

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-115-121

УДК 616.98:579.841.95

О.Л. Старцева, Ю.В. Богданова, Т.М. Гридина, С.А. Курчева, А.Г. Кошкидько, А.С. Степанищева

МЕНЕДЖМЕНТ РИСКА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO* НАБОРА РЕАГЕНТОВ «ДИАГНОСТИКУМ ЭРИТРОЦИТАРНЫЙ АНТИГЕННЫЙ ТУЛЯРЕМИЙНЫЙ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ»

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация

Цель работы – применение менеджмента риска при производстве и использовании медицинских изделий для диагностики *in vitro* на примере экспериментальных серий набора реагентов «Диагностикум эритроцитарный антигенный туляремиийный лиофилизированный». **Материалы и методы.** В работе использовали экспериментальные серии набора реагентов «Диагностикум эритроцитарный антигенный туляремиийный лиофилизированный». Для проведения идентификации, оценки и анализа рисков относительно рассматриваемого медицинского изделия предложен и адаптирован в производственных условиях метод анализа видов и последствий потенциальных отказов (FMEA). Идентификацию рисков, связанных с производством и контролем медицинских изделий для диагностики *in vitro*, проводили с использованием технологического регламента, стандартных операционных процедур и производственных записей. **Результаты и обсуждение.** Основным результатом стала разработка системы корректирующих действий, направленной на снижение рисков и обеспечение регулярного мониторинга. Предложенные схемы проведения процесса менеджмента риска могут быть использованы как типовые при проектировании и разработке медицинских изделий для диагностики *in vitro* с учетом специфики каждого отдельного производства. Отчетные документы, разработанные в рамках системы, применимы при инспекционной проверке надлежащей производственной практики и в части комплектации регистрационного досье диагностического препарата с последующей регистрацией в системе здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: менеджмент риска, идентификация рисков, оценка рисков, корректирующие действия, медицинские изделия для диагностики *in vitro*.

Корреспондирующий автор: Старцева Ольга Леонидовна, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Для цитирования: Старцева О.Л., Богданова Ю.В., Гридина Т.М., Курчева С.А., Кошкидько А.Г., Степанищева А.С. Менеджмент риска при производстве и использовании медицинского изделия для диагностики *in vitro* набора реагентов «Диагностикум эритроцитарный антигенный туляремиийный лиофилизированный». *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 2:115–121. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-115-121

Поступила 17.06.2020. Отправлена на доработку 28.09.2020. Принята к публ. 30.11.2021.

O.L. Startseva, Yu.V. Bogdanova, T.M. Gridina, S.A. Kurcheva, A.G. Koshkid'ko, A.S. Stepanishcheva

Risk Management in the Manufacturing and Use of the Medical Product for *in vitro* Diagnostics: Reagent Kit “Lyophilized Erythrocyte Antigenic Tularemia Diagnosticum”

Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to implement the risk management strategies in the manufacturing and use of medical products for *in vitro* diagnostics by the example of the experimental series of the reagent kit “Lyophilized erythrocyte antigenic tularemia diagnosticum”. **Materials and methods.** We tested experimental series of the reagent panel “Lyophilized erythrocyte antigenic tularemia diagnosticum”. To carry out the identification, assessment and analysis of risks regarding the considered medical product, failure mode and effects analysis (FMEA) was proposed and adapted under production conditions. Identification of risks associated with manufacturing and control of medical products for *in vitro* diagnostics was carried out using technological regulations, standard operational procedures and manufacturing notes. **Results and discussion.** The main outcome of the study is the development of a corrective actions system aimed at reducing the risks and ensuring consistent monitoring. The proposed schemes for carrying out the risk management process can be used as standard ones in the design and development of medical products for *in vitro* diagnostics, taking into account the specifics of each individual manufacturing. The reporting documents developed within the framework of the system are applicable during the inspection of good manufacturing practice and in terms of completing the registration profile of a diagnostic product with subsequent registration in the healthcare system of the Russian Federation.

Key words: risk management, risk identification, risk assessment, corrective actions, medical products for *in vitro* diagnostics.

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

Corresponding author: Olga L. Startseva, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Citation: Startseva O.L., Bogdanova Yu.V., Gridina T.M., Kurcheva S.A., Koshkid'ko A.G., Stepanishcheva A.S. Risk Management in the Manufacturing and Use of the Medical Product for *in vitro* Diagnostics: Reagent Kit “Lyophilized Erythrocyte Antigenic Tularemia Diagnosticum”. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 2:115–121. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-115-121

Received 17.06.2020. Revised 28.09.2020. Accepted 30.11.2021.

Startseva O.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-5296>
Bogdanova Yu.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6607-1544>
Gridina T.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-7179>

Kurcheva S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3564-0791>
Koshkid'ko A.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6617-9504>
Stepanishcheva A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4135-5196>

Контроль над инфекционными заболеваниями в Российской Федерации и разработка эффективных мер профилактики на сегодняшний день остаются одними из основных задач практического здравоохранения. Заболевание туляреимией имеет международное значение, показатели заболеваемости на территории РФ, сопредельных государств и в мире в целом остаются стабильно высокими. Планирование и проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения случаев заболевания туляреимией среди людей, сохраняют свою актуальность [1, 2].

Лабораторная диагностика туляреимии в комплексе санитарно-профилактических мероприятий включает в себя серологические исследования, эффективность которых во многом определяется качеством и диагностическими возможностями применяемых медицинских изделий для *in vitro* диагностики (МИ ИВД). Вопросы разработки и совершенствования технологий изготовления МИ ИВД, позволяющих в короткие сроки определить причину эпидемических осложнений и провести противоэпидемические мероприятия, также стоят на первом месте в области общественного здравоохранения [3–5].

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора специализируется на производстве медицинских изделий для диагностики *in vitro*, предназначенных для выявления заболеваний, вызванных особо опасными инфекциями. В рамках плановой научной деятельности на постоянной основе проводится разработка новых иммунобиологических препаратов, совершенствуются существующие технологии с учетом их безопасности, эффективности и качества [6].

Биотехнология получения МИ для диагностики особо опасных инфекций и индикации их возбудителей *in vitro* сопряжена с использованием биологического сырья, что представляет существенный риск при их производстве и применении в лабораторной практике. Выявление и устранение ошибок на ранних этапах проектирования производства с помощью менеджмента риска является неотъемлемой частью процессов обеспечения качества, гарантирующей безопасность конечного продукта.

Применение менеджмента риска регламентировано стандартом ISO 14971:2011, который устанавливает процедуру определения опасностей, связанных с применением МИ (включая изделия для диагностики *in vitro*) для пациентов и пользователей, а также процедуры управления рисками и мониторинга результативности данного управления [7, 8]. Процесс менеджмента риска должен осуществляться производителями на протяжении всего жизненного цикла МИ ИВД – от формулирования входных данных до постпроизводственного наблюдения за выпускаемыми медицинскими изделиями. На этапе формулирования входных данных проведение менеджмента риска позволяет выявить потенциальные опасности, связанные с применением медицинского изделия [9, 10].

Цель работы – применение менеджмента риска при производстве и использовании медицинских изделий для диагностики *in vitro* на примере экспериментальных серий набора реагентов «Диагностикум эритроцитарный антигенный туляреимийный лиофилизированный».

Набор предназначен для диагностики туляремии и индикации ее возбудителя методом непрямой геммагглютинации (РНГА). Область применения набора – клиническая лабораторная диагностика. Потенциальный риск применения – класс 2б.

Материалы и методы

Менеджмент риска проводили в рамках научных исследований по разработке биотехнологии получения МИ ИВД набора реагентов «Диагностикум эритроцитарный антигенный туляреимийный лиофилизированный» (далее по тексту – набор) в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 14971-2011 с использованием стандартизованного метода анализа видов и последствий потенциальных отказов (FMEA) [11, 12].

Результаты и обсуждение

Менеджмент риска применяли на всех стадиях жизненного цикла продукции, включающих производство, контроль, хранение и транспортировку, использование и утилизацию. Процесс менеджмента риска, как правило, состоит из пяти последовательных подпроцессов, начинать которые целесообразно с идентификации возможных опасностей, связанных с производством и использованием медицинского изделия; проведения анализа рисков, качественной и/или количественной оценки рисков, возникающих в результате опасностей; управления рисками; оценки результативности управления; отчета и совокупности записей по менеджменту риска [13, 14]. Для проведения процесса менеджмента была организована экспертная группа, включающая руководителя отдела качества и специалистов, обладающих специальными техническими знаниями, касающимися конкретного МИ ИВД (особенностей производства, технологических процессов и контроля качества).

Выявление потенциальных опасностей осуществляли на основе анализа работы с подобными видами медицинских изделий, учитывая собственный опыт изготовителя, нашедший отражение в технической и эксплуатационной документации. Это позволило выявить и идентифицировать риски, включая те из них, которые уже находятся под управлением.

Идентификацию рисков, связанных с производством и контролем МИ ИВД набора, проводили с использованием разработанных и утвержденных в установленном порядке промышленного регламента (ПР) и стандартных операционных процедур (СОП), а также производственных записей.

Анализировали общую блок-схему технологического процесса и раздел технологического контроля.

В разделе контроля ПР приведен перечень важнейших контрольных точек производства, влияющих на качество конечного продукта и обеспечивающих соблюдение установленного технологического режима. В понятие контрольной точки включены наименование стадии или операции производства и объекта контроля. Каждая контрольная точка указана с приведением наименования контролируемого показателя и применяемой единицы измерения, норматива контролируемого показателя с допустимыми отклонениями.

Биотехнология производства МИ ИВД набора состоит из пяти технологических процессов (ТП), каждый из которых включает ряд операций подготовительных и вспомогательных работ (ВР). Операции ВР в технологических процессах с ничтожно малой вероятностью возникновения опасностей в анализе не учитывались.

В результате анализа производства выделены девять критических контрольных точек по каждому отдельно учитываемому опасному фактору (табл. 1).

Очевидно, что рискованные ситуации присутствуют на всех этапах производственного процесса. Нарушения в выделенных контрольных критических точках оказывают существенное влияние на качество и безопасность готового продукта в целом. В результате определены возможные причины возникновения и последовательность событий по каждому опасному фактору производственного процесса и в совокупности записей документально отражены

в файле менеджмента риска. Для удобства проведения дальнейшего анализа данные риски объединены и идентифицированы как «Ошибки в технологическом процессе при производстве».

Рисковые ситуации, которые могут возникнуть при хранении и транспортировке, анализировали на основе протоколов и отчетов по изучению стабильности МИ ИВД набора при установлении срока годности и имитации условий транспортирования. Минимизация выявленных рисков может быть реализована внесением соответствующей информации в макет маркировки первичной и вторичной упаковок, что может способствовать и возникновению новых рисков.

Упаковка и маркировка являются важными элементами производства МИ ИВД. Значительное количество предъявляемых претензий и последующих отзывов продукции с рынка связаны с ошибками в процессе упаковки и несоответствием нанесенной на упаковку информации. Неоднозначность и неточность формулировок в маркировке и инструкции по применению могут привести к последствиям разной степени серьезности для потребителя. Анализ записей, подтверждающих выполнение контроля процесса упаковки и выявление опасных факторов на этом этапе, в свою очередь, минимизирует возникновение опасностей при использовании МИ ИВД в специализированной лаборатории.

Производство и контроль МИ ИВД связаны с использованием патогенных биологических агентов II группы, представляющих угрозу для здоровья обслуживающего персонала, а также с необходимостью обеспечения биологической безопасности при рабо-

Таблица 1 / Table 1

Контрольные критические точки на стадии производства
Critical control points at manufacturing stages

Стадия технологического процесса Process stage	Контрольная критическая точка Critical control point	Опасный фактор Hazard
ТП-1 – Получение антигена туляремийного микроба TP-1 – Obtaining of tularemia microbe antigen	K ₁	Наличие живых бактерий <i>Francisella tularensis</i> The presence of live bacteria of <i>Francisella tularensis</i>
ВР-1.1 – Выращивание биомассы AW-1.1 – Biomass cultivation	K ₂	
ВР-1.2 – Стерилизация биомассы AW-1.2 – Sterilization of biomass	K ₃	
ТП-2 – Получение диагностикума эритроцитарного TP-2 – Obtaining of erythrocytic diagnosticum	K ₄	Отсутствие специфической активности и специфичности. Отсутствие гомогенности Lack of specific activity and specificity. Lack of homogeneity
ВР-2.1 – Получение формализированных эритроцитов AW-2.1 – Obtaining of formaldehyde treated red blood cells	K ₅	Спонтанное склеивание эритроцитов. Spontaneous gluing of red blood cells
ТП-3 – Лиофилизация TP-3 – Lyophilization	K ₆	Параметры лиофилизации. Возможность контаминации. Разгерметизация первичной упаковки Lyophilization parameters. The possibility of contamination. Primary package depressurization
ВР-3.1 – Розлив диагностикума в ампулы, герметизация (опай) AW-3.1 – Bottling of diagnosticum in ampoules, sealing (soldering)	K ₇	
ТП-4 – Маркировка и упаковка TP-4 – Marking and packaging	K ₈	Текст маркировки. Целостность упаковки. Нарушение комплектности Labeling text. Packaging integrity. Violation of completeness
ТП-5 – Хранение, транспортировка TP-5 – Storage, transportation	K ₉	Температурный режим Temperature mode

те в лаборатории. В связи с этим в первую очередь выделены опасные факторы, которые могут привести к возникновению опасных ситуаций и причинению вреда. Опасные факторы дифференцированы на биологические, химические и физические.

В результате мониторингования данных выявлено шесть категорий вероятных опасностей возникновения риска (R₁–R₆), рассмотрены возможные причины их возникновения и последствия воздействия опасного фактора:

- ошибки в технологическом процессе при производстве набора (R₁);
- ошибки при маркировке компонентов (R₂);
- нарушение правил хранения и транспортировки (R₃);
- ошибки в рабочем ходе при использовании МИ ИВД (R₄);
- угроза для здоровья обслуживающего персонала при работе с МИ ИВД в диагностической лаборатории (R₅);
- опасность отходов, риск, связанный с обработкой отходов (R₆).

Для визуализации выделенных рисков использовали матрицу последствий и вероятностей (рисунок). Разработанная матрица дает представление, какой риск требует дальнейшего или более подробного анализа, какой риск необходимо обрабатывать в первую очередь, а какой следует рассматривать на более высоком уровне менеджмента. Входными данными

к процессу являются шкалы опасности и вероятности, установленные в соответствии с выделенными рисками. Вероятность возникновения каждого опасного фактора и уровень его опасности оценивали по пятибалльной шкале, с последующим выставлением экспертных оценок определения приемлемости или неприемлемости рисков.

Оценку опасности (S) располагали в порядке возрастания риска: очень небольшая (1), малая (2), серьезная (3), критическая (4), катастрофическая (5). Уровни вероятности (P) в матрице установлены в порядке убывания: частая (5), вероятная (4), случайная (3), незначительная (2), невероятная (1).

Количественную оценку рисков проводили на основе вычисления коэффициента риска по формуле [15]:

$$Kr = S \cdot P,$$

где Kr – коэффициент риска; S – уровень опасности возникновения риска; P – уровень вероятности возникновения риска.

В зависимости от величины Kr определяли категорию риска:

- $Kr \leq 4$ – риск приемлемый, корректирующих мероприятий не требуется;
- $5 \leq Kr \leq 9$ – риск допустимый, решение о проведении корректирующих мероприятий принимается в каждом конкретном случае;

			Качественный уровень опасности (S) Qualitative hazard level (S)				
			очень небольшая very small	малая small	серьезная serious	критическая critical	катастрофическая catastrophic
			1	2	3	4	5
Уровень (P) вероятности Probability level (P)	частая frequent	5					
	вероятная probable	4		R ₂			
	случайная random	3		R ₆	R ₁ , R ₃	R ₄ , R ₅	
	незначительная insignificant	2					
	невероятная improbable	1					

Примечание: категория рисков:

Note: risk category:

$Kr \leq 4$	Риск приемлемый. Риск можно принять без мер по исправлению, корректирующих мероприятий не требуется. The risk is acceptable. The risk can be taken without steps to remedy it; corrective measures are not required.
$5 \leq Kr \leq 9$	Риск допустимый и контролируемый. В производственные процессы необходимо ввести корректирующие меры для снижения риска. The risk is acceptable and manageable. Corrective measures must be introduced into production processes to reduce the risk.
$Kr \geq 10$	Риск значимый. Выполнение работ запрещено, следует провести мероприятия по снижению риска до допустимого уровня. The risk is significant. Performance of activities is prohibited; measures should be taken to reduce the risk to an acceptable level.

Матрица последствий и вероятностей
Consequences and probability matrix

- $Kr \geq 10$ – риск значимый, корректирующие мероприятия необходимы.

К серьезному возникновению с уровнем случайной вероятности отнесены риски R_1, R_3 . Риски R_2, R_6 оценивались с малым уровнем опасности, возможным и случайным уровнем вероятности возникновения соответственно. Диапазон рисков показывает, что в производственные процессы необходимо ввести ряд корректирующих действий.

Риски, имеющие критический уровень опасности (R_4, R_5), вошли в категорию значимых рисков и требуют проведения срочных мероприятий для снижения их экспертной оценки до приемлемого минимума.

Далее были выработаны корректирующие действия по каждому риску. Риски допустимого уровня (R_1, R_2, R_3, R_6) после проведения корректирующих мероприятий переведены в категорию приемлемых путем осуществления межоперационных контролей. В табл. 2 приведены корректирующие действия для рисков R_4, R_5 , имеющих значимый уровень. Как видно из таблицы, внедрение рекомендованных дей-

ствий позволит сократить риск путем проведения контролей параметров при выходе конечного продукта из процесса производства и перевести его из категории значимого в категорию допустимого.

Для оценки эффективности разработанных корректирующих действий, отслеживания выявленных рисков и идентификации новых проводится мониторинг рисков. Мониторинг и контроль над рисками, так же как и другие процессы управления рисками, являются непрерывными и происходят на протяжении всего жизненного цикла МИ ИВД. На этапе мониторинга производится пересмотр решения по принятию риска, а также наблюдение за выполнением принятых мер по их уменьшению или устранению. С целью систематизации записей и других документов, созданных в процессе менеджмента риска, разработан файл менеджмента риска (ФМР). В рамках файла соблюдена прослеживаемость для каждой идентифицированной опасности в процессе жизненного цикла рассматриваемого МИ ИВД. Для набора ФМР содержит пять основных разделов:

- описание и идентификация набора;

Таблица 2 / Table 2

Идентификация, причины возникновения, последствия значимых рисков и мероприятия по их снижению

Identification, causes, consequences of significant risks and measures to reduce them

№ риска Risk No.	R_4	R_5
Опасность / Идентификация риска Hazard / Risk identification	Биологическая, химическая / Ошибки в рабочем ходе при использовании МИ ИВД Biological, chemical / Errors in the course of work when using MP for IVD	Биологическая / Угроза для здоровья обслуживающего персонала при работе с МИ ИВД в диагностической лаборатории Biological / Threat to the health of the servicing personnel when working with MP for IVD in the diagnostic laboratory
Возможная причина возникновения риска Possible cause of risk occurrence	Непрофессиональный подход при использовании набора. Неквалифицированный персонал Non-professional approach when using the panel. Low-skilled staff	Нарушение требований действующих санитарных правил и инструкции по применению набора Violation of the requirements of current sanitary regulations and instructions for use to the kit
Возможные последствия воздействия риска Possible consequences of exposure to risk	Использование непредусмотренных для данного изделия видов анализируемого биологического материала. Несоблюдение условий хранения компонентов в процессе использования набора Usage of biological materials to be analyzed not designed for this product. Non-compliance with storage conditions when using the product	Незащищенный контакт с биологическим материалом, нарушение методики пробоподготовки, в том числе использование непредусмотренной для работы с набором Unprotected contact with biological material, violation of sample preparation methods, including the use of technique unintended for working with the kit
Оценка рисков Risk assessment	$P3, S4, Kr12$	$P3, S4, Kr12$
Корректирующие действия Corrective actions	Использование набора только квалифицированным персоналом в соответствии с инструкцией по применению производителя. Внесение в инструкцию по применению перечня допустимых видов биологических проб. Внесение в инструкцию по применению информации о сроках годности приготовленных для работы растворов Usage of the kit by qualified personnel only, in accordance with the manufacturer's instructions for use. Inclusion in the instructions for use regarding a list of permitted types of biological samples. Inclusion in the instructions for use of information on the expiration dates of solutions prepared for work	Указание отдельным разделом в инструкции по применению мер безопасности при работе с биологическим материалом A separate section in the instruction manual on the implementation of safety measures when working with biological material
Оценка рисков Risk assessment	$P2, S4, Kr8$	$P2, S4, Kr8$

Примечание: P – оценка вероятности возникновения риска; S – оценка опасности возникновения риска; Kr – коэффициент риска.

Note: P – assessment of the probability of risk occurrence; S – hazard assessment of the risk; Kr – risk coefficient.

- предусмотренное назначение и определение характеристик, относящихся к безопасности;
- идентификация опасностей и иницирующие их события (прогнозируемые, возможные);
- мероприятия по снижению рисков, верификация проведения и эффективности мероприятий;
- оценивание совокупного остаточного риска;
- производственный и постпроизводственный мониторинг рисков.

Файл менеджмента риска является ключевым элементом при завершении разработки менеджмента риска и составляет неотъемлемую часть документального оформления процесса управления рисками.

Таким образом, проведены идентификация, оценка и анализ рисков, связанных с производством и применением МИ ИВД набора реагентов «Диагностикум эритроцитарный антигенный туляремиальный лиофилизированный», на протяжении всего жизненного цикла. Риски R_4 , R_5 , внесенные в категорию значимых ($Kr \geq 10$), после проведения корректирующих действий снижены до допустимого уровня. Управление данной категорией рисков основано на обеспечении постпроизводственного мониторинга и контроля проведения мероприятий. Принятые меры по управлению допустимыми рисками (R_1 , R_2 , R_3 , R_6) способствовали снижению их экспертной оценки до категории приемлемых ($Kr \leq 4$). Согласно критериям, установленным в матрице последствий и вероятностей, польза от предусмотренного применения набора реагентов «Диагностикум эритроцитарный антигенный туляремиальный лиофилизированный» превышает остаточный риск. Информация об остаточном риске учтена при разработке технической и эксплуатационной документации МИ ИВД, разработанной производителем.

Предложенные схемы проведения процесса менеджмента риска могут быть использованы как типовые при проектировании и разработке МИ ИВД с учетом специфики каждого отдельного производства. Отчетные документы, разработанные в рамках системы, применимы при инспекционной проверке надлежащей производственной практики и в части комплектации регистрационного досье диагностического препарата с последующей регистрацией в системе здравоохранения Российской Федерации.

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

Список литературы

1. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Холин А.В., Мазепа А.В., Куликалова Е.С., Транквилевский Д.В., Храмов М.В., Дятлов И.А. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Российской Федерации в 2019 г. и прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 1:21–32. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-21-32.
2. Burnett M.W. Tularemia. *J. Spec. Oper. Med.* 2016; 16(4):71–3.
3. Старцева О.Л., Курчева С.А. Прогнозирование сроков годности иммуноглобулинов диагностических флуоресцирующих туляремиальных сухих. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019; 2:56–60.

4. Ryan K.J., Ray C.J. Sherris Medical Microbiology: an Introduction to Infectious Diseases. 4th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2004. 992 p.
5. Spletstoesser W.D., Tomaso H., Dahouk S.A.I., Neubauer H., Schuff-Werner P. Diagnostic procedures in tularemia with special focus on molecular and immunological techniques. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health*. 2005; 52(6):249–61. DOI: 10.1111/j.1439-0450.2005.00863.x.
6. Тюменцева И.С., Афанасьев Е.Н., Курчева С.А., Гаркуша Ю.Ю., Семирчева А.А., Старцева О.Л., Жданова Е.В. Оптимизация системы контроля биотехнологии производства медицинских иммунобиологических препаратов, выпускаемых ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/article/view?id=16655> (дата обращения 17.06.2020).
7. Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Гейне М.Д. Применение менеджмента рисков на основе стандарта ИСО 14971: методические подходы. *Вестник Росздравнадзора*. 2013; 3:45–59.
8. Гирш Т.А. Анализ рисков при производстве лекарственных средств. *Методы оценки соответствия*. 2013; 5:22–4.
9. Бурова Е.Д., Ходько С.В., Гушина С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2017; 7(1):25–32.
10. Горюнова Л. Менеджмент риска. *Ремедиум*. 2011; 7:16–23.
11. Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Черничук О.В., Эмануэль В.Л., Эмануэль Ю.В., Светалкина Е.Д. Менеджмент рисков как основа системы менеджмента качества медицинской лаборатории. *Ремедиум Приволжье*. 2016; 4:27–31.
12. Приймак Е.В., Николаева Н.Г. Применение метода FMEA при анализе экологических рисков фармацевтического предприятия. *Методы менеджмента качества*. 2011; 11:22–30.
13. Береговых В.В., Спицкий О.Р. Применение подхода, основанного на рисках, для определения критических факторов при переносе технологии в производстве лекарственных средств. *Вестник РАМН*. 2014; 9–10:117–22.
14. Дилай Н.В., Калынюк Т.Г. Управление рисками для качества по содержанию бактериальных эндотоксинов при производстве лекарственных средств для парентерального применения. *Вестник фармации*. 2015; 3:11–6.
15. Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Загорий В.А. Методологические подходы к управлению рисками для качества в аптечных учреждениях. *Рецепт*. 2018; 6:872–82.

References

1. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kholin A.V., Mazepa A.V., Kulikalova E.S., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. [Epidemiological and epizootiological situation on tularemia in Russia and neighboring countries in 2019, the forecast for 2020]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (1):21–32. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-21-32.
2. Burnett M.W. Tularemia. *J. Spec. Oper. Med.* 2016; 16(4):71–3.
3. Startseva O.L., Kurcheva S.A. [Prediction of shelf life of diagnostic dry fluorescent tularemia immunoglobulins]. *Zdorovie Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]* 2019; (2):56–60.
4. Ryan K.J., Ray C.J. Sherris Medical Microbiology: an Introduction to Infectious Diseases. 4th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2004. 992 p.
5. Spletstoesser W.D., Tomaso H., Dahouk S.A.I., Neubauer H., Schuff-Werner P. Diagnostic procedures in tularemia with special focus on molecular and immunological techniques. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health*. 2005; 52(6):249–61. DOI: 10.1111/j.1439-0450.2005.00863.x.
6. Tyumentseva I.S., Afanas'ev E.N., Kurcheva S.A., Garkusha Yu.Yu., Semircheva A.A., Startseva O.L., Zhdanova E.V. [Optimization of the biotechnology control system for the production of medical immunobiological preparations manufactured by the Federal Healthcare Institution "Stavropol Anti-Plague Institute" of Rosпотребнадзор]. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2014; 6. (Cited 17 June 2020). [Internet]. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=16655>.
7. Emanuel A.V., Ivanov G.A., Geyne M.D. [Application of risk management system based on ISO 14971: methodological approaches]. *Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of the Federal Service for Healthcare Surveillance (Roszdravnadzor)]*. 2013; (3):45–59.
8. Hirsh T.A. [Risk analysis in the manufacture of medicines]. *Metody Otsenki Sootvetstviya [Conformity Assessment Methods]*. 2013; (5):22–4.

9. Burova E.D., Khod'ko S.V., Gushchina S.V., Makarova M.N., Makarov V.G. [Risk management for quality assurance of preclinical research]. *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya. Regulyatornye Issledovaniya i Ekspertiza Lekarstvennykh Sredstv [Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation]*. 2017; 7(1):25–32.
10. Goryunova L. [Risk management]. *Remedium [Remedium]*. 2011; (7):16–23.
11. Emanuel A.V., Ivanov G.A., Chernichuk O.V., Emanuel V.L., Emanuel Yu.V., Svetalkina E.D. [Risk management as the basis of a medical laboratory quality management system]. *Remedium Privolzh'e [Volga River Region Remedium]*. 2016; (4):27–31.
12. Priymak E.V., Nikolaeva N.G. [Application of the FMEA method in the analysis of environmental risks of a pharmaceutical company]. *Metody Menedzhmenta Kachestva [Quality Management Methods]*. 2011; (11):22–30.
13. Beregovykh V.V., Spitsky O.R. [Using a risk-oriented approach to identify critical factors in technology transfer in the manufacture of medicines]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. [Bulletin of RAMS]*. 2014; (9–10):117–22.
14. Dilai N.V., Kalynyuk T.G. [Quality risk management by the content of bacterial endotoxins in the manufacture of drugs for parenteral use]. *Vestnik Farmatsii [Bulletin of Pharmacy]*. 2015; (3):11–6.
15. Trokhimchuk V.V., Ubogov S.G., Zagory V.A. [Methodological approaches to quality risk management in pharmaceutical institutions]. *Retsept [Recipe]*. 2018; (6):872–82.

Authors:

Startseva O.L., Bogdanova Yu.V., Gridina T.M., Kurcheva S.A., Koshkid'ko A.G., Stepanishcheva A.S. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Об авторах:

Старцева О.Л., Богданова Ю.В., Гридина Т.М., Курчева С.А., Кошкидько А.Г., Степанисцева А.С. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.