

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

© МАРДАНЛЫ С.Г., ЖИГАЛЕВА О.Н., 2023

Марданлы С.Г.<sup>1,2</sup>, Жигалева О.Н.<sup>1</sup>

### АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ К ПРОМЫШЛЕННОМУ ПРОИЗВОДСТВУ ПЦР-ДИАГНОСТИКУМОВ

<sup>1</sup>ЗАО «ЭКОлаб», 142530, г. Электрогорск Московской обл., Россия;

<sup>2</sup>ГОУ ВО МО Государственный гуманитарно-технологический университет, 142600, г. Орехово-Зуево Московская обл., Россия

*В статье дан анализ требований надлежащей производственной практики Rules of good manufacturing practice (GMP), т. е. правил GMP и гигиены труда к промышленному производству ПЦР-диагностикумов и сформулированы условия, гарантирующие выполнение необходимых гигиенических требований и качество выпускаемой продукции.*

**Ключевые слова:** полимеразная цепная реакция (ПЦР); ПЦР-диагностикумы; промышленное производство ПЦР-диагностикумов; требования GMP, гигиена труда.

**Для цитирования:** Марданлы С.Г., Жигалева О.Н. Анализ требований к промышленному производству ПЦР-диагностикумов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (4): 243-248. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-4-243-248>.

**Для корреспонденции:** Марданлы Сейфадин Гашимович, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и фармацевтических дисциплин ГГТУ; e-mail: [ekolab-president@mail.ru](mailto:ekolab-president@mail.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 15.03.2023

Принята к печати 21.03.2023

Опубликовано 00.04.2023

*Mardanly S.G.<sup>1,2</sup>, Zhigaleva O.N.<sup>1</sup>*

#### ANALYSIS OF REQUIREMENTS FOR INDUSTRIAL PRODUCTION OF PCR DIAGNOSTICS

<sup>1</sup>ZAO «ECOLab», 142530, Elektrogorsk, Moscow region, Russia;

<sup>2</sup>GOU IN OMSTU, 142600, Orekhovo-Zuyevo, Moscow region, Russia

*The article analyzes the requirements of good manufacturing practice (Rules of good manufacturing practice), i.e. GMP and occupational hygiene rules for the industrial production of PCR diagnostics, and formulated conditions that guarantee the fulfillment of the necessary hygienic requirements and the quality of products.*

**Key words:** polymerase chain reaction (PCR), PCR diagnostics; industrial production of PCR diagnostics; GMP requirements; occupational hygiene.

**For citation:** Mardanly S.G., Zhigaleva O.N. Analysis of requirements for industrial production of PCR diagnostics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (4): 243-248. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-4-243-248>.

**For correspondence:** Mardanly S.G., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Disciplines of the State University of Humanities and Technology; e-mail: [ekolab-president@mail.ru](mailto:ekolab-president@mail.ru)

#### Information about authors:

Mardanly S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3650-2363>;

Zhigaleva O.N., <https://orcid.org/0000-0002-5003-1089>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 15.03.2023

Accepted 21.03.2023

Published 00.04.2023

Диагностические исследования с использованием основанных на технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) методик выявления нуклеиновых кислот в анализируемых образцах, в последние годы стали одним из наиболее перспективных направлений развития клинической лабораторной диагностики [1, 2]. Поэтому неудивительно, что номенклатура производства ПЦР-тестов стремительно растет, как в мире,

так и в Российской Федерации. Последнее особенно важно в связи с резким сокращением возможностей импорта соответствующей продукции.

На этом фоне приобретает несомненную актуальность анализ требований, предъявляемых к производствам ПЦР-диагностикумов как по линии обеспечения качества выпускаемой продукции, так и по линии гигиены труда на этих производствах. Такой анализ

актуален, прежде всего, потому что нормативные документы, регламентирующие указанные требования применительно именно к производствам ПЦР-диагностикумов, к настоящему времени в Российской Федерации еще не разработаны.

Очевидно, что к этим производствам применимы требования Правил надлежащей производственной практики Rules of good manufacturing practice, т. е. правил GMP [3, 4], гигиенические требования к промышленным производствам вообще, а также конкретно к биотехнологическим и химико-фармацевтическим производствам [5-8]. Ответы на ряд частных вопросов организации производств ПЦР-диагностикумов можно найти в документах, регламентирующих правила организации и проведения ПЦР-исследований в лабораториях [9-11].

Исходя из этих требований, промышленная площадка производства ПЦР-диагностикумов должна быть достаточного размера, размещаться на сухом, хорошо проветриваемом и инсолируемом участке с низким стоянием грунтовых вод на расстоянии 50–1000 м от жилой зоны. Плотность застройки территории должна составлять 20–65 %, площадь озеленения – не меньше 15 % [8].

В соответствии с Правилами GMP [3, 4]:

- производственные помещения должны проектироваться и эксплуатироваться с обязательным учетом проводимых в них операций; расположение и конструктивные особенности помещений должны обеспечивать возможность эффективной обработки для исключения накопления в них пыли или грязи, а при работе с микробными культурами исключать возможность перекрестной контаминации;

- производство должно быть обеспечено необходимым набором и достаточными площадями производственных, вспомогательных и санитарно-бытовых помещений;

- объем производственных помещений на одного работника должен составлять не менее 15 м<sup>3</sup>, площадь – не менее 4,5 м<sup>2</sup> при высоте 3,2 м;

- в производственных помещениях должны быть выделены зоны рабочих мест с оборудованием, складские помещения, санитарно-бытовые помещения;

- складские зоны должны быть достаточно вместительными, чтобы обеспечить упорядоченное хранение исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также готовой продукции, находящейся в карантине, разрешенной для реализации, отбракованной, возвращенной или отозванной и других категорий материалов и продукции; они должны обеспечивать надлежащие условия хранения;

- в местах приемки сырья и материалов, а также отгрузки готовой продукции должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия метеорологических факторов; зоны приемки должны позволять при необходимости очистку контейнеров с поступающими материалами перед их складированием; для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных материалов, исходного сырья должны быть предусмотрены изолированные зоны;

- помещения лаборатории по контролю качества должны быть отделены от производственных зон.

Проблемы гигиены труда на производстве ПЦР-диагностикумов прямо вытекают из технологических особенностей указанного производства, которое базируется на использовании сырья, получаемого с помощью молекулярной биотехнологии – новой области исследований, возникшей на стыке традиционной биотехнологии и технологии рекомбинантных дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) [2].

Технология рекомбинантных ДНК (или молекулярное клонирование, или геновая инженерия) — это совокупность приемов, позволяющих осуществлять перенос ДНК из одного организма в другой. Обычно она выполняется по следующей схеме [2]:

- из организма-донора нужных генов экстрагируют нативную ДНК (клонированная ДНК, встраиваемая ДНК, ДНК-мишень, чужеродная ДНК), подвергают ее ферментативному гидролизу (расщепляют, разрезают) и соединяют (лигируют, сшивают) с другой ДНК (вектор для клонирования, клонирующий вектор) с образованием новой, рекомбинантной молекулы (конструкция «клонированный вектор - встроенная ДНК»);

- эту конструкцию вводят в клетку-хозяина (реципиента), где она реплицируется и передается потомкам (этот процесс называется трансформацией);

- идентифицируют и отбирают клетки, несущие рекомбинантную ДНК (трансформированные клетки);

- получают специфический белковый продукт, синтезированный клетками-хозяевами, что служит подтверждением клонирования искомого гена.

Подобный перенос генетического материала есть, по сути, создание нового, не существующего в природе организма, что, естественно, на первых порах вызывало крайне отрицательное отношение к подобным манипуляциям и потребовало тщательной оценки реальных опасностей широкого внедрения этих технологий. Но в итоге, все же было признано, что меры безопасности, которые принимаются при работе с патогенными организмами, с добавлением специальных правил, исключающих случайный выброс в окружающую среду генетически модифицированных организмов при их крупномасштабном культивировании, вполне достаточны для обеспечения безопасности генно-инженерных исследований [2].

Следует отметить, что производство ПЦР-диагностикумов, хотя и связано с генно-инженерными исследованиями при наработке специфических компонентов этих наборов (положительные контрольные образцы, ПЦР-реагенты, праймеры), все же не требует крупномасштабного культивирования генетически измененных микроорганизмов, т.е. оно не связано с соответствующими рисками загрязнения окружающей среды указанными продуктами.

Кроме того, при проектировании соответствующего производства и разработке необходимых мер по охране труда на нем, необходимо учитывать планируется ли использование на этом производстве закупных специфических компонентов ПЦР-диагностикумов, или получение этих компонентов планируется на самом проектируемом производстве.

Очевидно, что в первом случае проблемы охраны труда становятся практически идентичными тем, что возникают на производстве обычных биохимических диагностикумов. А во втором могут добавиться проблемы обеспечения безопасности персонала, занятого работами с патогенными микроорганизмами, если таковые необходимы для получения специфических компонентов ПЦР-диагностикумов [5, 11, 12].

Требования гигиены труда при производстве ПЦР-диагностикумов прямо определяются технологиями этих производств, которые, в свою очередь, определяются назначением и, соответственно, составом реагентов, входящих в набор. Последняя характеристика позволяет разделить эти наборы на три группы: 1) наборы, предназначенные только для выделения анализа (диагностируемой нуклеиновой кислоты) из исследуемых образцов, 2) наборы, предназначенные только для оценки наличия анализа в продуктах, полученных из клинических образцов с использованием наборов первой группы, и 3) наборы, предназначенные как для выделения анализа из исследуемых клинических образцов, так и для оценки его наличия в полученных при этом материалах.

Поскольку само производство ПЦР-диагностикумов, с точки зрения охраны труда, не создает новых проблем сравнительно с производствами обычных диагностических наборов, на первый план выступают проблемы обеспечения качества продукции, поскольку, с этих позиций, самым уязвимым местом в таких производствах становится основное преимущество самого метода исследования – его высокая чувствительность и, соответственно, необходимость снижения до практически незначимых значений вероятности искажения результатов ПЦР за счет неспецифической контаминации специфических компонентов наборов [6].

Как уже отмечалось, требования к проведению ПЦР-исследований регламентированы сегодня только для лабораторий, в которых эти исследования проводятся [10, 11]. Соответственно, они в полной мере относятся к работе лабораторных подразделений, занимающихся контролем качества сырья, полуфабрикатов и готовой продукции. Однако, часть этих требований может быть распространена и на технологические операции, связанные с приготовлением специфических компонентов ПЦР-диагностикумов.

Так, аналогично требованиям к лабораторным помещениям [9] производственные помещения должны отвечать следующим требованиям:

- внутренняя отделка должна быть выполнена в соответствии с их функциональным назначением и гигиеническими нормативами. Поверхность пола, стен, потолка должна быть гладкой, без щелей, устойчивой к многократному действию моющих и дезинфицирующих средств;

- не допускается устройство подвесных потолков, не отвечающих указанным требованиям, и подпольных каналов;

- выступающие и проходящие трубы (батареи отопления) располагают на расстоянии от стен с целью возможности проведения их дезинфекции, места ввода инженерных коммуникаций должны быть герметичными;

- отопительные приборы должны иметь гладкую легко очищаемую поверхность;

- оборудование и мебель должны быть гладкими, без острых краев и шероховатостей и иметь покрытие, устойчивое к действию моющих и дезинфицирующих средств. Поверхность столов не должна иметь швов и трещин;

- не допускается использование мебели из древесины и с мягким покрытием;

- в помещениях должна быть предусмотрена защита рабочих мест от попадания прямого солнечного света. Для этих целей могут быть использованы светозащитная пленка, жалюзи из материала, устойчивого к воздействию дезинфицирующих растворов;

- освещение рабочих мест, температура и влажность воздуха должны обеспечивать выполнение соответствующих гигиенических требований и не оказывать неблагоприятного воздействия ни на реагенты во время их производства и хранения, ни на точность функционирования оборудования.

Порядок уборки производственных помещений должен включать ежедневную текущую влажную уборку полов разрешенными к применению дезинфицирующими средствами и ежедневное обеззараживание ультрафиолетовым излучением до начала работы и после окончания влажной уборки. При этом ультрафиолетовые лампы должны соответствовать следующим параметрам:

- длина волны – 260 нм (типа ДБ-60);

- расчетная мощность – 2,5 Вт на 1 м<sup>3</sup>;

- продолжительность работы лампы: в течение 45–60 минут до начала и 45–60 минут после окончания работы операторов.

Перед началом работы поверхности столов (биологических боксов) и оборудования, контактирующего с сырьем для производства специфических реагентов, их полуфабрикатами и готовыми реагентами, следует обрабатывать 70%-м этиловым спиртом.

Еженедельно должна проводиться генеральная уборка с применением дезинфицирующих средств путем протирания поверхностей мебели, приборов, оборудования, а также стен на высоту до 2 м. Допускается использование аэрозольного метода дезинфекции.

Стеклопленочные поверхности бактерицидных ламп следует протирать в выключенном положении ветошью, смоченной спиртом, не реже 1 раза в неделю.

Каждая рабочая зона должна быть обеспечена промаркированным набором уборочного инвентаря, не допускается использование индивидуального уборочного инвентаря для уборки других помещений.

Если в лаборатории для поддержания нормируемых параметров микроклимата установлены кондиционеры, то, во-первых, на время работы они должны быть выключены, а, во-вторых, радиаторная решетка и накопитель конденсата должны подвергаться ежемесячной очистке и обработке хлорсодержащими средствами с заменой фильтров.

Не реже, чем один раз в год должна осуществляться обработка автоматических дозаторов. При этом автотитруемые дозаторы обеззараживают паром под

давлением 1,7 ати при температуре 120 °С в течение 20 минут. По окончании обработки дозаторы собирают и проводят их калибровку в соответствии с прилагаемой инструкцией по пользованию дозаторами.

Класс опасности отходов и правила обращения с ними на производствах ПЦР-диагностикумов будет определяться опасностью того патогена, чья нуклеиновая кислота является анализом, для выявления которого предназначен производимый диагностикум, а также токсичностью сырья, используемого для производства неспецифических реагентов набора, т.е. в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 [14] они могут относиться либо только к классу А, либо к классам А и Б, либо к классам А и Г, тогда как отходы ПЦР-лабораторий, как правило, относятся к классу Б [9]. При чем требования СанПиН 2.1.7.2790-10 должны уточняться соответственно рекомендациям МУ 1.3.2569-09.1.3 [11].

И, как уже отмечено выше, особое внимание при организации производства ПЦР-диагностикумов, должно быть уделено мерам, предупреждающим контаминацию реагентов этих наборов. Если ориентироваться на Методические рекомендации Госкомэпиднадзора по работе лабораторий, использующих ПЦР-методы диагностики [10], то во всех операциях контроля качества сырья, полупродуктов, готовых реагентов и конечного продукта производства необходимо учитывать (и, соответственно, сводить к приемлемому минимуму) вероятность как перекрестной контаминации от пробы к пробе (в процессе обработки контролируемых образцов или при раскапывании реакционной смеси), так и контаминации продуктами амплификации (ампликонами), поскольку контаминация посуды, автоматических пипеток и лабораторного оборудования, поверхностей лабораторных столов или поверхности кожи сотрудников лаборатории даже следовыми количествами ампликонов будет чревата искажением результатов контроля качества, т.е. повышением риска выпуска некачественной продукции.

Исходя из рекомендаций о планировке помещений и основных принципах организации работы ПЦР-диагностических лабораторий можно сформулировать следующие рекомендации для проведения контроля качества в технологических процессах производства ПЦР-диагностикумов:

1. Помещения для контрольных исследований должны быть разделены на зоны (комнаты) для каждой из стадий ПЦР-теста. Следует иметь не менее двух комнат:

- пре-ПЦР-помещение, где проводится обработка контролируемых образцов, выделение ДНК, приготовление реакционной смеси для ПЦР и постановка ПЦР (при наличии условий два последних этапа рекомендуется также проводить в дополнительном отдельном помещении); в этих помещениях запрещается проводить все другие виды работ;

- пост-ПЦР-помещение, где проводится детекция продуктов амплификации.

2. Комнату детекции продуктов амплификации (пост-ПЦР-помещение) следует расположить как можно дальше от пре-ПЦР-помещений.

3. Следует исключить движение воздушного потока из пост-ПЦР в пре-ПЦР-помещения.

4. В помещении приготовления реакционной смеси и в помещении обработки контролируемых образцов должны быть установлены настольные боксы с ультрафиолетовыми лампами.

5. Работа в лаборатории должна быть организована в одном направлении: от пре-ПЦР-помещений к пост-ПЦР-помещению.

6. Каждое помещение для контрольных исследований должно иметь свой набор реагентов, автоматических пипеток, наконечников, пластиковой и стеклянной посуды, лабораторного оборудования, халатов и перчаток, используемых только в данном помещении и не выносящихся в другие ПЦР-помещения. Оборудование, материалы и инвентарь в каждой комнате должны иметь соответствующую маркировку.

7. Обработка рабочей одежды из пре- и пост-ПЦР-помещений должна производиться отдельно.

8. Следует однократно использовать перчатки, как в комнате обработки контролируемых образцов, так и в комнате приготовления реакционной смеси и постановки ПЦР.

9. Необходимо однократно использовать пробирки и наконечники для автоматических пипеток. Обязательно менять наконечники при переходе от одной пробы к другой с целью предотвращения перекрестной контаминации в процессе выделения ДНК или при раскапывании реакционной смеси.

10. Необходимо использовать наконечники для автоматических пипеток с аэрозольным барьером (или наконечники с ватными фильтрами, приготовленными в помещении, в котором не ведутся работы с ДНК) при обработке контролируемых образцов, а также при внесении выделенной ДНК в реакционную пробирку.

11. Каждый сотрудник лаборатории должен иметь персональный набор автоматических пипеток и реагентов.

12. В пре-ПЦР и пост-ПЦР-помещениях должны работать разные сотрудники.

13. Контролируемые образцы должны храниться отдельно от реагентов.

14. Не следует использовать водяные бани, т.к. заполняющая их вода, просачиваясь в недостаточно плотно закрытые пробирки, может стать источником контаминации; следует использовать суховоздушные термостаты.

15. Необходимо постоянно поддерживать чистоту на рабочем месте:

- каждое помещение должно иметь свой отдельный набор инвентаря для обработки и уборки рабочего места (ватно-марлевые тампоны, пинцет, 70% этиловый спирт, дезинфицирующий раствор и т.д.), и источники ультрафиолетового излучения, которые эффективно инактивируют ДНК-матрицы.

- при манипуляциях с контролируемым материалом рабочую поверхность до и после исследования обрабатывают 70% этиловым спиртом.

- следует обрабатывать рабочую поверхность в комнате приготовления реакционной смеси до работы 70% этиловым спиртом с целью борьбы с пылью.

16. В помещениях, в которых проводятся контрольные исследования, следует полностью исключить проведение работ, связанных с получением (клонированием) и выделением рекомбинантных плазмид, содержащих последовательности ДНК или фрагментов анализов, для выявления которых предназначен производимый диагностикум.

17. Персонал, выполняющий контрольные исследования должен пройти соответствующее обучение.

18. Для борьбы с контаминацией могут быть использованы следующие методы:

- Рабочие поверхности, оборудование и материалы следует облучать ультрафиолетом с максимумом излучения в области 260 нм. Облучение необходимо проводить в течение 1 часа до начала работы и в течение 1 часа после окончания работы.

- Использованные наконечники для автоматических пипеток, пробирки и другие загрязненные ДНК материалы необходимо обрабатывать реагентами, вызывающими деградацию ДНК (1 N HCl, 10% гипохлоритом натрия или 10% хлорной известью).

Поскольку, как уже было отмечено ранее, при производстве реагентов для ПЦР-диагностикумов наибольшую опасность для их качества представляет контаминация реагентов даже следами ампликонов, в качестве мер профилактики такой контаминации могут быть использованы меры, аналогичные тем, что обеспечивают стерильность в производстве лекарственных препаратов, т.е. использовать тот же принцип зонирования производственных помещений – их деление на классы чистоты А, В, С и D [3, 4] с выполнением всех соответствующих требований Правил GMP.

Так, к классу чистоты А должны быть отнесены помещения для взвешивания реактивов, подготовки воды и приготовления стоковых и рабочих растворов для специфических реагентов наборов (ПЦР-смеси, смеси праймеров и зондов, контрольные образцы), помещения для фасовки и укупорки рабочих растворов специфических реагентов наборов. Допускается выполнение всех этих операций в ламинарных боксах 2 класса защиты, размещенных в помещениях класса чистоты В

К классу В должны быть отнесены предбоксы к помещениям класса А, помещения для хранения реактивов, используемых при приготовлении специфических реагентов, с холодильниками/морозильниками (температура 4 °С и минус 20 °С),

К классу С могут быть отнесены помещения для приготовления стоковых и рабочих растворов, необходимых для приготовления неспецифических реагентов, их фасовки и укупорки.

Помещения для подготовки посуды (мойка, сушка, хранение чистой сухой посуды), подготовки воды для приготовления неспецифических реагентов, приготовления дезрастворов, предбоксы перед помещениями класса С для переодевания, хранения одежды, уборочного инвентаря, помещение с холодильниками для хранения стоковых растворов, необходимых для приготовления неспецифических реагентов, помещения для хранения и маркировки

расфасованных и укупоренных реагентов, комплекции наборов, их упаковки в групповую тару, ее маркировки, упаковки в транспортировочную тару и ее маркировки должны быть отнесены к классу чистоты D.

Как показывает практика, такое зонирование технологических помещений при производстве ПЦР-диагностикумов позволяет обеспечивать необходимую защиту производимой продукции от ее контаминации и, соответственно, дает определенные гарантии ее качества.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020. Сборник материалов. Акимкин В.Г., Творогова М.Г., ред. М.: ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 2020.
2. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. М.: Мир; 2002.
3. Правила надлежащей производственной практики. Утверждены приказом Минпромторга России от 14 июня 2013 г. N 916. <https://base.garant.ru/70451198/>.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». [https://svsps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2021/10/22/pravila\\_nadlezhashchey\\_proizvodstvennoy\\_praktiki.pdf](https://svsps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2021/10/22/pravila_nadlezhashchey_proizvodstvennoy_praktiki.pdf).
5. Биологическая безопасность биотехнологических производств: краткий курс лекций для студентов IV курса направления подготовки 240700.62 «Биотехнология». Составители: Попов Ю.А., Осина Т.С. Саратов: ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ»; 2016.
6. Замбрицкий О. Н., Бацукова Н.Л. Гигиена труда в аптечных организациях и на предприятиях фармацевтической промышленности: учебно-методическое пособие. 2-е издание. Минск: БГМУ; 2020.
7. Бурак И.И., Юркевич А.Б., Миклис Н.И. Фармацевтическая гигиена. Витебск: ВГМУ; 2018.
8. СП 2.2.1.1312—03. Гигиенические требования к проектированию вновь строящихся и реконструируемых промышленных предприятий: Санитарно-эпидемиологические правила. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2003.
9. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР). Методическое пособие. Москва: ООО «ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ»; 2012.
10. Методические рекомендации по проведению работ в диагностических лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции. М.: Госкомсанэпиднадзор; 1995. <https://mbu.ru/publikaczi/248.html>.
11. МУ 1.3.2569—09. Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I—IV групп патогенности: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.
12. Федеральный закон от 30.03.1999 № 52 ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (с изменениями от 30 декабря 2001 г., 10 января, 30 июня 2003 г., 22 августа 2004 г., 9 мая, 31 декабря 2005 г.).
13. Красовитов К.В., Петров В.В. Проблема контаминации реагентов для подготовки и проведения ПЦР бактериальной ДНК и пути её решения. Сборник. Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020. Сборник материалов. Акимкин В.Г., Творогова М.Г., ред. М.: ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 2020; 266.
14. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.1.7.2790-10. Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами. Утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 9 декабря 2010 г. № 163. <http://rostoblvet.ru/wp-content/uploads/2016/09/2.1.7.2790-10.pdf>.

REFERENCES

1. Molecular diagnostics and biosafety - 2020. Collection of materials. Akimkin, M.G. Tvorogova M.G., eds. Moscow: FBUN CNII epidemiologii Rospotrebnadzora; 2020. (in Russian)
2. Glik B., Pasternak D.J. Molecular biotechnology. Principles and application. Transl. from Engl. Moscow: Mir; 2002. (in Russian)
3. Rules of good manufacturing practice. Approved by the order of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated June 14, 2013 N 916. <https://base.garant.ru/70451198/>. (in Russian)
4. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 77 dated November 3, 2016 «On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union». [https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2021/10/22/pravila\\_nadlezhashchey\\_proizvodstvennoy\\_praktiki.pdf](https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2021/10/22/pravila_nadlezhashchey_proizvodstvennoy_praktiki.pdf). (in Russian)
5. Biological safety of biotechnological productions: a short course of lectures for students of the IV course of the training 240700.62 «Biotechnology». Popov Yu.A., Osina T.S., eds. Saratov: FGBOU VPO «Saratovskiy GAU»; 2016. (in Russian)
6. Zambrzhickiy O. N., Batsukova N.L. Occupational hygiene in pharmacy organizations and pharmaceutical industry enterprises : educational and methodological manual. 2<sup>nd</sup> ed. Minsk: BGMU; 2020. (in Russian)
7. Burak I.I., Yurkevich A.B., Miklis N.I. Pharmaceutical hygiene. Vitebsk: VGMU; 2018. (in Russian)
8. SP 2.2.1.1312—03. Hygienic requirements for the design of newly constructed and reconstructed industrial enterprises: Sanitary and epidemiological rules.. Moscow: Federal'nyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2003. (in Russian)
9. Fundamentals of polymerase chain reaction (PCR). Methodical manual. Moscow: OOO «DNK-TEKHNLOGIYA»; 2012. (in Russian)
10. Methodological recommendations for carrying out work in diagnostic laboratories using the polymerase chain reaction method.. Moscow: Goskomsanepidnadzor; 1995. <https://mbu.ru/publikaczi/248.html>. (in Russian)
11. MU 1.3.2569—09. Organization of work of laboratories using methods of amplification of nucleic acids when working with material containing microorganisms of pathogenicity groups I—IV: Guidelines. Moscow: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2010. (in Russian)
12. Federal Law No. 52 F3 of 30.03.1999 «On Sanitary and Epidemiological welfare of the Population» (as amended on December 30, 2001, January 10, June 30, 2003, August 22, 2004, May 9, December 31, 2005). (in Russian)
13. Krasovitev K.V., Petrov V.V. The problem of contamination of reagents for the preparation and conduct of bacterial DNA PCR and ways to solve it. In the collection of materials «Molecular diagnostics and biosafety - 2020». Akimkin V.G., Tvorogova M.G., eds. Moscow: FBUN CNII epidemiologii Rospotrebnadzora; 2020; 266. (in Russian)
14. Sanitary and epidemiological rules and regulations. SanPiN 2.1.7.2790-10. Sanitary and epidemiological requirements for the treatment of medical waste. Approved. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 163 dated December 9, 2010. <http://rostoblvet.ru/wp-content/uploads/2016/09/2.1.7.2790-10.pdf>. (in Russian)