

Аттестация новой серии отраслевого стандартного образца содержания полисахарида в вакцине Шигеллвак

В. А. Волков*, М. В. Абрамцева, Т. И. Немировская, В. П. Ковтун, О. В. Фадейкина, 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 статье представлены материалы по аттестации отраслевого стандартного образца (ОСО) вакцины дизентерийной против шигелл Зонне полисахаридной, торговое наименование «Шигеллвак», предназначенного для оценки стабильности проведения испытаний данного лекарственного препарата по показателю «Специфическая активность», определяемому в реакции торможения пассивной гемагглютинации. Разработана программа аттестации ОСО. Образцы вакцины — кандидата в ОСО были испытаны по показателям: «Описание», «Подлинность», «Извлекаемый объем». Результаты испытаний подтвердили их соответствие требованиям действующей фармакопейной статьи предприятия на вакцину Шигеллвак. Определена аттестуемая характеристика: разведение полисахарида, при котором наблюдается торможение реакции пассивной гемагглютинации в гомологичной системе, должно находиться в диапазоне от 1:128 до 1:512. Утвержден пакет нормативных документов на научно-техническую продукцию ОСО 42-28-386-2017: паспорт, инструкция по применению, макеты этикеток первичной и вторичной упаковок.

Ключевые слова: отраслевой стандартный образец (ОСО); Шигеллвак; вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная; показатели качества; специфическая активность; *Shigella*; шигеллез; реакция торможения пассивной гемагглютинации

Для цитирования: Волков ВА, Абрамцева МВ, Немировская ТИ, Ковтун ВП, Фадейкина ОВ, Волкова РА. Аттестация новой серии отраслевого стандартного образца содержания полисахарида в вакцине Шигеллвак. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(4):257–261. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-257-261>

Контактное лицо: Волков Виктор Аркадьевич; Volkov@expmed.ru

Certification of a New Batch of the Industry Reference Standard of Polysaccharide Content in Schigellvac Vaccine

V. A. Volkov*, M. V. Abramtseva, T. I. Nemirovskaya, V. P. Kovtun, O. V. Fadeykina, R. A. Volkova

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

The article summarises materials on the certification of the industry reference standard of *Schigella sonnei* polysaccharide dysentery vaccine (commercial name — Schigellvac). The industry reference standard is used to assess the consistency of the vaccine «Specific activity» testing by passive hemagglutination inhibition assay. A certification programme for the industry reference standard was developed. Samples of the candidate vaccine were tested in terms of the following quality characteristics: «Appearance», «Identification», «Extractable Volume». The test results confirmed that the samples comply with the current requirements of the manufacturer's product specification file for Schigellvac vaccine. It was determined that the certification parameter — the polysaccharide dilution ratio which results in inhibition of passive hemagglutination in a homologous system — has to fall in the range from 1:128 to 1:512. The following set of standard documents accompanying a scientific/technological product was approved for the industry reference standard No. 42-28-386-2017: passport, patient information leaflet, mockup labels for primary and secondary packaging.

Key words: industry reference standard; Schigellvac; *Schigella sonnei* polysaccharide dysentery vaccine; quality characteristics; specific activity; *Shigella*; shigellosis; passive hemagglutination inhibition assay

For citation: Volkov VA, Abramtseva MV, Nemirovskaya TI, Kovtun VP, Fadeykina OV, Volkova RA. Certification of a new batch of the industry reference standard of polysaccharide content in Schigellvac vaccine. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(4):257–261. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-257-261>

Corresponding author: Viktor A. Volkov; Volkov@expmed.ru

Шигеллезы — инфекционные заболевания, вызываемые бактериями рода *Shigella*, относятся к числу острых кишечных инфекций. Эпидемиологическая значимость этих инфекций возрастает по всему миру.

Ежегодно в мире регистрируется около 200 млн случаев заболеваний шигеллезами, из которых у 1,1 млн больных заболевание заканчивается летальным исходом. В то же время, согласно приведенным данным, полученным с применением методов математического моделирования, отношение количества случаев заболевания дизентерией, зафиксированных в различных медицинских учреждениях, к количеству незарегистрированных случаев составляет 1:4¹.

Для многих стран мира наибольшую эпидемическую значимость из всего разнообразия возбудителей шигеллеза имеют *Shigella flexneri* и *S. sonnei*.

В последние годы заболеваемость шигеллезом в Российской Федерации остается на достаточно низком уровне. В 2016 г. показатель заболеваемости шигеллезом составил 6,6 на 100 тыс. населения. Сохраняется равный вклад в этиологической структуре заболеваемости *S. sonnei* и *S. flexneri*. По стране процент случаев бактериологически подтвержденной дизентерии в 2016 г. составил 91 %. Тем не менее в таких субъектах Российской Федерации, как Астраханская, Нижегородская, Сахалинская области, Ямало-Ненецкий АО, сохраняется значительное число диагнозов дизентерии, не подтвержденных лабораторными методами.

Наблюдается большое число случаев выявления отдельных клональных типов *S. sonnei*, выделенных от пострадавших в очагах групповой заболеваемости, при этом доказанным является преобладание водного фактора передачи патогенов. Эти данные подтверждают высокий эпидемический потенциал данного возбудителя².

До недавнего времени основным комплексом мер санитарно-гигиенической профилактики шигеллезом являлись мероприятия, обеспечивающие прерывание путей передачи инфекции. Население территорий, ставшее жертвой различного рода стихийных бедствий (наводнения, оползни и другие чрезвычайные ситуации), не может в полной мере быть защищено данными мероприятиями. Разработка и внедрение в практику здравоохранения вакцины против шигелл Зонне позволили существенно уменьшить число пострадавших от инфекции.

Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная, торговое название «Шигеллвак», была разработана в Российской Федерации и зарегистрирована в 2002 г. Антигенной базой вакцины является высокоочищенный полисахарид. Вакцина обеспечивает образование специфических антител, которые в течение 2–3 недель создают невосприимчивость к инфекции, сохраняющуюся в течение одного года [1].

Вакцина Шигеллвак предназначена для профилактики дизентерии Зонне у взрослых и детей в возрасте от 3 лет. В соответствии с Инструкцией по медицинскому применению, в плановом порядке она рекомендуется для работников инфекционных стационаров, бактериологических лабораторий, предприятий по производству пищевых продуктов, а также для лиц, занятых в сфере общественного питания и коммунального хозяйства. Прививки против шигеллезом включены в Националь-

ный календарь профилактических прививок Российской Федерации по эпидемическим показаниям. Вакцинацию проводят как в период эпидемий, так и при осложнении эпидемической ситуации, например, в случаях крупных аварий на водопроводных и канализационных сетях, стихийных бедствий^{3,4}.

Одним из основных показателей качества вакцин является «Специфическая активность». Согласно утвержденной нормативной документации этот показатель в вакцине Шигеллвак определяется в реакции торможения пассивной гемагглютинации (РТПГА). Специфическая активность препарата подтверждена, если минимальная концентрация вакцины, тормозящая реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА) с сыровороткой диагностической к шигеллам Зонне, не более 6,25 мкг/мл, при отсутствии эффекта торможения РПГА с сыровороткой диагностической к шигеллам Флекснера 1–5 в концентрации менее 25 мкг/мл. Для оценки стабильности проведения испытаний лекарственного препарата Шигеллвак по показателю «Специфическая активность» используют отраслевой стандартный образец (ОСО) содержания полисахарида.

Изготовление и аттестация новой серии ОСО потребовались в связи с окончанием срока годности предыдущей серии отраслевого стандартного образца. В качестве кандидата в ОСО были представлены образцы производственной серии вакцины, приготовленной из полисахарида, извлеченного из культуры *S. sonnei* штамм № 5063 и очищенного ферментативными и физико-химическими методами на предприятии ООО «Гритвак» (Россия).

Цель работы — аттестация новой серии ОСО содержания полисахарида для оценки стабильности проведения испытаний лекарственного препарата Шигеллвак по показателю «Специфическая активность».

В ходе проведенной работы решались следующие задачи:

- оценка качества кандидата в ОСО на основе экспериментальных исследований и паспортных данных;
- проведение испытаний кандидата в ОСО по показателю «Специфическая активность» для установления значения аттестуемой характеристики кандидата в ОСО;
- разработка нормативной документации на научно-техническую продукцию.

Для выполнения поставленных задач, учитывая особенности аттестации стандартных образцов для контроля качества биологических лекарственных средств [2, 3], была разработана Программа аттестации, в которой определены схема и объем проводимых исследований с учетом специфики аттестуемого стандартного образца и отсутствия соответствующего международного стандартного образца [4].

Материалы и методы

Материалы

- кандидат в ОСО: образцы серии вакцины Шигеллвак, соответствующие требованиям нормативной документации (НД) на вакцину, произведенной на предприятии ООО «Гритвак» из очищенного полисахарида, полученного из штамма *Shigella sonnei* № 5063;
- диагностикум эритроцитарный шигеллезный Зонне антигенный жидкий (ООО «Био-Диагностика», Россия);

¹ Шигеллез у взрослых. Клинические рекомендации. 2016 г. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/shigellez-u-vzroslykh_14262/

² Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». <http://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Шигеллвак» (вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная), раствор для внутримышечного введения.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями) (Приложение № 1. Национальный календарь профилактических прививок; Приложение № 2. Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям).

- сыворотка диагностическая шигеллезная Зонне неадсорбированная сухая (ООО «Био-Диагностика», Россия);
- диагностикум эритроцитарный шигеллезный Флекснера 1–5 антигенный жидкий (ООО «Био-Диагностика», Россия);
- сыворотка диагностическая шигеллезная Флекснера неадсорбированная сухая (ООО «Био-Диагностика», Россия);
- 1 % взвесь формализированных несенсибилизированных эритроцитов барана (ООО «Био-Диагностика», Россия);
- 0,9 % раствор натрия хлорида (ООО «Био-Диагностика», Россия).

Методы

Специфическую активность определяли методом РТПГА в соответствии с НД Р N002660/01-210508 «Шигеллвак» (вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная), раствор для внутримышечного введения.

Показатель «Подлинность» оценивали в реакции преципитации в геле по Оухтерлони, испытания проводили в соответствии с ГФ XIII ФС.3.3.1.0013.15⁵ и НД Р N002660/01-210508 «Шигеллвак» (вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная), раствор для внутримышечного введения.

Показатель «Номинальный объем» определяли в соответствии с ГФ XI⁶, НД Р N002660/01-210508 «Шигеллвак» (вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная), раствор для внутримышечного введения.

Результаты и обсуждение

Проведена лабораторная экспертиза качества образцов производственной серии вакцины Шигеллвак, представленной в качестве кандидата в ОСО содержания полисахарида, по показателям «Описание», «Подлинность», «Специфическая активность», а также «Номинальный объем».

Результаты испытаний по вышеперечисленным показателям и результаты контроля на производстве (паспортные данные) показали, что образцы кандидата в ОСО соответствуют требованиям нормативной документации на вакцину.

Для аттестации стандартного образца в соответствии с программой аттестации новой серии ОСО в отсутствие международного стандартного образца оценивали специфическую активность в образце кандидата в ОСО методом РТПГА двумя операторами, количество повторов составило по 10 для каждого оператора.

Реакция проводилась в два этапа:

- определение рабочего разведения шигеллезных диагностических сывороток в РПГА;
- проведение РТПГА.

Определение рабочего разведения сывороток проводили в соответствии с требованиями утвержденной нормативной документации. Для постановки реакции готовили двукратные разведения сывороток в 0,9 % растворе натрия хлорида в объеме 100 мкл, начиная с разведения сывороток 1:100 (с учетом десятикратного разведения во флаконе) до удвоенного титра, указанного на этикетке флакона данной сыворотки. В каждую из лунок полистиролового круглодонного планшета с разведениями сывороток прибавляли по 25 мкл соответствующего диагностикума. Планшеты выдерживали 1,5–2,0 ч при комнатной температуре.

Обязательные контроли:

- проверка отсутствия спонтанной агглютинации диагностикума, для чего в 2 лунки планшета, содержащие по 50 мкл 0,9 % раствора натрия хлорида, добавляли по 25 мкл диагностикума;

- проверка на отсутствие в испытуемой сыворотке агглютининов к эритроцитам барана, для чего в 2 лунки планшета вносили по 50 мкл сыворотки в разведении 1:10 и добавляли по 25 мкл 1 % взвеси несенсибилизированных формализированных эритроцитов барана (контрольные эритроциты).

Учет результатов по определению рабочих разведений сывороток проводили по четырехкестной системе:

++++ — все эритроциты агглютинированы и равномерно покрывают дно лунки;

+++ — агглютинированы почти все эритроциты, на их фоне малозаметное кольцо из осевших неагглютинированных эритроцитов — «зонтик»;

++ — наряду с равномерным агглютинатом на дне лунки имеется осадок в виде незначительного по размеру «колечка» или «пуговки».

+ — осадок в центре лунки в виде «пуговки».

Титром антител испытуемой сыворотки считается последнее разведение сыворотки, которое дает ярко выраженную агглютинацию эритроцитов и может быть оценено не менее чем на +++.

Рабочим считается разведение на четыре разведения концентрированное, чем диагностируемый титр антител.

Установленное рабочее разведение сыворотки диагностической шигеллезной Зонне, используемой в работе, составило 1:800.

Установленное рабочее разведение сыворотки диагностической шигеллезной Флекснера, используемой в работе, составило 1:800.

Для постановки РТПГА в полистироловых планшетах готовили двукратные разведения кандидата в ОСО в 0,9 % растворе натрия хлорида в объеме 50 мкл, начиная со 100 до 0,049 мкг/мл. В каждую лунку полистиролового планшета добавляли рабочее разведение сывороток в объеме 25 мкл, затем в каждую лунку — по 25 мкл диагностикума. Планшеты встряхивали и оставляли при комнатной температуре на 2 ч.

В качестве положительного ответа учитывали ярко выраженный осадок неагглютинированных эритроцитов, который может быть оценен не менее чем на +++.

Данные, полученные во всех 20 испытаниях, показали высокую воспроизводимость результатов и соответствие требованиям, предъявляемым к вакцине Шигеллвак (табл. 1). В гетерологической системе торможение РПГА отсутствовало, что свидетельствует о специфичности реакции. В соответствии с принципами статистической обработки результатов испытаний стандартных образцов биологических лекарственных средств [4] среднее значение специфической активности приняли равным медиане результатов испытаний кандидата в ОСО в РТПГА, которое составило 1:256 и соответствовало концентрации полисахарида 0,391 мкг/мл. Поскольку стандартный образец предназначен для оценки стабильности результатов испытаний, аттестованным значением является интервал, в котором находится разведение вакцины (кандидата в ОСО), при котором наблюдалось торможение РПГА в гомологической системе. Разведение вакцины (кандидата в ОСО), при котором наблюдалось торможение РПГА в гомологической системе, находилось в диапазоне от 1:128 до 1:512, что согласуется с общепринятыми допустимыми колебаниями результатов серологических методик, составляющих ± 1 разведение от среднего значения. Полученный интервал соответствует диапазону концентрации полисахарида от 0,782 до 0,196 мкг/мл. Таким образом, значением аттестованной характеристики кандидата в ОСО является интервал от 1:128 до 1:512.

⁵ Фармакопейная статья 3.3.1.0013.15 «Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; М.: 2015.

⁶ Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. М.: Медицина; 1989.

Таблица 1. Результаты определения аттестуемой характеристики кандидата в ОСО содержания полисахарида методом РТПГА

Table 1. Passive hemagglutination inhibition test results for the candidate vaccine to be used as the industry reference standard of polysaccharide content

Номер планшета	Номер ампулы препарата	Разведение кандидата в ОСО	Концентрация полисахарида, мкг/мл
		Оператор 1	
1	1	1:256	0,391
	2	1:256	0,391
	3	1:256	0,391
	4	1:128	0,782
	5	1:256	0,391
	6	1:256	0,391
	7	1:256	0,391
	8	1:256	0,391
	9	1:256	0,391
	10	1:256	0,391
Оператор 2			
2	11	1:256	0,391
	12	1:256	0,391
	13	1:256	0,391
	14	1:256	0,391
	15	1:256	0,391
	16	1:256	0,391
	17	1:256	0,391
	18	1:512	0,196
	19	1:256	0,391
	20	1:256	0,391

Срок годности серии ОСО 42-28-386-2017 составляет 2 года с учетом требований НД на вакцину и опыта применения предыдущих серий ОСО с 2006 г. и обязательным мониторингом стабильности.

Полученные результаты позволили разработать и утвердить комплект нормативной документации, а именно: паспорт на научно-техническую продукцию (ОСО 42-28-386-2017), инструкцию по применению, макеты этикеток первичной и вторичной упаковок.

Выводы

1. Образцы кандидата в ОСО соответствуют требованиям НД Р N002660/01-210508 «Шигеллвак» (вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная), раствор для внутримышечного введения.

2. Проведена аттестация новой серии ОСО содержания полисахарида в вакцине Шигеллвак для оценки стабильности проведения испытаний лекарственного препарата Шигеллвак по показателю «Специфическая активность». По результатам исследований определено значение аттестованной характеристики: разведение полисахарида, при котором наблюдается тормозящий эффект РТПГА в гомологичной системе, находится в диапазоне от 1:128 до 1:512, что соответствует диапазону концентрации полисахарида от 0,782 до 0,196 мкг/мл при отсутствии тормозящего эффекта в гетерологичной системе при концентрации полисахарида 25 мкг/мл. Срок годности серии ОСО 42-28-386-2017 состав-

ляет 2 года с учетом требований НД на вакцину и опыта применения предыдущих серий ОСО с 2006 г. и обязательным мониторингом стабильности.

3. Разработан и утвержден пакет нормативной документации на научно-техническую продукцию ОСО 42-28-386-2017 (паспорт, инструкция по применению, макеты этикеток первичной и вторичной упаковок).

Благодарности. Авторы выражают свою признательность коллективу сотрудников ООО «Гритвак», в частности генеральному директору П.Г. Апарину и заместителю начальника отдела контроля качества Ю.О. Сергееву, за любезно предоставленные результаты мониторинга стабильности стандартного образца содержания полисахарида в вакцине Шигеллвак. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-000-23-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of ООО «Gritvac», in particular to the Director-General P.G. Aparin and the Deputy Head of the Quality Control Division Yu.O. Sergeev, for their kind consent to share the results of monitoring the stability of the industry reference standard of polysaccharide content in Schigellvac vaccine. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-000-23-18-02 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. Апарин ПГ, Каира АН, Клиндухов ВП, Гречаная ТВ, Соломай ТВ, Анкундинов ИВ и др. Заболеваемость шигеллезами в Российской Федерации в 2012–2013 гг. и вакцинопрофилактика дизентерии Зонне на территориях, пострадавших от наводнения. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2014;24:84–7. [Aparin PG, Kaira AN, Klindoukhov VP, Gretchanaya TV, Solomay TV, Ankoundinov IV, et al. The schigellosis morbidity in the Russian Federation during the years 2012–2013 and the prophylactics of Sonne dysentery in the territories after flood disaster. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii = Far-East Journal of Infection Pathology.* 2014;24:84–7 (In Russ.)]
2. 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. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2017;17(1):27–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2017-17-1-27-31>
3. 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. The problems concerning the assessment of the quality of the standard samples of the 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.)]
4. 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):716–21 (In Russ.)]

Об авторах

Волков Виктор Аркадьевич, эксперт 1 категории лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8055-5369>

Абрамцева Марина Витальевна, главный эксперт лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0714-1303>

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

Ковтун Валентина Петровна, канд. мед. наук, главный эксперт лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8547-6977>

Фадейкина Ольга Васильевна, канд. биол. наук, главный технолог Испытательного центра экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8473-7442>

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

Authors

Viktor A. Volkov, 1st Professional Category 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:** <http://orcid.org/0000-0002-8055-5369>

Marina V. Abramtseva, 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:** <http://orcid.org/0000-0002-0714-1303>

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>

Valentina P. Kovtun, Candidate of Medical 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/0000-0002-8547-6977>

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>

Rauza A. Volkova, Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Biology and Genetic Testing 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>

Поступила 15.06.2018
После доработки 15.11.2018
Принята к публикации 15.11.2018

Received 15 June 2018
Revised 15 November 2018
Accepted 15 November 2018