

Л.В.Саяпина, В.П.Бондарев, Ю.В.Олефир

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

В работе рассматриваются проблемы обращения вакцинных штаммов *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, *Bacillus anthracis* СТИ-1, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ и *Brucella abortus* 19 ВА, используемых в изготовлении живых вакцин против особо опасных инфекций, в связи с отсутствием нормативно правового документа, в котором прописан алгоритм хранения и движения штаммов после их изготовления на протяжении срока годности (10 лет). Показано, что в сложившихся условиях нарушена система обращения и порядка учета движения вакцинных штаммов против особо опасных инфекций, что привело к нарушению межведомственного взаимодействия по передаче, изучению, поддержанию и хранению очередных изготовленных серий.

Ключевые слова: вакцинные штаммы *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, *Bacillus anthracis* СТИ-1, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ и *Brucella abortus* 19 ВА, нормативно-правовая база.

Корреспондирующий автор: Саяпина Лидия Васильевна, e-mail: Sayapina@expmed.ru

L.V.Sayapina, V.P.Bondarev, Yu.V.Olefir

Current State of the Vaccine Prophylaxis of Particularly Dangerous Infections*Scientific Center on Expertise of Medical Application Products, Moscow, Russian Federation*

Considered are the problems of handling of the vaccine strains *Yersinia pestis* EV NIEG, *Bacillus anthracis* STI-1, *Francisella tularensis* 15 NIEG, and *Brucella abortus* 19 BA, utilized for manufacturing of live vaccines against particularly dangerous infections, in connection with absence of normative legal document, specifying the algorithm for storage and handling of strains after production stage throughout the shelf-life (10 years). It is indicated that under current conditions the system of handling and record keeping on the transfer of strains of vaccines against particularly dangerous infections is compromised. It has led to disruption of interdepartmental cooperation in the transfer, testing, maintenance, and storage of the latest manufactured batches.

Key words: vaccine strains *Yersinia pestis* EV NIEG, *Bacillus anthracis* STI-1, *Francisella tularensis* 15 NIEG, and *Brucella abortus* 19 BA, legal and regulatory framework.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Lidia V. Sayapina, e-mail: Sayapina@expmed.ru.

Citation: Sayapina L.V., Bondarev V.P., Olefir Yu.V. Current State of the Vaccine Prophylaxis of Particularly Dangerous Infections. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 2:107–110. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-107-110

В настоящее время специфическая профилактика особо опасных инфекций (чума, сибирская язва, туляремия, бруцеллез) в Российской Федерации осуществляется в соответствии с Национальным календарем прививок по эпидемическим показаниям.

Вакцина чумная живая производится Ставропольским НИПЧИ и 48 Центральным научно-исследовательским институтом Министерства обороны Российской Федерации (48 ЦНИИ МО РФ); вакцина сибирезвенная живая – 48 ЦНИИ МО РФ. Производственные площадки вакцин туляреминой и бруцеллезной живых расположены в филиале НПО «Микроген» Минздрава России, Омск.

Вакцины против особо опасных инфекций (ООИ) изготавливаются по Промышленным регламентам, которые устанавливают порядок изготовления и контроля их качества, обеспечивающие получение препарата, соответствующего требованиям нормативной документации (ГФ XIII, ч. 3, 2013; Фармакопейная статья предприятия) и своему назначению.

Для изготовления живых вакцин используют-

ся вакцинные штаммы *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, *Bacillus anthracis* СТИ-1, *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ и *Brucella abortus* 19 ВА, которые относятся к III группе патогенности. В системе обеспечения качества живых вакцин особое внимание уделяется сохранению жизнеспособности и стабильности основных биологических свойств вакцинных штаммов в процессе их хранения, которые должны быть типичными по культуральным, морфологическим, биохимическим, генетическим, серологическим и иммунобиологическим свойствам [4, 5, 6].

До апреля 2011 г. Промышленные регламенты на живые вакцины против ООИ утверждались руководителями учреждений-производителей и согласовались в ГИСК им. Л.А.Тарасевича. В результате реорганизации, в соответствии с Распоряжением Правительства Российской Федерации № 2058-р от 17 ноября 2010 г., ФГУН «ГИСК им. Л.А.Тарасевича» присоединен к ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и с 1 апреля 2011 г. является его структурным подразделением.

В настоящее время контроль за соблюдением ли-

цензионных требований при осуществлении деятельности по производству лекарственных средств для медицинского применения (Приказ Минпромторга России № 877 от 7 июня 2013 г.) и правил организации производства контроля качества лекарственных средств (Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916) осуществляет Министерство промышленности и торговли Российской Федерации, а государственный контроль за качеством иммунобиологических лекарственных препаратов – служба Росздравнадзора.

Указанные выше штаммы с 40-х годов прошлого столетия и по настоящее время хранятся и поддерживаются в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов III–IV групп патогенности ГИСК им. Л.А.Тарасевича, ныне ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

При производстве живых вакцин следует учитывать, что длительное использование вакцинного штамма может привести к изменению его основных свойств, что повлияет на качество вакцин, используемых для специфической профилактики, а в некоторых случаях и к потере штамма. За продолжительный период времени использования живых вакцинных штаммов против ООИ ученым и производителям вакцин приходилось неоднократно восстанавливать их иммуногенную активность.

Известно, что в 1950–1960-х годах было выявлено снижение иммуногенных свойств штамма *Y. pestis* EV, использовавшегося в производстве чумной вакцины. При проведении в ВНИПЧИ «Микроб» (ныне РосНИПЧИ «Микроб») работ по восстановлению иммуногенных свойств штамма *Y. pestis* EV, наиболее стабильной и иммуногенной была признана линия НИИЭГ. Приказом Минздрава СССР № 118 от 21 марта 1960 г. для производства вакцины чумной живой используется вакцинный штамм *Y. pestis* EV линии НИИЭГ.

В начале 1950-х годов производство сибирезавенной вакцины на основе штамма *B. anthracis* СТИ-1 передано из Санитарно-технического института Министерства обороны в Министерство здравоохранения СССР. Начиная с 1962 г. сибирезавенную вакцину готовили на основе штамма *B. anthracis* СТИ-1 в Научно-исследовательском институте вакцин и сывороток (НИИВС, Тбилиси).

Однако в 1992 г. при освоении производства вакцины на базе 48 ЦНИИ МО РФ выявлено, что культура штамма *B. anthracis* СТИ-1, полученная из НИИВС, в процессе длительного хранения и многократных пересевов на питательные среды изменила свои культурально-морфологические и иммунобиологические свойства. Для восстановления иммуногенных свойств штамма проводились работы путем пассажа микробной культуры через организм восприимчивого животного (морские свинки) [3, 9].

В производстве живой туляремийной вакцины в 1930-х годах использовался штамм *F. tularensis* «Москва». Впоследствии данный штамм был ут-

рян. В 1940-х годах Н.А.Гайский получил штамм *F. tularensis* 15, обладающий высокой иммуногенностью [2]. Однако использование его на протяжении ряда лет без должного изучения свойств привело к практически полной утрате его иммуногенности. Для восстановления иммуногенных свойств потребовалось проводить пассирование штамма через организм животных. В дальнейшем данный штамм использовался в производстве как «штамм *F. tularensis* 15-восстановленный». На протяжении долгих лет применения штамм *F. tularensis* 15 несколько раз подвергался восстановлению иммуногенных свойств (1950, 1960, 2003 гг.) и получил название *F. tularensis* 15 НИИЭГ [7, 8]. Производство вакцины на основе штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ было разрешено приказом МЗ РСФСР от 25 мая 1963 г. на двух площадках по производству бактериальных препаратов – в Омске и Одессе, с 1992 г. – в Омске.

Производство живой бруцеллезной вакцины на основе штамма *B. abortus* 19 ВА было освоено в Санитарно-техническом институте Министерства обороны СССР в 1940-х годах, а затем передано Министерству здравоохранения СССР. Производство живой бруцеллезной вакцины налажено в 1963 г. на базе Омского предприятия по производству препаратов (Приказ Минздрава РСФСР № 148 от 1963 г.).

В соответствии с разделом «Производственные штаммы микроорганизмов» Промышленных регламентов изготовление и изучение свойств вакцинных штаммов необходимо было проводить в учреждении-производителе вакцин и специализированной лаборатории ГИСК им. Л.А.Тарасевича. В период срока хранения (10 лет) вакцинные штаммы перед началом каждого производственного цикла изготовления вакцин изучали на двух базах. По результатам проведенных исследований составлялись Протоколы, подтверждающие возможность использования данных штаммов в производстве живых вакцин против ООИ.

В Промышленных регламентах и Фармакопейных статьях предприятия на вакцины против ООИ был прописан порядок получения вакцинных штаммов из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов III–IV групп патогенности ФГУН ГИСК им. Л.А.Тарасевича (ныне ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), где было указано, что производители вакцин перед началом производственного цикла должны получать вакцинные штаммы по запросу в установленном порядке.

В сложившихся условиях установленная ранее система обращения и порядка учета движения производственных живых вакцинных штаммов против особо опасных инфекций перестала работать, что привело к нарушению межведомственного взаимодействия по передаче, изучению, поддержанию и хранению очередных изготовленных серий (таблица).

Вместе с тем необходимо отметить, что по истечении срока годности живых вакцинных штаммов

Состояние вакцинных штаммов против ООИ на 1 кв. 2016 г.
в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов III–IV групп патогенности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Наименование штамма (3 группа патогенности)	Год изготовления	Год изготовления новой серии	Количество ампул в Госколлекции микроорганизмов «НЦЭСМП»	Количество ампул у производителя вакцины	Используемый штамм при изготовлении вакцины	Год последнего изучения штамма в «НЦЭСМП»
<i>Yersinia pestis</i> EV НИИЭГ	2008	2018	9	0	«НЦЭСМП»	2011
<i>Bacillus anthracis</i> СТИ-1	2004	2014	0	Приготовленная серия	«48 ЦНИИ МО РФ»	2011
<i>Francisella tularensis</i> 15 НИИЭГ	2003		25	0		2010
	2012	Брак по контаминации посторонней микрофлорой (НЦЭСМП)	Уничтожен	0		
	2013		78	Сведения отсутствуют	НПО «Микроген» (филиал в Омске)	2013
<i>Brucella abortus</i> 19 ВА	2007	2017	51	0	«НЦЭСМП»	2010

вновь изготовленные серии остаются на производственной площадке и изучаются только производителями, что является неконтролируемым процессом, который может привести к потере основных свойств вакцинных штаммов и изготовлению вакцин, не соответствующих своему назначению.

В связи с окончанием срока годности и запасов вакцинного штамма, изготовленного в 2003 г., в филиале НПО «Микроген» (Омск) в 2012 г. была изготовлена очередная серия штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ, которая, по данным производителей, соответствовала требованиям Промышленного регламента на вакцину туляремию живую. Однако при оценке качества в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России данная серия была забракована по показателю «Отсутствие посторонней микрофлоры и грибов».

Новая серия штамма, изготовленная в 2013 г., по данным производителей и ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по всем регламентированным показателям соответствовала установленным требованиям и была признана пригодной для производства живой туляреминой вакцины.

В современных условиях возникают трудности при решении вопроса о сохранности изготовленного штамма, о его поддержании и изучении, так как производители считают вакцинные штаммы «авторскими» и не желают передавать их в государственную коллекцию микроорганизмов III–IV групп патогенности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, где данные штаммы депонированы.

В то же время практика показывает, что для своевременного предупреждения изменения основных свойств вакцинных штаммов, используемых в производстве вакцин против ООИ, изучение их иммунобиологических свойств необходимо проводить не только на базе учреждения-производителя, но и на базе профильного учреждения, т.е. должно быть независимым [1, 10, 11, 12].

Несмотря на большие достижения в совершенствовании профилактики инфекционных болезней и конструировании новых вакцинных штаммов против ООИ, в том числе рекомбинантных, ни один из предложенных штаммов не прошел в установленном

порядке доклинические испытания, не говоря уже о проведении клинических испытаний для их признания в качестве кандидатов в вакцинные штаммы. Восстановление же иммуногенности производственных штаммов против ООИ или разработка новых вакцинных штаммов потребует много средств и участия квалифицированного персонала.

Следует обратить внимание на то, что в сложившихся условиях из-за отсутствия нормативно-правовой базы нарушен порядок обращения вакцинных штаммов между учреждениями различных ведомств. Вместе с тем сохранность свойств вакцинных штаммов, используемых при изготовлении вакцин против ООИ, в надлежащем состоянии обеспечивает санитарно-эпидемиологическое благополучие населения РФ как в обычных условиях, так и при террористических актах с применением биологического оружия, или при возникновении других чрезвычайных ситуаций.

Вопросы, требующие решения:

- отсутствует документ, в котором прописан алгоритм хранения и движения чумного, сибиреязвенного, туляреминого, бруцеллезного вакцинных штаммов после их изготовления и изучения на протяжении срока годности (10 лет) для производителей вакцин и контролирующих учреждений различных ведомств;

- рассматривается возможность закрытия производства туляреминой и бруцеллезной вакцин в НПО «Микроген» (филиал в Омске) и введение новой производственной площадки на базе НПО «Вирион» (филиал в Томске), в котором отсутствуют специалисты, имеющие опыт работы с туляреминым и бруцеллезным микробами;

- вакцинный штамм *F. tularensis* 15 НИИЭГ, изготовленный в 2013 г., изучается и хранится только в НПО «Микроген» (филиал в Омске) и используется для изготовления туляреминой вакцины уже на двух базах;

- вакцинный штамм *B. anthracis* СТИ-1, изготовленный в 2014 г. и используемый для изготовления сибиреязвенной вакцины в настоящее время, изучен и хранится только в 48 ЦНИИ Минобороны;

- в 2016 г. заканчивается запас штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ и планируется изготовление новой серии. Какова будет его дальнейшая судьба на сегодняшний день не известно.

- в связи с отсутствием лицензии на осуществление деятельности, связанной с использованием возбудителей инфекционных болезней I–II групп патогенности, с 2011 г. в ФГБУ «НЦЭСМП» не проводится оценка качества вакцин и вакцинных штаммов против ООИ по показателю «Иммуногенность».

- несовершенство нормативно-правовой базы по обеспечению сохранности вакцинных штаммов и недопустимости производства одного наименования препарата на основе различных линий вакцинных штаммов может привести к снижению основных иммуногенных свойств штаммов, а в худшем случае – их утрате.

Для улучшения обращения живых вакцинных штаммов в нормативно-правовом поле необходимо:

- разработать нормативно-правовую базу по обращению и контролю вакцинных штаммов для учреждений различных ведомств;

- установить порядок передачи и хранения вакцинных штаммов, который следует закрепить в соответствующих руководящих документах;

- прописать алгоритм использования вакцинных штаммов при изготовлении вакцин против ООИ, выпускающихся разными производителями и учреждением, осуществляющим их хранение и поддержание.

- утвердить на федеральном уровне разработанные методические рекомендации «Порядок изготовления, изучения, хранения и поддержания вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ», (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», ФБУН «ГНЦ ПМБ»).

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бывалов А.А., Кутырев В.В. Опыт использования антигенов *Yersinia pestis* для разработки чумной химической вакцины. *Пробл. особо опасных инф.* 2010; 4(106): 47–50.
2. Олсуфьев Н.Г., Емельянова О.С., Угловой Г.П., Салтыков Р.А., Сиротюк Л.В., Сильченко В.С., Капцын М.С., Левачева З.А., Кочуркова С.А., Бобылкова Т.В., Баранчиков В.Д., Веденева Е.В., Егорова Л.С., Иванов В.С., Баранова Н.К., Денисова В.Д., Шельмовер Р.С., Хомутова Н.В., Кучерыб Г.Г., Паньшева М.Д., Пелехова К.И., Красицкая З.И., Назарова М.Г., Красникова Е.И., Штучная А.А., Владимирова А.И., Коржева В.С. Сравнительные испытания на людях вариантов вакцинного туляремийного штамма 15 Гайского. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1971; 5:55–7.
3. Онищенко Г.Г., Кожухов В.В., Васильев Н.Т., Бондарев В.П., Борисевич И.В., Дармов И.В., Горин О.В., Воробьев А.А., Пятков В.А., Шевцов А.Н., Сероглазов В.В., Крючков А.В., Луб М.Ю. Сибирская язва: актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты: руководство для врачей. М.: Медицина; 2010.
4. Основные требования к вакцинным штаммам сибирезавенного микроба для иммунизации людей: МУ 3.3.1.1112-02. М.: Минздрав России; 2002. С. 47.
5. Основные требования к вакцинным штаммам туляремийного микроба: МУ 3.3.1.2161-07. М.: Минздрав России; 2007. С. 51.
6. Основные требования к вакцинным штаммам чумного

7. Саяпина Л.В., Соловьев Е.А., Горьев А.А., Бондарев В.П. Изучение иммунобиологических свойств вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ в условиях длительного хранения. *Пробл. особо опасных инф.* 2015; 2:87–91.
8. Соловьев Е.А., Саяпина Л.В., Давыдов Д.С., Осина Н.А., Бондарев В.П. Изучение фенотипических и генетических свойств вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ с длительными сроками хранения. *Пробл. особо опасных инф.* 2015; 4:83–7.
9. Супотницкий М.В., Борисевич И.В., Климов В.И., Шевцов А.Н., Луб М.Ю., Туманов А.С. Роль российских и советских ученых в разработке сибирезавенных вакцин. *Биопрепараты.* 2015; 2(54): 46–52.
10. Mann B.J., Ark N.M. Rationally designed tularemia vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8(7):877–85. DOI: 10.1586/erv.09.51.
11. Hall J.D., Woolard M.D., Gunn B.M., Craven R.R., Taft-Benz S., Frelinger J.A., Kawula T.H. Infected-host-cell repertoire and cellular response in the lung following inhalation of *Francisella tularensis* Schu S4, LVS, or U112. *Infect. Immun.* 2008; 76:5843–52. DOI: 10.1128/IAI.01176-08.
12. Thomas R.M., Titball R.W., Oyston P.C., Griffin K., Waters E., Hitchen P.G., Michell S.L., Grice I.D., Wilson J.C., Prior J.L. The immunologically distinct O antigens from *Francisella tularensis* subspecies tularensis and *Francisella novicida* are both virulence determinants and protective antigens. *Infect. Immun.* 2007; 75:371–8. DOI: 10.1128/IAI.01241-06.

References

1. Byvalov A.A., Kutyrev V.V. [The experience of application of *Yersinia pestis* antigens for plague chemical vaccine development]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2010; 4:47–50.
2. Olsuf'ev N.G., Emel'yanova O.S., Uglovoy G.P., Saltykov R.A., Sirotyuk L.V., Sil'chenko V.S., Kaptsyn M.S., Levacheva Z.A., Kochurkova S.A., Bobykova T.V., Baranchikov V.D., Vedeneva E.V., Egorova L.S., Ivanov V.S., Baranova N.K., Denisova V.D., Shel'mover R.S., Khomutova N.V., Kutseryb G.G., Panyshva M.D., Pelekhova K.I., Krasitskaya Z.I., Nazarova M.G., Krasnikova E.I., Shtuchnaya A.A., Vladimirova A.I., Korzheva V.S. [Comparative tests of the vaccine tularemia strain 15 NIEG in humans]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 1971; 5:55–7.
3. Onishchenko G.G., Kozhukhov V.V., Vasil'ev N.T., Bondarev V.P., Borisovich I.V., Darmov I.V., Gorin O.V., Vorob'ev A.A., Pyatkov V.A., Shevtsov A.N., Seroglazov V.V., Kryuchkov A.V., Lub M.Yu. [Anthrax: Topical Issues of Development and Introduction of Medical Protectors: Guidelines for Medical Officers]. М.: Meditsina; 2010.
4. [Essential requirements to vaccine strains of anthrax agent for immunization of humans]. MR 3.3.1.1112-02. М.: RF Ministry of Health; 2002. P. 47.
5. [Essential requirements to vaccine strains of tularemia microbe]. MR 3.3.1.2161-07. М.: RF Ministry of Health; 2007. P. 51.
6. [Essential requirements to vaccine strains of plague microbe]. MR 3.3.1.1113-02. М.: RF Ministry of Health; 2002. P. 65.
7. Sayapina L.V., Solov'ev E.A., Goryaev A.A., Bondarev V.P. [Studies of immunobiological properties in *Francisella tularensis* vaccine strain 15 NIEG under extended storage conditions]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2015; 2:87–91.
8. Solov'ev E.A., Sayapina L.V., Osina N.A., Davydov D.S., Bondarev V.P. [Characteristics of phenotypic and genetic properties of *Francisella tularensis* 15 NIEG vaccine strain with an extended storage period]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2015; 4:91–5.
9. Supotnitsky M.V., Borisovich I.V., Klimov V.I., Shevtsov A.N., Lub M.Yu., Tumanov A.S. [The role of the Russian and Soviet researchers in the development of anthrax vaccines]. *Biopreparaty.* 2015; 2(54):46–52.
10. Mann B.J., Ark N.M. Rationally designed tularemia vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8(7):877–85. DOI: 10.1586/erv.09.51.
11. Hall J.D., Woolard M.D., Gunn B.M., Craven R.R., Taft-Benz S., Frelinger J.A., Kawula T.H. Infected-host-cell repertoire and cellular response in the lung following inhalation of *Francisella tularensis* Schu S4, LVS, or U112. *Infect. Immun.* 2008; 76:5843–52. DOI: 10.1128/IAI.01176-08.
12. Thomas R.M., Titball R.W., Oyston P.C., Griffin K., Waters E., Hitchen P.G., Michell S.L., Grice I.D., Wilson J.C., Prior J.L. The immunologically distinct O antigens from *Francisella tularensis* subspecies tularensis and *Francisella novicida* are both virulence determinants and protective antigens. *Infect. Immun.* 2007; 75:371–8. DOI: 10.1128/IAI.01241-06.

Authors:

Sayapina L.V., Bondarev V.P., Olefir Yu.V. Scientific Center on Expertise of Medical Application Products, 8, Petrovsky Bulvar, Moscow, 127051, Russian Federation. E-mail: Sayapina@expmed.ru.

Об авторах:

Саяпина Л.В., Бондарев В.П., Олсуфьев Ю.В. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8. E-mail: Sayapina@expmed.ru.

Поступила 08.04.16.