Формулы Фармации. 2024. Т. 6, № 2. С. 10–17
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ
Научная статья
УДК 615.1; 579.63; 338.984
DOI: https://doi.org/10.17816/phf630427

Аспекты микробиологического мониторинга производственной среды на фармацевтических и биотехнологических производствах

О. Ю. Богданова[1], Т. Ф. Черных[1], Ю. А. Буковская[1]

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ольга Юрьевна Богданова, olga.bogdanova@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. Данное исследование посвящено актуальной проблеме совершенствования микробиологического мониторинга производственной среды и контроля качества продукции на предприятиях фармацевтической и биотехнологической отраслей. Подчеркивается, что эти отрасли в настоящее время являются одними из наиболее прибыльных секторов российской экономики, однако к качеству их выпускаемой продукции предъявляются особенно высокие требования. Современные условия функционирования данных предприятий порождают определенные проблемы, которые требуют стандартизованного подхода к их решению. В этой связи особую актуальность приобретает задача совершенствования микробиологического мониторинга производственной среды, а также контроля качества продукции, с целью оптимизации производственных процессов и повышения уровня безопасности выпускаемых товаров. В работе предлагается подход к выявлению и анализу критических точек производства, зависящих от источников возможной микробной контаминации. Для каждой из выявленных критических точек проведен анализ потенциальных проблем, решение которых позволит повысить эффективность системы микробиологического контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиологический мониторинг; критические точки; объекты мониторинга; микробная контаминация; безопасность выпускаемой продукции; эффективность системы микробиологического контроля; оптимизация производственных процессов

СОКРАЩЕНИЯ:

ESKAPE – аббревиатура, состоящая из первых букв латинских названий наиболее устойчивых форм; ESKAPECC – модифицированная аббревиатура, состоящая из первых букв латинских названий наиболее устойчивых форм; ККТ – критическая контрольная точка.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая и биотехнологическая отрасли являются в настоящее время одними из наиболее динамично развивающихся и прибыльных секторов российской экономики. Рынок фармацевтических препаратов и товаров к 2024 году достиг 700 млрд рублей в год [1], а биотехнологические производства, отличающиеся широким спектром направлений, – 340 млрд рублей в год [2]. Лидерство этих отраслей объясняется их ключевой ролью в развитии таких перспективных технологий, как биотехнологии, генная инженерия, биомедицина, нанотехнологии и информационные технологии.

Стремительный рост фармацевтических и биотехнологических предприятий накладывает, однако, определенные ограничения, в первую очередь связанные с необходимостью обеспечения высокого качества и безопасности выпускаемой продукции [3]. Одной из важнейших задач в этом отношении является организация эффективной системы микробиологического мониторинга производственной среды на данных предприятиях.

Целью настоящего исследования является привлечение внимания биотехнологов к актуальной проблеме повышения эффективности микробиологического мониторинга производственной среды на фармацевтических и биотехнологических предприятиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование базируется на комплексном анализе научных публикаций, нормативно-правовых актов и методических рекомендаций в области организации микробиологического контроля на фармацевтических и биотехнологических производствах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Основными проблемами фармацевтических и биотехнологических производств, которые могут иметь очевидный и в некоторых случаях неочевидный характер, являются следующие вопросы:

1. Изменение и совершенствование санитарно-гигиенических норм, требований к микробиологической чистоте, обеспечению и контролю стерильности [4]. Это не проблема, а необходимость, которая регулярно учитывает методологические и технологические инновации отрасли. При этом огромное число сотрудников отрасли могут несвоевременно информироваться о внесенных изменениях или иметь затруднения в трактовке новых нормативных документов [5, 6].

2. Нарастание микробной устойчивости к антимикробным препаратам, дезинфицирующим средствам, антисептикам, которое фиксируется повсеместно и имеет тенденцию к увеличению и обострению. Данная проблема привела к выделению особой группы суперустойчивых бактерий – ESKAPE – (*Enterobacter* sp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). К этой аббревиатуре стоит добавить две буквы, символизирующие *Clostridium difficile* и *Candida* sp., что дает ESKAPECC. Несмотря на многочисленные исследования природы микробной резистентности, существует много вопросов о механизмах устойчивости разных патогенов, о функционировании микробных биопленок, о возможностях предотвращения и снижения распространения устойчивых штаммов [7].

3. Широкий спектр дезинфицирующих средств, антисептиков, питательных сред, санитарной одежды для сотрудников, методов контроля порой представляют собой значительную сложность выбора для предприятий, чтобы при минимальных затратах получить максимальную эффективность обеспечения безопасности и гигиены производства [8, 9].

4. Экономические санкции, накладывающие определенные ограничения в обмене опытом, обучении, торговле, технологическом обмене [10].

5. Всемирная пандемия новой коронавирусной инфекции 2019–2021 гг. и вероятность появления подобных эпидемий в будущем. Пандемия COVID-19 затронула многочисленные сферы общественной жизни, многому нас научила. Очевидным достижением нашего общества стала, например, гибкость адаптации к определенным ситуациям и быстрый переход к использованию дистанционных технологий [11]. Пандемия способствовала развитию новых профессий, дала толчок к новым направлениям исследований, стимулировала рынок иммунобиологических производств. Быстрые решения и внедрение инноваций в производства сопряжены с высокой вероятностью ошибок и необходимости их анализа и ликвидации [12, 13].

Тем самым, как и любая другая отрасль народного хозяйства фармацевтическая и биотехнологическая промышленность испытывает на себе внешние влияния и развивается в России быстрыми темпами. Для успешного преодоления проблем, устойчивого развития данной отрасли, гибкости в принятии решений и адаптивности системы управления предприятиями необходима стройная и эффективная система мониторинга производственной среды.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

Микробиологический мониторинг играет важную роль в обеспечении надлежащего качества лекарственных средств, иммунобиологических препаратов, биотехнологических продуктов, товаров медицинского назначения [14]. Однако парадигма тестирования конечного продукта, особенно на микробиологическое качество, меняется, поскольку само по себе тестирование конечного продукта не обеспечивает полной или абсолютной гарантии контроля или отсутствия микробов-контаминантов [15].

В этой связи целью микробиологического мониторинга является оценка эффективности санитарно-гигиенических мероприятий, обеспечивающих исключение или минимизацию попадания микроорганизмов-контаминантов в сферу производства, готовый продукт фармацевтического или биотехнологического производства.

Список объектов мониторинга постоянно расширяется в связи с все возрастающими возможностями и потребностями производства, появляющимися новыми технологическими решениями. При этом, новые технологии появляются и для очистки объектов мониторинга от микроорганизмов-контаминантов. Основные объекты мониторинга фармацевтического или биотехнологического производства показаны на (рис. 1).

Рис. 1. Основные объекты мониторинга фармацевтического или биотехнологического производства
Fig. 1. The main objects of monitoring in pharmaceutical or biotechnological production

Как показано во множестве исследований [16, 17], персонал традиционно является одним из основных источников микробной контаминации в фармацевтическом производстве.

К задачам мониторинга производственной среды следует отнести группу систематических задач:

- получение репрезентативной оценки уровня микробной контаминации объектов производственной среды;
- обеспечение качества готовой продукции.

К производственным задачам следует отнести:

- пресечение возможной контаминации;
- оценку частоты контаминации объектов среды; изучение свойств контаминантов, устойчивости к дезсредствам и антисептикам;
- выявление штаммов, получивших приоритетное распространение в конкретном производстве;
- оценку микробного пейзажа производственной среды.

К управленческим задачам отнесли управленческие решения по коррекции алгоритма мониторинга; управленческие решения по профилактике контаминации среды.

Для эффективности мониторинга мы предлагаем очертить спектр *критических контрольных точек (ККТ)* производства. На фармацевтических и биотехнологических производствах основными критическими точками являются следующие:

- отбор проб, качество которого напрямую обеспечивают предупреждение ложноотрицательных и ложноположительных ответов анализа;
- качество питательных сред;
- качество работа стерилизаторов;
- качество подготовки воздуха;
- качество подготовки и хранения воды;
- качество очистки, обработки и дезинфекции поверхностей, оборудования, материалов, инструментов;
- качество вспомогательных материалов, сырья;
- качество, эффективность дезрастворов, антисептиков;
- качество управления отходами производства;
- здоровье персонала, обучение персонала, контроль уровня контаминации кожи рук и рук в перчатках (при работе в чистых зонах).

При *отборе проб* на предприятии особое внимание необходимо уделить следующим точкам:

- зоны наиболее высокой вероятности контаминации продукта;
- зоны наибольшего риска скопления микроорганизмов при нормальном рабочем процессе;
- зоны, труднодоступные для уборки и дезинфекции;
- потенциальные источники контаминации.

Среди принципов отбора проб наиболее важными для осуществления эффективного мониторинга является разработка статистических планов отбора проб с учетом рисков и последствий, связанных с ошибочными решениями по выбору плана отбора. Персонал, выполняющий отбор проб, должен иметь соответствующую подготовку, строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

Контроль питательных сред включает два важнейших аспекта – проверка ростовых качеств питательных сред и стерильности. Это критически важно для проведения микробиологического контроля и культивирования продуцентов. Не прохождение данной точки контроля инициирует процессы оптимизации питательной среды, которые в настоящее время проводят различными моно- и комбинированными способами. Для оптимизации питательных сред хорошо зарекомендовал себя метод многофакторного эксперимента [18, 19].

Основным требованием к прохождению критической точки контроля работы стерилизующих устройств, является системность, постоянство и регулярность контроля. Установка средств контроля в наименее благоприятных для стерилизующего действия местах. Соблюдение мер предосторожности для предотвращения контаминации индикаторными микроорганизмами.

Воздух является все проникающим объектом, поэтому его роль в контаминации может быть значительной. При мониторинге воздушной среды следует тщательно продумывать план отбора проб для охвата всей среды помещений. Следует помнить, что, несмотря на то, что большинство форм микроорганизмов, определяемых в воздухе, относится к непатогенным, опасность контаминации этими формами может составить значительные трудности в идентификации и понимании путей его рас-

пространения. Наибольшее внимание следует уделять асептичным зонам.

В отношении контроля воды следует отметить, что именно для микробиологического контроля питьевой воды были учтены многолетние исследования, внесены новые санитарно-показательные микроорганизмы, что стало способствовать более тщательному контролю.

Дезинфектанты и антисептики являются еще одной точкой контроля, поскольку контаминируются суперустойчивыми микроорганизмами, бороться с которыми становится очень сложно. Кроме того, широкий спектр дезсредств затрудняет оптимальный выбор средств для практической деятельности производства. Важнейшим аспектом выбора должны стать эффективность, комбинированность механизмов воздействия, ротация [20, 21].

Однако, наибольшую опасность распространения контаминантов представляет собой *персонал*. Организм человека является нишей огромного числа видов микроорганизмов, при этом практически ежегодно появляются новые данные о микробиоме человека и его роли [20, 21]. В этой точке особое значение приобретает регулярное обучение персонала предприятия и повышение его квалификации.

Основными принципами подходов к микробиологическому мониторингу производственной среды с учетом выявления и анализа критических точек являются:

- исследование продукции, вырабатываемой фармацевтическими и биотехнологическими предприятиями на всех этапах технологического процесса (сырье, промежуточные стадии, готовая продукция);
- обследование работников на бактерионосительство (по эпидемическим показателям);
- регулярность исследования смывов с рук работников, оборудования, инвентаря и других объектов производственной среды;
- накопление сведений о «домашних» штаммах контаминантов, их устойчивости к антибиотикам, дезсредствам и антисептикам;
- контроль качества готовой продукции;
- обучение сотрудников производств;
- изучение и внедрение новых методов микробиологического контроля.

Алгоритм подхода к микробиологическому мониторингу с учетом выявления и анализа ККТ показан на схеме (рис. 2).

Для разработки и осуществления плана микробиологического мониторинга важным являются следующие компетенции:

- знание всех стадий и технологического процесса;
- знание возможных контаминантов, «домашних» штаммов;
- знание нормобиоты и нормативов по ее содержанию в сырье и готовых продуктах;
- знание возможностей микробиоты в отношении контаминации, процессов биодеструкции, биотрансформации и других нежелательных последствий.

Для разработки и осуществления плана микробиологического мониторинга могут быть использованы:

- эпидемиологические данные и информация санэпидстанций, центров контроля качества лекарств и биологически активных добавок;

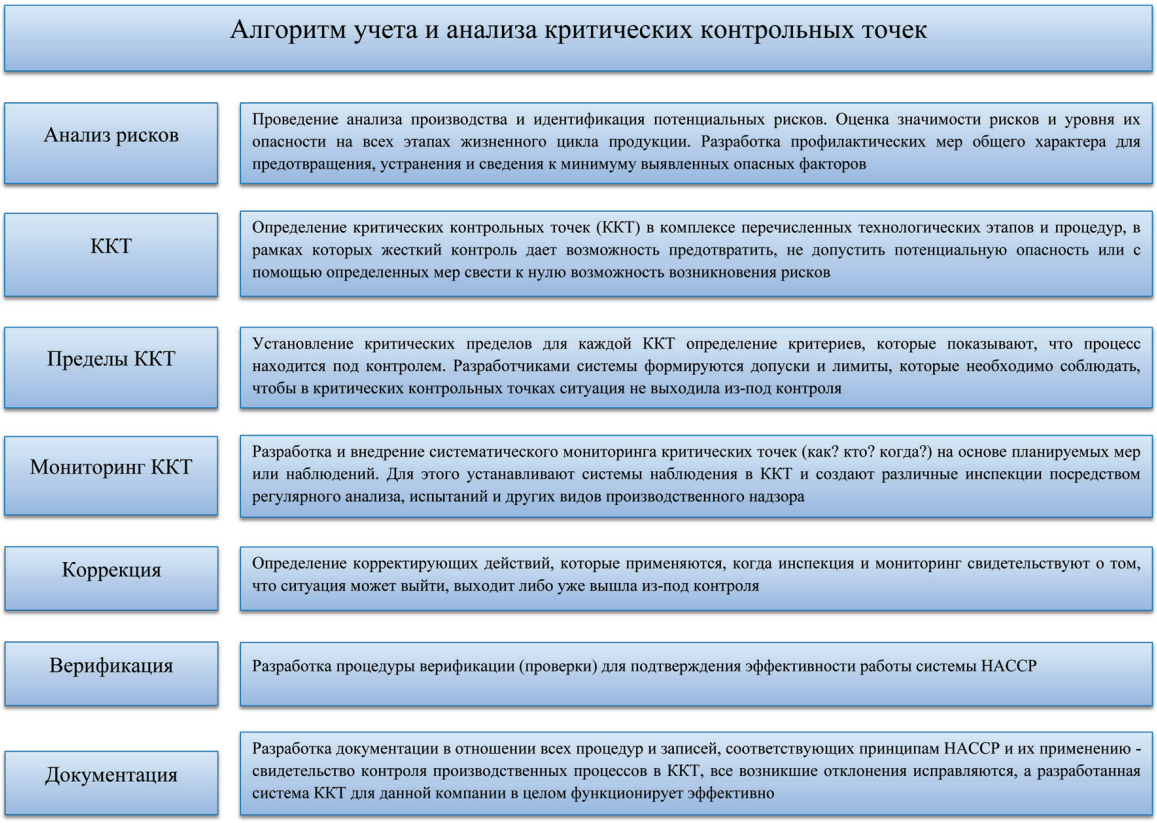

Рис. 2. Блок-схема. Алгоритм учета и анализа критически контрольных точек
Fig. 2. Block diagram. Algorithm for accounting and analysis of critical control points

- имеющийся практический опыт;
- проведение микробиологических анализов, включая определение присутствия в смывах, сырье, готовой продукции патогенных микроорганизмов или микроорганизмов-индикаторов;
- определение присутствия микроорганизмов в окружающей среде и определение степени контаминации микроорганизмами воздуха, воды, оборудования, инструментов;
- валидизация соответствия точности анализа рисков и эффективности предлагаемых профилактических мероприятий;
- прогностические модели.

По мере выявления ККТ на производстве следует определить критические пределы ККТ, которые должны отвечать следующим требованиям:

- критические пределы – крайние значения, приемлемые в отношении безопасности продукции;
- критические пределы должны показать, что выбранные значения приводят к управлению процессом;
- использование микробиологических пределов возможно, только если материал гомогенен, микробиологические испытания могут осуществляться только в лаборатории и срок их проведения зависит от времени, необходимого для пророста микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность микробиологического мониторинга производственной среды фармацевтического и биотехнологического предприятия определяется сложностью производственных процессов и множеством источников потенциальной микробиологической контаминации. Разработка адаптированных алгоритмов и планов проведения мониторинга с учетом технологических особенностей каждого предприятия является важной задачей. Для ее решения необходима консолидация усилий образовательных учреждений, научных организаций и производственных площадок.

Данный подход позволит биотехнологическим предприятиям совершенствовать системы контроля микробиологических рисков, что в свою очередь будет способствовать повышению качества, безопасности и конкурентоспособности отечественной биотехнологической продукции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. МЗ РФ. XIV изд. Т. 1. Москва, 2018. / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: https://base.garant.ru/72230404/ (дата обращения: 18.07.2024).

2. Воробьев А. Развитие фармацевтического рынка России 2023 в новой реальности: ключевые игроки и результаты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://delprof.ru/press-center/open-analytics/razvitie-farmatsevtichesk ogo-rynka-rossii-2023-v-novoy-realnosti-klyuchevye-igroki-i-rezultaty/ (дата обращения: 15.06.2024)

3. Анализ рынка биотехнологий (BioTech) в России в 2018–2022 гг., прогноз на 2023–2027 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://businesstat.ru/images/demo/biotech_russia_demo_businesstat.pdf

4. Богданова О. Ю., Черных Т. Ф., Таиров И. Т., Таирова А. Б. Изучение роли обработки рук на количественный и качественный состав микробиоты // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – № 3. – С. 5–9. – Режим доступа: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13505

5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N3 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» (с изменениями и дополнениями) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: https://base.garant.ru/400289764/ (дата обращения: 18.07.2024).

6. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 октября 2017 г. N1442-ст) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: https://base.garant.ru/72101886/ (дата обращения: 18.07.2024).

7. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, Nisar MA, Alvi RF, Aslam MA, Qamar MU, Salamat MKF, Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. Infect Drug Resist. 2018 Oct 10;11:1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.

8. Методические рекомендации МР 3.5.1.0109-16 «Дезинфекционный режим в медицинских организациях в целях профилактики лихорадки Зика» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 9 марта 2016 г.) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71248586/ (дата обращения: 18.07.2024).

9. Руководство Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 1 июня 2010 г.) (с изменениями и дополнениями) / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: [сайт]. – URL: https://base.garant.ru/4192979/ (дата обращения: 18.07.2024).

10. Смирнова И. А. Экономические последствия пандемии «COVID-19» для России / И. А. Смирнова, Е. Ю. Онопюк, Е. В. Захарова // Экономика регионов России: современ-

ное состояние и прогнозные перспективы: Сборник статей по материалам III Всероссийской научно-практической конференции преподавателей, аспирантов, магистрантов Ивановского филиала экономического университета Г. В. Плеханова, посвященной Году науки и технологий – 2021, Иваново, 13–15 апреля 2021 года. – Иваново: Ивановский филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова», 2021. – С. 160–164. – EDN COXBCV.

11. Гладков Э. Л. Развитие информационного обеспечения дистанционно-образовательных технологий в эпоху пандемии / Э. Л. Гладков // Молодой ученый. – 2021. – № 17(359). – С. 97–100.

12. Мизинцева М. Ф. Трансформация российского рынка труда в условиях пандемии: основные проблемы и тенденции / М. Ф. Мизинцева, А. Р. Сардарян // Вестник Волгоградского государственного университета. Экономика. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 102–109. – doi: 10.15688/ek.jvolsu.2021.1.8.

13. Ахмадеев А. М. Структура инновационного процесса и особенности внедрения инноваций / А. М. Ахмадеев // Экономика и управление: научно-практический журнал. – 2021. – № 6(162). – С. 45–48.

14. Шумакова Ю. С. Микробиологический мониторинг производственной среды на фармацевтическом производстве / Ю. С. Шумакова. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2024. – № 14 (513). – С. 46–48. – URL: https://moluch.ru/archive/513/112180/ (дата обращения: 17.07.2024).

15. Sandle T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control / T. Sandle. – Woodhead Publishing, 2015. – 316 p. – ISBN 978-0-08-100044-1.

16. Белых А. А. Микробиологический контроль в условиях производства лекарственных средств / А. А. Белых, М. И. Василенко // Актуальные аспекты и перспективы развития современной биотехнологии: Сборник докладов Всероссийской научной конференции с международным участием, Белгород, 22–24 марта 2023 года. – Белгород: Белгородский государственный технологический университет им. В. Г. Шухова, 2023. – С. 26–29.

17. Бабаева Е. В. Микробиологический контроль как инструмент обеспечения качества в производстве лекарственных средств / Е. В. Бабаева, Д. А. Орлова // Современное состояние экономических систем: управление, развитие, безопасность: Сборник научных трудов IV Международной научно-практической конференции, Тверь, 08–11 декабря 2023 года. – Тверь: Тверской государственный технический университет, 2024. – С. 154–159.

18. Ананьева Е. П., Богданова О. Ю., Гурина С. В. Многофакторный эксперимент в определении оптимальных диапазонов СВЧ-излучения, активизирующих рост дрожжей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2022. – № 1. – С. 12–17. – Режим доступа: URL: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13339

19. Zhou T., Reji R., Kairon R. S. and Chiam K. H. (2023) A review of algorithmic approaches for cell culture media optimization. Front. Bioeng. Biotechnol. 11:1195294. doi: 10.3389/fbioe.2023.1195294

20. Черных Т. Ф. Изменение ростовых и морфологических показателей микроорганизмов при воздействии нового дезинфектанта / Т. Ф. Черных, О. Ю. Богданова, Л. В. Алексеева // Проблемы и перспективы развития науки и образования: Материалы Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, Тверь, 14 февраля 2023 года. – Тверь: Издательство Тверской ГСХА, 2023. – С. 281–283.

21. Кузнецова, А. А. Выбор дезинфицирующих средств в ветеринарии / А. А. Кузнецова, О. Ю. Богданова, Т. Ф. Черных // Проблемы и перспективы развития науки и образования: Материалы Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, Тверь, 14 февраля 2023 года. – Тверь: Издательство Тверской ГСХА, 2023. – С. 278–281.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданова Ольга Юрьевна – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры микробиологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия, olga.bogdanova@pharminnotech.com

Черных Татьяна Федоровна – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии Санкт-Пе-тербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия, ode9gova.t@yandex.ru

Юлия Анатольевна Буковская – соискатель кафедры микробиологии Санкт-Петербургского государственногохимико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия, ybukovskaya@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 17.04.2024 г., одобрена после рецензирования 28.06.2024 г., принята к публикации 18.07.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

Pharmacy Formulas. 2024. Vol. 6, no. 2. P. 10–17
PHARMACEUTICAL SCIENCES
Scientific article

Aspects of microbiological monitoring of the production environment in pharmaceutical and biotechnological manufacturing

Olga Yu. Bogdanova[1], Tatiana F. Chernykh[1], Julia A. Bukovskaya[1]

[1]Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia
Corresponding author: Olga Yu. Bogdanova, olga.bogdanova@pharminnotech.com

ABSTRACT. This research is devoted to the pressing issue of improving the microbiological monitoring of the production environment and quality control of products in the pharmaceutical and biotechnological industries. It is emphasized that these industries are currently among the most profitable sectors of the Russian economy, but their manufactured products are subject to particularly high quality requirements. The modern operating conditions of these enterprises give rise to certain problems that require a standardized approach to their solution. In this regard, the task of improving the microbiological monitoring of the production environment, as well as quality control of products, becomes particularly relevant in order to optimize production processes and increase the level of safety of the manufactured goods. The paper proposes an approach to the identification and analysis of critical points of production, depending on the sources of potential microbial contamination. For each of the identified critical points, an analysis of potential problems has been carried out, the solution of which will make it possible to increase the effectiveness of the microbiological control system.

KEYWORDS: microbiological monitoring; critical points; objects of monitoring; microbial contamination; safety of manufactured products; effectiveness of the microbiological control system; optimization of production processes

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. MZ RF. XIV izd. T. 1. Moskva, 2018. / [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: https://base.garant.ru/72230404/. (In Russ.).

2. Vorob'ev A. Razvitie farmatsevticheskogo rynka Rossii 2023 v novoi real'nosti: klyuchevye igroki i rezul'taty [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupa: https://delprof.ru/press-center/open-analytics/razvitie-farmatsevtichesk ogo-rynka-rossii-2023-v-novoy-realnosti-klyuchevye-igroki-i-rezultaty/. (In Russ.).

3. Analiz rynka biotekhnologii (BioTech) v Rossii v 2018–2022 gg, prognoz na 2023–2027 gg. [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupa: https://businesstat.ru/images/demo/biotech_russia_demo_businesstat.pdf. (In Russ.).

4. Bogdanova O. Yu. Study of the role of hand treatment influence on the quantitative and qualitative composition of microbiota / O. Yu. Bogdanova, T. F. Chernykh, I. T. Tairov, A. B. Tairova // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2023. – No. 2. – P. 5–9. (In Russ.).

5. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 28 yanvarya 2021 g. N3 "Ob utverzhdenii sanitarnykh pravil i norm SanPiN2.1.3684-21" "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k soderzhaniyu territorii gorodskikh i sel'skikh poselenii, k vodnym ob"ektam, pit'evoi vode i pit'evomu vodosnabzheniyu, atmosfernomu vozdukhu, pochvam, zhilym pomeshcheniyam, ekspluatatsii proizvodstvennykh, obshchestvennykh pomeshchenii, organizatsii i provedeniyu sanitarno-protivoepidemicheskikh (profilakticheskikh) meropriyatii" (s izmeneniyami i dopolneniyami) / [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: https://base.garant.ru/400289764/. (In Russ.).

6. Natsional'nyi standart RF GOST R ISO 14644-1-2017 "Chistye pomeshcheniya i svyazannye s nimi kontroliruemye sredy. Chast' 1. Klassifikatsiya chistoty vozdukha po kontsentratsii chastits" (utv. i vveden v deistvie prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 18 oktyabrya 2017 g. N1442-st) / [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: https://base.garant.ru/72101886/. (In Russ.).

7. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, Nisar MA, Alvi RF, Aslam MA, Qamar MU, Salamat MKF, Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. Infect Drug Resist. 2018 Oct 10;11:1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.

8. Metodicheskie rekomendatsii MR3.5.1.0109-16 "Dezinfektsionnyi rezhim v meditsinskikh organizatsiyakh v tselyakh profilaktiki likhoradki Zika" (utv. Federal'noi slu-

zhboi po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka, Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 9 marta 2016 g.) / [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71248586/. (In Russ.).

9. Rukovodstvo R4.2.2643-10 "Metody laboratornykh issledovanii i ispytanii dezinfektsionnykh sredstv dlya otsenki ikh effektivnosti i bezopasnosti" (utv. Federal'noi sluzhboi po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka, Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 1 iyunya 2010 g.) (s izmeneniyami i dopolneniyami) / [Elektronnyi resurs] // GARANT: [sait]. – URL: https://base.garant.ru/4192979/. (In Russ.).

10. Smirnova I. A. Economic consequences of the COVID-19 pandemic for Russia / I. A. Smirnova, E. Yu. Onopyuk, E. V. Zakharova // Economy of Russian regions: current state and forecast prospects: Collection of articles based on the materials of the III All-Russian scientific and practical conference of teachers, graduate students, and master's students of the Ivanovo branch of G.V. Plekhanov Russian University of Economics, dedicated to the Year of Science and Technology – 2021, Ivanovo, April 13–15, 2021. – Ivanovo: Ivanovo branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Plekhanov Russian University of Economics", 2021. – P. 160–164. (In Russ.).

11. Gladkov E. L. Development of information support for distance education technologies in the era of a pandemic / E. L. Gladkov // Young scientist. –2021. – No. 17 (359). – P. 97–100. (In Russ.).

12. Mizintseva M. F. Transformation of the Russian labor market in the context of a pandemic: main problems and trends / M. F. Mizintseva, A. R. Sardaryan // Bulletin of Volgograd State University. Economics. – 2021. – Vol. 23, No. 1. – P. 102–109. – DOI 10.15688/ek.jvolsu.2021.1.8. (In Russ.).

13. Akhmadeev A. M. The structure of the innovation process and features of innovation implementation / A. M. Akhmadeev // Economics and Management: scientific and practical journal. – 2021. – No. 6 (162). – P. 45–48. (In Russ.).

14. Shumakova Yu. S. Mikrobiologicheskii monitoring proizvodstvennoi sredy na farmatsevticheskom proizvodstve / Yu. S. Shumakova. – Tekst: neposredstvennyi // Molodoi uchenyi. – 2024. – № 14 (513). – S. 46–48. – URL: https://moluch.ru/archive/513/112180/. (In Russ.).

15. Sandle T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control / T. Sandle. – Woodhead Publishing, 2015. – 316 p. – ISBN978-0-08-100044-1.

16. Belykh A. A. Microbiological control in the conditions of production of medicines / A. A. Belykh, M. I. Vasilenko // Actual aspects and prospects for the development of modern biotechnology: Collection of reports of the All-Russian scientific conference with international participation, Belgorod, March 22–24, 2023. – Belgorod: Belgorod State Technological University named after V.G. Shukhov, 2023. – P. 26–29. (In Russ.).

17. Babaeva E. V. Microbiological control as a tool for quality assurance in the production of medicines / E. V. Babaeva, D. A. Orlova // Current state of economic systems: management, development, security: Collection of scientific papers of the IV International scientific and practical conference, Tver, December 08–11, 2023. – Tver: Tver State Technical University, 2024. – P. 154–159. (In Russ.).

18. Ananyeva E. P. Multifactorial experiment in determining the optimal ranges of microwave radiation that activate yeast growth / E. P. Ananyeva, O. Yu. Bogdanova, S. V. Gurina // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2022. – No. 1. – P. 12–17. – doi: 10.17513/mjpfi.13339. (In Russ.).

19. Zhou T., Reji R., Kairon R.S. and Chiam K.H. (2023) A review of algorithmic approaches for cell culture media optimization. Front. Bioeng. Biotechnol. 11:1195294. doi: 10.3389/fbioe.2023.1195294

20. Chernykh T. F. Changes in growth and morphological parameters of microorganisms under the influence of a new disinfectant / T. F. Chernykh, O. Yu. Bogdanova, L. V. Alekseeva // Problems and prospects for the development of science and education: Proceedings of the All-Russian (national) scientific and practical conference, Tver, February 14, 2023. – Tver: Publishing House of Tver State Agricultural Academy, 2023. – P. 281–283. (In Russ.).

21. Kuznetsova A. A. Selection of disinfectants in veterinary medicine / A. A. Kuznetsova, O. Yu. Bogdanova, T. F. Chernykh // Problems and prospects for the development of science and education: Proceedings of the All-Russian (national) scientific and practical conference, Tver, February 14, 2023. – Tver: Publishing House of Tver State Agricultural Academy, 2023. – P. 278–281. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga Yu. Bogdanova – Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, olga.bogdanova@pharminnotech.com

Tatiana F. Chernykh – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, ode9gova.t@yandex.ru

Julia A. Bukovskaya – Applicant for the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, ybukovskaya@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 17, 2024; approved after reviewing June 28, 2024;
accepted for publication July 18, 2024.
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024