



INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIOLOGICAL  
AND ENVIRONMENTAL REPOSITORIES

# ПЕРЕДОВЫЕ ПРАКТИКИ: РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ХРАНИЛИЩ

## Четвертое издание

### ДОПОЛНЕНИЕ 1:

Криогенное хранение образцов, основанное на применении жидкого азота

*Воспроизведение, копирование, распространение и перевод данного документа допускается только при наличии письменного разрешения правообладателя. © Авторское право 2019 ISBER. Все права защищены Дополнение к Передовым Практикам «Криогенное хранение образцов, основанное на применении жидкого азота» создано в рамках сотрудничества Международного общества биологических и экологических репозиториях и Общества криобиологии, которое отражает коллективный опыт и знания промышленных экспертов.*





ПЕРЕДОВЫЕ ПРАКТИКИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ И  
ЭКОЛОГИЧЕСКИХ РЕПОЗИТОРИЕВ (ISBER): РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор**

Лори Д. Кэмпбелл (Lori D. Campbell)

**Редактор**

Эллисон Хубел (Allison Hubel)

**Составители**

Дональд Фиш (Donald Fish), Джонни Грин (Johnny Greene), Карло Ларгядер (Carlo Largiader), Доминик Лермен (Dominik Lermen), Аннетт Шлютер (Annette Schlueter), Чарлз Симс (Charles Sims), Эрик Вудс (Erik Woods), Стефен Цейсбергер (Steffen Zeisberger)

**Эксперты, рецензировавшие документ**

Джейсон Акер (Jason Acker), Синди Бабински (Sindy Babinszky), Базз Бейс (Buzz Bies), Алекс Эсмон (Alex Esmon), Джим Гордон (Jim Gordon), Майкл Леббин (Michael Lebbin), Ян Поуп (Ian Pope), Елена Попова (Elena Popova), Дин Рэйнболт (Dean Rainbolt), Альберт Рибикас (Albert Ribickas), Митчелл Шиви (Mitchell Schiewe), Стив Шой (Steve Shaw)

**Рецензенты Комиссии по стандартам**

Председатель Комиссии Даниэль Симеон-Дубах (Daniel Simeon-Dubach), Моник Альберт (Monique Albert), Сергей Анисимов (Sergey Anisimov), Иегудит Кохэн (Yehudit Cohen), Аннемиеке де Вильд (Annemieke De Wilde), Кох Фурута (Koh Furuta), Шэннон МакКолл (Shannon McCall), Brent Шактер (Brent Schacter), Вэйпинг Шао (Weiping Shao), Тим Шарп (Tim Sharp), Раджив Сингх (Rajeev Singh), Дана Вэлли (Dana Valley)

Russian edition of Addendum 1: "Liquid Nitrogen-Based Cryogenic Storage of Specimens" to "BEST PRACTICES: Recommendation for Repositories, Fourth Edition" has been translated with the support of Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists (NASBio) and National BioService LLC, an affiliate organization/partner of ISBER in Russia: Sergey Anisimov (ed.), Vladimir Belyaev, Natalia Dukhova, Julia Fedorova, Dmitri Ivogin.

Русское издание Дополнения 1 «Криогенное хранение образцов, основанное на применении жидкого азота» к «ПЕРЕДОВЫМ ПРАКТИКАМ ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание» подготовлено при поддержке Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБио) и ООО «Национальный БиоСервис», членской организации и партнера Международного общества биологических и экологических репозиторий (ISBER) в России: Сергей Анисимов (ред.), Владимир Беляев, Наталья Духова, Дмитрий Иволгин, Юлия Федорова.

## СОДЕРЖАНИЕ

1.1	ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	5	1.7	ПЕРЕЕЗДЫ И ПЕРЕДАЧА КОЛЛЕКЦИЙ	33
1.2	ПЛАНИРОВАНИЕ И ДИЗАЙН ПОМЕЩЕНИЙ	6	1.7.1	ЦЕЛОСТНОСТЬ ОБРАЗЦОВ	33
1.2.1	ТИПЫ ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ	6	1.7.2	ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ	33
1.2.2	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОМЕЩЕНИЯМ	8	1.7.3	КВАЛИФИКАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ	34
1.2.3	СНАБЖЕНИЕ ЖИДКИМ АЗОТОМ	10	1.8	ПЛАНИРОВАНИЕ НА СЛУЧАЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ / УМЕНЬШЕНИЕ РИСКОВ	35
1.2.4	ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ	12	1.8.1	ПЕРСОНАЛ ПО ВЫЗОВУ	35
1.3	ВВОД В ЭКСПЛУАТАЦИЮ И ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ	18	1.8.2	РЕЗЕРВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ	36
1.3.1	ВВОД В ЭКСПЛУАТАЦИЮ	18	1.9	КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ И ЭТИКЕТКИ	37
1.3.2	ПЛАНОВОЕ ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ	21	1.9.1	ТИПЫ КОНТЕЙНЕРОВ	37
1.4	БЕЗОПАСНОСТЬ	25	1.9.2	ПРИГОДНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ	38
1.4.1	ОБЩИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	25	1.9.3	СОХРАННОСТЬ В ЗАКРЫТОМ ВИДЕ	39
1.4.2	ОБОРУДОВАНИЕ, ИМЕЮЩЕЕ ОТНОШЕНИЕ К БЕЗОПАСНОСТИ	25	1.9.4	ЭТИКЕТКИ	40
1.5	ОБУЧЕНИЕ	27	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	41	
1.5.1	ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	27	ПРИЛОЖЕНИЕ А: ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ	42	
1.5.2	БЕЗОПАСНОСТЬ	27	ПРИЛОЖЕНИЕ В: ГЛОССАРИЙ	44	
1.5.3	ДЕЙСТВИЯ ПО СИГНАЛУ ТРЕВОГИ	27	ПРИЛОЖЕНИЕ С: СОКРАЩЕНИЯ	45	
1.5.4	ИЗВЛЕЧЕНИЕ ОБРАЗЦОВ	27			
1.6	КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ПРОВЕДЕНИЕ АУДИТОВ	28			
1.6.1	УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ	28			
1.6.2	ПРОВЕДЕНИЕ АУДИТОВ	31			

## ВСТУПЛЕНИЕ

Наличие высококачественных биологических и образцов и образцов факторов окружающей среды, предназначенных для использования в исследовательских целях, требует разработки стандартизированных методов их сбора, обработки, хранения, изъятия и распределения. Международное общество биологических и экологических репозиторий (International Society for Biological and Environmental Repositories, ISBER) является ведущей глобальной площадкой, которая занимается вопросами развития, управления и использования хранилищ. Одной из ключевых целей ISBER является обмен успешными стратегиями, правилами и процедурами по предоставлению качественных образцов для проведения исследований. Более подробная информация об ISBER доступна на сайте: [www.isber.org](http://www.isber.org).

«Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ» («Передовые Практики») – это руководящий документ, отражающий коллективный опыт участников ISBER и многочисленные рекомендации других специалистов по работе хранилищ. В этом документе приводятся эффективные практики управления коллекциями и хранилищами образцов. Термин «передовая практика» используется для тех практик, которые превосходят рекомендуемые стандарты или особо отмечают наиболее действенные практики. Следует понимать, что в некоторых условиях «передовые практики» могут оказаться трудновыполнимыми или неприменимыми: например, из-за физического местонахождения или финансовых ограничений. При наличии таких условий хранилища должны постараться обеспечить максимально возможное соответствие приведенным рекомендациям. Соблюдение принципов «Передовых Практик ISBER» является добровольным, но важно отметить, что некоторые аспекты управления образцами регулируются национальными / федеральными, региональными и местными

законами. Читателю необходимо обратиться к соответствующим национальным / федеральным, региональным и местным законам.

Это Дополнение опирается на материалы предыдущих изданий «Передовых Практик», которые были опубликованы в 2005, 2008, 2012 и 2018 годах, и сфокусировано на основном на применении жидкого азота криогенном хранении биологических и экологических образцов, для использования в исследовательских и клинических целях. Рекомендации в этом документе покрывают темы, относящиеся к планированию и дизайну помещений; вводу в строй и использование основанных на применении жидкого азота систем и приборов для криогенного хранения; аспектам безопасности, обучения и управления качеством; планированию действий в случае аварийных ситуаций / управлению рисками; а также выбору контейнеров и этикеток, подходящих для использования при хранении в жидком азоте.

ISBER согласен с тем, что значение и соответствующее использование терминов «образец» и «проба» могут различаться в зависимости от контекста (клинические испытания, исследования биоразнообразия или исследования окружающей среды). Определения для каждого контекста приведены в глоссарии. В тексте документа преимущественно используется термин «образец», но в большинстве случаев он может быть заменен на «образцы и/или пробы».

ISBER стремился включить терминологию и определения в гармонизированном с международными стандартами виде и принимаемые во всем мире. Важные термины при первом появлении в тексте выделены курсивом и приведены в глоссарии.

## 1.1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

*Образцы* обычно собирают в одном месте, но используют позже и в ином месте. Целостность образцов остаётся неизменной только если при *хранении* сохраняются их ключевые биологические свойства. Выбор температуры хранения является функцией особенностей заморозки находящейся в образце воды, а также биохимической активности представленных в нём молекул, которые способны привести к деградации образца<sup>1</sup>.

Для многих живых систем, содержащие образец растворы имеют сложный состав и поэтому не отвердевают на одной конкретной температуре, а замораживаются при разных температурах. Обычной практикой является заморозка клеток в сложных смесях, содержащих криопротектанты<sup>2</sup>. Вода в образцах такого типа не иммобилизуется полностью, пока образец не достигает *эвтектической температуры (температуры кристаллизации эвтектики)*, также *эвтектической точки* или частично не витрифицируется.

Все биологические образцы содержат подверженные деградации молекулы, на поведение которых сильно влияет температура. Конкретно, понижение температуры приводит к снижению динамики/активности белков. Выбранные оптимальные температуры хранения должны быть ниже пороговых значений для активности белка. При показателях температурах, находящихся ниже температуры, соответствующей точке стеклования ( $T_g$ ) чистой воды ( $-132^\circ\text{C}$ ), экстремальный холод останавливает биологическую жизнь и замедляет большую часть химических и физических реакций, которые вызывают разложение образцов.

Хранение образцов на низких температурах обычно обеспечивается применением жидкого азота, что именуют криогенным хранением. Образцы могут храниться как в жидкой, так и в паровой [газовой] фазе жидкого азота ( $\text{LN}_2$ ). Жидкоазотные хранилища значительно отличаются от обычных механических морозильников тем, каким образом охлаждается образец, и тем, какие факторы влияют на

правильное использование такой основанной на применении жидкого азота криогенной системы. Целью данного документа является рассмотрение разнообразных аспектов дизайна, использования и поддержания деятельности объекта, оснащенного основанными на применении жидкого азота криогенными системами. Дополнительные рекомендации и информация представлены в «Передовых Практиках ISBER: Рекомендации для хранилищ, Четвертом издании», и в обзорной статье Schiewe и соавт.<sup>3</sup>

## 1.2 ПЛАНИРОВАНИЕ И ДИЗАЙН ПОМЕЩЕНИЙ

### 1.2.1 ТИПЫ ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ

Использование жидкого азота для длительного *сохранения* образцов оптимально для хранения некоторых типов биологического материала. Криогенное хранение с использованием жидкого азота представляет собой эффективную платформу для длительного хранения, поскольку пополнение жидкого азота на месте снижает зависимость от использующих электроэнергию механических морозильников, - особенно в регионах, где энергоснабжение не является надежным.

*Основанные на использовании жидкого азота типы оборудования* могут быть разделены на две основные группы: маленькие алюминиевые сосуды Дьюара (или просто Дьюары), и более крупные *хранилища* (т.е. криохранилища), помещаемые в рубашку из нержавеющей стали, стали с порошковым покрытием или пластика. И те, и другие представляют собой имеющие двойные стенки, вакуумированные, предназначенные для хранения единицы оборудования, разработанные для того, чтобы эффективно удерживать жидкий азот (LN<sub>2</sub>) и вмещать разные типы образцов. Сосуды Дьюара и жидкоазотные хранилища имеют разные размеры, вместимость по образцам, и могут обладать разным уровнем оснащения инструментами и автоматизации.

#### 1.2.1.1 Сосуды Дьюара

Алюминиевые сосуды Дьюара (или просто Дьюары) представляют собой маленькие, эффективные и пригодные для транспортировки контейнеры, которые зачастую удобно помещаются в лабораториях или под рабочими столами, и к которым легко обеспечить доступ. Будучи вакуумированы должным образом, Дьюары обеспечивают стабильную температуру хранения и низкий уровень потребления жидкого азота. Хотя исходно Дьюары были разработаны для хранения в жидкой фазе

(погруженными в жидкий азот), некоторые Дьюары также могут быть использованы для хранения в паровой [газовой] фазе: в этом случае Дьюар заполняют жидким азотом лишь частично. Хотя существуют несколько моделей Дьюаров, предусматривающих автоматизированное пополнение жидким азотом, подавляющее большинство моделей требуют регулярного пополнения жидким азотом вручную для поддержания требуемой температуры. Существуют дополнительные приспособления для мониторинга/контроля температуры и уровня жидкого азота, но обычно Дьюары не оснащаются полным комплектом датчиков для контроля температуры и уровня жидкого азота, доступного для имеющих более крупные размеры хранилищ. Поэтому Дьюары требуют большего объема ручного труда для поддержания своей функции и для верификации.

#### 1.2.1.2 Жидкостные хранилища

Для длительного хранения образцов разработано оборудование, объемом от среднего до большого. В зависимости от их размера, такие приборы могут размещаться в лаборатории или требовать выделенной комнаты, помещений или *хранилища*. Хотя существуют и модели, предусматривающие только обслуживание вручную, подавляющее большинство моделей приспособлено для автозаполнения и оснащено датчиками для контроля температуры, а также уровня и расхода жидкого азота. Такие датчики и системы могут быть удобны и надежны, но всё равно требуют верификации вручную, регулярно проводимой через предварительно определенные промежутки времени, с целью обеспечения целостности образцов.

Достижения техники привели к созданию новых систем, которые обеспечивают возможность проведения манипуляций с

образцами в полностью автоматическом или полуавтоматическом режимах в ходе нахождения их в паровой [газовой] фазе жидкого азота. Такие системы предусматривают наличие зон для манипуляций с образцами и их **извлечения**, которые охлаждаются до сверхнизких температур (ниже  $-100^{\circ}\text{C}$ ), что предотвращает цикличное охлаждение/повторное нагревание образцов. Жидкостные хранилища могут быть разделены на две основные группы: модели хранилищ «с открытым верхом» и «высокоэффективные» модели хранилищ.

### 1.2.1.2.1 Хранилища с открытым верхом

Модели хранилищ с открытым верхом имеют большую крышку, которая обеспечивает доступ к открытому пространству для хранения. Хотя исходно они были разработаны для хранения в жидкой фазе (погруженными в жидкий азот), некоторые модели также могут быть использованы для хранения в паровой [газовой] фазе: в этом случае их заполняют жидким азотом лишь частично, а образцы помещают на поднос/площадку, расположенную выше уровня жидкого азота. Модели хранилищ с открытым верхом зачастую более дешевы, но их применение и повышенный расход жидкого азота связаны с повышенными расходами, из-за большого сечения крышки и повышенного эффекта нагревания. Большее сечение крышки облегчает доступ к образцам, что особенно важно в высокопроизводительных рабочих условиях. Когда модели хранилищ с открытым верхом используются для хранения в паровой [газовой] фазе, следует принимать во внимание температурный градиент в области хранения образцов. Максимальная температура может значительно варьировать в зависимости от уровня жидкого азота, частоты и продолжительности доступа, и модели хранилища. Кроме того, продолжительность времени «от полного до пустого» и «от полного до

критического уровня» для таких систем может не превышать 48 часов.

### 1.2.1.2.1 Высокоэффективные хранилища

Эти модели хранилищ оснащены имеющими меньший размер сдвижными крышками, которые обеспечивают доступ к пространству для хранения, и при этом поддерживают значительно более изолированные условия по сравнению с хранилищами с открытым верхом. Это обеспечивает требуемую температуру вне зависимости от уровня жидкого азота и очень низкое потребление жидкого азота при открываниях крышки. Эти модели хранилищ оснащены внутренней поворотной площадкой (именуемой «Ленивая Сюзан» (Lazy Susan)), обеспечивающей доступ к образцам. Эта поворотная площадка находится выше резервуара с жидким азотом и поддерживает образцы в сухом пространстве для хранения. Испарение жидкого азота из резервуара в пределах изолированного хранилища обеспечивает температуры криогенного хранения обычно позволяет поддерживать температуру паровой [газовой] фазы равной  $-190^{\circ}\text{C}$ .

Хранение в паровой [газовой] фазе ( $\leq -150^{\circ}\text{C}$ ) является предпочтительным по сравнению с погружением в жидкую фазу ( $-196^{\circ}\text{C}$ ), поскольку обеспечивает достаточно низкую температуру для поддержания образцов в условиях ниже  $T_g$ , и при этом позволяет избежать проблем с контаминацией и рисков в отношении **безопасности**, неизбежно ассоциированных с использованием жидкого азота для хранения.

### 1.2.1.3 Сухие хранилища

Такие модели хранилищ (так называемые «сухие» модели) не используют жидкий азот в зоне хранения образцов, что снижает риск контаминации образцов и риски в отношении безопасности персонала, связанные с обращением жидкого азота.

При этом они всё-таки обеспечивают надёжный температурный профиль, присутствия и жидкоазотным хранилищам.

**Передовая практика:** Для хранения всего биологического материала должно использоваться соответствующее оборудование для контроля уровня жидкого азота и температуры, а также производиться отслеживание вручную.

**Передовая практика:** Чтобы снизить риск потери бесценных или незаменимых образцов, разделяйте их между хранилищами.

## 1.2.2 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОМЕЩЕНИЯМ

Эффективное хранилище отличается множеством продуманных элементов расположения и плана для обеспечения сохранности материалов, надлежащей работы оборудования и безопасной и эффективной рабочей среды для сотрудников хранилища. При планировании конструкции хранилища необходимо знать типы хранимого материала, требуемые условия хранения и обработки, прогнозируемые сроки хранения, ожидаемый рост количества образцов и потенциальное назначение материалов. План должен обеспечивать достаточное пространство для размещения материалов, запланированных для первоначального, будущего и резервного хранения, а также обеспечивать безопасное перемещение людей, оборудования и образцов по мере необходимости или в соответствии с требованиями закона и/или других регулирующих органов. Это может включать оценку параметров окружающей среды для предоставления доказательств того, что учреждение в ходе своей обычной работы не будет оказывать негативное влияние на окружающую среду и/или людей вокруг, - особенно если резервуар для жидкого азота расположен снаружи главного здания хранилища. Для получения дополнительной информации см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел Б: Помещения.*

**Передовая практика:** При планировании помещений хранилища следует учитывать местные условия окружающей среды, характерные для региона его расположения (например, пожары,

наводнения, сильные ветры, землетрясения, цунами) и наличие ресурсов (например, стабильность электроснабжения, поставок жидкого азота). Для хранилища также должен быть разработан план аварийного восстановления.

### 1.2.2.1 Площади

Для использования как собственного криогенного оборудования, так и вспомогательного оборудования (например, кондиционеров воздуха, оборудования для мониторинга и контроля безопасности), их рутинной верификации, обслуживания и чистки, должна быть выделена площадь с учетом всех зазоров [допусков] по рекомендациям производителей. Это включает зазоры как по требуемой для размещения площади, так и высоте, как для оборудования, так и для вставляемых или извлекаемых штативов с образцами. Планирование по площадям должно обеспечивать физическое удаление любой отдельной единицы оборудования для хранения образцов на этой площади, без необходимости передвигать другие в этой зоне. Следует принять во внимание ширину и высоту всех дверных проёмов, коридоров, лифтов и любых переходов между зоной разгрузки и расположением хранилища. Пространство за пределами хранилища должно быть достаточным для доставки жидкого азота локальными производителями при помощи специализированных автомобилей (например, достаточно развитые подъезды, адекватное пространство для парковки).

### 1.2.2.2 Напольное покрытие и структурная поддержка

Используемые в хранилищах напольные покрытия должны подходить для оборудования и охладителей, ежедневно используемых в хранилище. Напольные покрытия должны легко чиститься и обеспечивать передвижение оборудования без приложения значительных усилий, когда того требуют обстоятельства. Особое внимание следует уделять напольному



покрытию в зонах, где используется жидкий азот: при расплескивании жидкого азота непосредственно на виниловую плитку возникают трещины, являющиеся опасным фактором. Следует также принимать во внимание вес и вибрацию больших криохранилищ, поскольку с течением времени это приведёт к износу полов из-за местного давления, оказываемого роликами их колёсиков. Следует рассмотреть возможность установки специальных комфортных ковриков для рабочих мест, предусматривающих продолжительную стоячую работу. При размещении хранилища в здании и планировании новых помещений необходимо учитывать суммарный вес оборудования из-за значительных показателей веса отдельных единиц оборудования (например, морозильников, установок с жидким азотом, тяжелых шкафов).

В некоторых географических регионах могут потребоваться антисейсмические опоры и крепления. Следует соблюдать местные правила и требования по антисейсмическому креплению оборудования для хранения жидкого азота, расходных резервуаров и/или систем трубопроводов. В соответствии с местными правилами по сейсмостойкому строительству для этой категории регионов, требуется возведение местных подушек/подкладок под объёмными резервуарами.

### 1.2.2.3 Воздушный поток, циркуляция воздуха и влажность

Необходимо обеспечить достаточную циркуляцию воздуха для предотвращения избыточной влажности и конденсации. Избыточная влажность может привести к росту плесени [грибка], которая при отсутствии контроля может повлиять на сохранность образцов и вызвать проблемы со здоровьем у сотрудников. Следует управлять циркуляцией воздуха, чтобы минимизировать поток воздуха над крышками хранилищ, который приводит к

повышенному выпариванию азота. Кроме того, постоянный обмен влажного воздуха может привести к серьёзным проблемам, связанным с образованием наледи на боковых поверхностях оборудования для хранения образцов. В тех хранилищах, в которых используются жидкий азот и *сухой лёд*, критичным также являются адекватная вентиляция и контроль, которые обеспечивают поддержание достаточного уровня кислорода (см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвёртое издание, Раздел В2.3.1. Кислородные датчики*). В некоторых странах предъявляются также особые требования к постоянной и аварийной вентиляции для помещений, в которых осуществляется хранение в жидком азоте.

В большинстве хранилищ критичным является поддержание комнатной температуры в заданных пределах. Для поддержания температуры в хранилище и контроля над влажностью, необходимы достаточная мощность систем отопления и кондиционирования воздуха; это до максимума увеличивает срок службы оборудования.

**Передовая практика:** Убедитесь в том, что вентили и клапаны всех использующих жидкий азот для охлаждения единиц оборудования не закрыты от наблюдения и регулярно проверяются в отношении нарастания инея или наледи.

**Передовая практика:** В зонах, где возможно снижение уровня кислорода и в зонах возможного скопления вредных газов необходимо установить надлежащие приборы контроля (например, для контроля уровня кислорода), желательно со звуковой и визуальной сигнализацией, в дополнение к специализированной вытяжной системе. Данная система обеспечивает достаточное количество свежего воздуха для воздухообмена согласно местным нормативам. Отработанные газы выводятся из помещения наружу в соответствии с правилами, но никогда во внутренние зоны здания.

**Передовая практика:** В хранилищах, расположенных в районах с высокой влажностью (например, на побережье), следует использовать систему влагоудаления для обеспечения оптимальной работы оборудования.

## 1.2.2.4 Электроэнергия

Хотя основанные на использовании жидкого азота типы оборудования не зависят от электроэнергии для активного охлаждения, она требуется для контроля, подачи сигналов тревоги, и пополнения жидкого азота для систем с автозаполнением. Рекомендуется резервное энергоснабжение или питание от аккумуляторных батарей, в объеме, обеспечивающем достаточный контроль или возможность подачи сигнала тревоги в течение всей длительности выходных дней, или на протяжении всего времени, пока сотрудников нет в помещениях. Резервные аккумуляторные батареи должны быть способны выполнить хотя бы один полный цикл зарядки.

## 1.2.2.5 Беспроводная связь

Следует принять во внимание обеспечение сотовой и/или беспроводной интернет-связи в хранилище. Жидкоазотные хранилища, вспомогательные системы и приборы могут использовать сотовую связь или интернет для подачи извещений о тревоге. Использование проводных систем или местных ретрансляторов может способствовать установлению надежной беспроводной связи в зданиях или кабинетах с недостаточным уровнем сигнала.

## 1.2.3 СНАБЖЕНИЕ ЖИДКИМ АЗОТОМ

Жидкий азот (LN<sub>2</sub>) является расходуемым охладителем, и должен регулярно пополняться для обеспечения возможностей к хранению в условиях холода. Система снабжения жидким азотом должна быть рассчитана так, чтобы обеспечить достаточное количество

жидкого азота для как минимум, 21-дневного использования в обычном режиме, а интервалы пополнения должны быть установлены из расчёта, что пополнение доступно по первому требованию.

**Передовая практика:** Резервуары, расходные емкости, объём и давление используемого для заправки жидкого азота должны регулярно проверяться. Все соединения жидкоазотных трубопроводов должны проверяться на регулярной основе с целью обеспечения их плотности и отсутствия протечек.

## 1.2.3.1 Системы снабжения из резервуаров

Для систем снабжения, основанных на использовании объемных резервуаров рекомендовано использовать трубопроводы и клапаны с вакуумной рубашкой. Это увеличивает эффективность путём снижения общего расхода жидкого азота системой, и обеспечения быстрого и постоянного поступления жидкого азота к хранилищам. Также они более безопасны за счёт устранения холодных поверхностей, конденсата и влажных скользких полов.

Для отслеживания поставщиками уровней жидкости в режиме реального времени и недопущения снижения уровня запаса ниже установленного порогового уровня, может быть установлена система **телеметрии**. В резервуарах для хранения и системах трубопроводов требуется наличие предохранительных клапанов для предотвращения разрыва трубопровода или резервуаров при избыточном давлении. Для использования в качестве точки отсчёта при эпизодах повышения давления и для устранения неисправностей при скорости заполнения резервуара медленнее обычной, внутри помещения должны устанавливаться манометры для измерения давления в магистрали. При внезапном срабатывании предохранительного клапана, находящийся рядом сотрудник может быть обдан холодным газом или обрызган жидкостью. В случае блокировки или избыточного давления несколько предохранительных клапанов могут сбросить газ почти одновременно, всего за несколько секунд

создавая «белую пелену». Видимость может упасть почти до нуля, а уровень кислорода в этой зоне может понизиться до угрожающего жизни значения. В такой ситуации персонал должен немедленно эвакуироваться.

Система мониторинга содержания кислорода должна устанавливаться профессиональной организацией, хорошо знакомой с практикой работы с жидким азотом (например, компания оптовый поставщик газов) (см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел B2.3.1 Кислородные датчики*) в любых зонах производственных помещений, где используется жидкий азот. Запорный клапан с вакуумной изоляцией и пневматическим приводом должен быть установлен на резервуаре снаружи и подключён к системе измерения уровня кислорода для немедленного прерывания [подачи азота] в случае угрожающего уровня кислорода в здании (см. *Раздел 1.2.4.1.1 Мониторинг содержания кислорода*).

Для резервуаров подачи с системами трубопроводов необходимо рассмотреть вопрос колебания номинального давления предохранительных клапанов на резервуаре жидкого азота, трубопроводах и хранилищах так, чтобы основной сброс был направлен наружу здания и с наименьшим значением на резервуаре. Должны быть приняты меры по предотвращению слишком высокого давления в резервуаре во время заполнения (например, можно открыть нижний трёхходовой кран). Сбросы внутри помещения могут откачиваться в наружную вытяжку и направляться в сторону от персонала и основных потоков движения во избежание непреднамеренного распыления жидкости или газа в случае превышения давления. На выходе из резервуара должен быть установлен наружный пневматический клапан, связанный с кислородной сигнализацией и тревожной кнопкой.

## 1.2.3.2 Переносные [портативные] расходные емкости

Использование переносных [портативных] расходных емкостей требует регулярности, которая зависит от типа жидкоазотного хранилища. Для обеспечения адекватности снабжения азотом, необходимо часто контролировать объём жидкого азота и давление в таких емкостях. Такие переносные емкости также требуют регулярного отсоединения и повторного соединения с жидкоазотным хранилищем при помощи перекачивающего рукава [шланга]. Во время этого процесса особое внимание необходимо уделять недопущению попадания влаги, пыли и мусора в систему подачи. Питающие шланги запрещается менять пока они находятся в холодном (замороженном) состоянии.

Соответствующие требованиям по давлению предохранительные клапаны обязательно должны быть одобрены для использования по конкретному назначению. Необходимо проверять датчики и индикаторы на расходных емкостях вручную, так как зачастую они неточны и ненадёжны.

Для переносных расходных емкостей рекомендовано использовать гибкие шланги с вакуумной рубашкой. Это увеличивает эффективность путём снижения общего расхода жидкого азота системой, и обеспечения быстрого и постоянного поступления жидкого азота к хранилищам. Также они более безопасны за счёт устранения холодных поверхностей, конденсата и влажных скользких полов. Учёт частоты заправки из переносных емкостей может быть полезен в качестве показателя состояния вакуума, утечек в системе трубопроводов или, возможно, изменении настроек в жидкоазотном хранилище.

## 1.2.4 ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

### 1.2.4.1 Мониторирование безопасности персонала

#### 1.2.4.1.1 Мониторирование содержания кислорода

При испарении жидкого азота, молекулы кислорода вытесняются из воздуха, - что потенциально может вызвать угрожающую жизни асфиксию, если не приняты надлежащие меры безопасности по оповещению и уведомлению персонала отдела, с последующей немедленной эвакуацией.

Все датчики содержания кислорода должны быть снабжены надлежащими информационными указателями с понятным объяснением причины оповещения и возможного потенциального риска. Датчики содержания кислорода должны быть установлены во всех местах, подверженных воздействию жидкого азота следующим образом:

- Установлены непосредственно внутри зон использования жидкого азота.
- Установка датчика должна производиться в соответствии с рекомендациями производителя, основанными на размере контролируемой зоны, и не должна производиться на пути струи водяного пара, образующегося при заполнении жидкоазотного хранилища, так как это вызовет срабатывание сигнала тревоги кислородного датчика.
- За пределами такой зоны, для подачи сигнала никому не входить в случае дефицита кислорода.
- Снаружи здания для предупреждения персонала/сотрудников аварийной службы.

Датчики содержания кислорода как с аудио (звуки зуммера/сирены), так и визуальной (мигание/вспышки) функциями должны устанавливаться для индикации снижения уровня

кислорода ниже допустимого значения. В большинстве случаев система мониторинга содержания кислорода допускает создание нескольких настроек уведомлений для различных уровней кислорода – как недалеко отстоящих от пределов диапазона допустимых значений (параметр, который не может вызывать непосредственную опасность), так и, напротив, для уровня далеко за пределами этого диапазона (что, скорее всего, вызовет непосредственную опасность).

Если у датчика содержания кислорода имеется только одна установка сигнала тревоги, то её нужно настроить на срабатывание при концентрации кислорода 19,5%. Этот уровень является недопустимым значением (учитывая, что стандартный воздух атмосферы содержит ~21% кислорода), поэтому необходимы действия по удалению персонала из прилегающей зоны в безопасные условия, пока вновь не достигнут уровень кислорода выше 19,5%. Если у кислородного монитора имеются 2 и более установок, первую необходимо установить на 19,5% (как показано выше), а вторую на ~17,5%. В этой ситуации имеет место значительный дефицит содержания кислорода, который потребует немедленной эвакуации персонала в безопасные условия, пока вновь не достигнут уровень кислорода выше 19,5%. Обычно автоматическая система аварийной вентиляции срабатывает по сигналу тревоги, связанному с низким уровнем кислорода.

В ответ на сигнал тревоги при уровне кислорода между 19,5% и 17,5%, заправка жидким азотом должна быть прекращена и поступление жидкого азота в помещение полностью остановлено; персонал должен перейти из зоны использования жидкого азота в заранее определённое безопасное место (рекомендуется - вне здания). Персонал может возвратиться в зону с пониженным содержанием

кислорода только тогда, когда его уровень превысил 19,5% и с разрешения руководства. Если уровень кислорода снизился до 17,5% и ниже, персонал должен немедленно эвакуироваться в заранее определённое безопасное место (а именно, вне здания) и может вернуться в зону снижения кислорода только тогда, когда его уровень превысил 19,5% и с разрешения руководства.

Для датчиков содержания кислорода, установленных в хранилище, располагающемся на большой высоте над уровнем моря, нормальным значением является 20,9%; однако пониженное атмосферное давление на больших высотах означает, что при каждом вдохе в организм поступает меньшее количество молекул кислорода. Это можно математически представить как «эффективная концентрация кислорода». По этой причине, для хранилищ, располагающихся на больших высотах, можно рассматривать возможность ужесточения порогов для сигналов тревоги устанавливаемых в них датчиков содержания кислорода.

В зависимости от размера объекта могут использоваться как стационарные, так и мобильные/персональные датчики. Даже при подаче сигнала тревоги установленными стационарными датчиками может быть полезным задействование и использование и персонального датчика, чтобы подтвердить аварийную ситуацию, с осторожностью зайдя в комнату, - в случае если она не просматривается снаружи. Более целесообразным может быть использование мобильных датчиков кислорода в защищенной зоне работы жидкоазотных хранилищ, - поскольку датчики в установленных приборах с течением временем будут изнашиваться и подавать ложные сигналы тревоги.

## 1.2.4.1.2 Изогнутые зеркала и камеры

Методы наблюдения за помещениями хранилища полезны для визуального контроля жидкоазотных хранилищ, а также для обнаружения персонала во время чрезвычайной ситуации. Расположенные должным образом, изогнутые зеркала и камеры помогают обнаружить, не находится ли кто-то в помещении на полу без сознания (из-за низкого содержания кислорода или по другим причинам). Кроме того, внутренние двери могут иметь прозрачные стеклянные вставки, обеспечивающие просмотр.

## 1.2.4.2 Мониторирование целостности образцов

Дизайн помещений должен предусматривать совершенную систему мониторинга для оповещения персонала о неотложных проблемах, требующих немедленного реагирования для предотвращения потери образцов. Система должна обеспечить мониторинг условий хранения образца (т.е. температуры) и параметров функционирования оборудования хранения (т.е. потребления жидкого азота) для снижения риска отказа оборудования. Система мониторинга должна включать в себя множественные дублирующие механизмы, основанные как на контроле сотрудниками, так и электронными средствами.

**Передовая практика:** Для сокращения риска катастрофических потерь должно осуществляться как активное мониторинг, так и регулярное мониторинг вручную (т.е. ежедневно, еженедельно). Кроме того, такие образцы должны быть разделены по разным жидкоазотным хранилищам для снижения риска их потери.

### 1.2.4.2.1 Частота мониторинга

Мониторинг температуры должно проводиться и его результаты должны регистрироваться постоянно. Частота всех остальных элементов

мониторирования должна определяться, основываясь на значении этих измерений.

## 1.2.4.2.2 Методы мониторингования

Существуют два основных метода мониторингования: вручную и электронное. Как мониторингование вручную, так и электронное мониторингование обладают множеством положительных свойств, и, в комбинации, представляют собой полнофункциональную систему мониторингования со встроенным дублированием.

- Мониторирование вручную должно осуществляться как минимум для проверки показаний температуры на панели температурного контроля при помощи эталонного/сертифицированного/контролепригодного термометра, проверки уровня жидкого азота, потребления жидкого азота и визуального наблюдения (т.е. образования конденсата или льда на жидкоазотном хранилище). Преимущества мониторингования вручную включают в себя, но не ограничиваются следующими:
  - » Обеспечивает визуальный осмотр состояния жидкоазотного хранилища или образцов, который нельзя заменить электронным мониторингованием.
  - » Не зависит от электроэнергии или дополнительных технологических источников, которые могут не дать результата, если не валидированы должным образом или в случае стихийного бедствия.
- Электронное мониторингование должно осуществляться как минимум для контроля температуры, уровня жидкого азота и потребления жидкого азота. Преимущества электронного мониторингования включают в себя, но не ограничиваются следующими:

- » Действует как система раннего обнаружения/уведомления для оповещения персонала 24 часа в день, 7 дней в неделю и 365 дней в году.
- » Может осуществляться через локальную, специфичную для конкретного жидкоазотного хранилища встроенную систему мониторингования.
- » Может осуществляться через систему вызова 3-й стороны.
- » Позволяет персоналу быстро реагировать на проблемы, которые потенциально не могут быть обнаружены при мониторинговании вручную в течение нескольких часов.
- » Непрерывно контролирует и регистрирует показатели для обеспечения целостности образцов и оборудования.
- » Может создавать хронологические отчёты и обеспечивать отслеживание тенденций.

## 1.2.4.2.3 Обнаружение неисправностей

Методы обнаружения неисправностей оборудования жидкоазотного хранилища, приводящих к потенциальной потере образцов или снижения их качества, в целом, включают в себя обнаружение отклонения потребления жидкого азота от нормы, нарушений при визуальных наблюдениях и аномальных температур.

- Показатель потребления жидкого азота часто используется как ведущий показатель (постепенный износ оборудования с течением времени), а также как индикатор в экстренных ситуациях.
- Визуальные осмотры должны проводиться, регистрироваться и анализироваться с регулярными интервалами для обнаружения потенциального сбоя оборудования.

Визуальный осмотр должен включать в себя следующее:

- » Проверка на наличие явных признаков повреждений внутри и снаружи жидкоазотного хранилища – таких как вмятины, деформации (коробление) или иных несоответствий тому, как хранилище выглядит/ функционирует в норме.
- » Проверка наличия конденсата или льда на поверхности жидкоазотного хранилища (если оно в последнее время не заполнялось), который может указывать на утечку вакуума и/ или приближающийся отказ.
- Мониторирование температуры должно использоваться для указаний на низкий уровень жидкого азота и/или ситуации, когда оборудование не работает должным образом. Сигнал о неверных температурных показателях иногда является последним индикатором отказа оборудования. Как правило, сигнализация подачи жидкого азота срабатывает и сопровождается сигнализацией низкого уровня ещё до срабатывания температурной сигнализации. Для предотвращения потери образцов, время срабатывания температурной сигнализации должно быть в пределах часа или менее.

Если жидкоазотное хранилище предположительно неисправно или теряет работоспособность, персонал должен обеспечить поддержание уровня жидкого азота и немедленно извлечь из него образцы. Падение уровня жидкого азота при неисправности может привести к имплозии внутренней стенки, которая приведет к невозможности извлечь хранящийся материал.

## 1.2.4.2.4 Мониторирование уровня жидкого азота

Уровень жидкого азота должен мониторироваться и регистрироваться вручную с округлением до 6 мм. При выполнении проверок вручную, обычно используется пластиковая или металлическая градуированная линейка. Могут использоваться и другие устройства из различных материалов, однако необходимо оценить, насколько хорошо они выдерживают воздействие криогенных температур. Никогда не следует использовать полую трубку, так как при её помещении в холодный жидкий азот он мгновенно выплеснется из верхнего отверстия. При наличии электронного блока, измеряющего уровень жидкого азота, должно мониторироваться и регистрироваться электронное отображение уровня. Измеряемый вручную уровень жидкого азота должен проверяться на соответствие заранее определенному допустимому диапазону (в качестве допустимого отклонения рекомендуется 2,5 см). При выходе электронного уровня жидкого азота из допустимого предела, он должен быть откалиброван для приведения в соответствие с уровнем, измеренным физически. Если используется хранилище с заполнением жидким азотом вручную (в отличие от хранилища с автоматическим заполнением жидким азотом), уровень жидкого азота должен мониторироваться и регистрироваться до заполнения. Дополнительное измерение уровней после заполнения позволяет рассчитать потребление жидкого азота и определить скорость испарения для хранилищ.

## 1.2.4.2.5 Мониторирование потребления жидкого азота

Потребление жидкого азота должно измеряться и регистрироваться вручную (для хранилищ с заполнением жидким азотом вручную) и в электронном виде (для хранилищ с автоматическим

заполнением жидким азотом). Для хранилищ с заполнением жидким азотом вручную, основанные на измерении веса системы мониторинга с беспроводным дистанционным управлением могут обеспечить непрерывное измерение, которое может точно соотноситься с уровнями жидкого азота и использоваться для определения скорости испарения. Альтернативный метод состоит в том, чтобы взять текущий уровень жидкого азота и вычесть его из последнего записанного уровня жидкого азота (после заполнения хранилища). При ежедневном выполнении это обеспечит расчет потребления жидкого азота определенным хранилищем, которое может быть усреднено со стандартными отклонениями. У хранилищ с автоматическим заполнением жидким азотом, для получения этой информации используется электронная система мониторинга. Так как хранилища с автоматическим заполнением жидким азотом обычно заполняются по принципу “по мере необходимости”, трудно определить расход жидкого азота вручную. Цифровой/электронный блок является лучшим источником данных для отслеживания и регистрации потребления жидкого азота. Мониторинг потребления жидкого азота должен включать четкий допустимый диапазон потребления с рассчитанным стандартным отклонением, определенным инструкцией производителя и находящийся в соответствии со средним расходом жидкого азота оборудованием хранилища.

**Передовая практика:** потребление жидкого азота должно мониториться, регистрироваться и анализироваться регулярно, с определенными интервалами (т.е. ежедневно, еженедельно) для оценки потенциального риска отказа оборудования. Уровень потребления жидкого азота, превысивший значения в инструкции производителя и/или

стандартную норму потребления используемого оборудования в учреждении, является важнейшим признаком того, что оборудование должно быть выведено из эксплуатации или что отказ неизбежен и меры должны быть приняты немедленно.

#### 1.2.4.2.6 Мониторинг температуры

Непрерывное мониторинг температуры жидкоазотного хранилища должно проводиться при помощи эталонного/сертифицированного/контролепригодного термометра. Даже когда образцы полностью погружены в жидкий азот, мониторинг температуры может обеспечить подтверждение того, что образцы сохраняли надлежащую температуру, если/когда уровень жидкого азота выпадает из требуемого диапазона. Должны быть четко определены допустимые пределы, как для верхнего, так и для нижнего значений, а предельная температура должна быть определена, основываясь на особенностях хранящегося материала.

Резервный [независимый] эталонный/сертифицированный/отслеживаемый термометр следует разместить на самом верхнем уровне хранения образцов в жидкоазотном хранилище (или выше него для более раннего оповещения/уведомления). Если для дублирования на одной высоте в данном жидкоазотном хранилище установлено несколько температурных датчиков/щупов [зондов], то должны быть установлены четко определенные пределы допустимого отклонения. Сравнение показателей обоих таких датчиков в пределах допустимого диапазона следует мониторить и регистрировать, для обеспечения их функционирования надлежащим образом.



## 1.3 ВВОД В ЭКСПЛУАТАЦИЮ И ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

### 1.3.1 ВВОД В ЭКСПЛУАТАЦИЮ

Надлежащий ввод в строй и эксплуатация криогенных систем хранения и приборов на основе жидкого азота должны быть верифицированы до начала их использования в соответствии с рекомендациями производителя и определена как соответствующая назначению практической деятельности хранилища.

#### 1.3.1.1 Калибровка

В наличии должна быть система **калибровки** всех инструментов. Любой прибор, который показывает результаты измерения в аналоговой или цифровой форме, считается инструментом и требует калибровки. Инструменты должны иметь заводскую калибровку с предоставлением документации, либо могут требовать поверки и/или калибровки во время ввода в эксплуатацию. Поверка и калибровка должны проводиться ежегодно или согласно рекомендациям производителя. Для жидкоазотных хранилищ поверке и калибровке подлежат датчики температуры и уровня жидкого азота, а также любые вторичные (вспомогательные) системы и датчики содержания кислорода.

**Передовая Практика:** Записи о проведении калибровки должны включать результаты измерений соответствующих стандартов, выполненных как до, так и после калибровки.

**Передовая Практика:** Должен вестись журнал записей о выполнении калибровки, включающий дату проведения калибровки, имя сотрудника, выполнявшего калибровку, название/серийный номер прибора, по которому выполнялась калибровка инструмента, и ссылка на стандартную операционную процедуру (СОП) использованную для выполнения калибровки.

**Передовая Практика:** Инструменты, используемые для калибровки, должны быть поверены с помощью одобренного, лицензированного средства калибровки.

#### 1.3.1.2 Верификация

Надлежащий ввод в эксплуатацию и эксплуатация криогенных систем хранения и приборов должен быть верифицирован в соответствии с рекомендациями производителя. Для криогенных систем хранения на основе жидкого азота верификация должна включать в себя:

- Документацию - руководства по эксплуатации/техническому обслуживанию, сертификаты калибровки, журналы технического обслуживания и любую заводскую приемо-сдаточную документацию, которая должна храниться в известном, доступном для персонала месте.
- Контактную информация для ключевых сотрудников – должна регистрироваться и храниться в известном месте. Должна включать в себя персонал из групп пользователей, других подразделений учреждения, поставщика жидкого азота, производителей оборудования, и обслуживающую компанию.
- Обучение и СОП – должны быть в наличии программы обучения для всего персонала по технике безопасности, регулярным проверкам, планы действий при чрезвычайных ситуациях, и все остальные СОП.

##### 1.3.1.2.1 Температурное картирование

Температурное картирование жидкоазотного хранилища обычно выполняется производителем как часть квалификации проекта. Потребителем должна быть выполнена верификация температуры с использованием вторичного датчика путём измерения в указанном месте внутри хранилища, обычно на самом верхнем уровне

хранения образцов. Некоторые клиенты могут потребовать проведения поставщиком услуг температурного картирования на месте перед вводом хранилища в эксплуатацию, что может занять 2-4 недели на хранилище в зависимости от требований клиента.

### 1.3.1.3 Установка и настройка

Правильная установка и настройка должны быть верифицированы и задокументированы с использованием рекомендаций производителя для электроснабжения, поставок жидкого азота и требований учреждения. Установочная квалификация [тж. квалификация монтажа] (IQ), операционная квалификация [тж. квалификация функционирования] (OQ) и квалификация эксплуатационных характеристик (PQ), или IQ / OQ / PQ, являются независимыми и документированными **процедурами**, используемыми вместе для верификации и тестирования того, что оборудование для хранения установлено правильно, соответствует своим проектным требованиям и характеристиками, и работает под нагрузкой так, как был спроектирован. Установочная квалификация - это пересмотр и верификация каждого физического аспекта оборудования (материалов, размеров, уровней давления и т. д.) и компонентов (эксплуатационных параметров, точности, напряжения и т. д.). Операционная квалификация - это тестирование каждого отдельного компонента / параметра / физических характеристик оборудования. Квалификация эксплуатационных характеристик, в значительной степени так же как и операционная квалификация, проверяет рабочие требования к оборудованию, но выполняется в условиях, соответствующих будущему использованию оборудования (т. е. в условиях «реальной обстановки»).

Некоторые страны требуют сертификации всего оборудования под давлением

(например, оборудование для подачи жидкого азота) специальным государственным органом или агентством. При необходимости, обратитесь к национальным / федеральным, региональным и местным правилам и требованиям.

#### 1.3.1.3.1 Электроэнергия

Хотя основанные на использовании жидкого азота типы оборудования не зависят от электроэнергии для активного охлаждения, она требуется для контроля, подачи сигналов тревоги, и пополнения жидкого азота для систем с автозаполнением. Рекомендуется резервное энергоснабжение или питание от аккумуляторных батарей, в объеме, обеспечивающем достаточный контроль или возможность подачи сигнала тревоги в течение всей длительности выходных дней, или в течение любой продолжительности времени, пока сотрудников нет в помещениях. Батареи, используемые в системах резервного питания, должны заменяться в соответствии с рекомендацией производителя. Резервные аккумуляторные батареи должны быть способны выполнить хотя бы один полный цикл зарядки.

#### 1.3.1.3.2 Снабжение жидким азотом

Система снабжения жидким азотом должна быть рассчитана так, чтобы обеспечить достаточное количество жидкого азота для как минимум 21-дневной работы при нормальных интервалах использования и пополнения. В некоторых регионах сторонний поставщик находится слишком далеко от хранилища, чтобы обеспечить пополнение в течение 21 дня. В этом случае рекомендуется установка резервной системы производства жидкого азота, - как, например, портативная установка по производству меньшего объема жидкого азота, способный обеспечить нормальное функционирование репозитория в течение минимум 10

дней. Резервуары, расходные емкости, объём и давление используемого для заправок жидкого азота должны регулярно проверяться. Все соединения жидкоазотных трубопроводов должны проверяться на регулярной основе с целью обеспечения их плотности и отсутствия протечек.

Для систем снабжения, основанных на использовании объемных резервуаров рекомендовано использовать трубопроводы и клапаны с вакуумной рубашкой. Для переносных расходных емкостей рекомендовано использовать гибкие шланги с вакуумной рубашкой, поскольку они увеличивают эффективность и обеспечивают быструю и постоянную подачу жидкого азота к хранилищам. Для получения дополнительной информации см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел В2.2: Поставка жидкого азота.*

### 1.3.1.3.3 Предохранительные клапаны

Предохранительные клапаны необходимы при работе с любым типом криогенной (охлаждающей) смеси. Азот имеет коэффициент объемного расширения жидкости 1:696. Предохранительные клапаны должны присутствовать в любом жидкоазотном хранилище, резервуаре или участке трубопровода, который потенциально может блокировать жидкий азот, во избежание взрывоопасности. Предохранительные клапаны следует вывести наружу и верифицировать на правильное значение давления и функционирование. Предохранительные клапаны должны заменяться в соответствии графиком проведения профилактических работ и по мере необходимости.

### 1.3.1.3.4 Дублирующее мониторингирование

Если будет использоваться дублирующая [вторичная] система мониторингирования температуры и/или

уровня жидкого азота, она должны быть установлена, откалибрована и верифицирована до закладки образцов.

### 1.3.1.3.5 Начальное заполнение

После проверки правильности установки и настройки, жидкоазотное хранилище должно быть заполнено жидким азотом в соответствии с рекомендациями производителя и оставлено для стабилизации в течение 24-48 часов до закладки в него образцов. Система арматуры также должна быть установлена в течение этого времени.

*Передовые Практики:* Установочная квалификация [т.ж. квалификация монтажа], операционная квалификация и квалификация эксплуатационных характеристик (IQ, OQ и PQ) должны быть выполнены для хранилища до закладки образцов.

## 1.3.1.4 Функционирование

### 1.3.1.4.1 Температура

Стабильная температура хранения, измеренная в найденной теплой точке, должна быть поверена с использованием независимого, откалиброванного датчика до закладки образцов. Температура должна постоянно мониторироваться и записываться через частые, регулярные интервалы.

### 1.3.1.4.2 Уровень жидкого азота

Уровень жидкого азота должен мониторироваться и записываться. Когда существует электронный компонент, который измеряет уровень жидкого азота в хранилище, его показания должны быть подтверждены вручную и для точности сравнены с первичным и вторичным показаниями мониторингирования. Для систем с автозаполнением, должна быть верифицирована надлежащая функциональность (включая любые

инструменты, принятие решения и работу клапана).

### 1.3.1.4.3 Использование жидкого азота

Расчет базовых значений использования жидкого азота может занять для некоторых систем несколько дней. Это значение должно быть записано и к нему необходимо обращаться при верификации эффективности жидкоазотного хранилища. Значение этого базового значения может значительно различаться между жидкоазотными хранилищами, в зависимости от размера и типа. Увеличение использования жидкого азота может быть первым признаком проблемы, связанной с жидкоазотным хранилищем или с потенциальным сбоем.

### 1.3.1.4.4 Резервное питание

При наличии резервного питания или возможности работы от резервных аккумуляторных батарей, эти функции должны быть верифицированы. Если доступно только ограниченное резервное питание, приоритеты для питания должны быть установлены заранее.

### 1.3.1.4.5 Аварийные сигналы и оповещения

Аварийные сигналы и оповещения должны быть верифицированы и проверены. Это включает в себя местные звуковые и визуальные сигналы тревоги, а также любые вторичные или удаленные системы оповещения.

**Передовая Практика:** Необходимо следовать рекомендациям производителя и инструкциям по установке и эксплуатации.

**Передовая Практика:** Вся система должна быть повторно валидирована, когда в устройство, программное обеспечение и/или автоматическое оборудование вносятся какие-либо изменения.

## 1.3.2 ПЛАНОВОЕ ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

В наличии должна иметься система для профилактического обслуживания и ремонта основанного на использовании жидкого азота основного оборудования для хранения, и вспомогательных систем. Обслуживание системы должно выполняться через регулярные установленные интервалы в соответствии с рекомендациями производителя, а также определена как соответствующая целевому назначению оборудования в соответствии с практикой хранилища.

Важно взаимодействовать с производителями оборудования и поставщиками услуг в отношении важности хранящихся образцов, а также в отношении сопутствующих рабочих процессов, чтобы они могли помочь разработать соответствующую верификацию и расписания обслуживания. Критически важные образцы могут потребовать более агрессивной программы, с упором на профилактическое обслуживание. Жидкоазотные хранилища, доступ к которым осуществляется чаще, чем к другим, могут также потребовать введения уплотненного графика технического обслуживания.

**Передовая Практика:** Профилактическое обслуживание должно проводиться обученными на заводе и/или сертифицированными специалистами через регулярные установленные интервалы, в соответствии с рекомендациями производителя, а также определена как соответствующая целевому назначению оборудования в соответствии с практикой хранилища.

### 1.3.2.1 Жидкоазотные хранилища

#### 1.3.2.1.1 Проверки вручную

В зависимости от системы хранения, рекомендуется ежедневная или еженедельная проверка вручную для температуры хранения, уровня жидкого азота и использования жидкого азота. Записи проверок вручную должны сохраняться, и к ним необходимо обращаться для обнаружения любых развивающихся тенденций или

изменений в производительности системы, а также для возможности предоставления при *аудитах*.

### 1.3.2.1.2 Конденсация, образование инея и наледи

Поддержание сухой среды в хранилище уменьшает конденсацию и образование инея или наледи. Образование наледи может повлиять на эффективность и удобство использования устройств хранения. Регулярное протирание поверхности насухо и удаление наледи на крышке улучшит эффективность и увеличит срок службы оборудования.

Избыток влаги может привести к накоплению внутри жидкоазотного хранилища наледи, которая может помешать автоматическому заполнению и измерению уровня жидкого азота, и ускорит необходимость вывода устройства из эксплуатации, для оттаивания, сушки и чистки. Жидкоазотные хранилища следует регулярно осматривать на предмет чрезмерной конденсации и инея по ходу вакуумированных поверхностей, что может указывать на проблему с изоляцией.

### 1.3.2.1.3 Стыки/соединения жидкоазотных систем

Все стыки/соединения жидкоазотных систем должны регулярно проверяться чтобы убедиться, что они уплотнены и не имеют утечек. Появление шариков льда указывает на утечки; там, где они обнаружены, необходимо устранить утечки, подтянув соединения.

### 1.3.2.1.4 Резервное питание

Резервное питание или питание от резервных аккумуляторных батарей должно регулярно проверяться на правильность функционирования. Батареи имеют ограниченный срок годности и должны заменяться согласно рекомендациям производителя.

### 1.3.2.1.5 Аварийные сигналы и оповещения

Сигналы тревоги, вторичное мониторингирование и удаленные системы оповещения должны регулярно верифицироваться. Этапы выполнения верификации системы должно быть очерчены в СОП, и результаты должны быть задокументированы, поддерживаться в актуальном состоянии и быть доступны для аудита.

**Передовая Практика:** Сигналы тревоги должны проверяться регулярно (например, еженедельно или ежемесячно) для обеспечения правильного функционирования и подачи вызова на устройства, используемые персоналом «по вызову».

### 1.3.2.1.6 Ступени, ручки и крышки

Компоненты контактирующих с персоналом поверхностей, такие как ступени, ручки и крышки, должны регулярно осматриваться на предмет износа и проверяться на правильность функционирования. Прокладки крышки должны осматриваться на предмет правильности уплотнения и вентиляции, и заменяться в случае повреждения или износа. Плохие прокладки у крышки могут привести к неэффективности и чрезмерному росту наледи.

### 1.3.2.1.7 Компоненты системы подачи

Для систем с автозаполнением, компоненты системы подачи должны регулярно верифицироваться и заменяться в соответствии с рекомендациями производителя. Эти компоненты могут включать предохранительные клапаны, клапаны системы заполнения и любые инструменты.

### 1.3.2.1.8 Оттаивание, чистка и сушка

Жидкоазотные хранилища могут потребовать регулярного оттаивания, чистки и сушки для максимальной эффективности и продолжительности работы. В графике проведения этих манипуляций следует учитывать

рекомендации производителя оборудования; также следует использовать одобренные чистящие средства и протоколы, чтобы избежать повреждения оборудования. Особое внимание следует уделить хранению потенциально заразных или опасных образцов. Во время переноса образцов между хранилищами необходимо соблюдать меры предосторожности, чтобы защитить образцы от неблагоприятных последствий временного нагревания, которое может повлиять на *качество* образца.

## 1.3.2.2 Электроника

Многие жидкоазотные хранилища включают в себя встроенную или дополнительную электронику. Эти электронные и электромеханические компоненты и датчики измеряют температуру (температуры) и уровень жидкого азота, а также контролируют уровень жидкого азота для систем с автозаполнением. Эти компоненты имеют значительно более короткий срок службы, чем у самого жидкоазотного хранилища. Для калибровки и замены этих компонентов следует следовать рекомендациям производителя и поставщика услуг.

**Передовая Практика:** Резервные аккумуляторные батареи должны меняться на плановой, регулярной основе.

**Передовая Практика:** Электронные компоненты криогенной установки и датчики должны регулярно проверяться на точность, калиброваться и заменяться в соответствии с рекомендациями производителя и поставщика услуг.

## 1.3.2.3 Системы снабжения

### 1.3.2.3.1 Проверка вручную

Объем доступного жидкого азота и манометры должны проверяться вручную через регулярные, назначенные интервалы (то есть

ежедневно, еженедельно) для обеспечения адекватной подачи азота. Записи проверок вручную должны поддерживаться в актуальном состоянии и быть доступными для аудитов.

### 1.3.2.3.2 Конденсация, образование инея и наледи

Резервуары с жидким азотом, трубопроводы, клапаны и стыки/соединения следует регулярно осматривать на предмет чрезмерной конденсации, образования инея и наледи. Это может быть признаком неэффективности, утечки или потенциальной проблемы с вакуумной изоляцией.

### 1.3.2.3.3 Предохранительные клапаны

Предохранительные клапаны необходимы при работе с любым типом криогенной [охлаждающей] смеси, такой как жидкий азот. Предохранительные клапаны должны присутствовать в любом жидкоазотном хранилище, резервуаре или участке трубопровода, который потенциально может заблокировать жидкий азот, во избежание взрывоопасности.

Все предохранительные клапаны должны выводиться наружу, должны быть верифицированы в отношении значений рабочего давления и функционирования, и должны заменяться в соответствии с графиком профилактического обслуживания и по мере необходимости.

Для резервуаров с системами трубопроводов, особое внимание должно быть уделено устойчивости рабочего давления предохранительных клапанов на подающим жидкоазотном резервуаре, трубопроводах и хранилищах таким образом, чтобы основной сброс был направлен наружу, отведен по трубопроводу или располагался в участке, в котором возможность воздействия на персонал является наименьшей.

#### 1.3.2.3.4 Клапаны, трубопроводы, шланги и соединения

Клапаны резервуаров, трубопроводы, шланги и стыки/соединения должны регулярно верифицироваться на надлежащее функционирование и заменятся согласно рекомендациям производителя.

#### 1.3.2.3.5 Телеметрия

Доступными являются интегрированные телеметрические системы для резервуаров, которые обеспечивают удаленный доступ к показателям уровня жидкого азота, давления в резервуаре и давления в трубопроводе. Они могут облегчить удаленный мониторинг, обслуживание и заполнение расписания заправок, и должны регулярно верифицироваться согласно рекомендациям производителя.

#### 1.3.2.3.6 Проверка сохранности вакуума

Любой износ вакуумной изоляции должно четко определяется по холодным пятнам, инею или конденсату. Значения вакуума должны проверяться на резервуарах и трубопроводах с вакуумной изоляцией согласно рекомендациям производителя.

#### 1.3.2.3.7 Разрывная мембрана резервуара

Резервуары снабжены разрывной мембраной [т.ж. разрывным диском], также известном как разрывная диафрагма. Это глухая мембрана сброса давления, которая защищает сосуд под давлением от опасного переизбытка давления. Разрывные мембраны должны регулярно осматриваться и заменяться согласно рекомендациям производителя.

## 1.4 БЕЗОПАСНОСТЬ

### 1.4.1 ОБЩИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Чрезвычайно низкая температура жидкого азота может вызвать серьезные обморожение и/или повреждение глаз при контакте. Контактующие с жидким азотом предметы становятся чрезвычайно холодными. Касание этих предметов может привести к повреждениям кожи. При контакте с жидким азотом вещества становятся хрупкими и могут разрушиться при охлаждении; такими предметами являются обычное стекло и крупные цельные изделия из пластика, - их разрушение может вызвать разлет осколков, что может привести к травме.

Коэффициент объемного расширения жидкого азота составляет 1:696 при переходе в газовую фазу при комнатной температуре<sup>4</sup>, что может вызвать взрыв плотно закрытого сосуда. Высвобождение азота также может вытеснить кислород в комнате и вызвать удушье. Для получения дополнительной информации см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел E: Безопасность.*

### 1.4.2 ОБОРУДОВАНИЕ, ИМЕЮЩЕЕ ОТНОШЕНИЕ К БЕЗОПАСНОСТИ

#### 1.4.2.1 Кислородные датчики

Поскольку азот вытесняет кислород, следует соблюдать осторожность при использовании жидкоазотных хранилищ. Риск обратно пропорционален размеру помещения. При использовании жидкоазотных хранилищ, всегда должны работать датчики содержания кислорода. Нормальное содержание кислорода в окружающем воздухе должно составлять приблизительно 21%. Большинство устанавливаемых кислородных датчиков имеют аккумуляторные батареи или сенсорные [чувствительные] элементы, которые должны заменяться и перекалибровываться согласно указаниям производителя. Обратитесь к производителю за рекомендациями

относительно требований к количеству датчиков, которые необходимы для помещения данного размера, подтвердите у него их расположение в помещении и высоту крепления к стене. Устройства звуковой и визуальной сигнализации могут быть установлены внутри и вне помещения, а собственная вытяжная вентиляция может действовать совместно с датчиками. Помещения с жидкоазотными хранилищами должны иметь окна для наблюдения, чтобы определять, есть ли кто-то в помещении во время тревог.

В зависимости от размера объекта могут использоваться как стационарные, так и мобильные/персональные датчики. Даже при подаче сигнала тревоги установленными стационарными датчиками может быть полезным задействование и использование и персонального датчика, чтобы подтвердить аварийную ситуацию, с осторожностью зайдя в комнату, - в случае если она не просматривается снаружи. Более целесообразным может быть использование мобильных датчиков кислорода в защищенной зоне работы жидкоазотных хранилищ, - поскольку датчики в установленных приборах с течением времени будут изнашиваться и подавать ложные сигналы тревоги.

**Передовая Практика:** Все системы мониторинга для измерения атмосферы с дефицитом кислорода должны быть установлены и оценены согласно инструкциям производителя. Персонал должен носить персональные кислородные датчики, когда это предписывается условия безопасности.

**Передовая Практика:** Дублирующие системы (например, настенная система, автоматические аварийные вентиляторы, автоматическое открытие двери, системы мониторинга персонала) должны быть использованы для обеспечения высочайшего уровня защиты персонала.



### 1.4.2.2 Средства индивидуальной защиты (СИЗ)

Работающие с жидким азотом или рядом с жидким азотом лица должны использовать соответствующую защитную одежду, а полученное ими соответствующее обучение должно быть задокументировано. Средства индивидуальной защиты (СИЗ), которые требуются при работе с жидким азотом, это:

- Защитные очки (без вентиляции) требуются всегда.
- При работе с большими объемами жидкого азота (т.е. при розливе или наполнении) требуется лицевой щиток.
- Криогенные перчатки, которые предназначены для использования только в паровой фазе и не должны погружаться в жидкий азот ни при каких обстоятельствах. Они должны быть достаточно свободными, чтобы их можно было быстро снять, если в них попадет жидкость. Если персонал пользуется одними и теми же изолированными перчатками, следует также использовать латексные перчатки.
- Требуется лабораторный халат с длинными рукавами, чтобы свести к минимуму контакт с кожей.
- Брюки следует носить со штанинами вверх обуви или ботинок, чтобы предотвратить попадание жидкого азота в обувь в случае утечки.
- При работе с большими объемами жидкого азота следует носить фартук.
- Обувь должна покрывать всю стопу, и быть крепкой и невпитывающей.

Все СИЗ, когда не используются, должны храниться в подходящем месте, чтобы они не повреждались или загрязнялись, и легко могли бы быть найдены сотрудниками хранилища.

## 1.5 ОБУЧЕНИЕ

### 1.5.1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Весь персонал хранилища должен быть в достаточной мере обучен для выполнения задач, требуемых их конкретными должностными инструкциями. Надлежащее обучение важно для обеспечения качества работы с образцами. Обучение должно быть задокументировано и проводится ежегодно. СОП должны быть легко доступны для сотрудников и должны регулярно пересматриваться для оценки необходимости обновления. Конкретные должности, связанные с эксплуатацией и проведением технического обслуживания для конкретных машин и оборудования (например, должности криоинженера и криотехника) могут потребовать профессионального образования, при этом дипломы/сертификаты должны быть оценены. В некоторых областях безопасности, надлежащее обучение может быть предписано национальными/федеральными правилами, и на хранилище и персонал хранилища могут быть наложены серьезные штрафы, если обучение не проводится в соответствии с требованиями. См. детали учебных программ и документации в *Передовых практиках ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел Ж: Обучение*.

### 1.5.2 БЕЗОПАСНОСТЬ

Все пользователи жидкого азота должны быть осведомлены о его свойствах и опасностях, и быть полностью обучены применяемым на месте процедурам хранилища по его использованию, хранению и транспортировке, прежде чем они станут проводить манипуляции с ним. Соответствующее обучение безопасному обращению с криогенными веществами должно быть обеспечено и включено в СОП,

описывающую потенциальные опасности для здоровья и требуемые меры предосторожности; также процедура должна включать в себя обучение в отношении паспортов безопасности (SDS).

### 1.5.3 ДЕЙСТВИЯ ПО СИГНАЛУ ТРЕВОГИ

Персонал должен быть обучен реагированию на сигналы тревоги, а также процедурам записи тревожных событий и их исхода. Также следует включить в обучение проверку квалификации, для определения того, что персонал знает, как правильным образом реагировать на сигналы тревоги.

### 1.5.4 ИЗВЛЕЧЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Персонал должен быть обучен принимать меры предосторожности при извлечении образцов из криохранилища. Образцы, криоконсервированные в жидком азоте, представляют риск взрыва, особенно если хранятся (умышленно или случайно) в его жидкой фазе. Риск взрыва имеет место, когда жидкий азот поступает в виал/пробирку через резьбу крышки, или через микроканалы - в неправильно запаянный стеклянный виал. Когда виалы переносят в условия комнатной температуры, азот быстро расширяется, с возможными последствиями в виде взрыва.

**Передовая Практика:** Обучение должно быть периодическим и задокументированным, и проводиться в соответствии с потребностями конкретных задач, которые должны быть выполнены.

## 1.6 КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ПРОВЕДЕНИЕ АУДИТОВ

### 1.6.1 УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

Управление качеством представляет собой постоянную работу по совершенствованию и стандартизации процессов управления и технических процедур хранилищ с целью обеспечения сопоставимости и высокого качества образцов. Система менеджмента качества (СМК) [т.е. система управления качеством (СУК) и просто система качества], включающая программы обеспечения качества (ОК) и контроля качества (КК), должна охватывать весь спектр рабочих процессов хранилища. Внедрение и поддержание СМК способствует долгосрочной стабильности хранилища. Для получения дополнительной информации см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел Г.*

**Передовая Практика:** Каждое хранилище должен иметь СМК или придерживаться программы ОК организации, с которой он связан. Эта программа должна установить обязательства хранилища в отношении своих программ ОК и КК, а также описать подходы, обеспечивающие выполнение требований данных программ.

#### 1.6.1.1 Обеспечение качества

Общие аспекты СМК, Передовые Практики, рекомендуемые национальные и международные стандарты качества, информация о несоответствиях, а также о Корректирующих Действиях и Предупреждающих Действиях (КДПД) [т.е. о Корректирующих Действиях и Предупредительных Мерах (КАПМ)] подробно представлены в *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел Г.* Однако, некоторые специфические аспекты, относящиеся к жидкоазотным системам хранения, приведены ниже.

#### 1.6.1.2. Тестирование производительности

Во избежание любого сбоя инфраструктуры (например, потери вакуума криохранилищем), непрерывное мониторингирование технической инфраструктуры является незаменимым и должно регулироваться соответствующими СОП. Обслуживание и ремонт должны проводиться на регулярной основе (например, ежегодно). Прослеживаемость измерительного оборудования, а также данные о неточности измерений и/или подтверждения соответствия должны быть задокументированы. Документация должна проверяться не реже одного раза в год.

**Передовая Практика:** Сотрудники должны пройти надлежащую подготовку по мониторингованию жидкоазотных хранилищ и действиям по сигналу тревоги, а также регулярно проходить проверку профессионального уровня этих навыков.

##### 1.6.1.2.1 Жидкоазотные хранилища

Помимо встроенных устройств мониторинга температуры, уровня жидкого азота и времени заполнения системы хранения на основе жидкого азота, общая функциональность оборудования должно регулярно контролироваться визуальным осмотром и функциональными испытаниями. Обе эти операции должны быть четко описаны в СОП, а результаты задокументированы с использованием определенной типовой формы шаблона или журнала регистрации. Эта документация должна включать, помимо прочего, дату и время, результаты визуального осмотра и функционального испытания, а также данные любых соответствующих измерений.

Полное функциональное тестирование жидкоазотных хранилищ, а также всех вспомогательных систем должно проводиться на регулярной основе в соответствии с рекомендациями

производителя. Тестирование производительности должно включать:

- Визуальный осмотр - хранилища должны быть проверены на наличие избытка наледи или конденсата, что может указывать на неполадки вакуумной изоляции и потребовать корректирующих действий.
- Температура - встроенные устройства мониторинга температуры необходимо регулярно осматривать и вручную проверять на точность с помощью независимого температурного датчика. Температурные датчики должны быть откалиброваны в соответствии с рекомендациями производителя. Температурные аварийные сигналы должны регулярно проверяться на правильность функционирования и срабатывания.
- Уровень и потребление жидкого азота - необходимо регулярно оценивать и вручную проверять на точность. Использование жидкого азота должно мониториться и сравниваться с техническими характеристиками производителя. Увеличение потребления жидкого азота может являться первым признаком потенциальной проблемы вакуумной изоляции и может потребовать корректирующих действий. Резкое увеличение потребления жидкого азота, превышающее запланированную мощность подачи жидкого азота, может привести к температурным отклонениям и утрате материалов.
- » Если встроенная система мониторинга обеспечивает автоматическое заполнение, то процесс, включая функциональные компоненты и определяемые пользователем параметры, должен регулярно верифицироваться. Датчики уровня жидкого азота должны быть откалиброваны в

соответствии с рекомендациями производителя. Аварийные сигналы об уровне и потреблении жидкого азота должны регулярно тестироваться на предмет их надлежащего функционирования и реагирования.

- Дистанционная система аварийной сигнализации - должна регулярно тестироваться с целью проверки того, что аварийный сигнал верно доводится до соответствующего персонала, а установленный протокол действий соблюдается.
- Система подачи жидкого азота - должна регулярно проверяться на предмет избытка льда или конденсата, что может указывать на неполадки вакуумной изоляции и потребовать корректирующих действий. Все шланги, клапаны и соединения должны быть проверены на герметичность и отсутствие утечек.
- Мониторинг содержания кислорода - необходима регулярная калибровка или замена компонентов системы в соответствии с рекомендациями изготовителя. Кислородная сигнализация должна регулярно проверяться на предмет правильного функционирования и реагирования на её сигналы.
- Электроснабжение - системы основного и резервного электроснабжения должны регулярно проверяться на предмет надлежащего функционирования и переключения. Любые аварийные сигналы для систем электроснабжения должны регулярно проверяться на предмет надлежащего функционирования и реагирования на эти сигналы.
- Дополнительные [вторичные] датчики - любые дополнительные датчики температуры или уровня жидкого азота необходимо регулярно проверять и калибровать

в соответствии с рекомендациями производителя. Любые аварийные сигналы вторичных датчиков должны регулярно проверяться на правильность функционирования и реагирования на эти сигналы.

**Передовая Практика:** Визуальные осмотры и функциональные тесты должны проводиться на регулярной основе. Соответствующая СОП должна четко определять все этапы проверки и функциональных испытаний. Любое отклонение должно быть задокументировано в письменном виде и немедленно сообщено руководителю хранилища. Необходимо обеспечение наличия типовых форм документации, а также проведение регулярных проверок этих записей.

**Передовая Практика:** Использование жидкого азота должно контролироваться и сравниваться с техническими характеристиками производителя. Увеличение использования жидкого азота может быть первым признаком потенциального нарушения вакуумной изоляции, приводящего к колебаниям температуры, и потребовать корректирующих действий.

**Передовая Практика:** Сотрудники должны проходить соответствующее обучение ежегодно, а также на основании любых обновлений или изменений процесса. Сведения об обучении персонала должны быть задокументированы и сохранены в личном деле каждого сотрудника.

#### 1.6.1.2.2 Управление аварийной сигнализацией и реагирование

В целом, должны быть доступны четко структурированные СОП, описывающие действия для всех возможных аварийных сигналов, связанных с жидкоазотными системами хранения, которые могут возникнуть. СОП должны быть легко доступны для сотрудников и должны регулярно пересматриваться для оценки необходимости обновления.

СОП должны охватывать, помимо прочего, аварийные сигналы, касающиеся подачи жидкого азота, температуры в зоне хранения, уровня жидкого азота, времени заполнения, снижения содержания кислорода, и электроснабжения. Любой аварийный сигнал или отклонение, а также соответствующие последующие действия должны быть задокументированы в письменном виде и немедленно сообщены руководителю хранилища.

Этапы и частота тестирования функционирования установленных систем сигнализации должны быть покрыты СОП. Функциональность следует проверять путем создания определенных искусственных сбоев. Результаты испытаний должны быть задокументированы в соответствующем форме [бланке], а выявленные отклонения немедленно сообщены руководителю хранилища для обсуждения дальнейших действий. Функциональность систем сигнализации должна регулярно контролироваться, но проверки могут варьироваться в зависимости от типа оборудования (например, сигнализация, относящаяся к электроснабжению, может проверяться один раз в месяц, а сигнализация, относящаяся к уровням жидкого азота, - один раз в год).

Сотрудники должны пройти обучение в соответствии со спецификой аварийных сигналов и методов тестирования системы аварийной сигнализации. Данный курс обучения должен документироваться и повторяться ежегодно. Рекомендуется прикрепить к устройству ламинированные протоколы или контрольные списки с целью упрощения непосредственного управления соответствующим аварийным сигналом. Эти протоколы или контрольные списки должны быть полностью интегрированы в СОП по управлению аварийными сигналами, и должны соответствующим образом

пересматриваться. Протоколы должны включать, но не ограничиваться следующими:

- Проверку внешней поверхности устройства на наличие конденсата, указывающего на то, что в зоне хранения произошла потеря вакуума.
- Проверку уровней жидкого азота вручную.
- Проверку температуры внутри устройства вручную.
- Проверку правильности функционирования линий подачи или клапанов.

Рекомендуется обсудить содержание данных протоколов с поставщиком оборудования, с целью полного охвата всех эксплуатационных аспектов использования оборудования.

Многие коммерчески доступные жидкоазотные системы хранения имеют интегрированную систему мониторинга с устройством регистрации данных [логов] для записи аварийных сигналов.

Зарегистрированные данные [логи] должны регулярно копироваться на сетевой сервер, а память системы мониторинга должна высвобождаться.

**Передовая Практика:** Необходимо создать цепь аварийных сигналов, с целью обеспечения информирования несущих ответственность сотрудников о любом возможном аварийном сигнале. Типы аварийных сигналов, способы управления ими и несущие ответственность сотрудники должны быть описаны в соответствующей СОП. Цепь аварийной сигнализации должна управляться соответствующим техническим решением или включать в себя центр аварийного управления для обеспечения передачи аварийных сигналов ответственному за это персоналу.

## 1.6.2 ПРОВЕДЕНИЕ АУДИТОВ

Аудиты могут проводиться на ежеквартальной, полугодовой и ежегодной основе или в связи с **инцидентом**, обусловленным несоблюдением требований, аварией, изменением/отклонением в процедуре, возникшим с учетом новой информации или изменений в этических и нормативных вопросах или вопросах охраны здоровья и безопасности. Внутренние аудиты должны включать применение контрольных списков аудита и осуществляться подходящими и достаточное обученными аудиторами. Регулярные аудиты в первую очередь направлены на предотвращение несоответствий, а также на установление корректирующих действий и внедрение усовершенствованных процессов.

Дополнительные внешние аудиты могут помочь дальнейшему повышению квалификации и будут способствовать координации основных процессов между репозиториями. Внешние аудиты являются обычным требованием при создании СМК в соответствии с наиболее актуальными руководящими принципами и нормами (например, ISO / DIS 20387: 2018, ISO 9001: 2015, ISO / IEC 17025: 2018, ISO / IEC 15189: 2007) или другими соответствующими стандартами (например, AABB, CLSI, CEN, FACT, FAO).

В отношении жидкоазотных систем хранения, внутренние и внешние аудиты могут включать, но не ограничиваться следующим:

- Срок действия применяемых стандартных операционных процедур и шаблонов форм записей
- Рабочие характеристики управления аварийной сигнализацией
- Выполнение функциональных испытаний (систем хранения, систем сигнализации, источников питания, и т.д.)
- Документацию инструкций по технике безопасности и обучению (гигиенический план, инструкция по эксплуатации)
- Документацию по функциональным испытаниям
- Документацию по аварийной сигнализации

- Документацию по техническому обслуживанию систем сигнализации и оборудованию, обеспечивающему безопасность
- Управление отклонениями
- Документирование отклонений

**Передовая Практика:** для поддержания и повышения качества необходимо регулярно проводить внутренние и внешние аудиты. Рекомендуется внедрить систему менеджмента качества в соответствии с международным стандартом (например, ISO / DIS 20387: 2018, ISO 9001:2015, ISO/IEC 17025:2018, ISO/IEC 15189: 2007) или другими соответствующими стандартами (например, AABB, CLSI, CEN, FACT, FAO).

## 1.7 ПЕРЕЕЗДЫ И ПЕРЕДАЧА КОЛЛЕКЦИЙ

Существуют обстоятельства, требующие от хранилища перемещения оборудования (например, внутри объекта, из здания в здание) или всего хранилища. Поскольку для обеспечения упорядоченной передачи оборудования и оснащения необходимо учитывать большое количество факторов, планирование должно начинаться как можно раньше, с целью обеспечения эффективной передачи. При подготовке к непредвиденной чрезвычайной ситуации необходимо разработать и апробировать план заранее, для обеспечения его успешного осуществления (см. *Раздел 1.8 Планирование действий на случай стихийных ситуаций / уменьшение рисков*). Следует рассмотреть вопрос о том, располагает ли хранилище достаточным количеством персонала и ресурсами для проведения переезда самостоятельно, или необходимо использовать коммерческого поставщика, предоставляющего такие услуги. Для получения дополнительной информации см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел Б.10. Перенос хранилища*.

**Передовая Практика:** До начала переезда, для нового объекта должна быть создана карта, в которой будет указываться местоположение всего перемещаемого оборудования и материалов.

**Передовая Практика:** Планирование должно включать пересмотр текущих процессов для обеспечения их эффективного внедрения в новое месторасположении.

### 1.7.1 ЦЕЛОСТНОСТЬ ОБРАЗЦОВ

Манипуляции с образцами при их извлечении из хранилища влияют на жизнеспособность клеток и могут привести к деградации клеточных компонентов. Каждый раз, когда образец нагревается выше  $T_g$ , он подвергается микро-оттаиванию. Повторные эпизоды термоциклирования (циклических смен температуры) приводят к увеличению гибели клеток вследствие апоптоза и некроза. Временная природа отсроченной клеточной гибели вследствие предшествующего стресса

при замораживании может повлиять на качество данных, полученных от этих образцов, и зависит от сроков проведения экспериментов после разморозки и способности клеток в дальнейшем восстанавливаться от криотравмы. По этим причинам необходимо ограничить потенциал циклов охлаждения/повторного нагревания, замораживания/оттаивания и *витрификации/девитрификации*, возникающих при перемещении или переносе образцов.

### 1.7.2 ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ

В то время как *распределение* и доставка криогенных образцов или даже наборов образцов является обычной практикой, более масштабные или полные перемещения могут представлять собой некоторые значительные проблемы. В зависимости от количества перемещаемых единиц может быть использовано несколько стратегий. Если образцы должны быть перенесены с существующего объекта на другой существующий объект, уже подготовленный для получения криоконсервированных образцов, то образцы должны быть упакованы, отправлены, получены, каталогизированы и помещены на хранение при непрерывном поддержании температуры. Перед любым перемещением такого типа, ещё до начала процесса транспортировки необходимо оценить допустимые уровни временного нагрева образца (если они ещё не известны).

При перемещении хранилища из одного расположения в другое необходимо разработать подробный план перемещения. Необходимо учитывать дополнительные обстоятельства, связанные с перемещением оборудования; при этом также должны рассматриваться те же факторы, касающиеся идентификации образцов и поддержания температуры. Для перевозки большого количества криоконсервированных образцов следует использовать *основанную на использовании жидкого азота сухую транспортировочную тару* [известную как Dry Shippers] большого размера, укладываемую в штабеля, которые легко перемещаются с помощью поддона-домкрата или виличного



погрузчика. Уложенные в штабеля единицы такой тары должны иметь средства для фиксации наборов образцов на месте во время транспортировки. Портативные инструментальные средства могут облегчить транспортировку, позволяя реорганизовывать или отслеживать наборы образцов по всему пути перемещения больших их объемов от исходного места хранения в такой таре.

Контроль температуры должен осуществляться в течение всего срока перевозки. Поскольку жидкоазотная транспортировочная тара использует азот для охлаждения, установленные на грузовых автомобилях генераторы не нужны; однако для длительных наземных транспортировок необходим грузовой автомобиль, способный вместить резервный запас азота. Авиаперевозки имеют больше ограничений, чем наземный транспорт, за счет необходимости соблюдения местного и международного законодательства. Для обеспечения и принятия надлежащих мер возможны консультации с такими группами, как IATA (Международная ассоциация воздушного транспорта).

**Передовая Практика:** С целью минимизации рисков утраты образцов, необходимо рассмотреть возможность разделения дубликатов образцов для перевозки в сухой транспортировочной таре в отдельных партиях.

**Передовая Практика:** С целью минимизации рисков утраты образцов при перевозке в алюминиевых транспортных сосудах Дьюара, необходимо использовать защитные **контейнеры**, как минимум соответствующие квалификации ISTA-3A для комбинированных сосудов Дьюара с защитными контейнерами.

### 1.7.3 КВАЛИФИКАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ

После опорожнения жидкоазотного хранилища, его необходимо продезинфицировать в соответствии с внутренним протоколом и транспортировать на новый объект. Транспортировка, в зависимости от логистических преимуществ, может осуществляться самостоятельно или вместе с перевозимыми единицами сухой транспортировочной тары.

При поступлении груза на новое предприятие, монтажная квалификация [т.ж. квалификация ввода в эксплуатацию] (IQ) должна включать в себя тщательный осмотр на предмет возможных повреждений в результате транспортировки. Аналогично, функциональная квалификация и квалификация эффективности (OQ/PQ) должны осуществляться как при первоначальной установке и вводе оборудования в строй, с целью обеспечения того, что оно всё ещё будет соответствовать требованиям. Если отдельные процедуры проверки оборудования выполняются помимо квалификации эффективности (PQ), то они могут быть упрощены.

С целью поддержания необходимого температурного режима, сухая транспортировочная тара должна быть принята приблизительно в то же время, что и опорожненное жидкоазотное хранилище. Требуется поддерживать нужную температуру в сухой транспортировочной таре, пока в отношении исходного жидкоазотного хранилища проводятся соответствующие процедуры квалификации ввода в эксплуатацию, функциональной квалификации и квалификации эффективности (IQ/OQ/PQ). По завершении процедур квалификации, образцы могут быть повторно заложены в исходное жидкоазотное хранилище, а грузоперевозчик отправлен обратно, за следующей **серией**. Количество жидкоазотных хранилищ, отправляемых одновременно, напрямую зависит от численности персонала и расходов; но, тем не менее, для координации этой работы необходимы тщательное планирование и организация. План должен обеспечивать известность месторасположения грузов, а также давать возможность отслеживания температурного режима на протяжении всего процесса.

## 1.8 ПЛАНИРОВАНИЕ НА СЛУЧАЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ / УМЕНЬШЕНИЕ РИСКОВ

План реагирования на чрезвычайные ситуации должен являться компонентом плана ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций.

Чрезвычайные ситуации могут охватывать широкий спектр стихийных и антропогенных катастроф, которые могут приводить к различным негативным последствиям как для самого хранилища, так и вызывать нарушение его ключевых функций. Виды и продолжительность стихийных бедствий напрямую зависят от географического расположения хранилища. В зависимости от «ценности» и возможности замены определенных образцов, хранилища могут принять решение о разделении *коллекций* для хранения их в имеющих разное устройство системах хранения, или даже в географически разнесенных друг от друга хранилищах, - чтобы чрезвычайная ситуация, затрагивающая одну часть коллекции, не уничтожила всю коллекцию.

Хранилища должны иметь письменный план ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций/ реагирования на *инциденты* и обеспечения бесперебойного функционирования организации для широкого спектра разнообразных чрезвычайных происшествий. Данный план должен периодически апробироваться (например, не реже одного раза в год), с целью обеспечения подготовки всего персонала, а также проверки плана на соответствие ожидаемым требованиям. Копии планов должны быть распространены среди всех сотрудников, кого они касаются.

**Передовая Практика:** До того, как возникнет чрезвычайная ситуация, директору или конкретному сотруднику необходимо связаться с местными поставщиками электроэнергии, с просьбой поместить хранилище в список «высокоприоритетных» пользователей для восстановления электроснабжения после аварийной ситуации и подготовить список обоснований данного требования.

**Передовая Практика:** Верификация оповещений систем безопасности, а также *мониторинга окружающей среды* должна осуществляться на регулярной основе. По возможности следует моделировать аварийные ситуации, с целью обеспечения надлежащего выполнения

установленного плана действий в чрезвычайных ситуациях.

**Передовая Практика:** Если системы инвентаризации хранилища размещаются на сервере, расположенном за пределами этого хранилища, то необходимо рассмотреть вопрос хранения электронных записей инвентаризации на месте, с целью обеспечения доступа к необходимым записям в чрезвычайной ситуации.

**Передовая Практика:** В случае приближающейся необходимости эвакуации, хранилища должны обеспечить заполнение используемых резервуаров с жидким азотом.

**Передовая Практика:** Для обеспечения сохранности содержимого хранилища в случае катастроф, рекомендуется дублирование коллекций образцов и данных в разных местах (например, образцов - в разных жидкоазотных хранилищах).

### 1.8.1 ПЕРСОНАЛ ПО ВЫЗОВУ

Необходимо определить основных лиц, которые будут выполнять функции персонала «по вызову» [«на телефоне»] или смогут отреагировать на чрезвычайную ситуацию в хранилище. Такие лица должны пройти курс должного обучения и иметь квалификацию для решения всех чрезвычайных ситуаций, связанных с хранением образцов с использованием жидкого азота. Необходимо контролировать график отъездов и отпусков такого персонала с целью обеспечения выполнения всех основных обязанностей даже во время их отсутствия. Контактные телефоны для связи в случае чрезвычайных ситуаций должны быть размещены в хранилище на видных местах, а также должны непрерывно иметься у персонала, действующего «по вызову». Эта контактная информация должна регулярно проверяться с целью обеспечения её актуальности.

**Передовая Практика:** Хранилища должны иметь контрольный список действий, необходимых для выполнения персоналом «по вызову» во время чрезвычайной ситуации.

Персонал «по вызову» должен быть знаком с местонахождением и функциональностью основного оборудования и средств управления (например, распределительных щитов), которые, возможно, потребуется проверить во время аварийной ситуации. Номера телефонов служб, оказывающих квалифицированную помощь (например, инженерно-технические службы, энергетические, топливные и транспортные компании) должны быть размещены на видных местах в хранилище и в относящихся к ним административных отделах.

**Передовая Практика:** Для обеспечения надлежащего функционирования системы вызова персонала, ее необходимо регулярно апробировать.

## 1.8.2. РЕЗЕРВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Для оборудования, предназначенного для хранения образцов при низких температурах, необходимо поддерживать достаточный объем резервирования, на случай возможного отказа оборудования. Если пространство и средства позволяют, то в хранилище должны иметься резервные возможности хранения для каждой температуры хранения. В тех случаях, когда это невозможно, сотрудники хранилища должны найти резервное пространство в близкорасположенных хранилищах, с целью обеспечения передачи им образцов в случае возникновения чрезвычайной ситуации. В случае невозможности **совместного размещения**, в хранилище должны иметься жидкий азот, сухой лед и/или переносные морозильные камеры для сохранения образцов во время транспортировки к расположенным в других местах резервным хранилищам в случае чрезвычайного происшествия. Кроме того, должна быть обеспечена дополнительная резервная мощность, рассчитанная для достаточной степени компенсирования энергопотребления оборудования для хранения, оборудования для мониторинга и основного вспомогательного оборудования (например, кондиционеров, соответствующих жидкоазотным хранилищам). Для получения дополнительной информации см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел B9: Резервные возможности хранения.*

**Передовая Практика:** Емкость дополнительного оборудования должна быть равна емкости наибольшего жидкоазотного хранилища; она находится в резерве при рабочей температуре. Общий объем резервных возможностей хранения, необходимых для крупных хранилищ, необходимо определять опытным путем.

**Передовая Практика:** В хранилищах должна иметься задокументированная процедура для переноса образцов из вышедшей из строя или неисправной единицы оборудования (в случае превышения или находящегося на грани превышения допустимого диапазона рабочих температур), и для возвращения образцов в исходное место хранения, когда это будет сочтено безопасным. Процедура должна содержать название или номер жидкоазотного хранилища, а также местоположение образцов в том жидкоазотном хранилище, куда их переносили.

## 1.9 КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ И ЭТИКЕТКИ

Для криогенного хранения образцов, *биобанки* и хранилища могут использовать для хранения образцов механические морозильники, а также жидкий или газообразный азот для поддержания криогенной температуры (например, < -130°C). Сама система контейнеров, пригодность используемых материалов для длительного хранения при низкой температуре, и биосовместимость — все это критически важно; особенно для нефиксированных, жидких образцов: таких как кровь, другие типы клеток, или биологические жидкости [тж. телесные жидкости]. Следует использовать только те контейнеры для упаковки и хранения, и только те этикетки, которые были специально разработаны, чтобы быть устойчивыми к криогенным температурам. Для тех образцов что хранятся для клинического использования эти нюансы приобретают еще большее значение для безопасности хранения. Следовательно, идеальная система контейнеров для криоконсервации должна обеспечивать:

- Тип контейнера - Контейнер должен быть выбран по соответствию своему назначению, и учитывать тип и объем хранящегося продукта.
- Пригодность материала - система должна сохранять механическую целостность и прочность в течение длительных периодов времени, а также быть биосовместимой.
- Сохранность закрытия - система должна быть герметично закрыта, чтобы обеспечить целостность образца во время *обработки*, хранения и распределения.

Как и вода, жидкий азот может служить средой передачи вирусов, бактерий, грибов и клеток животных, и его следует рассматривать как *биологическую опасность*<sup>5</sup> [тж. биологическую угрозу]. Ранее было обнаружено, что вирусы могут выживать при прямом воздействии жидкого азота, - в том числе вирус везикулярного стоматита<sup>5</sup>, вирус простого герпеса, аденовирус<sup>6</sup> и вирус папилломы<sup>7</sup>, также была зафиксирована вспышка, вызванная вирусом гепатита В из-за перекрестного загрязнения в жидкости<sup>8</sup>. Также имеются доказательства возможности загрязнения жидкого азота другими

микроорганизмами, включая широкий спектр видов бактерий и грибов<sup>9,10,11,12</sup>.

Кроме того, поскольку предназначенные для лечения клеточные продукты достигают более поздних стадий клинических исследований, все больше внимания уделяется производственным процессам, которые способны соответствовать нормативным требованиям для надлежащей производственной практики (GMP) и производства живых клеточных продуктов в промышленных масштабах. Внимание уделяется крупномасштабному производству предназначенных для лечения клеток<sup>13</sup>, причем их последующая обработка и операции по финализации продукта описываются как узкое место и в текущем, и в будущем производстве клеток<sup>14</sup>.

### 1.9.1 ТИПЫ КОНТЕЙНЕРОВ

#### 1.9.1.1 Виалы

В настоящее время многие клеточные продукты хранятся в виалах [пробирках] с завинчивающейся крышкой, - эта технология уже десятилетиями используется в исследовательских лабораториях и банках спермы. Виалы с завинчивающейся крышкой использовались из-за относительной легкости и удобства помещения в них и извлечения из них образцов, несмотря на очевидные недостатки с точки зрения сохранения контейнеров этих систем в закрытом виде. Многие конфигурации виалов с завинчивающейся крышкой доступны в вариантах одинакового диаметра, но с различным объемом: в диапазоне от 0,2 до 5 мл. При погружении пластиковых виалов с завинчивающейся крышкой возможен контакт между загрязненным жидким азотом и образцом. Виалы с завинчивающейся крышкой могут иметь как внутреннюю, так и внешнюю резьбу. При этом ни один из типов виалов не должен храниться в жидком азоте; в то же время подтверждена возможность их хранения в его парах.

*Партии* [лоты] промышленного масштаба, объемом от сотен до тысяч доз живых клеток, необходимые для поставки клеточных продуктов в промышленном масштабе, заметно выигрывают от использования технологий, ранее разработанных для фармацевтического производства, - в том числе больших систем финализации виалов. По мере того, как крупномасштабное производство клеток в лечебных целях становится реальностью, их последующая обработка описывается как узкое место и в текущем, и в будущем производстве клеток<sup>14</sup>.

## 1.9.1.2 Мешки

Мешки для заморозки клеток являлись технологией, заимствованной у индустрии банков крови, и стали идеальным контейнером для большинства видов биоконсервации в клеточной терапии благодаря имеющейся инфраструктуре для обработки, замораживания и хранения этих контейнерных систем. Мешки для крови доступны в широком диапазоне объемов, при этом наиболее полезными являются мешки объемом более 5 мл. В то время как мешки меньшего объема также доступны, извлечение из них образца полностью может стать сложной задачей. Мешки для заморозки клеток могут быть сконфигурированы с готовыми портами и комплектами трубок в любом количестве вариантов, что позволяет гибко настраивать процессы наполнения и извлечения. Также эти мешки доступны с уникальными серийными номерами, которые повторяются на встроенных пробоотборочных трубках, что позволяет производить тестирование сегмента производства и идентификацию для будущих испытаний продукта.

Выбор контейнера по своей сути зависит от типа хранимого образца, цели использования и необходимого объема. Рекомендуется использовать системы виалов для объемов <5 мл, чтобы облегчить полное извлечение образца, - и использовать мешки для больших объемов.

При этом рекомендуется использовать мешки с пронумерованными серийными номерами тестовыми сегментами, если образцы, которые являются неотъемлемой частью материала, требуются для будущих испытаний.

## 1.9.1.3 Криогенные трубки

Криогенные трубки [соломинки] являются герметично запаяемыми и специально предназначены для безопасного хранения образцов в жидком азоте. Эти трубки должны быть изготовлены из химически инертного, биосовместимого материала и иметь физические характеристики, которые делают их устойчивыми к сверхнизким температурам и давлению, создаваемому условиями их хранения. Они устойчивы к резкому снижению температуры (мгновенное замораживание), к низкой температуре в течение длительного периода времени (многие годы), а также к прохождению нескольких циклов замораживания-разморозки.

## 1.9.2 ПРИГОДНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ

Как правило, контейнеры для криоконсервации должны быть изготовлены из материалов, выбранных специально за их устойчивость к химическим веществам, дренаруемость для максимального извлечения клеток и долговечность при криогенных температурах. Если криоконсервированный продукт предназначен для медицинского использования, контейнер также должен быть изготовлен с использованием материалов класса VI фармакопеи США (The United States Pharmacopeia, USP).

Криовиалы [криопробирки] с завинчивающейся крышкой обычно изготавливаются из полипропилена с различными дополнительными полимерами, используемыми для крышки и/или резьбы, для повышения устойчивости к температуре, - такими как полиэтилен. Полипропилен - это пластиковый полимер, который десятилетиями использовался в производстве различной упаковки, включая бутылки, пакеты, трубы и контейнеры. Однако

этот пластиковый полимер редко использовался в парентеральном фармацевтическом производстве для виалов, из-за вариаций в его качестве<sup>15</sup>.

Доступность более новых пластиковых полимеров, таких как циклический сополимер олефина, позволила разработать новые системы виалов с такими ключевыми характеристиками, как близкая к стеклу прозрачность, более низкая экстрагируемость, способность к различным режимам стерилизации, очень низкая проницаемость для влаги, биосовместимость и более низкое содержание твердых частиц. Это позволило использовать такие пластмассы для целей хранения и транспортировки в фармацевтике, биофармацевтике и клеточной терапии. Циклический сополимер олефина (ЦСО) в настоящее время используется для упаковки и транспортировки фармацевтических препаратов во всем мире<sup>16,17</sup>.

Мешки для заморозки клеток исторически изготавливались из этиленвинилацетата (ЭВА) и поливинилхлорида (ПВХ). Температура стеклования ЭВА начинается обычно с  $-15^{\circ}\text{C}$ , что делает сомнительным его использование в средах ниже  $-15^{\circ}\text{C}$ <sup>18</sup>. Этот термический переход ЭВА делает мешки для замораживания чрезвычайно ломкими при температурах, при которых обычно хранятся суспензии клеток. Это приводит к тому, что мешки для замораживания клеток становятся хрупкими и подвержены разрушению в процессе криоконсервации, обработки и хранения. Период уязвимости включает в себя долгосрочное хранение клеточного продукта, которое может измеряться десятилетиями. Любое повреждение мешка для замораживания клеток в этом уязвимом интервале, вероятно, приведет к загрязнению [контаминации] содержимого и, в свою очередь, может привести к перекрестному загрязнению других продуктов, хранящихся в том же жидкоазотном хранилище<sup>9,19</sup>. Еще одна серьезная проблема, связанная со многими мешками для замораживания клеток - это широкое использование трубок из ПВХ для наполнения и извлечения образцов из мешков. Трубки из ПВХ становятся ломкими при обычных температурах хранения суспензии клеток, и легко трескаются и ломаются даже при минимальном усилии. Более того, известно, что пластификаторы,

используемые для придания гибкости материалам ПВХ, выщелачиваются из пластмассы в окружающую среду.

Новые поколения мешков для заморозки клеток изготавливаются из фторированного этиленпропилена (ФЭП). Этот материал демонстрирует экстремальную термостойкость при сохранении стабильности его размеров и прочности. Исследования, сравнивающие долговечность ЭВА и ФЭП посредством температурных колебаний и испытаний на падение, продемонстрировали превосходство ФЭП над ЭВА<sup>20</sup>.

## 1.9.3 СОХРАННОСТЬ В ЗАКРЫТОМ ВИДЕ

Наличие системы закрытия контейнера, которая может быть герметично запечатана [запаяна], и сохраняет устойчивость во время процедур криоконсервации и биобанкинга, идеально подходит для любого криохранилища, и необходима для хранения образцов, предназначенных для использования в клинических целях<sup>21,22</sup>. Как и вода, жидкий азот может служить средой передачи вирусов, бактерий, грибов и даже клеток животных, и предлагается, что с подвергшимся воздействию вирусов жидким азотом следует обращаться как с биологически опасным материалом<sup>5</sup>. Погружение пластиковых виалов с завинчивающейся крышкой и открытых устройств для витрификации гамет/эмбрионов обеспечивает контакт между загрязненным жидким азотом и образцом. Из-за температуры, конденсация атмосферы внутри виала создает вакуум, который может втянуть жидкий азот, и любые загрязнения в жидком азоте могут контаминировать образец. Ранее опубликованное исследование показало, что 45% криопробирок без уплотнительного кольца и 85% пробирок с уплотнительным кольцом поглощали жидкий азот в течение погружения на 3 часа<sup>23</sup>.

До недавнего времени хранение в мешках (несмотря на вероятность отказа из-за повреждения) оставалось наиболее безопасным способом поддержания замороженных клеток в закрытой системе. Хотя виалы с завинчивающейся крышкой десятилетиями использовались для небольших объемов, тесты регулярно демонстрировали явные риски при использовании этих систем. Одним

## 1.9.4 ЭТИКЕТКИ

из потенциальных способов уменьшить проникновение жидкого азота является хранение в паровой [газовой] фазе азота. Виалы с завинчивающейся крышкой следует использовать только при хранении в парах жидкого азота; однако, и в этом случае все еще может произойти разрушение виала, поскольку типовые контейнеры становятся ломкими даже при температурах паров азота, и вирусы потенциально могут оставаться в воздухе и попадать на соседние контейнеры. В настоящее время доступно несколько систем виалов, отвечающих стандартам закрытия контейнеров, в том числе используемые для мешков системы трубчатого типа, с пробками, приваренными лазером, и виалы с низкотемпературными пробками.

Мешки для заморозки клеток обычно запечатываются путем радиочастотной (РЧ) сварки труб, что обеспечивает надежное запаивание. Для большинства мешков для заморозки клеток обычно доступны чехлы [упаковочные ёмкости], которые обеспечивают дополнительный уровень защиты; однако, использование чехла необходимо учитывать при разработке протоколов охлаждения и разогрева, поскольку они добавляют определенную изоляцию. Встроенные тестовые сегменты, соединенные с мешками и некоторыми виалами, хотя и являются необходимыми для многих клинических процессов, представляют собой потенциально уязвимую точку во время отсоединения при криогенных температурах, и подвергают первичный образец потенциальной временной разморозке. Если сегменты сериализованы уникальными идентификационными номерами, ассоциированными с основным контейнером, рекомендуется их отсоединять, замораживать и хранить отдельно.

**Передовая Практика:** Контейнер, выбранный как лучший для конкретной схемы обработки, хранения и транспортировки, должен быть валидирован на предмет сохранности контейнера в закрытом виде. Это включает в себя испытания на падение с высоты 1 м непосредственно после криогенного замораживания, а также симуляция транспортировки.

Каждый образец должен получить этикетку с прочным несмываемым клеем, который может выдерживать криогенные температуры, а также все запланированные условия обработки. Информация, напечатанная на этикетках, должна быть устойчивой ко всем распространенным лабораторным растворителям. Этикетка должна содержать идентификационный номер, связанный с базой данных, содержащей сведения о сборе образцов и их обработке. Для дополнительных рекомендаций см. *Передовые практики ISBER: рекомендации для хранилищ, Четвертое издание, Раздел И2.2: Дескрипторы образцов.*

**Передовая Практика:** Приклеивание этикеток к контейнерам, а также использование определенных типов чернил должно быть проверено до того, как они начнут постоянно использоваться.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Hubel A, Spindler R, Skubitz AP. Storage of human biospecimens: selection of the optimal storage temperature. *Biopreserv Biobank*. 2014. 12(3): 165-75.
- 2 Hubel A, Preservation of cells: a practical manual. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2018.
- 3 Schiewe MC, Freeman M, Whitney JB, VerMilyea MD, Jones A, Aguirre M, Leisinger C, Adaniya G, Synder N, Chilton R, Behnke EJ. Comprehensive assessment of cryogenic storage risk and quality management concerns: best practice guidelines for ART labs. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Jan;36(1):5-14.
- 4 Compressed Gas Association, Inc. Handbook of Compressed Gases. New York: Springer. 2012.
- 5 Schafer TW, Everett J, Silver GH, Came PE. Biohazard: virus-contaminated liquid nitrogen. *Science*. 1976 Jan 9;191(4222):24-6.
- 6 Jones SK, Darville JM. Transmission of virus particles by cryotherapy and multi-use caustic pencils: a problem to dermatologists? *Br J Dermatol*. 1989 Oct;121(4):481-6.
- 7 Charles CR, Sire DJ. Transmission of papovavirus by cryotherapy applicator. *JAMA*. 1971 Nov;218(9):1435.
- 8 Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, Irwin D, Blair S, Gorman AM, Patterson KG, et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet*. 1995 Jul 15;346(8968):137-40.
- 9 Fountain D, Ralston M, Higgins N, Gorlin JB, Uhl L, Wheeler C, Antin JH, Churchill WH, Benjamin RJ. Liquid nitrogen freezers: a potential source of microbial contamination of hematopoietic stem cell components. *Transfusion*. 1997 Jun;37(6):585-91.
- 10 Prince HM, Page SR, Keating A, Saragosa RF, Vukovic NM, Imrie KR, Crump M, Stewart AK. Microbial contamination of harvested bone marrow and peripheral blood. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jan;15(1):87-91.
- 11 Lazarus HM, Magalhaes-Silverman M, Fox RM, Creger RJ, Jacobs M. Contamination during in vitro processing of bone marrow for transplantation: clinical significance. *Bone Marrow Transplant*. 1991 Mar;7(3):241-6.
- 12 Stroncek DF, Fautsch SK, Lasky LC, Hurd DD, Ramsay NK, McCullough J. Adverse reactions in patients transfused with cryopreserved marrow. *Transfusion*. 1991 Jul-Aug;31(6):521-6.
- 13 Kirouac DC, Zandstra PW. The systematic production of cells for cell therapies. *Cell Stem Cell*. 2008 Oct 9;3(4):369-81.
- 14 Woods EJ, Bagchi A, Goebel WS, Vilivalam VD, Vilivalam VD. Container system for enabling commercial production of cryopreserved cell therapy products. *Regen Med*. 2010 Jul;5(4):659-67.
- 15 Akers MJ, Nail SL, Saffell-Clemmer W. Top ten hot topics in parenteral science and technology. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2007 Sep-Oct;61(5):337-61.
- 16 Qadry SS, Roshdy TH, Char H, Del Terzo S, Tarantino R, Moschera J. Evaluation of CZ-resin vials for packaging protein-based parenteral formulations. *Int J Pharm*. 2003 Feb 18;252(1-2):207-12.
- 17 Esfandiary R, Kickhoefer VA, Rome LH, Joshi SB, Middaugh CR. Structural stability of vault particles. *J Pharm Sci*. 2009 Apr;98(4):1376-86.
- 18 Kempe R. How to polymerize ethylene in a highly controlled fashion? *Chemistry*. 2007;13(10):2764-73.
- 19 Khuu HM, Cowley H, David-Ocampo V, Carter CS, Kasten-Sportes C, Wayne AS, Solomon SR, Bishop MR, Childs RM, Read EJ. Catastrophic failures of freezing bags for cellular therapy products: description, cause, and consequences. *Cytotherapy*. 2002;4(6):539-49.
- 20 Heyenbruch D, Almezel N, Lutzko C, Thomas Leemhuis T. FEP cryobags have less breakage after freezing and thawing than eva bags. *Cytotherapy*, Volume 17, Issue 6, S29.
- 21 Woods EJ, Thirumala S. Packaging considerations for biopreservation. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(2):149-156.
- 22 Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy*. 2016 Jun;18(6):697-711
- 23 Clarke DM, Yadock DJ, Nicoud IB, Mathew AJ, Heimfeld S. Improved post-thaw recovery of peripheral blood stem/progenitor cells using a novel intracellular-like cryopreservation solution. *Cytotherapy*. 2009;11(4):472-9.



**ПРИЛОЖЕНИЕ А: ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ**

Эти интернет-ссылки доступны только для ознакомления. ISBER не гарантирует и не несет ответственность за какую-либо информацию, содержащуюся в ссылках ниже.

Тема	Веб-сайт	Организация	Заголовок
Передовые практики для центров биоресурсов	<a href="http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf">http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf</a>	Организация экономического сотрудничества и развития	Консенсус передовой практики для центров биоресурсов в странах ОЭСР
Протоколы биорепопозитив	<a href="http://www.abrn.net/protocols.htm">http://www.abrn.net/protocols.htm</a>	Австралийская сеть биологических образцов	Протоколы и передовые практики для сбора и обработки биологических образцов человека
Биобезопасность	<a href="http://governance.iarc.fr/ENG/Docs/safetymanual.pdf">http://governance.iarc.fr/ENG/Docs/safetymanual.pdf</a>	Отдел биобезопасности и биотехнологии (SBB), Научный институт общественного здравоохранения в Бельгии.	Инструменты оценки риска биобезопасности и руководства, законы и нормативные акты по биобезопасности; методические рекомендации по средствам содержания, оборудованию и практике; транспортировка и транспорт
Биобезопасность	<a href="http://www.ebsaweb.eu/Resources.html">http://www.ebsaweb.eu/Resources.html</a>	Европейская ассоциация биобезопасности	Конференции и другие источники по вопросам европейской биобезопасности
Биобезопасность	<a href="http://www.ebsaweb.eu/ebsa_media/Downloads/Biosafety7-view_image-1-called_by-ebsa.pdf">http://www.ebsaweb.eu/ebsa_media/Downloads/Biosafety7-view_image-1-called_by-ebsa.pdf</a>	Всемирная организация здравоохранения	Лабораторное руководство по биобезопасности, охватывающее оборудование, проектирование объекта и методы
Биобезопасность	<a href="http://www.cjd.ed.ac.uk">http://www.cjd.ed.ac.uk</a>	Британский отдел наблюдения за болезнью Крейтцфельда-Якоба	Данные наблюдения по болезни Крейтцфельда-Якоба; техническая информация; связи
Биобезопасность	<a href="https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-biosafety-standards-guidelines.html">https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-biosafety-standards-guidelines.html</a>	Правительство Канады	Стандарты и методические рекомендации по безопасному обращению с болезнетворными микроорганизмами человека и животных, токсинами и вредителями в лабораториях и зонах содержания
Тематические исследования хранилищ тканей человека	<a href="https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monographs/2004/RAND_MG120.pdf">https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monographs/2004/RAND_MG120.pdf</a>	Корпорация РЭНД и Национальный институт рака	Передовые практики для хранилищ на основе информации, собранной из определенного числа хранилищ на основе США
Химические и лабораторные ресурсы	<a href="http://www.neis.com/environmental_resources.html">http://www.neis.com/environmental_resources.html</a>	Chemindustry.com	Разнообразные ресурсы для лабораторного оборудования и расходных материалов для более чем ста стран мира (во вкладке «лабораторные расходные материалы»)
Химическая безопасность	<a href="http://www.cdc.gov/niosh/database.html">http://www.cdc.gov/niosh/database.html</a>	Национальный институт охраны труда и здоровья (NIOSH), США.	Базы данных и информационные ресурсы и публикации в США.
Химическая безопасность	<a href="http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm">http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm</a>	Международный информационный центр по безопасности и гигиене труда	Химическая база данных; Международные карты химической безопасности (ICSC)
Химическая безопасность	<a href="https://www.cdc.gov/niosh/chem-inx.html">https://www.cdc.gov/niosh/chem-inx.html</a>	Основной указатель Руководства по гигиене труда в отношении химических опасностей (NIOSH), США.	Национальное руководство США по химической опасности определенных химических веществ
Химическая безопасность	<a href="http://www.who.int/ifcs/en/">http://www.who.int/ifcs/en/</a>	Межправительственный форум по глобальной химической безопасности	Руководство по политике химической безопасности

Тема	Веб-сайт	Организация	Заголовок
Управление химикатами	<a href="http://www.environment.gov.au/settlements/chemicals/index.html">http://www.environment.gov.au/settlements/chemicals/index.html</a>	Департамент окружающей среды и водных ресурсов правительства Австралии	Стратегии управления химическими веществами для защиты здоровья людей и окружающей среды
Электрическая безопасность	<a href="http://www.ehs.uconn.edu/Word%20Docs/Electrical%20Safety%20in%20the%20Lab.pdf">http://www.ehs.uconn.edu/Word%20Docs/Electrical%20Safety%20in%20the%20Lab.pdf</a>	Университет штата Коннектикут	Электробезопасность в лаборатории
Проектирование банка биологических образцов	<a href="https://ehp.niehs.nih.gov/members/1995/Suppl-3/wise-full.html">https://ehp.niehs.nih.gov/members/1995/Suppl-3/wise-full.html</a>	Национальный институт стандартов и технологий США	Документ, представленный на конференции по мониторингу тканей человека и банковскому образцу: возможности для оценки воздействия, оценки риска и эпидемиологических исследований, состоявшейся 30 марта-1 апреля 1993 года в Research Triangle Park, Северная Каролина
Информация о программе предотвращения воздействия	<a href="http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/epinet/subpage2.cfm">http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/epinet/subpage2.cfm</a>	Информационная сеть по предотвращению воздействия; Университет Вирджинии, Международный центр безопасности работников здравоохранения	Обеспечение стандартизованные методы для записи и отслеживания чрескожных повреждений и контактов крови и жидкости тела
Стандарты генного банка для генетических ресурсов растений для производства продовольствия и ведения сельского хозяйства	<a href="http://www.fao.org/3/a-i3704e.pdf">http://www.fao.org/3/a-i3704e.pdf</a>	Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций	Общая и техническая информация для организации и управления биобанками генетических ресурсов растений для производства продовольствия и ведения сельского хозяйства
Общая безопасность	<a href="https://www.osha.gov/complinks.html">https://www.osha.gov/complinks.html</a>	Управление по охране труда и безопасности, Министерство труда США	Текущие и разрабатываемые нормативные акты США; техническая, профилактическая и обучающая информация; связи
Общая безопасность	<a href="http://www.lbl.gov/ehs/pub3000">http://www.lbl.gov/ehs/pub3000</a>	Национальная лаборатория им. Лоуренса Беркли; Калифорнийский университет, Калифорния, США	Руководство по охране труда и технике безопасности в США
Лабораторная автоматизация	<a href="http://www.slas.org/">http://www.slas.org/</a>	Общество лабораторной автоматизации и скрининга	Автоматизация в лаборатории, включая обработку жидкости, хранение и извлечение образца, обработку образца
Разработка лабораторных стандартов	<a href="http://www.clsi.org">http://www.clsi.org</a>	Институт клинических и лабораторных стандартов	Общая и техническая информация в США для разработки лабораторных стандартов
Национальный институт рака, передовые практики для биологических образцов	<a href="http://biospecimens.cancer.gov/NCI_Best_Practices_060507.pdf">http://biospecimens.cancer.gov/NCI_Best_Practices_060507.pdf</a>	Национальный институт рака; Национальные институты здоровья; Министерство здравоохранения и социальных служб США	Лучшие практики по обработке, обработке, хранению и извлечению биологических образцов для образцов, собранных в рамках исследований, спонсируемых NCI
Гигиена и безопасность труда	<a href="http://governance.iarc.fr/ENG/Docs/safetymanual.pdf">http://governance.iarc.fr/ENG/Docs/safetymanual.pdf</a>	Международное агентство по исследованию рака	Руководство по охране здоровья и безопасности
Гигиена и безопасность труда	<a href="https://www.ccohs.ca/">https://www.ccohs.ca/</a>	Канадский центр гигиены и безопасности труда	Информация о биологических опасностях, химических веществах и материалах, программах охраны здоровья и безопасности
Ресурсы для патологических лабораторий	<a href="https://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&amp;_pageLabel=reference">https://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&amp;_pageLabel=reference</a>	Колледж американских патологов	Общая и техническая информация для управления лабораториями в лабораториях США

## ПРИЛОЖЕНИЕ В: ГЛОССАРИЙ

Если иное не определено в данных Практиках в другом контексте, определение важных терминов дано ниже.

**АУДИТ** - Документированная проверка процедур, записей, функций персонала, материалов оборудования, объектов и/или поставщиков с целью оценки соблюдения письменных стандартных рабочих процедур или государственных законов и правил.

**БЕЗОПАСНОСТЬ** - Процессы, процедуры и технологии, обеспечивающие защиту от опасности или вреда.

**БИОБАНК** - см. ХРАНИЛИЩЕ.

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ** - Организм, или вещество, полученное из организма, которое представляет угрозу (прежде всего) здоровью человека. Это могут быть медицинские отходы, образцы микроорганизмов, вирусов или токсинов (из биологического источника), которые могут повлиять на здоровье человека. Сюда также могут входить вещества, вредные для животных.

**БИОРЕПОЗИТОРИЙ** - см. ХРАНИЛИЩЕ.

**ВИТРИФИКАЦИЯ** - Относится к превращению стеклообразующей жидкости в стекло, которое обычно происходит при быстром охлаждении. Это динамическое явление, возникающее между двумя различными состояниями вещества (жидкость и стекло), каждое из которых имеет разные физические свойства.

**ДЬЮАР** - Специализированный контейнер для хранения сжиженных газов. Дьюар может также упоминаться как колба Дьюара, сосуд Дьюара или резервуар Дьюара.

**ЖИДКИЙ АЗОТ (LN2)** - Охлаждающая жидкость, используемая для охлаждения и хранения образцов. Азот становится жидким при  $-196^{\circ}\text{C}$ . Образцы, хранящиеся в паровой фазе жидкого азота, имеют температуру  $-190^{\circ}\text{C}$  и выше, в зависимости от расстояния от жидкой фазы.

**ИЗВЛЕЧЕНИЕ** - Удаление, приобретение, восстановление, заготовка или сбор образцов.

**ИНЦИДЕНТ** - Любое незапланированное происшествие, которое отклоняется от СОП или применимых государственных законов и нормативных актов при извлечении, обработке, маркировке, хранении или транспортировке образца, что может повлиять на последующее их использование.

**КАЛИБРОВКА** - Процесс настройки выходного сигнала или индикации на измерительном приборе в соответствии с требованиями применяемого стандарта, в пределах определенной точности.

**КАЧЕСТВО** - Соответствие образца или процесса предварительно установленным спецификациям или стандартам.

**КОЛЛЕКЦИЯ** - Термин может относиться к практике или технике сбора образца (см. ПОЛУЧЕНИЕ) или к конкретной пробе или группе проб, которые были выделены для будущих исследовательских целей.

**КОНТЕЙНЕР** - Оболочка для одной или более единиц образца(ов).

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА (QC)** - Специальные тесты, определенные Программой QA или QMS, которые должны быть выполнены, чтобы контролировать забор, обработку, сохранность и хранение; качество образца; и проверить точность. Они могут включать, но не ограничиваются следующими: оценки производительности, тестирования и средств контроля, используемые для определения точности и надежности оборудования и рабочих процедур хранилища, а также мониторинга расходных материалов, реагентов, оборудования и средств.

**ЛОТ** - Совокупность реагентов, расходных материалов или контейнеров, которые обрабатываются или производятся за один раз и идентифицируются по уникальному идентификационному номеру (см. СЕРИЯ).

**ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА (QA)** - Независимая интегрированная система управленческой деятельности, включающей планирование, реализацию, документирование, оценку, улучшение и аудит, с целью гарантии того, что процесс или элемент имеют тип и качество, необходимые для проекта.

**ОБРАБОТКА** - Любая процедура, применяемая после взятия образца, но до его выдачи, включая подготовку, тестирование и выпуск образца для инвентаризации и маркировки.

**ОБРАЗЕЦ** - Единица, содержащая материал, полученный из одного случая. Часть целого.

**ОБРАЗЦЫ** - Конкретная ткань, образец крови и т. д., взятые у одного субъекта или донора в определенное время. Для некоторых биологических коллекций «образец» может иметь то же значение, что и «индивидуум».

**ОСНОВАННАЯ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЖИДКОГО АЗОТА СУХАЯ ТРАНСПОРТИРОВОЧНАЯ ТАРА** - Контейнер, используемый для отправки образцов в парах жидкого азота.

**ОСНОВАННЫЕ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЖИДКОГО АЗОТА (LN2) ХРАНИЛИЩА** - Устройство с двойными стенками и вакуумной изоляцией, предназначенное для эффективного удержания жидкого азота для хранения клинических и исследовательских образцов. Также упоминается как жидкоазотный морозильник, сосуд или резервуар.

**ОТКЛОНЕНИЕ** - Преднамеренное или непреднамеренное событие, которое является отклонением от процедуры или обычной практики.

**ПРОЦЕДУРА** - Ряд шагов, предназначенных для достижения определенного результата при соблюдении порядка.

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ** - Процесс, который включает получение запроса на выдачу образцов, отбор соответствующих образцов, и окончательную проверку в сочетании с последующей отгрузкой и транспортировкой образцов в другое хранилище, центр сбора образцов или лабораторию.

**СЕРИЯ** - Определенное количество образцов, которое должно иметь одинаковые характеристики и качество в определенных пределах, и которое производится или обрабатывается в соответствии с конкретным протоколом обработки в течение одного и того же цикла. (см. ЛОТ).

**СИСТЕМА МОНИТОРИРОВАНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ** - Автоматизированная централизованная система мониторинга, которая отслеживает условия окружающей среды и аварийные сигналы в сочетании с удаленным доступом, функциями безопасности и электронным хранилищем данных.

**СИСТЕМА ТЕЛЕМЕТРИИ** - Система, которая позволяет проводить измерения на расстоянии, обычно посредством передачи информации по радио.

**СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ (QMS)** - Документированная система для улучшения и стандартизации процессов управления и технических процедур используемых в хранилищах для обеспечения сопоставимых и высококачественных образцов. Включает программы обеспечения качества (QA) и контроля качества (QC), которые охватывают весь спектр операций хранилища.

**СОВМЕСТНОЕ РАЗМЕЩЕНИЕ** - Размещение коллекций в одном местоположении.

**СОХРАНЕНИЕ** - Использование химических реагентов, изменения условий окружающей среды или других средств во время обработки и хранения для предотвращения или замедления биологического или физического разрушения образца.

**СУХОЙ ЛЕД** - Твердофазный углекислый газ (CO<sub>2</sub>). CO<sub>2</sub> затвердевает при -78,5°C.

**ТЕМПЕРАТУРА СТЕКЛОВАНИЯ (T<sub>g</sub>)** - Температура стеклования обозначает температуру, при которой жидкость становится настолько вязкой, что кажется твердой. Чрезвычайная вязкость уменьшает диффузию и молекулярную перестройку, замедляя реакции, которые в противном случае могут привести к ухудшению качества образцов. T<sub>g</sub> для чистой воды -132°C.

**ХРАНЕНИЕ** - Хранение образцов при определенных условиях для будущего использования.

**ХРАНИЛИЩЕ** - Организация, которая получает, хранит, обрабатывает и / или выдает образцы по мере необходимости. Включает в себя физическое местоположение, а также весь спектр действий, связанных с его работой. Это может также упоминаться как **БИОРЕПОЗИТОРИЙ** или **БИОБАНК**.

**ЭВТЕКТИЧЕСКАЯ ТЕМПЕРАТУРА** - Температура, при которой все компоненты смеси кристаллизуются одновременно.

## ПРИЛОЖЕНИЕ С: СОКРАЩЕНИЯ

Ниже приведен список сокращений, которые используются в этом документе:

**КДПД** – Корректирующие действия и предупреждающие действия [тж. КАПМ, корректирующие действия и предупредительные меры]  
**КК** – Контроль качества  
**ОК** – Обеспечение качества  
**ПВХ** – Поливинилхлорид  
**РЧ сварка** – Радиочастотная сварка  
**СИЗ** – Средства индивидуальной защиты  
**СМК** – Система менеджмента качества [тж. СУК, система управления качеством]  
**СОП** – Стандартная операционная процедура  
**ФЭП** – Фторированный этиленпропилен  
**ЭВА** – Этиленвинилацетат  
**ААВВ** – Американская Ассоциация Банков Крови  
**САРА** – Корректирующее действие и предупредительные меры  
**CLSI** – Институт клинических и лабораторных стандартов  
**CEN** – Европейский Комитет по стандартизации  
**СОС** – Циклоолефиновый сополимер  
**EVA** – Этиленвинилацетат  
**ФАКТ** – Фонд Аккредитации Клеточной Терапии  
**FAO** – Продовольственная и сельскохозяйственная Организация при ООН  
**ФЕР** – Фторированный этиленпропилен  
**GMP** – Надлежащая практика производства  
**IATA** – Международная Ассоциация воздушного транспорта  
**ID** – Идентификационный номер  
**IQ** – Установочная квалификация [тж. квалификация монтажа]  
**ISO** – Международная Организация по стандартизации  
**ISBER** – Международное общество биологических и экологических репозиторияев  
**ISTA** – Международная Организация по обеспечению сохранности при перевозках  
**mL** – Миллилитр  
**LN<sub>2</sub>** – Жидкий азот  
**OQ** – Операционная квалификация [тж. квалификация функционирования]  
**PHI** – Персональные данные о состоянии здоровья  
**PPE** – Индивидуальные защитные средства  
**PQ** – Квалификация эксплуатационных характеристик  
**PVC** – Поливинилхлорид  
**QA** – Обеспечение качества [тж. служба качества]  
**QC** – Контроль качества  
**QMS** – Система управления качеством  
**RF welding** – Радиочастотная сварка  
**SDS** – Паспорт безопасности  
**SOP** – Стандартная операционная процедура  
**Tg** – Температура стеклования  
**USP** – Фармакопея США

# ДОПОЛНЕНИЕ 1:

Криогенное хранение образцов, основанное на применении жидкого азота



INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIOLOGICAL  
AND ENVIRONMENTAL REPOSITORIES

## ПЕРЕДОВЫЕ ПРАКТИКИ: РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ХРАНИЛИЩ

*Воспроизведение, копирование, распространение и перевод данного документа допускается только при наличии письменного разрешения правообладателя. © Авторское право 2019 ISBER. Все права защищены. Дополнение к Передовым Практикам «Криогенное хранение образцов, основанное на применении жидкого азота» создано в рамках сотрудничества Международного общества биологических и экологических репозиториях и Общества криобиологии, которое отражает коллективный опыт и знания промышленных экспертов.*

