 3 (45). DOI: 10.18454/IRJ.2016.45.010.

7. Bogdanova O.Yu., Chernykh T.F., Bukovskaya Yu.A. (2024) Aspekty mikrobiologicheskogo monitoringa proizvodstvennoi sredy na farmatsevticheskikh i biotekhnologicheskikh proizvodstvakh [Aspects of microbiological monitoring of the production environment in pharmaceutical and biotechnological manufacturing]. Formuly Farmatsii, vol. 6, no. 2, pp. 10-17.

8. Azembaev A.A., Tulegenova A.R., Kurmanalieva A.R. (2013) Sozdanie chistykh pomeshchenii na primere opytnogo proizvodstva nauchnogo tsentra [Creation of cleanrooms on the example of pilot production at a research center]. Vestnik KazNMU, no. 3 (2).

9. Glukhova I.V. (2018) Vozdukhoobmen v chistykh pomeshcheniyakh [Air exchange in cleanrooms]. Vestnik nauki i obrazovaniya, no. 12 (48).

10. Zhou T., Reji R., Kairon R.S., Chiam K.H. (2023) A review of algorithmic approaches for cell culture media optimization. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, vol. 11, 1195294. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1195294.

11. Belykh A.A., Vasilenko M.I. (2023) Mikrobiologicheskii kontrol v usloviyakh proizvodstva lekarstvennykh sredstv [Microbiological control under pharmaceutical manufacturing conditions]. In: Aktualnye aspekty i perspektivy razvitiya sovremennoi biotekhnologii: sbornik dokladov Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii [Current aspects and prospects for the development of modern biotechnology: Proceedings of the All-Russian scientific conference]. Belgorod, pp. 26-29.

СТЕРИЛЬДІ ПРЕПАРАТТАРДЫ ӨНДІРУ КЕЗІНДЕГІ ТАЗА ҮЙ-ЖАЙЛАРДЫҢ МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ МОНИТОРИНГІ

Есимбекова Н.Б.*, Шериаздан Г.Қ., Кераматдинова А.М., Дуйсенбаев Б.Д., Мырзахан С.М., Кубыр С.С., Курмантай А.М., Ершебулов З.Д.
«OtarBioPharm» ЖШС, Гвардейский, Қазақстан Республикасы
*nazym.esimbekova@mail.ru

Аннотация. Жұмыста асептикалық процесс жағдайында аусылға қарсы вакцинаны өнеркәсіптік өндіру кезінде таза үй-жайлардың микробиологиялық жағдайын бағалау нәтижелері ұсынылған. Зерттеулер 2024–2025 жылдар аралығында А және В класты аймақтарда жүргізілді. Ауадан, жабдықтар беттерінен және персоналдың технологиялық киімдерінен алынған 1800-ден астам сынама талданды. Ауада және өндірістік беттерде микробтық контаминация анықталған жоқ. Персоналдың киімі мен қолғаптарынан алынған сынамалардың 1,9%-ында рұқсат етілген нормативтік шектерде жекелеген микроорганизмдер анықталды. Алынған деректер асептикалық жағдайлардың тұрақтылығын және өндірістік ортаның бақыланатындығын көрсетеді.

Түйінді сөздер: таза үй-жайлар, асептикалық өндіріс, стерильді препараттар, өндірістік орта, контаминация, аусылға қарсы вакцина.

MICROBIOLOGICAL MONITORING OF CLEANROOMS IN THE PRODUCTION OF STERILE PRODUCTS

Yesimbekova N.B., Sheriazdan G.K., Keramatdinova A.M., Duisenbayev B.D., Myrzakhan S.M., Kubyr S.S., Kurmantai A.M., Ershebulov Z.D.
LLP “OtarBioPharm”, Guardeyskiy, Republic of Kazakhstan
*nazym.esimbekova@mail.ru

Abstract. The study presents the results of microbiological assessment of cleanrooms during the industrial production of foot-and-mouth disease vaccine under aseptic processing conditions. The investigations were conducted in Grade A and B areas during 2024–2025. More than 1,800 samples of air, equipment surfaces, and personnel gowning were analyzed. No microbial contamination was detected in air or on production surfaces. In 1.9% of samples taken from personnel garments and gloves, single microorganisms were identified within acceptable regulatory limits. The obtained data indicate the stability of aseptic conditions and the controlled state of the production environment.

Keywords: cleanrooms, aseptic manufacturing, sterile products, production environment, contamination, foot-and-mouth disease vaccine.

МРНТИ 68.41.33 **DOI: 10.58318/2957-5702-2025-24-34-43**
Түпнұсқа мақала

RHODOCOCCUS EQUI ШТАММЫНЫҢ pVapA ПЛАЗМИДІН ЕШКІГЕ ЖҰҚТЫРҒАННАН КЕЙІНГІ ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕР

Г.Д. Ильгекбаева*, Б.К. Отарбаев, С.Курман, М.З. Занилабдин, У. Жолдас, А.М. Кадеев, Б.А. Валиева

“Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті” КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан
*gulnaz66@mail.ru

Аннотация. Зерттеуде Заанен тұқымды 2–3 айлық ешкілерге вирулентті pVapA-оң *Rhodococcus equi* штаммдарын енгізгеннен кейінгі гематологиялық көрсеткіштердің уақыттық динамикасы бағаланды. 0–65 күн аралығында гемоглобин (Hb), эритроциттер (RBC), лейкоциттер (WBC), гематокрит (HCT), MCV, MCH, MCHC және RDW көрсеткіштері бақылау тобымен салыстырылып талданды. Жалпы алғанда, негізгі уақыт нүктелерінде топтар арасында тұрақты статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталмады. Hb бойынша тек VapA-108 тобында 65-күні бақылаумен салыстырғанда төмендеу байқалды (p=0,033), алайда әр топтағы жануар санының аз болуы (n=3) бұл нәтижені сақтықпен түсіндіруді талап етеді. 95% сенімділік интервалдарының кеңдігі мен вариация коэффициенттерінің жоғары болуы жеке вариабельділіктің айқын екенін көрсетті. Алынған деректер ешкі моделінде pVapA-оң *R. equi* штаммдары айқын, тұрақты жүйелік гематологиялық ауытқулардан гөрі әлсіз және ауыспалы жауап туғызғанын көрсетеді.

Түйін сөздер: Rhodococcus equi, pVapA, лейкоциттер, эритроциттер, гемоглобин, қабыну реакциясы, ешкі моделі.

Кіріспе

Rhodococcus equi – факультативті жасушаішілік патоген; ол көбіне жас жануарларда, әсіресе құлындарда, іріңді-гранулематозды пневмония және жүйелік қабыну процестерімен сипатталатын инфекция туғызады [1, 2]. Қоздырғыштың вируленттілігі көп жағдайда плазмидамен кодталатын *virulence-associated proteins* (Vap) жүйесімен байланысты. Соның ішінде pVapA-плазмидасы бар штаммдар макрофаг ішінде сақталып, фаголизосомалық жетілуді бұзып, инфекциялық процестің ұзақ жүруіне ықпал етеді [3, 4].

Вирулентті pVapA-оң *R. equi* штаммдарының әсерін тәжірибелік модельде бағалау инфекцияға организмнің жүйелік жауабын уақыт бойынша сипаттауға мүмкіндік береді. Мұндай тәсіл жұқтырудан кейінгі ерте, аралық және кеш кезеңдердегі гематологиялық өзгерістерді бірізді түрде бақылауға, сондай-ақ қабыну белгілерінің айқындылығын бағалауға қолайлы.

Гематологиялық көрсеткіштер инфекциялық процестің жүйелік көрінісін сипаттайтын қолжетімді және ақпаратты маркерлер қатарына жатады [5]. Лейкоциттер деңгейінің өзгеруі қабыну белсенділігін жанама көрсетсе, Hb, RBC және HCT көрсеткіштері эритронның күйін бағалауға мүмкіндік береді. Ал MCV, MCH, MCHC және RDW эритроцит популяциясының құрылымдық ерекшеліктерін нақтылауға көмектеседі. Ешкі моделі физиологиялық бақылауға ыңғайлы болғандықтан, ол *R. equi* штаммдарының жүйелік әсерін бағалауда қолданбалы маңызға ие [6, 7].

Ешкі – ауыл шаруашылығында кең таралған, физиологиясы жақсы сипатталған және қан көрсеткіштері арқылы жүйелік жауапты мониторингілеуге қолайлы жануар моделі. Сонымен қатар, нақты жоспарланған уақыттық бақылау (longitudinal monitoring) инфекцияның ерте, аралық және кеш кезеңдерін салыстыруға мүмкіндік береді [8].

Осы зерттеудің мақсаты – вирулентті pVapA-оң *Rhodococcus equi* штаммдарымен эксперименттік жұқтырылған ешкілердегі гематологиялық көрсеткіштердің 0–65 күн аралығындағы динамикасын сипаттап, оны бақылау тобымен салыстыру.

Материалдар мен әдістер

Зерттеу дизайны және жануарлар. Экспериментке клиникалық сау, 2–3 айлық, Заанен тұқымды 12 ешкі алынды. Жануарлар стандартты азықтандыру және суару жағдайында ұсталып,