

Аттестация новой серии отраслевого стандартного образца для контроля специфической активности и термостабильности вакцины чумной живой

И. В. Касина*, С. А. Алексеева, О. В. Фадейкина, Т. И. Немировская, Р. А. Волкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации (XIII издание, том III) на вакцину чумную живую при проведении испытания специфической активности и термостабильности производственных серий необходимо использование стандартного образца для оценки стабильности и приемлемости полученных результатов. Так как Международный стандартный образец вакцины чумной отсутствует, то аттестация новой серии отраслевого стандартного образца (ОСО) вакцины чумной живой для контроля специфической активности и термостабильности производственных серий вакцины необходима и актуальна. Для этого разработали программу аттестации, установив в ней схему и объем проводимых исследований для получения статистически значимых результатов. В качестве кандидата в ОСО использовали производственную серию препарата, удовлетворяющую требованиям нормативной документации на вакцину чумную живую. Аттестуемыми характеристиками являются: «Специфическая активность: концентрация микробных клеток», «Специфическая активность: процент живых микробных клеток» и «Термостабильность». В статье представлены результаты аттестации и статистически обработанные результаты испытаний по показателям: «Средняя масса и однородность по массе», «Потеря в массе при высушивании» новой серии ОСО вакцины чумной живой. Приведены результаты исследования по показателю «Специфическая активность: иммуногенность». Итоги применения предыдущей серии ОСО вакцины чумной живой (ОСО 42-28-392-2013) и мониторинга стабильности ее аттестованных характеристик показали возможность увеличения срока годности ОСО на 6 месяцев по отношению к установленному (с 2 до 2,5 лет). Все аттестованные и дополнительные характеристики утверждены в документах на научно-техническую продукцию ОСО 42-28-392-2017 вакцины чумной живой: паспорт, макеты этикеток упаковок и инструкция по применению.

Ключевые слова: отраслевой стандартный образец (ОСО); вакцина чумная живая; специфическая активность; концентрация микробных клеток; процент живых микробных клеток; иммуногенность; термостабильность

Для цитирования: Касина ИВ, Алексеева СА, Фадейкина ОВ, Немировская ТИ, Волкова РА. Аттестация новой серии отраслевого стандартного образца для контроля специфической активности и термостабильности вакцины чумной живой. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2018;18(4):262–267. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-262-267>

Контактное лицо: Касина Ирина Владимировна; kasina@expmed.ru

Certification of a New Batch of the Industry Reference Standard for the Control of Specific Activity and Thermal Stability of Live Plague Vaccine

I. V. Kasina*, S. A. Alekseeva, O. V. Fadeykina, T. I. Nemirovskaya, R. A. Volkova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

In accordance with the State Pharmacopoeia (SPH) requirements for live plague vaccine, a reference standard has to be used when testing the specific activity and thermal stability of plague vaccine commercial batches in order to assess the consistency and acceptability of the test results. Since there is no international reference standard for plague vaccine, the certification of a new batch of the industry reference standard (IRS) of live plague vaccine in terms of the above-mentioned quality parameters is an urgent challenge. Therefore, a certification programme for the industry reference standard was developed that establishes the design and scope of testing required to obtain statistically significant results. A candidate IRS was represented by a commercial batch of the product meeting the specification requirements for live plague vaccine. The certification parameters were: «Specific activity: microbial cell concentration», «Specific activity: live microbial cell percentage» and «Thermal stability». The article presents the results of the certification of a new batch of the live plague vaccine IRS, detailed evaluation of the candidate IRS in terms of: «Average weight and uniformity of weight», «Loss on drying», and statistical interpretation of the test results. It also summarises the results of the product testing in terms of «Specific activity: immunogenicity». The results of application of the previous batch of the live plague vaccine IRS (ОСО 42-28-392-2013) and the results of monitoring the stability of its certification parameters demonstrated that the IRS shelf life could be extended by 6 months relative to the established period (from 2 to 2.5 years). All the certified

and additional characteristics are reflected in the official documents for the scientific/technological product — live plague vaccine IRS, OSO 42-28-392-2017: passport, labelling and patient information leaflet.

Key words: industry reference standard (IRS); live plague vaccine; specific activity; microbial cell concentration; live microbial cell percentage; immunogenicity; thermal stability

For citation: Kasina IV, Alekseeva SA, Fadeykina OV, Nemirovskaya TI, Volkova RA. Certification of a new batch of the industry reference standard for the control of specific activity and thermal stability of live plague vaccine. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(4):262–267. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-262-267>

Corresponding author: Irina V. Kasina; kasina@expmed.ru

При изготовлении и экспертизе иммунобиологических лекарственных препаратов необходимым средством обеспечения их качества является применение отраслевого стандартного образца (ОСО) [1–4].

На территории Российской Федерации находятся 11 природных очагов чумы с периодической эпизоотической активностью, поэтому существует постоянная угроза инфицирования людей возбудителем чумы [5]. В связи с этим необходимо проведение вакцинации населения против чумы по эпидемическим показателям. Для создания специфического иммунитета против чумы применяется вакцина чумная живая. Продолжительность специфического иммунитета после вакцинации составляет до 1 года¹. Поскольку вакцина чумная живая не зарегистрирована за рубежом, международного стандартного образца чумной вакцины не существует.

По требованиям нормативной документации (НД) оценку показателей качества специфической активности и термостабильности производственных серий чумной вакцины проводят одновременно с испытанием стандартного образца, предназначенного для оценки стабильности аналитической работы и приемлемости результатов проведения испытаний производственных серий препарата по показателям: «Специфическая активность: концентрация микробных клеток», «Специфическая активность: процент живых микробных клеток» и «Термостабильность».

Цель работы — аттестация новой серии отраслевого стандартного образца для контроля специфической активности и термостабильности производственных серий чумной вакцины.

Для решения этой цели были поставлены следующие задачи.

1. Изучение кандидата в ОСО по показателям спецификации на вакцину чумную живую.
2. Определение значения аттестуемых характеристик: «Специфическая активность: концентрация микробных клеток», «Специфическая активность: процент живых микробных клеток» и «Термостабильность».
3. Изучение стабильности серии № 9 ОСО 42-28-392-2013 вакцины чумной живой.

Для выполнения этих задач разработали программу аттестации, установив в ней схему и объем проводимых исследований. Для получения статистически значимых результатов аттестуемых характеристик увеличили количество операторов и повторных испытаний.

Так как чумная вакцина состоит из живой культуры вакцинного штамма чумного микроба *Yersinia pestis* EV линии НИИ-ЭГ, лиофилизированного в стабилизирующей среде, то специфическая активность, обусловленная общей концентрацией микробных клеток и процентом живых микробных клеток от их общей концентрации, является одним из важных показателей при оценке качества препарата. По результатам испытания данного показателя определяют количество накожных, внутри-

кожных и ингаляционных доз для введения людям, обеспечивающих иммуногенные свойства чумной вакцины.

Неопределенность значения аттестованных характеристик «Специфическая активность» и «Термостабильность» оценивали в соответствии с современными требованиями к стандартным образцам².

Определение специфической активности чумной вакцины проводится биологическими методами, неопределенность которых, как известно из опыта аттестации стандартных образцов иммунобиологических препаратов, достигает 50 % и более [6], поэтому для обеспечения объективной оценки значений аттестуемых характеристик аттестацию проводили с участием двух операторов.

Материалы и методы

В качестве кандидата в ОСО вакцины чумной живой (далее — кандидат в ОСО) ФКУЗ Ставропольским противочумным институтом Роспотребнадзора была представлена производственная серия № 2-16. Серия соответствовала требованиям действующей НД на вакцину чумную живую по всем регламентируемым показателям качества.

Исследование показателей специфической активности: концентрации микробных клеток и процента живых микробных клеток было проведено двумя операторами. Один оператор исследовал 7 образцов, другой — 8 образцов (всего 15 образцов) кандидата в ОСО.

Концентрацию микробных клеток (ОК) в образце кандидата в ОСО сначала определяли визуально по стандартному образцу мутности ОСО 42-28-85-2017 (10 МЕ), затем рассчитывали по формуле, указанной в НД¹.

В испытании кандидата в ОСО применяли питательную среду — агар Хоттингера, pH 7,2, с добавлением 1 % гемолизированной крови лошади.

Количество живых микробных клеток в процентном отношении от ОК в кандидате в ОСО рассчитывали в образце вакцины (образец — 1 ампула). Для этого из микробных взвесей образцов кандидата в ОСО, разведенных до концентрации 10^{-7} и 10^{-8} , высевали по 0,1 мл на 2 чашки Петри с агаром.

Концентрацию живых микробных клеток (БК) в 1 мл кандидата в ОСО вакцины рассчитывали по формуле:

$$БК = n \cdot p \cdot 10,$$

где: n — среднее арифметическое количество выросших колоний из разведения;

p — степень разведения препарата (10^7 или 10^8);

10 — коэффициент пересчета на 1 мл пробы (для контроля используют 0,1 мл вакцины).

Затем вычисляли среднее количество живых микробных клеток из двух разведений. Количество живых микробных клеток (ж.м.к.), выраженное в процентах от ОК, рассчитывали по формуле: % ж.м.к. = БК/ОК · 100.

¹ Фармакопейная статья 3.3.1.0022.15 «Вакцина чумная живая». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. М.: 2015.

² ISO Guide 35:2006 Reference Material — General and statistical principles for certification. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:guide:35:ed-3:v1:en>

Исследование кандидата в ОСО по показателю «Термостабильность» после хранения образцов при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 14 сут проводили по методике испытания «Специфическая активность (процент живых клеток)» двумя операторами. Каждый оператор проводил оценку пяти образцов. Для аттестации данного показателя было использовано 10 ампул кандидата в ОСО. Термостабильность (в количестве суток) рассчитывали по формуле, указанной в НД¹.

Значение неопределенности (u) полученных аттестованных характеристик ОСО рассчитывали по формуле $u = 2S$, где S — стандартное отклонение результатов определения значения специфической активности и термостабильности [7]. Значения аттестованных характеристик представляли в виде: A (аттестованное значение) $\pm u$ (неопределенность).

Расчет среднеарифметического значения и среднеквадратического (стандартного) отклонения выполнен с помощью программы Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

Серия препарата вакцины чумной живой, выбранная в качестве кандидата в ОСО, соответствовала предъявляемым требованиям НД по всем регламентируемым показателям качества (табл. 1). Были проверены такие показатели качества, как «Потеря в массе при высушивании» и «Средняя масса и однородность по массе», устойчивые результаты которых необходимы для подтверждения стабильных свойств кандидата в ОСО. Средняя масса препарата в ампулах составила 126,7 мг при коэффициенте вариации массы всего 0,9 %, при норме не

более 5 %, что свидетельствует о высокой точности розлива вакцины. Величина показателя кандидата в ОСО «Потеря в массе при высушивании» при норме не более 4 % составила $1,4 \pm 0,13$ %. Полученные результаты испытаний по вышеуказанным показателям представлены в таблице 1.

При аттестации кандидата в ОСО по показателю «Специфическая активность» проводили оценку неопределенности полученных результатов.

Аттестованное значение (среднее арифметическое \pm неопределенность) концентрации микробных клеток составило $(5,6 \pm 0,4) \cdot 10^{10}$ м.к./мл (стандартное отклонение — 0,2 м.к./мл). Несмотря на то что метод определения концентрации — визуальный и осуществляется путем сравнения с ОСО мутности бактериальных взвесей, коэффициент вариации концентрации микробных клеток в испытуемых образцах не превысил 5 % (табл. 2).

Результат контроля ростовых свойств питательной среды показал, что агар Хоттингера соответствует требованиям НД. При посеве 10 м.к. наблюдался рост единичных колоний (от 6 до 8) вакцинного штамма *Y. pestis* EV.

В таблице 2 представлены результаты изучения кандидата в ОСО по показателю «Специфическая активность: процент живых микробных клеток». Аттестованное значение количества ж.м.к. в процентах от общей концентрации микробных клеток составляло 34,7 %, что отвечает требованиям НД на вакцину (не менее 25 %), при этом стандартное отклонение равно 4,57 %. Соответственно, в 1 мл кандидата в ОСО содержится $(1,9 \pm 0,5) \cdot 10^{10}$ ж.м.к. Коэффициент вариации составил 9,1 %, что свидетельствует о высокой точности розлива вакцины.

Таблица 1. Результаты определения биологических и физико-химических показателей кандидата в ОСО вакцины чумной живой
Table 1. The results of biological and physico-chemical testing of the candidate live plague vaccine IRS

Наименование показателей (с указанием метода)	Требования НД	Результаты испытания
Описание (визуальный)	Пористая масса серовато-белого цвета	Пористая масса серовато-белого цвета
Подлинность (иммунофлуоресцентный)	Вакцина должна содержать чистую культуру чумного микроба	Вакцина содержит чистую культуру чумного микроба
Время растворения (визуальный)	В течение 3 мин. Растворенный препарат — однородная взвесь серовато-белого цвета без посторонних примесей и хлопьев	В течение 2 мин. Растворенный препарат — однородная взвесь серовато-белого цвета без посторонних примесей и хлопьев
pH (потенциометрический)	От 7,0 до 7,8	7,5
Размер частиц	Суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу № 0840	Суспензия свободно проходит в шприц через иглу № 0840
Время седиментационной устойчивости	Не менее 5 мин	Суспензия не расслаивается в течение 5 мин
Потеря в массе при высушивании	Не более 4 %	$1,4 \pm 0,13$
Вакуум, герметизация	Ампулы должны быть герметичны	Ампулы герметичны
Средняя масса и однородность по массе	Коэффициент вариации массы вакцины в ампулах должен быть не более 5 %	$(126,7 \pm 1,1)$ мг 0,9 %
Отсутствие посторонних микроорганизмов и грибов (бактериологический)	Не должна содержать посторонних микроорганизмов и грибов	Не содержит посторонних микроорганизмов и грибов
Специфическая безопасность (биологический)	Вакцина должна быть безопасной	Вакцина безопасна
Специфическая активность: иммуногенность (биологический)*	ED_{50} не должна превышать для морских свинок $1 \cdot 10^4$, для белых мышей — $4 \cdot 10^4$ живых микробных клеток	ED_{50} для морских свинок — 7263 ж.м.к. ED_{50} для белых мышей — 19640 ж.м.к.

* Значения приведены из паспортных данных на серию.

Таблица 2. Результаты испытания кандидата в ОСО вакцины чумной живой по показателю «Специфическая активность (концентрация микробных клеток и процент живых микробных клеток)»

Table 2. The results of the candidate live plague vaccine IRS testing in terms of «Specific activity (microbial cell concentration and live microbial cell percentage)»

Фактор промежуточной прецизионности	Специфическая активность					
	Концентрация, $X \cdot 10^{10}$ м.к./мл			Процент живых микробных клеток, %		
	$\bar{X}_{оп}$	$X_{cp} \pm S$ $n = 15$	норма	$\bar{X}_{оп}$	$X_{cp} \pm S$ $n = 15$	норма
Оператор 1 $n = 8$	5,4	$5,6 \pm 0,2$	От $5 \cdot 10^{10}$ до $1 \cdot 10^{11}$	37	$34,71 \pm 4,57$	Не менее 25 %
	5,4			39		
	5,4			39		
	5,4			34		
	5,4			29		
	5,6			35		
	5,6			29		
	5,6			28		
Оператор 2 $n = 7$	5,5			36		
	5,8			38		
	5,9			38		
	5,6			34		
	5,6			26		
	6,1			39		
	5,6			40		

Примечание. $\bar{X}_{оп}$ — значение показателя, полученное каждым оператором; X_{cp} — среднее значение показателя по объединенной выборке; S — стандартное отклонение результатов испытаний.

Таблица 3. Результаты аттестации кандидата в ОСО вакцины чумной живой по показателю «Термостабильность»

Table 3. The results of the candidate live plague vaccine IRS testing in terms of «Thermal stability»

Номер образца и шифр оператора	Концентрация микробных клеток после хранения при температуре $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ в течение 14 сут	Среднее количество живых микробных клеток после хранения при температуре $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ в течение 14 сут	Процент живых микробных клеток после хранения при температуре $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ в течение 14 сут	Среднее количество живых микробных клеток (первоначальное)	Термостабильность, сут*
1А	$5,9 \cdot 10^{10}$	$1,0 \cdot 10^{10}$	17,37	$(1,94 \pm 0,27) \cdot 10^{10}$	15,1
2А	$5,6 \cdot 10^{10}$	$8,6 \cdot 10^9$	15,36		11,9
3А	$5,6 \cdot 10^{10}$	$1,0 \cdot 10^{10}$	19,20		16,4
4А	$5,8 \cdot 10^{10}$	$9,6 \cdot 10^9$	16,55		13,7
5А	$5,6 \cdot 10^{10}$	$7,6 \cdot 10^9$	13,53		10,3
1Б	$5,6 \cdot 10^{10}$	$9,5 \cdot 10^9$	16,96		13,5
2Б	$5,9 \cdot 10^{10}$	$1,1 \cdot 10^{10}$	18,26		16,5
3Б	$5,3 \cdot 10^{10}$	$8,2 \cdot 10^9$	15,47		11,2
4Б	$5,5 \cdot 10^{10}$	$1,0 \cdot 10^{10}$	18,18		14,5
5Б	$6,0 \cdot 10^{10}$	$1,0 \cdot 10^{10}$	16,71		14,7

Примечание. 1А–5А — оператор 1; 1Б–5Б — оператор 2. Результат определения среднего количества живых микробных клеток после хранения при температуре $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ в течение 14 сут — $(9,5 \pm 2,1) \cdot 10^9$ ж.м.к. Среднее значение термостабильности — $(13,8 \pm 4,2)$ сут.

* Норма: не менее 4 сут.

что не превышает допустимые колебания (не более 20 %) количества ж.м.к.¹

Показатель «Термостабильность» определяется как срок хранения образцов вакцины при температуре $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ в течение 14 сут, при котором сохраняется 50 % ж.м.к. от их первоначального количества¹. В соответствии с требованиями НД этот показатель должен составлять не менее 4 сут. «Термостабильность» кандидата в ОСО составила от 8,1 до 19,3 сут (в среднем — 13,8 сут, стандартное отклонение — 2,1) (табл. 3).

В связи с тем что в соответствии с НД испытанию по показателю «Специфическая активность (иммуногенность)» чумной вакцины подлежит каждая пятая выпущенная серия, кандидат в ОСО должен быть изучен и по этому показателю. Испытание кандидата в ОСО по показателю «Иммуногенность» было проведено производителем вакцины на морских свинках и белых мышах. Установлено, что иммунизирующая доза вакцины для морских свинок, обеспечивающая 50 % выживание животных (ED_{50}), после заражения 200 Dcl (Dosis certa

Таблица 4. Сводная таблица результатов применения и мониторинга стабильности ОСО 42-28-392-2013 вакцины чумной живой серии № 9 по аттестованным показателям

Table 4. The summary table showing the results of monitoring the stability of the certification parameters of the 9th batch of the live plague vaccine IRS, OSO 42-28-392-2013

Аттестованные характеристики	Паспортные данные ОСО 42-28-392-2013	Значение аттестованных характеристик серии № 9 (ОСО 42-28-392-2013)				
		применение при испытании производственных серий вакцины чумной живой			мониторинг стабильности	
		2014	2014	2015	испытание в конце срока годности, 2016	испытание через 6 мес после окончания срока годности, 2016
Концентрация микробных клеток по ОСО мутности, $\cdot 10^{10}$ м.к./мл	$6,6 \pm 0,5$	6,9	6,1	6,5	6,5	6,1
Процент живых микробных клеток, %	$45,5 \pm 14,0$	59	53	55	46	40
Термостабильность, сут	$21,5 \pm 5,6$	16	16	16	17	16

letalis = LD₁₀₀) вирулентного штамма *Y. pestis* 231 составила 7263 ж.м.к. (при норме не более $1 \cdot 10^4$ ж.м.к.), а ЕД₅₀ для белых мышей — 19 640 ж.м.к. (при норме не более $4 \cdot 10^4$ ж.м.к.). Все контрольные животные погибли от чумы в срок до 10 сут после заражения 1 DCl вирулентного штамма *Y. pestis* 231. Результаты испытания по показателю «Иммуногенность» отражены в качестве дополнительной характеристики в паспорте на ОСО.

В результате проведенных исследований установлены аттестуемые значения ОСО вакцины чумной живой: «Специфическая активность: концентрация микробных клеток» — $5,6 \pm 0,4 \cdot 10^{10}$ м.к./мл, «Специфическая активность: процент живых микробных клеток» — $34,7 \pm 9,1$ % и «Термостабильность» — $13,8 \pm 4,2$ сут.

В таблице 4 представлены результаты применения и мониторинга стабильности ОСО 42-28-392-2013 вакцины чумной живой по аттестованным характеристикам в течение и в конце срока годности, а также через полгода после истечения срока годности. Из этих данных следует, что значение всех аттестованных характеристик ОСО оставалось в пределах установленного при аттестации интервала (табл. 4). Концентрация микробных клеток составила в среднем $6,5 \cdot 10^{10}$ м.к./мл, процент живых микробных клеток — 54 %, «Термостабильность» также находилась в пределе установленного интервала — в среднем 16 сут. Приведенные данные свидетельствуют о стандартности и стабильности ОСО 42-28-392-2013 вакцины чумной живой. Анализ результатов оценки активности кандидата в ОСО, а также опыт применения ОСО 42-28-392-2013 позволил установить срок годности ОСО 42-28-392-2017 серии № 10 до 8 октября 2019 г., т. е. увеличить на 6 мес по сравнению с паспортными данными.

Полученные результаты проведенных исследований позволили сделать вывод о том, что серия № 2-16 вакцины чумной живой может быть использована в качестве стандартного образца при контроле коммерческих серий чумных вакцин по показателям: «Специфическая активность: концентрация микробных клеток», «Специфическая активность: процент живых микробных клеток» и «Термостабильность».

На основании полученных результатов был разработан комплект сопроводительной документации на ОСО вакцины чумной живой серии № 10: паспорт на научно-техническую продукцию ОСО 42-28-392-2017, макеты этикеток упаковок и инструкция по применению.

Выводы

1. Представленная для аттестации производственная серия № 2-16 вакцины чумной живой изучена по всем показателям спецификации и может быть использована в качестве ОСО.

2. Аттестованные значения основных показателей серии № 10 ОСО 42-28-392-2017 составили:

- концентрация живых микробных клеток ($5,6 \pm 0,4$) $\cdot 10^{10}$ м.к./мл;
- процент живых микробных клеток — $34,7 \pm 9,1$ %;
- термостабильность — $13,8 \pm 4,2$ сут.

3. На основании данных по оценке стабильности серии № 9 ОСО 42-28-392-2013 вакцины чумной живой увеличен срок годности ОСО 42-28-392-2017 на 6 месяцев.

4. В результате проведенных испытаний разработаны и утверждены паспорт на научно-техническую продукцию ОСО 42-28-392-2017, макет этикетки первичной упаковки ОСО, макет этикетки вторичной упаковки ОСО, инструкция по применению ОСО.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

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

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References:

1. Борисевич ИВ, Петухов ВГ, Волкова РА, Устинникова ОБ, Фадейкина ОВ, Малкова ВИ. Стандартные образцы как средство метрологического обеспечения аналитических методов контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП). *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2010;4(40):8–10.

- [Borisevich IV, Petukhov VG, Volkova RA, Ustinnikova OB, Fadeikina OV, Malkova VI. Standard samples as a tool to provide metrology of analytical methods of immunobiological medicines (IM) monitoring. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;4(40):8–10 (In Russ.)]
2. Фадейкина ОВ, Волкова РА. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):44–50. [Fadeikina OV, Volkova RA. Development of the procedure for certification of the reference standards of biological medicines. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(8):44–50 (In Russ.)]
 3. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Мовсесянц АА, Борисевич ИВ. 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. [Volkova RA, Fadeikina OV, Movsesyants AA, Borisevich IV. Experience of the Federal State Budgetary Institution «Tarasevich State Research Institute of Standardization and Control of biological Medicines» on development and certification of reference standards of immunobiological medical products. *Standartnyye obraztsy = Reference standards*. 2011;4:17–21 (In Russ.)]
 4. Бондарев ВП, Борисевич ИВ, Волкова РА, Фадейкина ОВ. Проблемы аттестации отраслевых стандартных образцов для контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(2):28–32. [Bondarev VP, Borisevich IV, Volkova RA, Fadeikina OV. Industry reference standards certification for the control of medical immunobiological preparations. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(2):28–32 (In Russ.)]
 5. Попов НВ, Кузнецов АА, Матросов АН, Корзун ВМ, Вержущий ДБ, Вершинин СА и др. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2008–2017 гг. и прогноз на 2018 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018;(1):50–5. [Popov NV, Kuznetsov AA, Matrosov AN, Korzun VM, Verzhutsky DB, Vershinin SA, et al. Epizootic activity of natural plague foci of the Russian Federation in 2008–2017 and forecast for 2018. *Problemy osobo opasnykh infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018;(1):50–5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-50-55>
 6. Фадейкина ОВ, Волкова РА. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):44–50. [Fadeikina OV, Volkova RA. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(8):44–50 (In Russ.)]
 7. Волкова РА, Фадейкина ОВ. Проблемы оценки неопределенности методик испытаний и стандартных образцов иммунобиологических лекарственных средств. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(1):27–31. [Volkova RA, Fadeikina OV. Estimation of uncertainty of test methods and reference standards used for immunobiological medicines. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(1):27–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2017-17-1-27-31>

Об авторах

Касина Ирина Владимировна, канд. биол. наук, главный эксперт лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2002-0151>

Алексеева Светлана Александровна, канд. биол. наук, ведущий эксперт лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5804-5709>

Фадейкина Ольга Васильевна, канд. биол. наук, главный технолог лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8473-7442>

Немировская Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, начальник лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0848-7306>

Волкова Рауза Асхатовна, д-р биол. наук, начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8698-2890>

Поступила 03.10.2018
После доработки 15.11.2018
Принята к публикации 15.11.2018

Authors

Irina V. Kasina, Candidate of Biological Sciences, Chief Expert of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2002-0151>

Svetlana A. Alekseeva, Candidate of Biological Sciences, Leading Expert of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5804-5709>

Olga V. Fadeykina, Candidate of Biological Sciences, Chief Technologist of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8473-7442>

Tatiana I. Nemirovskaya, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0848-7306>

Rauza A. Volkova, Doctor of Biological Sciences, Head of Laboratory of Molecular Biology and Genetic Test Methods of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8698-2890>

Received 3 October 2018
Revised 15 November 2018
Accepted 15 November 2018