

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.371:615.072

Оригинальные статьи

Разработка и изучение отраслевого стандартного образца активности вакцины против краснухи

Т.Н. Юнасова¹, О.В. Фадейкина¹, Е.С. Сидоренко², Л.Л. Суханова², О.Ю. Шитикова¹,
К.А. Саркисян¹, Т.Н. Ильясова¹, А.С. Бинятова¹, Н.В. Терешкина¹, О.Б. Устинникова¹,
Р.А. Волкова¹, А.А. Мовсесянц¹, Д.В. Шведов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
²Московское подразделение по производству бактериальных препаратов
Федерального государственного унитарного предприятия
«Научно-производственное объединение по медицинским биологическим препаратам «Микроген»,
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Development and investigation of branch standard sample for rubella vaccine

T.N. Yunasova¹, O.V. Fadeykina¹, E.S. Sidorenko², L.L. Sukhanova², O.Yu. Shitikova¹,
K.A. Sarkisyan, T.N. Ilyasova¹, A.S. Binjatova¹, N.V. Tereshkina¹, O.B. Ustinnikova¹,
R.A. Volkova¹, A.A. Movsesyants¹, D.V. Shvedov¹

¹Federal State Budgetary Institution
«Scientific Center for Expertise of Medical Application Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
²The Moscow Department for the Production of Bacterial Preparations
of Federal State Unitary Company «Microgen Scientific Industrial Company
for Immunobiological Medicines», of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russia

Представлены материалы по аттестации первой серии отраслевого стандартного образца (ОСО) активности вакцины против краснухи. Для характеристики качества кандидата в ОСО проведены испытания по оценке показателей: специфическая активность, подлинность, описание, стерильность, присутствие микоплазм, потеря в массе при высушивании, pH, точность наполнения, остаточное содержание кислорода в ампулах. Аттестуемой характеристикой стандартного образца является специфическая активность. Назначение ОСО активности вакцины против краснухи – это оценка приемлемости результатов определения активности вируса краснухи в вакцинах. Показатель «Специфическая активность» кандидата в ОСО оценивали по результатам межлабораторных исследований в сравнении со стандартным образцом предприятия и международным стандартом: 1st International Reference Reagent For Rubella (Live) NIBSC-91/688. Установлено аттестованное значение показателя «Специфическая активность» ОСО активности вакцины против краснухи: $(4,63 \pm 0,50) \text{ Ig TCC}_{50} / 0,5 \text{ мл}$. Срок годности, установленный с помощью теста ускоренного старения, при условии хранения при минус 20°C, – не менее 5 лет. Результаты мониторинга стабильности ОСО подтверждают его стабильность за период наблюдения.

Ключевые слова: вакцина против краснухи; отраслевой стандартный образец; специфическая активность; стабильность; ускоренное старение, срок годности; статистическая обработка.

Библиографическое описание: Юнасова ТН, Фадейкина ОВ, Сидоренко ЕС, Суханова ЛЛ, Шитикова ОЮ, Саркисян КА, Ильясова ТН, Бинятова АС, Терешкина НВ, Устинникова ОБ, Волкова РА, Мовсесянц АА, Шведов ДВ. Разработка и изучение отраслевого стандартного образца активности вакцины против краснухи. Биопрепараты 2015 (3); 49–53.

Presents information on 1st series of branch standard sample to characterization the quality of the candidate of branch standard sample tested for performance evaluation: specific activity of authenticity, a description of sterility, presence of mycoplasma, loss on drying, pH, filling accuracy, the residual oxygen content in the vials. Attested feature of the new series of the standard sample is a specific activity, because the purpose of the of branch reference standard activity live Rubella vaccine is the suitability of the results of determining the specific activity of the Rubella virus in vaccines. Indicator specific activity of the candidate in the of branch reference standard was assessed by interlaboratory studies compared to current 1st standard sample of the enterprise and 1st International Reference Reagent For Rubella (Live) NIBSC-91/688. Certified value of the index is set «Specific activity of branch reference standard activity for rubella $(4,63 \pm 0,50) \text{ IgCCE}_{50} / 0,5 \text{ ml}$. Shelf-life stated by using test accelerated the degradation is not less than at minus 20°C.

Key words: live rubella vaccine; branch reference standard; the specific activity and stability.

Bibliographic description: Yunasova TN, Fadeykina OV, Sidorenko ES, Sukhanova LL, Shitikova OYu, Sarkisyan KA, Ilyasova TN, Binyatova AS, Tereshkina NV, Ustinnikova OB, Volkova RA, Movsesyants AA, Shvedov DV. Evaluation of branch reference standard of activity vaccine for rubella. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (3): 49–53.

Как известно, стандартные образцы играют важную роль при контроле качества медицинских биологических препаратов [1]. С конца 2012 г. в нашей стране производится отечественная вакцина для профилактики краснухи из штамма С. Плоткина RA 27/3, предоставленного по лицензионному соглашению с Институтом анатомии и биологии США (The Wistar Institute of anatomy and biology, Philadelphia). Неотъемлемой частью контроля специфической активности вакцины против краснухи, как и любой другой вирусной вакцины, является использование стандартного образца активности.

При изготовлении стандартного образца активности вакцины против краснухи учитывались требования нормативной документации на вакцину и рекомендации ВОЗ, о которых сообщалось нами ранее при описании принципов изготовления отраслевого стандартного образца (ОСО) активности живой коревой вакцины [2, 5, 6, 7].

Цель исследования – аттестация первой серии ОСО активности вакцины против краснухи.

Задачи исследования:

1. Характеристика показателей качества кандидата в ОСО активности вакцины против краснухи.
2. Установление аттестованного значения активности кандидата в ОСО.
3. Оценка стабильности кандидата в ОСО активности вакцины против краснухи в тесте ускоренного старения и в течение 3 лет (срок наблюдения) в режиме реального времени.

В Московском подразделении по производству бактериальных препаратов ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России впервые был приготовлен кандидат в ОСО активности вакцины против краснухи. Кандидат в ОСО представляет собой полуфабрикат коммерческой серии вакцины против краснухи на основе вакцинного штамма вируса краснухи RA 27/3, в которую для приготовления ОСО дополнительно к регламентированному документацией стабилизатору добавлено 10% сыворотки крупного рогатого скота.

Материалы

1. Образцы кандидата в ОСО активности вакцины против краснухи.
2. Стандартные образцы:
 - Международный стандарт: 1st International Reference Reagent For Rubella (Live) (Национальный институт биологической стандартизации и контроля (NIBSC), Великобритания, код 91/688), с титром 103,9 в ампуле.
 - Стандартный образец предприятия (СОП № 1) активности вакцины против краснухи с аттестованным значением специфической активности (4,32±0,36) IgТЦД₅₀/0,5 мл.
3. Культура клеток почек кролика линии RK-13 (Европейская коллекция клеточных культур), получена из ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России.
4. Стандартный образец предприятия краснушных антител СОП-КрА серия № 84, приготовленный в ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России.

Методы

Испытания кандидата в ОСО по показателям «Подлинность», «Специфическая активность», «Стерильность», «Присутствие микоплазм», «Точность розлива», «Потеря в массе

при высушивании», «рН» проведены методами, изложенными в нормативной документации на вакцину против краснухи культуральную живую [3]. Специфическую активность определяли методом титрования на двухсуточной культуре клеток почек кролика RK-13. Результаты учитывали по цитопатогенному действию вируса на клетки на 10–12-е сут инкубации планшетов при температуре (32±1)°С.

Оценка подлинности в реакции нейтрализации на культуре клеток RK-13 была проведена с использованием СОП – КрА № 84 [3].

Оценку стабильности кандидата в ОСО активности вакцины против краснухи в тесте ускоренного старения проводили с целью установления прогнозируемого срока годности [4].

Проверку экспериментальных данных на соответствие нормальному закону распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова с помощью программы статистической обработки данных «Статистика, версия 10». Оценку однородности выборочных данных проводили с применением однофакторного дисперсионного анализа (F-критерия) [8].

Результаты и обсуждение

Аттестуемой характеристикой кандидата в ОСО является специфическая активность. Назначение ОСО – оценка приемлемости результатов определения специфической активности вируса краснухи в коммерческих сериях вакцины. Значение аттестованной характеристики установлено по результатам межлабораторных исследований – как наиболее предпочтительного способа аттестации стандартного образца [6].

Для определения среднего значения и доверительных границ результатов определения активности кандидата в ОСО было исследовано 40 образцов. Активность определяли в двух лабораториях разные операторы с использованием культуры клеток RK-13 на разных пассажных уровнях. В качестве образцов, подтверждающих приемлемость результатов, использовали действующий СОП № 1 активности вакцины против краснухи и первый Международный референс-реагент живой вакцины против краснухи. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Как следует из приведенных в таблице 1 данных, величина активности СОП № 1 у разных операторов находилась в пределах критерия приемлемости результатов определения активности вируса, рекомендованного ЕФ 7.0, а именно: содержание вируса в стандартном образце не должно отличаться более, чем на 0,5 lg ТЦД₅₀/0,5 мл от аттестованного значения [7]. Значение специфической активности первого международного референс-реагента вакцины (3,7 lg ТЦД₅₀/0,5 мл) было близким к значению паспортных данных (3,9 lg в ампуле). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о приемлемости результатов определения специфической активности ОСО.

Значение коэффициента Фишера, рассчитанное по экспериментальным данным ($F_{расч}=1,64$), меньше, чем табличное ($F_{табл}=4,1$) для числа измерений $n=20$ и доверительной вероятности $P \geq 0,95$. На этом основании выборки следует считать однородными, и, следовательно, для расчета аттестованного значения кандидата в ОСО можно использовать результаты, полученные всеми операторами. Таким образом, среднее значение специфической активности, рассчитанное по результатам всех испытаний, составило 4,63 lg ТЦД₅₀/0,5 мл.

Таблица 1. Результаты определения специфической активности кандидата в ОСО активности живой коревой вакцины

Оператор	Дата испытания	№ пассажного уровня культуры клеток	Титр СОП № 1 в $\lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$ (аттест. значение – 4,32)	Титр 1-го Международного СО 91/688 в $\lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$ (аттест. значение – 3,9)	Размер выборки	Титр кандидата в ОСО активности вакцины против краснухи	
						$\bar{X} \pm 2S$, $\lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$	$X \pm 2S$, $\lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$, $n=40$
1	27.07.12	48+11п.	4,54	Не определяли	20	4,70 ± 0,26	4,63 ± 0,50
2	29.04.13	54 + 7п.	4,37	Не определяли	10	4,66 ± 0,66	
3	06.05.13	54 + 8п.	3,87	3,7	10	4,46 ± 0,56	

Обозначения: \bar{X} – среднее геометрическое значение титров, полученных в каждом испытании; X – среднее значение титра объединенной выборки; S – стандартное отклонение результатов испытаний.

Стандартное отклонение (S) равно 0,25 $\lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$, что свидетельствует об удовлетворительной воспроизводимости методики.

Интервал аттестованного значения активности кандидата в ОСО при доверительной вероятности $P \leq 0,95$, рассчитанный как $\pm 2S$, составил $\pm 0,5 \lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$. Аттестованное значение специфической активности ОСО было установлено равным $(4,63 \pm 0,50) \lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$.

Для оценки других характеристик качества кандидата в ОСО, потенциально влияющих на значение и стабильность аттестуемой характеристики, проведены исследования по показателям: описание, стерильность, присутствие микоплазм, потеря в массе при высушивании, pH, точность наполнения, остаточное содержание кислорода в ампулах. Работы по оценке всех показателей качества кандидата в ОСО проведены с использованием аттестованного и поверенного оборудования. Результаты определения биологических и физико-химических показателей, а также требования к ним, разработанные на основе рекомендаций ВОЗ, представлены в таблице 2.

Из представленных данных следует, что препарат не содержит бактерий, грибов, микоплазм; потеря в массе при высушивании не превышает 0,6%; коэффициент вариации мас-

сы сухого вещества, по которому оценивают точность розлива, не превышает 0,8%. Содержание остаточного кислорода – 0,228%, что существенно ниже значения верхней границы для этого показателя, рекомендованной ВОЗ (2%) и установленной в НД на вакцину против краснухи (1%).

Для определения предполагаемого срока годности ОСО проводили изучение образцов кандидата в ОСО в тесте ускоренного старения.

Определяли значение специфической активности образцов, инкубированных в течение разного периода времени при трех повышенных температурах: 37, 45, 55°C. Указанные температуры были подобраны экспериментально на основании статистически значимого снижения активности в конце срока инкубации.

Среднее значение активности трех образцов при температуре 2–8°C принимали за исходный 100% уровень активности (P_0), который был равен 4,71 $\lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$.

По результатам измерения активности образцов кандидата в ОСО при выбранных температурах построен график зависимости специфической активности от времени выдерживания образцов при выбранных температурах (рис. 1).

Константы скоростей инактивации при различных температурах определяли как произведение тангенса угла наклона соответствующей прямой (коэффициент в уравнении линии тренда) к оси абсцисс на 2,303. Результаты расчета приведены в таблице 3.

График зависимости логарифмов констант инактивации от обратной абсолютной температуры приведен на рисунке 2.

На основании полученных результатов вычислено значение константы инактивации (K) при температуре хранения (минус 20°C), которое составило $0,4 \times 10^{-6}$. При допуске снижении активности не более чем на 1% предполагаемый

Таблица 2. Результаты определения биологических и физико-химических показателей кандидата в ОСО активности вакцины против краснухи

Показатель	Требования к ОСО активности вакцины против краснухи	Результаты оценки кандидата в ОСО	
		Оператор 1	Оператор 2
Описание	Однородная пористая масса светло-желтого цвета, допускается розоватый оттенок, гигроскопична	Однородная пористая масса светло-желтого цвета, гигроскопична	Однородная пористая масса светло-желтого цвета, гигроскопична
Подлинность	Должен содержать вирус краснухи	Содержит вирус краснухи	Содержит вирус краснухи
Стерильность	Не должен содержать бактерий и грибов	Не содержит бактерий и грибов.	Не содержит бактерий и грибов.
Присутствие микоплазм	Не должен содержать микоплазм	Микоплазмы не обнаружены	Микоплазмы не обнаружены
pH	От 7,0 до 8,0	7,6	Не определяли
Потеря в массе при высушивании	Не более 2%	0,5%	0,6%
Точность розлива	Коэффициент вариации массы вещества в ампулах не более 2%	0,5%	0,8%
Содержание остаточного кислорода	Содержание остаточного кислорода в ампулах не должно превышать 1%	0,228%	Не определяли

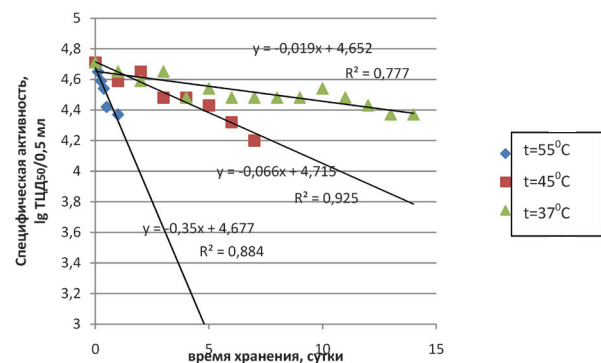


Рис. 1. Изменение специфической активности ОСО при повышенных температурах (37, 45, 55°C) в зависимости от времени инкубации.

Таблица 3. Результаты промежуточных расчетов с целью вычисления константы скорости инактивации

t, °C	T _{абс}	1/T _{абс}	k	K	ln K
37	310	0,0032	0,0196	0,045	-3,098
45	318	0,0031	0,0664	0,153	-1,878
55	328	0,0031	0,35	0,806	-0,216

Обозначения:
 t – температура, °C;
 T_{абс} – абсолютная температура, рассчитывается как 273+t°C;
 1/T_{абс} – величина, обратная абсолютной температуре;
 k – коэффициент в уравнении линии тренда;
 K – константа скорости инактивации;
 ln K – натуральный логарифм константы скорости инактивации.

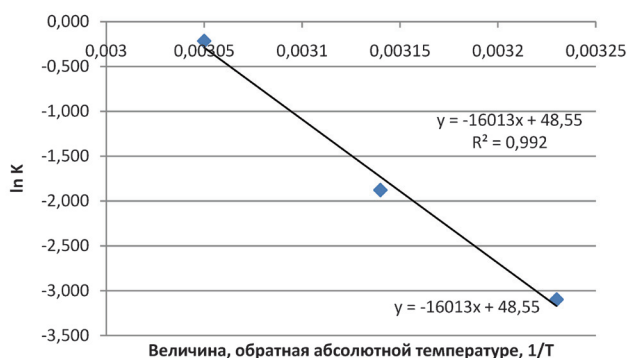


Рис. 2. Зависимость логарифмов констант скоростей инактивации от обратной абсолютной температуры.

срок хранения препарата, рассчитанный по формуле, составил более 60 лет:

$$t = \frac{1}{K} \cdot \ln \left(\frac{P_0}{P_t} \right) = \frac{1}{K} \cdot \ln \left(\frac{100}{99} \right) = 24348 \text{ сут} = 66,5 \text{ лет}$$

где t – время хранения ОСО;

K – константа скорости инактивации;

P₀ – исходная активность;

P_t – активность ОСО после его хранения в течение времени t.

В связи с тем, что ОСО активности вакцины против краснухи разработан впервые, сведения о его стабильности в реальном времени отсутствуют. Технология производства и требования к показателям качества ОСО активности вируса краснухи и ОСО активности коревой вакцины, стабильность которого изучали в реальном времени более 5 лет при температуре хранения минус 20°C, аналогичны. На этом основании срок годности изучаемого ОСО при условии хранения при минус 20°C, установили равным 5 годам с последующим продлением срока годности.

Из паспортных данных на международные референс реагенты – 1st International Reference Reagent (1994) for rubella (live) (91/688) и 2nd International Reference Reagent (1994) for measles vaccine live (92/648), – известно, что они используются на практике более 20 лет. Эти сведения, а также результаты определения предполагаемого срока годности ОСО в тесте ускоренного старения позволяют считать возможным длительное использование ОСО активности вакцины против краснухи, однако при этом необходимо изучение стабильности ОСО в долгосрочных исследованиях в сравнении с между-

народным стандартом и (или) с ОСО, хранящимся при пониженной температуре (минус 70°C).

На основании представленных выше результатов изучения кандидата в ОСО активности вакцины против краснухи сделан вывод о соответствии изучаемого препарата требованиям, предъявляемым к стандартным образцам для вакцин [7] как по метрологическим характеристикам, так и по процессу изготовления и испытания качества препарата. Аттестованное значение специфической активности ОСО было принято равным (4,63±0,50) Ig ТЦД₅₀/0,5 мл. С помощью теста ускоренного старения установлен прогностический срок годности ОСО – 66,5 лет, что позволило выпустить первую серию данного ОСО со сроком годности 5 лет при хранении при минус 20°C с возможностью продления срока годности. ОСО внесен в Реестр отраслевых стандартных образцов под номером ОСО 42–28–426–2013.

Проведен мониторинг стабильности ОСО 42–28–426–2013 по результатам использования его с конца 2013 г. по настоящее время в двух лабораториях (общее время с начала наблюдения – 3 года). Результаты оценки стабильности активности ОСО в реальном времени в двух лабораториях не выходят за пределы границ доверительного интервала аттестованного значения ОСО. Активность ОСО за период наблюдения в двух лабораториях соответствовала (4,74±0,46) IgТЦД₅₀/0,5 мл. Различия между аттестованным значением ОСО (4,63±0,50) IgТЦД₅₀/0,5 мл и значением, полученным в результате наблюдений в реальном времени, были статистически незначимы, так как значение t-критерия, рассчитанное по экспериментальным данным t_{эксп}, равное 1,5, не превышает табличное t_{табл}=2,0. Это позволяет сделать вывод о стандартности проведения испытаний и стабильности ОСО.

Выводы

На основании данных по изучению кандидата в ОСО активности вакцины против краснухи сделан вывод о соответствии изучаемого препарата требованиям, предъявляемым к стандартным образцам для вакцин, как по метрологическим характеристикам, так и по процессу изготовления и испытания качества препарата. Аттестованное значение специфической активности ОСО принято равным (4,63±0,50) Ig ТЦД₅₀/0,5 мл. С помощью теста ускоренного старения установлен прогностический срок годности ОСО более 5 лет при условии хранения при минус 20°C. ОСО внесен в Реестр отраслевых стандартных образцов под номером ОСО 42–28–426–2013. Результаты определения активности ОСО в реальном времени с 2013 г. по настоящее время свидетельствуют о стабильности ОСО на данном этапе и позволяют считать достоверными результаты испытания коммерческих серий вакцины по показателю «Специфическая активность».

Литература:

1. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Борисевич ИВ, Мовсесянц АА. Опыт Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича по разработке и аттестации стандартных образцов медицинских иммунобиологических препаратов. Стандартные образцы 2011; (4): 17–21.
2. Юнасова ТН, Шитикова ОЮ, Фадейкина ОВ, Сидоренко ЕС, Суханова ЛЛ, Ильясова ТН, и др. Аттестация новой серии отраслевого стандартного образца активности живой коревой вакцины. Биопрепараты 2014; (3): 40–5.

3. Фармакопейная статья предприятия ЛП-000463-010311 на Вакцину против краснухи культуральную живую.
4. Петухов ВГ. Определение стабильности стандартных образцов ускоренным методом. Биопрепараты 2006; (4):5–8.
5. Комитет экспертов ВОЗ. Принципы приготовления и утверждения международных и других стандартов и эталонных реагентов биологических препаратов. Серия технических докладов № 760, 1990: 38–79.
6. WHO Expert Committee on biological standardization. Recommendations for the preparation and establishment of international and other biological reference standards. WHO Technical Reports Series № 932. Annex 2. 2004. P. 73–131, 137.
7. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11/03. June 2011.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.

References:

1. Volkova RA, Fadeykina OV, Movsesyants AA, Borisevich IV. The experience of L.A. Tarasevich State Scientific Research Institute for Standardization and Control of Medical and Biological Products in the development and certification of certified reference materials of medical immunobiological products. Reference Materials 2011; (4): 17–21 (in Russian).
2. Yunasova TN, Shitikova OYu, Fadeykina OV, Sidorenko ES, Sukhanova LL, Ilyasova TN, et al. Evaluation of a new series of branch reference standard of live measles vaccine activity. Biopreparation 2014; (3): 40–5 (in Russian).
3. Pharmacopeial article enterprise LAN-000463-010311 on vaccine for rubella culture alive (in Russian).
4. Petukhov VG. Determination of stability of standard samples accelerated method. Biopreparation 2006; (4): 5–8 (in Russian).
5. WHO Expert Committee. Principles of preparation and approval of international and other standards and reference reagents biologicals. Technical Report Series № 760, 1990: 38–79 (in Russian).
6. WHO Expert Committee on biological standardization. Recommendations for the preparation and establishment of international and other biological reference standards. WHO Technical Reports Series № 932. Annex 2. 2004. P. 73–131, 137.
7. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11/03. June 2011.
8. Glantz S. Biomedical Statistics. Moscow: Practice, 1999 (in Russian).

Authors:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Yunasova TN. Chief expert of Laboratory of viral vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Fadeykina OV. Leading technologist laboratory bacteriophages and preparations with a collection of normal flora of microorganisms of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Shitikova OY. 2nd category expert of Laboratory of viral vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Sarkisyan KA. Head of Laboratory of viral vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Ilyasova TN. 1st category expert of Laboratory of viral vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Binyatova AS. Microbiologist of Laboratory of viral vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Tereshkina NV. 1st category expert of Laboratory of viral vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Ustinnikova OB. Head of Laboratory of Biochemistry of medical immunobiological preparations of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Volkova RA. Head of the laboratory of molecular biology and genetic testing methods of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Biological Sciences.

Movsesyants AA. Head of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences. Professor.

Schvedov DV. Deputy Head of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Federal State Unitary Company «Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines», the Moscow Department for the Production of Bacterial Preparations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10 2nd Volkonskiy lane, Moscow, 127473, Russian Federation.

Sidorenko ES. Director.

Sukhanova LL. Deputy Director of Quality. Candidate of Medical Sciences.

Об авторах:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Юнасова Татьяна Николаевна. Главный эксперт лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Фадеекина Ольга Васильевна. Ведущий технолог лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Шитикова Ольга Юрьевна. Эксперт 2-й категории лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Саркисян Каринэ Арташеговна. Начальник лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Ильасова Татьяна Николаевна. Эксперт 1-й категории лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Бинятова Анна Станиславовна. Микробиолог лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Терешкина Наталья Васильевна. Эксперт 1-й категории лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Устинникова Ольга Борисовна. Начальник лаборатории биохимии МИБП Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Волкова Рауза Асхатовна. Начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р биол. наук.

Мовсисянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Шведов Дмитрий Владимирович. Заместитель начальника Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Московское подразделение по производству бактериальных препаратов Федерального государственного унитарного предприятия «Научно-производственное объединение по медицинским биологическим препаратам «Микроген», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127473, Москва, 2-й Волконский пер., 10.

Сидоренко Елена Серафимовна. Директор.

Суханова Лидия Львовна. Заместитель директора по качеству, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Юнасова Татьяна Николаевна; Yunasova@expmed.ru

Фадеекина Ольга Васильевна; Fadeikina@expmed.ru

Поступила 06.04.2015 г.

Принята 18.08.2015 г.