

## Риск-ориентированный подход к оценке санитарного благополучия вивария и питомника, здоровья лабораторных животных и человека

Е. Д. Бондарева\*, К. Е. Боровкова, М. Н. Макарова

Общество с ограниченной ответственностью «Институт доклинических исследований»,  
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н,  
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

**Резюме.** В статье рассмотрена система управления рисками, возникающими в ходе проведения доклинических исследований (риски, связанные со здоровьем человека и лабораторных животных, а также с санитарной чистотой помещений), как метод улучшения и контроля эффективности процессов и безопасности объектов, задействованных при проведении доклинических исследований. **Цель работы:** анализ эффективности использования системы оценки рисков для повышения качества услуг по исследованию безопасности лекарственных препаратов на этапе доклинических испытаний в рамках программ по уходу и использованию животных. **Материалы и методы:** для оценки санитарно-гигиенического благополучия помещений для содержания лабораторных животных, оценки благополучия самих животных и обслуживающего персонала в исследовании использован метод «Анализ видов и последствий потенциальных несоответствий» (Failure Mode Effect Analysis, FMEA). В качестве основных потенциальных несоответствий оценивали наличие микроорганизмов патогенной и условно-патогенной микрофлоры. **Результаты:** по результатам оценки рисков, проведенной в ходе мониторинга здоровья лабораторных животных, чистоты поверхностей и оценки здоровья персонала определена группа наиболее опасных патогенов, контроль за наличием которых должен быть усилен. В целях снижения рисков при проведении доклинических исследований предложен комплекс мероприятий: мониторинг среды содержания лабораторных животных и состояния здоровья животных, пересмотр комплекса лечебных и профилактических мероприятий, проводимых для лабораторных животных (включая подбор необходимых антибиотиков в зависимости от резистентности микроорганизмов), мониторинг состояния здоровья персонала, проведение мероприятий с целью повышения бдительности персонала в отношении собственного здоровья, недопущение на рабочее место сотрудников с признаками заболеваний, контроль отсутствия на работе сотрудников с признаками заболеваний, проведение регулярных медицинских осмотров персонала, контактирующего с лабораторными животными. **Выводы:** в рамках риск-ориентированного подхода выявлены наиболее опасные потенциальные несоответствия (микроорганизмы патогенной и условно-патогенной микрофлоры) и определены необходимые предупреждающие мероприятия, проводимые с целью контроля и управления возможными последствиями рисков.

**Ключевые слова:** виварий; санитарно-показательные микроорганизмы; санитарные требования; мониторинг здоровья животных; оценка рисков

**Для цитирования:** Бондарева ЕД, Боровкова КЕ, Макарова МН. Риск-ориентированный подход к оценке санитарного благополучия вивария и питомника, здоровья лабораторных животных и человека. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(4):257–266. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-4-257-266>

\***Контактное лицо:** Бондарева Евгения Дмитриевна; [bondareva.ed@doclinika.ru](mailto:bondareva.ed@doclinika.ru)

## Risk-Based Approach to the Assessment of Sanitary Safety of Vivariums and Breeding Facilities, and Health Status of Personnel and Laboratory Animals

E. D. Bondareva\*, K. E. Borovkova, M. N. Makarova

Institute of Pre-Clinical Research Ltd,  
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky, Vsevolozhsky District, Leningrad Oblast 188663, Russian Federation

**Abstract.** The paper discusses the system of managing risks arising during preclinical studies (risks for the health of personnel and laboratory animals, as well as risks associated with sanitation of premises) as a way to improve and control the efficiency of processes and the safety of facilities involved in preclinical studies. **The aim of the study** was to analyse the risk assessment system's efficiency for improvement of drug safety assessment during preclinical studies in the context of animal care and use programmes. **Materials and methods:** the Failure Mode Effect Analysis (FMEA) method was used to assess the sanitary and hygienic conditions in laboratory animal facilities, as well as health status and welfare of laboratory animals and the attending personnel. The study checked the presence of pathogenic and opportunistic microflora as the main potential inconsistencies. **Results:** the risk assessment performed during monitoring of laboratory animal health, monitoring of surface cleanliness, and assessment of personnel health, helped to establish a list of the most dangerous pathogens that require stricter control. In order to reduce risks arising during preclinical studies, the following set of measures was proposed: monitoring of the living environment and health of laboratory animals, revision of therapeutic and preventive measures for laboratory animals (including adjustment of antibiotic treatment depending on antimicrobial resistance of microorganisms), monitoring of the personnel health status, taking measures to enhance the personnel vigilance with respect to their own health, prohibition to work at the premises for employees showing symptoms, control of how the employees showing symptoms observe the prohibition to work at the premises, organisation of periodic medical examinations for personnel having contact with laboratory animals. **Conclusions:** the risk-based assessment helped to identify the most dangerous potential inconsistencies (pathogenic and opportunistic microflora) and the necessary preventive measures to control and manage potential risk consequences.

**Key words:** vivarium; sanitary indicator microorganisms; sanitary requirements; animal health monitoring; risk assessment

**For citation:** Bondareva ED, Borovkova KE, Makarova MN. Risk-based approach to the assessment of sanitary safety of vivariums and breeding facilities, and health status of personnel and laboratory animals. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(4):257–266. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-4-257-266>

\*Corresponding author: Evgeniia D. Bondareva; bondareva.ed@doclinika.ru

Первостепенное значение для вивария и питомника лабораторных животных имеет качество животных-биомоделей, предоставляемых для исследований, определяемое комплексом мероприятий по уходу, лечению, контролю здоровья животных, а также по обеспечению микробиологической безопасности помещений содержания животных. Такие мероприятия проводятся в рамках разработанных на основании нормативно-правовых актов или рекомендательных документов программ мониторинга здоровья животных, микробиологической безопасности и др.

Поиск путей совершенствования методов контроля микробиологического статуса животных стимулирует постоянное развитие методов и практик, связанных с управлением виварием и питомником лабораторных животных. Для повышения качества, эффективности, результативности процессов, сокращения потребляемых для их реализации ресурсов служит система управления рисками. В настоящей работе для оценки микробиологического статуса животных, микробиологической безопасности поверхностей помещений содержания лабораторных животных, а также здоровья персонала, осуществляющего манипуляции с лабораторными животными, применен риск-ориентированный подход (система оценки рисков).

Цель работы — анализ эффективности использования системы оценки рисков для повышения качества услуг по исследованию безопасности лекарственных препаратов на этапе доклинических испытаний в рамках программ по уходу и использованию животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Процесс управления рисками состоит из нескольких этапов.

I. Идентификация риска — определение возможных опасных событий или потенциальных несоответствий.

II. Анализ и оценка риска — определение уровня риска, вероятности его возникновения, масштаба воздействия, причин и последствий, приемлемости или недопустимости. Выбор метода анализа и оценки риска зависит от конкретного изучаемого процесса и ресурсов организации [1].

III. Принятие решения по риску — принятие решения по снижению риска, его устранению или принятию, выбор корректирующих и предупреждающих мероприятий.

IV. Информирование о риске — обмен информацией о риске между лицами, принимающими решение, и всеми заинтересованными сотрудниками организации.

V. Мониторинг — регулярная проверка оцененных рисков, пересмотр рисков при изменениях процессов. Частота проверок определяется на основании уровня риска [1, 2].

Анализ рисков проводили по методу «Анализ видов и последствий потенциальных несоответствий» (Failure Mode Effect Analysis, FMEA)<sup>1</sup>.

Применение риск-ориентированного подхода при обнаружении патогенных микроорганизмов при проведении мониторинга здоровья лабораторных животных и чистоты поверхностей и оценке здоровья персонала выполнено на примере вивария АО «НПО «Дом Фармации» (данные исследований за 2015–2019 гг.). По каждому риску по балльной системе оценивали тяжесть вреда последствий (S), вероятность возникновения опасности (O), вероятность выявления опасности (D) (табл. 1).

Категорию риска, определяющую характер предупреждающих мероприятий и срочность их проведения, характеризует приоритетное число риска (ПЧР), рассчитываемое как произведение значений трех составляющих риска ( $S \times O \times D$ ) (табл. 2).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Оценка риска при мониторинге здоровья животных.** Федерация европейских научных ассоциаций по лабораторным животным (Federation for Laboratory Animal Science Associations, FELASA) рекомендует проводить контроль микробиологического статуса животных по определенному перечню патогенов [3]. Рекомендации FELASA также содержат указания на кратность проведения исследований (ежеквартально или ежегодно). Следует отметить, что перечень контролируемых в реальном виварии патогенов может не полностью соответствовать перечню FELASA, а варьироваться в зависимости от эпизоотологической ситуации, условий содержания, питания, кормления, а также от перечня ранее выделенных у лабораторных животных патогенов в данном виварии [4].

Оценка рисков при проведении мониторинга здоровья лабораторных животных (табл. 3) проводилась с учетом рекомендаций FELASA (табл. 1).

По результатам анализа риска микроорганизмы *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp., *Brucella canis* (потенциальные несоответствия)

<sup>1</sup> Guidance for industry: ICH Q9 Quality Risk Management. FDA-2005-D-0334. ICH; 2006.

**Таблица 1.** Идентификация рисков по методу «Анализ видов и последствий потенциальных несоответствий» (Failure Mode Effect Analysis, FMEA)

**Table 1.** Risk identification using the Failure Mode Effect Analysis (FMEA) method

Анализ риска Risk analysis	Составляющие риска Risk components		Значимость Significance	Баллы Score
Мониторинг здоровья животных Animal health monitoring	S	<b>Опасность для здоровья животного (оценка опасности по вызываемому заболеванию)</b> Health hazard for animals (assessment of hazards associated with the respective disease)	<b>Катастрофическая</b> Catastrophic	5
			<b>Критическая</b> Critical	4
			<b>Серьезная</b> Serious	3
			<b>Низкая</b> Low	2
			<b>Незначительная</b> Insignificant	1
	O	<b>Частота обнаружения у животных</b> Occurrence in animals	<b>Очень часто</b> Frequent	5
			<b>Часто</b> Likely	4
			<b>Иногда</b> Occasional	3
			<b>Редко</b> Seldom	2
			<b>Практически невозможно</b> Extremely unlikely	1
	D	<b>Клинические признаки заболевания</b> Clinical signs of the disease	<b>Не выражены</b> Not expressed	5
			<b>Заметны на тяжелой стадии заболевания</b> Noticeable in the severe stage	4
			<b>Заметны при тщательном осмотре</b> Noticeable at close examination	3
			<b>Средневыраженные</b> Moderate	2
			<b>Ярко выраженные</b> Expressed	1
Мониторинг чистоты поверхностей Surface cleanliness monitoring	S	<b>Устойчивость микроорганизмов во внешней среде</b> Microorganism stability in the environment	<b>Особо устойчивые</b> Extremely stable	5
			<b>Высокоустойчивые</b> Highly stable	4
			<b>Достаточно устойчивые</b> Relatively stable	3
			<b>Невысокая устойчивость</b> Poorly stable	2
			<b>Неустойчивые</b> Unstable	1
	O	<b>Частота обнаружения микроорганизмов на поверхностях</b> Microorganism occurrence on surfaces	<b>Очень часто</b> Frequent	5
			<b>Часто</b> Likely	4
			<b>Иногда</b> Occasional	3
			<b>Редко</b> Seldom	2
			<b>Практически никогда</b> Extremely unlikely	1

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

Анализ риска Risk analysis	Составляющие риска Risk components		Значимость Significance	Баллы Score
Мониторинг чистоты поверхностей Surface cleanliness monitoring	D	Устойчивость микроорганизмов к дезинфицирующим средствам Microorganism resistance to disinfectants	Особо устойчивые Extremely resistant	4
			Высокоустойчивые Highly resistant	3
			Устойчивые Resistant	2
			Малоустойчивые Not resistant	1
Здоровье персонала Personnel health	S	Опасность микроорганизмов для здоровья человека Microbial hazards for human health	Катастрофическая Catastrophic	5
			Критическая Critical	4
			Серьезная Serious	3
			Низкая Low	2
			Незначительная Insignificant	1
	O	Вероятность передачи микроорганизмов от животного человеку Likelihood of microorganism transmission from animals to humans	Критическая (3 и более пути передачи) Critical (3 or more transmission routes)	4
			Большая (2 пути передачи) High (2 transmission routes)	3
			Низкая (1 путь передачи) Low (1 transmission route)	2
			Не передается Nontransmissible	1
	D	Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам Antimicrobial susceptibility	Резистентные (МПК 128–512) Resistant (MIC 128–512)	5
			Слабочувствительные (МПК 16–64) Poorly sensitive (MIC 16–64)	4
			Среднечувствительные (МПК 0,25–8) Moderately sensitive (MIC 0.25–8)	3
			Высокочувствительные (МПК 0,064–0,125) Highly sensitive (MIC 0.064–0.125)	2
			Нерезистентные (МПК < 0,032) Nonresistant (MIC < 0.032)	1

Примечание. МПК — минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл.  
Note. MIC—minimal inhibitory concentration, µg/mL.

Таблица 2. Классификация риска по приоритетному числу риска

Table 2. Risk classification by risk priority number

Приоритетное число риска Risk Priority Number	Категория риска Risk category
<11	Несущественный риск Insignificant risk
11–19	Приемлемый риск Acceptable risk
20–40	Значительный риск Significant risk
>40	Неприемлемый риск Unacceptable risk

классифицированы как имеющие «значительный риск» — они наиболее опасны и часто встречаются у животных. При проведении лечебно-профилактических мероприятий, ежедневного клинического осмотра и мониторинга здоровья животных следует усилить контроль за обнаружением данных микроорганизмов, увеличить рекомендуемую нормативными документами частоту исследований и расширить выборку животных на этапе планирования мониторинга.

**Оценка риска при мониторинге чистоты поверхностей.** Документы, регламентирующие мероприятия, направленные на обеспечение благополучия

**Таблица 3.** Анализ риска при проведении мониторинга здоровья животных

**Table 3.** Risk analysis based on animal health monitoring

Микроорганизм (потенциальное несоответствие) Microorganism (potential inconsistency)	Балльная оценка Score			
	опасность для здо- ровья животного health hazard for animals	частота обнаружения у животных occurrence in animals	клинические признаки clinical signs	приоритетное число риска risk priority number
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1	4	12
<b>Группа бета-гемолитических стрептококков</b> <b>β-haemolytic streptococci</b>	3	1	3	9
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	3	1	4	12
<i>Pasteurella multocida</i>	4	1	4	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1	3	9
<i>Salmonella</i> spp.	4	2	4	32
<i>Clostridium perfringens</i>	3	1	3	9
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	3	1	3	9
<i>Escherichia coli</i>	3	3	4	36
<i>Yersinia enterocolitica</i>	3	1	3	9
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	4	1	3	12
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	4	3	36
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	4	1	1	4
<i>Brucella canis</i>	5	1	5	25
<i>Brucella melitensis</i>	2	1	2	4
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	5	1	2	10
<i>Haemophilus parasuis</i>	5	1	2	10
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	1	3	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2	3	18
<i>Enterobacter</i> spp.	3	1	5	15
<i>Citrobacter rodentium</i>	3	1	4	12
<i>Helicobacter pylori</i>	3	1	3	9

животных, и регулирующие порядок содержания лабораторных животных в экспериментально-биологических клиниках (вивариях)<sup>2</sup>, содержат требования к условиям содержания животных (микроклимат (температура, кратность воздухообмена, освещенность, влажность), оснащение и функционал помещений, способы содержания и размещения животных, видоспецифичные особенности содержания животных (например, учет потребности животных рыть норы и строить укрытия, активности в ночное время, социальных потребностей),

к обслуживающему персоналу, в том числе требования по соблюдению санитарных правил. К сожалению, действующие нормативные документы практически не содержат информации об уровне микробиологической чистоты помещений, не определены перечень санитарно-показательных микроорганизмов для вивариев и частота их оценки.

В некоторых международных документах акцентируется внимание на качестве проведения процедуры дезинфекции помещений и инвентаря по уходу за животными, а не на контроле результата: так,

<sup>2</sup> РСП 2.2.1.3218-14. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев).

ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. М.: Стандартинформ; 2019.

ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М.: Стандартинформ; 2019.



указывается, что необходимо чаще менять подстилку и средства обогащения среды животных<sup>3</sup> [5].

Обсемененность поверхностей помещений, клеток содержания лабораторных животных, поилок, кормушек нежелательными микроорганизмами может сыграть отрицательную роль при получении экспериментальных данных при проведении доклинических исследований. При контроле уровня обсемененности в виварии можно руководствоваться положениями нормативных актов, регламентирующих деятельность медицинских организаций, например СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», в котором приведены нормативные значения общего числа микроорганизмов для воздуха помещений.

Требования к состоянию рабочих поверхностей, способы их дезинфекции и методы контроля качества дезинфекции регламентируются «Правилами проведения дезинфекции и дезинвазии объектов государственного ветеринарного надзора» №13-5-2/0525 (утв. 15.06.2002 г.) (далее — Правила) и приложениями к ним. Документ, регламентирующий контроль за микробной обсемененностью поверхностей, МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях», предлагает проводить бактериологическое исследование объектов внешней среды на наличие стафилококков, бактерий группы кишечных палочек, сальмонелл, синегнойной палочки. Перечень микроорганизмов, данный в документе, не является исчерпывающим и может быть расширен по эпидемическим показаниям.

Наиболее актуально проводить контроль за уровнем микроорганизмов, значимых для вивария, а не для животноводческих хозяйств. Это наиболее часто встречающиеся, наиболее опасные и наиболее устойчивые к дезинфицирующим средствам патогены — микроорганизмы, выявление которых будет свидетельствовать об опасности контаминации.

Среди микроорганизмов выделяют несколько групп по устойчивости к дезинфицирующим средствам:

1-я группа (малоустойчивые) — колибактерии, сальмонеллы, лептоспиры, пастереллы, шигеллы (возбудители дизентерии), *Haemophilus pleuropneumoniae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* (возбудитель рожи свиней) и др.

2-я группа (устойчивые) — *Francisella tularensis* (возбудитель туляремии), стафилококки, стрептококки, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы родов *Aspergillus*, *Candida*, *Trichophyton* и др.

3-я группа (высокоустойчивые) — *Mycobacterium tuberculosis* (возбудитель туберкулеза животных и птиц), *Mycobacterium paratuberculosis* (возбудитель паратуберкулеза) и др.

4-я группа (особоустойчивые) — *Bacillus anthracis* (возбудитель сибирской язвы), *Clostridium perfringens* (возбудитель анаэробной энтеротоксемии поросят) и др.

При контроле качества дезинфекции при возникновении различных очагов инфекций одним из наиболее показательных микроорганизмов считается стафилококк<sup>4</sup> [6–8]. Отсутствие стафилококка не всегда свидетельствует о качественной дезинфекции, так как этот микроорганизм относят только ко 2-й группе устойчивости, тогда как есть и первая, более устойчивая группа [9, 10]. Окончательное решение о перечне санитарно-показательных микроорганизмов при контроле качества дезинфекции в виварии остается за организацией после соответствующей оценки риска.

Анализ риска при проведении мониторинга чистоты поверхностей проводили с учетом требований Правил (табл. 4). В качестве составляющих риска рассмотрены устойчивость микроорганизмов во внешней среде, частота обнаружения на поверхностях, устойчивость к дезинфицирующим средствам (табл. 1).

По результатам анализа риска при проведении мониторинга чистоты поверхностей выявлено, что наиболее опасны два потенциальных несоответствия — *Salmonella* spp. («приемлемый риск») и *Staphylococcus* spp. («значительный риск»). Отсутствие данных микроорганизмов в смывах с поверхностей свидетельствует об удовлетворительном качестве проведенной дезинфекции.

**Оценка риска для здоровья персонала.** При работе с лабораторными животными возникают риски для здоровья персонала: травмы, укусы, царапины, нанесенные животными, аллергические реакции на шерсть животных, слюну, мочу или на подстил. Аллергены могут попасть в организм человека при прямом контакте с животным, ингаляционным путем с пылевыми частицами [11]. При проведении манипуляций или при обращении с отходами от животных возможна передача антропозоонозных инфекций. Загрязнения в подстиле могут распространяться вместе с частицами пыли и попадать в организм человека при дыхании при выполнении различных манипуляций. В число патогенов животных входят вирусы (герпесвирусы, аденовирусы, парвовирусы, коронавирусы) и бактериальные организмы, такие как *Mycobacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Clostridium* spp. и *Corynebacterium* spp. [2, 9, 12–14].

<sup>3</sup> Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. U.S. Department of Health and Human Services. No. (CDC) 21-1112. 2009.

Guide to the care and use of experimental animals. Canadian Council on Animal Care. Ottawa; 1993.

<sup>4</sup> «Правила проведения дезинфекции и дезинвазии объектов государственного ветеринарного надзора» № 13-5-2/0525 от 15.06.2002 г.

**Таблица 4.** Анализ риска при проведении мониторинга чистоты поверхностей

**Table 4.** Risk analysis based on surface cleanliness monitoring

Микроорганизм (потенциальное несоответствие) Microorganism (potential inconsistency)	Устойчивость во внешней среде Stability in the environment	Устойчивость к дезин- фицирующим средствам Resistance to disinfectants	Частота обнаруже- ния на поверхностях Occurrence on surfaces	Приоритетное число риска Risk Priority Number
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	2	1	6
<b>Группа бета-гемолитических стрептококков</b> <b>β-haemolytic streptococci</b>	3	2	1	6
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	2	1	1	2
<i>Pasteurella multocida</i>	2	1	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2	1	8
<i>Salmonella</i> spp.	4	1	4	16
<i>Clostridium perfringens</i>	4	1	1	4
<i>Corynebacterium</i> spp.	3	2	2	12
<i>Escherichia coli</i>	3	1	4	12
<i>Yersinia enterocolitica</i>	2	1	1	2
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	2	1	1	2
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	2	4	24
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	2	2	1	4
<i>Brucella canis</i>	4	1	1	4
<i>Brucella melitensis</i>	4	1	1	4
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	2	2	1	4
<i>Haemophilus parasuis</i>	2	2	1	4
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	1	1	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	1	1	4
<i>Enterobacter</i> spp.	3	2	1	6
<i>Citrobacter rodentium</i>	3	2	1	6
<i>Helicobacter pylori</i>	3	2	1	6

Таким образом, при работе с животными необходимо соблюдать ряд требований для снижения опасности заражения персонала: обязательное использование средств индивидуальной защиты, барьерность, глубокое понимание основных принципов безопасной работы с животными, постоянный контроль со стороны руководителей. Следует отметить, что соблюдение требований техники безопасности, дезинфекционные мероприятия и высокие требования к вентиляции помещений не гарантируют безопасность для персонала, поэтому такая работа требует тщательной оценки риска [15].

Оценку рисков для здоровья персонала производили по данным, предоставленным АО «НПО «Дом Фармации» (табл. 5). Составляющими риска выбраны опасность для здоровья человека, вероятность передачи от животного к человеку и чувствительность патогенов к группе бета-лактамов антибиотиков (оксациллин, амоксициллин, ампициллин и др.) (табл. 1).

Анализ риска для здоровья персонала показал несколько ключевых потенциальных несоответствий. При выявлении у животных микроорганизмов *Pasteurella pneumotropica*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium kutscheri*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Klebsiella pneumoniae* («значительный риск») работа должна осуществляться с особой осторожностью. Также необходимо обращать внимание на появление у персонала симптоматики заболеваний, вызываемых данными микроорганизмами.

**Оценка суммарного риска.** При анализе рисков (мониторинг здоровья животных, чистоты поверхностей и здоровья персонала) по сумме полученных приоритетных чисел рисков были выявлены наиболее опасные потенциальные несоответствия: сальмонеллы, кишечная палочка и стафилококки (табл. 6). Все указанные микроорганизмы входят в список санитарно-показательных микроорганизмов при контроле качества дезинфекции, приведенный в Правилах.

**Таблица 5.** Анализ риска для здоровья персонала при работе с лабораторными животными

**Table 5.** Analysis of health risks for personnel working with laboratory animals

Микроорганизм (потенциальное несоответствие) Microorganism (potential inconsistency)	Опасность для здоровья человека Microbial hazards for human health	Вероятность передачи от животного к человеку Likelihood of micro- organism transmission from animals to humans	Чувствительность к антибиотикам Antimicrobial susceptibility	Приоритетное число риска Risk Priority Number
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	3	1	9
<b>Группа бета-гемолитических стрептококков</b> β-haemolytic streptococci	3	3	2	18
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	2	4	3	24
<i>Pasteurella multocida</i>	4	4	2	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3	4	36
<i>Salmonella</i> spp.	4	3	3	36
<i>Clostridium perfringens</i>	3	3	3	27
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	3	4	24
<i>Escherichia coli</i>	3	2	3	18
<i>Yersinia enterocolitica</i>	3	2	3	18
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	4	2	4	32
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	3	2	18
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	2	2	2	8
<i>Brucella canis</i>	1	1	3	3
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1	1	3	3
<i>Hemophilus parasuis</i>	1	1	3	3
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	1	3	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2	5	30
<i>Enterobacter</i> spp.	2	2	4	16
<i>Citrobacter rodentium</i>	1	3	4	12
<i>Helicobacter pylori</i>	2	3	2	12

**Таблица 6.** Наиболее опасные микроорганизмы по приоритетному числу риска (ПЧР)

**Table 6.** The most dangerous microorganisms by risk priority number (RPN)

Микроорганизм (потенциальное несоответствие) Microorganism (potential inconsistency)	ПЧР (мониторинг здоровья животных) RPN (animal health monitoring)	ПЧР (мониторинг чистоты поверхностей) RPN (surface cleanliness monitoring)	ПЧР (здоровье персонала) RPN (personnel health)	Сумма Total
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	12	2	24	38
<i>Pasteurella multocida</i>	12	2	32	46
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	8	36	53
<i>Salmonella</i> spp.	32	16	36	84
<i>Clostridium perfringens</i>	9	4	27	40
<i>Corynebacterium</i> spp.	9	12	24	45
<i>Escherichia coli</i>	36	12	18	66
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	12	2	32	46
<i>Staphylococcus</i> spp.	36	24	18	78
<i>Brucella canis</i>	25	4	3	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	4	30	52



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При работе с лабораторными животными и проведении доклинических исследований лекарственных средств важно понимать, какие риски для исследования наиболее важны, и какие могут быть последствия, если не воздействовать на риск. Применение метода «Анализ видов и последствий потенциальных несоответствий» (FMEA) в условиях экспериментального вивария позволяет проанализировать риски и разработать комплекс мероприятий по влиянию на риск. В отличие от жестких требований и правил, предъявляемых нормативно-правовыми актами, система управления рисками помогает более гибко подойти к проблеме, снизить затраты на рутинные мероприятия по обеспечению санитарного благополучия вивария и проработать все возможные предупреждающие мероприятия. Вместе с тем такая система не противоречит «Правилам проведения дезинфекции и дезинвазии объектов государственного ветеринарного надзора» № 13-5-2/0525 от 15.06.2002 и дает возможность своевременно внедрять новые технологии и обновлять технологические процессы в любой области, в том числе в доклинических исследованиях. Выбор методов оценки рисков зависит от правил, принятых в конкретном виварии, проводимых процессов и доступной информации о риске.

Риск-ориентированный подход к оценке процессов организации является перспективным

направлением, позволяющим улучшить качество предоставляемых услуг при проведении доклинических исследований безопасности лекарственных средств и усилению конкурентоспособности. В АО «НПО «Дом Фармации» такой подход внедряется как неотъемлемая часть всех процессов в питомнике и виварии.

**Вклад авторов.** *Е. Д. Бондарева* — обзор публикаций по теме статьи, анализ данных мониторинга здоровья животных, сотрудников и чистоты поверхностей, написание текста рукописи; *К. Е. Боровкова* — обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных; *М. Н. Макарова* — идея, разработка дизайна исследования. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и согласовании окончательного текста рукописи.

**Authors' contributions.** *Evgeniia D. Bondareva*—literature review, analysis of data related to monitoring of laboratory animal health, monitoring of surface cleanliness, and assessment of personnel health, writing of the text; *Kristina E. Borovkova*—literature review, interpretation of data; *Marina N. Makarova*—elaboration of the study idea and design. All the authors took part in the discussion of the results and approved the final version of the paper.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Covello VT, Merkhoher MW. *Risk assessment methods: approaches for assessing health and environmental risks*. New York: Springer Science & Business Media; 1993.
- Kaliste E, Linnainmaa M, Meklin T, Torvinen E, Nevalainen A. The bedding of laboratory animals as a source of airborne contaminants. *Lab Anim*. 2004;38(1):25–37. <https://doi.org/10.1258/00236770460734362>
- Mähler M, Berard M, Feinstein R, Gallagher A, Illgen-Wilcke B, Pritchett-Corning K, Raspa M. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim*. 2014;48(3):178–92. <https://doi.org/10.1177/0023677213516312>
- Бондарева ЕД, Макарова МН, Ковалева МА, Ходько СВ, Макаров ВГ. Нормативно-правовое регулирование деятельности питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;(4):100–15. [Bondareva ED, Makarova MN, Kovaleva MA, Khod'ko SV, Makarov VG. Regulatory framework experimental biological clinics (vivaries) and nursery for laboratory animals. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy* = *Laboratory Animals for Science*. 2018;(4):100–15 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-04-08>
- Carpenter CB. Safety considerations for working with animal models involving human health hazards. *Animal Model Exp Med*. 2018;1(2):91–9. <https://doi.org/10.1002/ame2.12019>
- Попов НИ, Суворов АВ, Мичко СА, Лобанов СМ. Роль дезинфекции в обеспечении здоровья животных. *Труды ВИЭВ*. 2018;80(1):291–300. [Popov NI, Suvorov AV, Michko SA, Lobanov SM. Role of disinfection in animal health security. *Trudy VIEV* = *Works of All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko*. 2018;80(1):291–300 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30917/ATT-PRINT-2018-1>
- Валишев АА, Кириллов ВВ. Методы и средства профилактической дезинфекции мясоперерабатывающих предприятий. В кн.: *IX Международная научно-техническая конференция «Низкотемпературные и пищевые технологии в XXI веке»*. СПб.; 2017. С. 240–3. [Valishev AA, Kirillov VV. Methods and means for preventive disinfection of meat processing enterprises. In: *IX International Conference «Refrigeration and Food Technologies in the 21st Century»*. Saint-Petersburg; 2017. P. 240–3 (In Russ.)]
- Бутко МП, Попов ПА, Онищенко ДА. Применение композиционного дезинфицирующего средства на основе гипохлорита натрия при обработке холодильных камер на предприятиях мясоперерабатывающей промышленности. *Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. 2018;(4):34–9. [Butko MP, Popov PA, Onishchenko DA. Application of the composite disinfectant based on sodium hypochlorite in the processing of refrigerating chambers at meat processing enterprises. *Problemy veterinarnoi sanitarii, gigieny i ekologii* = *Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*. 2018;(4):34–9 (In Russ.)]
- Campagna MV, Faure-Kumar E, Treger J, Cushman J, Grogan T, Kasahara N, Lawson G., et al. Factors in the selection of surface disinfectants for use in a laboratory animal setting. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2016;55(2):175–88. PMID: 27025810
- Devan SRK, Vasu S, Mallikarjuna Y, Ponraj R, Kamath G, Poosala S. Improvement of vivarium biodecontamination through data-acquisition systems and automation. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2018;57(2):161–72. PMID: 29555006
- Васютина МЛ, Бреднева ОГ, Иванова СА, Салминш ДА, Галагудза ММ. Аллергия на лабораторных грызунов: недооцененная проблема. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;(4):1. [Vasyutina ML, Bredneva OG, Ivanova SA, Salminsh DA, Galagudza MM. Allergy to laboratory rodents: the underestimated problem. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh*

- issledovaniy = *Laboratory Animals for Science*. 2019;(4):1 (In Russ.)). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-01>
12. Yoshinari NH, Vasconcelos SA, Tiriba AC, Gauditano G, Mantovani E, Bonoldi VLN. Report of the unusual presence of latent microorganisms in animals: a risk to research and health of employees. *Braz J Rheumatol*. 2009;49(5):517–28. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000500004>
13. Nosanchuk JD, Mednick A, Shi L, Casadevall A. Experimental murine cryptococcal infection results in contamination of bedding with *Cryptococcus neoformans*. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2003;42(4):9–12. PMID: 12906395
14. Villano JS, Follo JM, Chappell MG, Collins Jr MT. Personal protective equipment in animal research. *Comp Med*. 2017;67(3):203–14. PMID: 28662749
15. Hickman-Davis JM, Nicolaus ML, Petty JM, Harrison DM, Bergdall VK. Effectiveness of shoe covers for bioexclusion within an animal facility. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2012;51(2):181–8. PMID: 22776118

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Бондарева Евгения Дмитриевна.** Evgeniia D. Bondareva. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7170-9717>

**Боровкова Кристина Евгеньевна.** Kristina E. Borovkova. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1571-6549>

**Макарова Марина Николаевна,** д-р мед. наук. Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Статья поступила 15.07.2020

После доработки 14.08.2020

Принята к печати 04.12.2020

Article was received 15 July 2020

Revised 14 August 2020

Accepted for publication 4 December 2020



**Подписку на журнал можно оформить  
в любом отделении «Почты России».**

Подписной индекс издания:  
в каталоге агентства «Роспечать»

**«Издания органов научно-технической информации» — 57942**

С любого номера  
в региональных агентствах подписки:

**Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57942**

По объединенному каталогу

**«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — T57942**