

Оценка подлинности и стабильности производственных и контрольных штаммов – возбудителей актуальных инфекций бактериальной этиологии

Д.С. Давыдов, М.П. Рудник, А.А. Мовсесянц, С.М. Чижонкова, В.А. Парашина, Г.М. Туманова, А.В. Голубева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Authentification and stability assessment of master-seed and control strains of pathogenic bacteria-causative agents of actual infections

D.S. Davydov, M.P. Rudnik, A.A. Movsesyants, S.M. Chizhonkova, V.A. Parashina, G.M. Tumanova, A.V. Golubeva

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Проведено определение спектра биохимической активности и паспортизация 140 коллекционных штаммов бактерий III–IV групп патогенности, депонированных в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, возбудителей менингита, дизентерии, сальмонеллеза и других острых кишечных инфекций, гнойно-воспалительных, в том числе нозокомиальных, и других эпидемиологически значимых инфекций, которые могут применяться для производства и оценки качества лекарственных и диагностических препаратов, в том числе вакцин, анатоксинов, лечебно-профилактических бактериофагов, антимикробных препаратов, сывороток диагностических, диагностикумов эритроцитарных, тест-систем, наборов реагентов для биохимической идентификации патогенных микроорганизмов, дифференциально-диагностических и селективных питательных сред. Выполнена коррекция таксономической номенклатуры коллекционных штаммов в соответствии со Вторым изданием систематики бактерий Берджи (Bergey's manual of systematic bacteriology. 2nd ed). Получена возможность подбора аналогов культур микроорганизмов, депонированных в национальных коллекциях других стран и применяемых при производстве и контроле качества иммунобиологических лекарственных препаратов, а также для оценки качества лабораторных исследований. Подтверждена стабильность ключевых фенотипических свойств и отсутствие диссоциации производственных и тест-штаммов при хранении в лиофилизированном состоянии на протяжении свыше 40 лет.

Ключевые слова: культурально-морфологические свойства; референс- и тест-штаммы; биохимическое типирование; диссоциация; культуральные коллекции; нозокомиальные инфекции.

Библиографическое описание: Давыдов ДС, Рудник МП, Мовсесянц АА, Чижонкова СМ, Парашина ВА, Туманова ГМ, Голубева АВ. Оценка подлинности и стабильности производственных и контрольных штаммов возбудителей актуальных инфекций бактериальной этиологии. Биопрепараты 2015; (4): 52–58.

The paper presents the results of identification of a spectrum of biochemical activity and certification of 140 bacterial strains of I–II risk level deposited in the State collection of pathogenic microorganisms of Scientific centre for expert evaluation of medicinal products of the Ministry of health of the Russian Federation. Causative agents of meningitis, dysentery, salmonellosis and other acute gastrointestinal, pyoinflammatory infections, including nosocomial, and other epidemiologically significant infections which can be applied for manufacturing and an quality assessment medicinal and diagnostic preparations, including vaccines, toxoids, therapeutic and prophylactic bacteriophages, antimicrobial drugs, diagnostic serum, test system, nutrient media were evaluated. Correction of a taxonomic nomenclature of collection strains according to requirements of Bergey's manual of systematic bacteriology (2nd ed) was provided. A possibility of selection of the analogs of cultures of the microorganisms deposited in national collections of other countries and applied by production and quality control of immunobiological medicines and also for quality assessment of laboratory researches is proved. Stability of pivotal phenotypic properties and lack of dissociation master-seed and test strains is confirmed at freeze-drying for over 40 years.

Key words: cultural and morphological properties; reference strain; test strain; biochemical typing; bacterial dissociation; culture collections; nosocomial infections.

Bibliographic description: Davydov DS, Rudnik MP, Movsesyants AA, Chizhonkova SM, Parashina VA, Tumanova GM, Golubeva AV. Authentification and stability assessment of master-seed and control strains of pathogenic bacteria-causative agents of actual infections. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (4): 52–58.

До настоящего времени вопросы диагностики, профилактики и лечения ряда инфекционных заболеваний бактериальной этиологии остаются одной из актуальных задач в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации. Несмотря на тенденцию к снижению частоты заболеваемости, в 2014 г. проведен ряд мероприятий, направленных на совершенствование эпидемиологического надзора и профилактики гнойных бактериальных менингитов, вызываемых бактериями родов *Haemophilus*, *Neisseria*, *Streptococcus* [1].

Стабильно напряженной остается ситуация по заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ), в том числе сальмонеллезом и дизентерией, увеличивается заболеваемость кампилобактериозом. Растет число штаммов бактерий рода *Enterococcus*, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, в том числе ванкомицин-резистентностью. Отмечаются случаи брюшного тифа, отдельные вспышки ОКИ, ассоциированные с энтеротоксин-продуцирующими штаммами *Escherichia coli* [2–5].

Одной из главных проблем практического здравоохранения остаются нозокомиальные инфекции. Процент штаммов патогенных и условно-патогенных бактерий, обладающих мультирезистентностью к антибиотикам, увеличивается, возбудители внутрибольничных инфекций вызывают не только гнойно-септические послеоперационные и постинъекционные осложнения, но и пневмонии, урологические и острые кишечные инфекции [6–8]. В родовспомогательных учреждениях, по-прежнему, остается высоким количество септических инфекций внутриутробного генеза.

При этом уровень регистрируемой заболеваемости внутрибольничными инфекциями в большинстве субъектов Российской Федерации по-прежнему остается крайне низким. Практически отсутствует идентификация этиологических агентов внутрибольничной инфекции мочеполовой системы, внутрибольничных пневмоний, тогда как в большинстве развитых стран эта патология занимает одно из ведущих мест в структуре выявляемых внутрибольничных инфекций. Остается высоким соотношение гнойно-септических (ГСИ) и внутриутробных (ВУИ) инфекций новорожденных, и высокий уровень преобладания ВУИ над ГСИ новорожденных можно рассматривать как один из примеров отсутствия единых методических подходов при диагностике нозокомиальных инфекций.

Очевидна необходимость разработки и внедрения новых средств лабораторной диагностики инфекционных заболеваний, организация сбора и исследования штаммов и их коллекционирование, проведение исследований по полному секвенированию штаммов и созданию банков данных для решения задач молекулярной эпидемиологии. Требуется совершенствование методологических подходов к изучению спектра и природы антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов, оптимизация системы надзора за качеством работы стерилизационного оборудования и средств, применяемых при дезинфекции.

При этом важнейшим, обязательным элементом в структуре мероприятий, направленных на улучшение эпидемиологической ситуации по инфекционным заболеваниям бактериальной этиологии является использование широкого спектра верифицированных референс-материалов – тест-штаммов, депонированных в государственных коллекциях, компе-

тентность которых подтверждена в установленном законодательством Российской Федерации порядке [9]. Стабильность свойств штаммов и потребительские качества образцов должны быть подтверждены с применением валидированных методов на соответствующем современным стандартам качества лабораторных исследований материально-техническом уровне.

Целью настоящего исследования стало биохимическое типирование и паспортизация коллекционных штаммов патогенных микроорганизмов, депонированных в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов III–IV патогенности (ГКПМ) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, для углубленного изучения их фенотипических свойств, уточнения таксономической номенклатуры в соответствии с требованиями актуализированного руководства Берджи по систематике бактерий [10], для определения возможности использования их при производстве и контроле качества лекарственных и диагностических препаратов.

Материалы и методы

Новое издание систематики бактерий Берджи (Bergey's manual of systematic bacteriology. 2nd ed.) в качестве основного подхода использует сочетание филогенетических и фенотипических методов исследования. С целью приведения функций ГКПМ как национального центра коллекционирования патогенных микроорганизмов для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в соответствии с международными стандартами качества, внедряемыми в настоящее время в ведущих биоресурсных центрах мира согласно рекомендациям ВОЗ, ОЭСР, Международной федерации культуральных коллекций, в ГКПМ выполняются исследования спектра биохимической активности в соответствии с требованиями обновленного Руководства Берджи.

Проведено изучение 630 образцов коллекционных штаммов бактерий типов *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, относящихся к семействам *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Neisseriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Corynebacteriaceae*, по 108 показателям (от 30 до 48 для каждого образца, в зависимости от видовой принадлежности штамма), в том числе штаммов: родов *Salmonella* (120 ед.), *Citrobacter* (96 ед.), *Proteus* (91 ед.), *Klebsiella* (53 ед.), *Providencia* (37 ед.), *Morganella* (14 ед.), *Enterobacter* (12 ед.), *Hafnia* (9 ед.), *Shigella* (15 ед.), *Escherichia* (5 ед.), *Streptococcus* (98 ед.), *Neisseria* (39 ед.), *Haemophilus* (28 ед.), *Corynebacterium* (14 ед.) (табл. 1).

Исследования проведены с использованием биохимического анализатора bioMerieux VITEK® 2 (Франция). Кроме того, применялись стандартные коммерческие наборы реагентов, в том числе пластины биохимические дифференцирующие («ПБДЭ», «ПБДС» (НПО «Диагностические системы», Россия)), тест-системы для идентификации, дифференциации и определения токсигенных свойств коринебактерий («ДС-ДИФ-КОРИНЕ» (НПО «Диагностические системы», Россия)), и энтеробактерий («ДС-ДИФ-ЭНТЕРО» (НПО «Диагностические системы», Россия)). Перечень контрольных показателей приведен в таблице 2.

Методика пробоподготовки, получения и поддержания чистой культуры определена в соответствии с требованиями МУ № 04-723/3 [11] и руководством по частной медицинской микробиологии [12].

Таблица 1. Перечень коллекционных штаммов ГКПМ, прошедших подтверждение профиля биохимической активности

Род	Штамм
<i>Klebsiella</i>	<i>K. oxytoca</i> SW-4, <i>K. planticola</i> № 2102, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 11296, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 11297, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 7761, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 11298, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 5050, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 5051, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 5052, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 5055, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 7427, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13882, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 9127, <i>K. pneumoniae</i> № 204, <i>K. pneumoniae</i> № 313, <i>K. pneumoniae</i> № 3534/51 SS, <i>K. pneumoniae</i> № 418, <i>K. pneumoniae</i> № 579, <i>K. pneumoniae</i> SS 8172, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 9132, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 7242, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 9633, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13884, <i>K. pneumoniae</i> NCTC 5046
<i>Salmonella</i>	<i>S. abony</i> 103/39, <i>S. enteritidis</i> 64, <i>S. enteritidis</i> 4420, <i>S. enteritidis</i> 5765, <i>S. enteritidis</i> 11272, <i>S. typhimurium</i> 73, <i>S. typhimurium</i> 79, <i>S. typhimurium</i> 415, <i>S. typhimurium</i> 5715, <i>S. typhimurium</i> 9640, <i>S. paratyphi</i> A 56, <i>S. paratyphi</i> A 225, <i>S. paratyphi</i> B 506, <i>S. paratyphi</i> B 8006, <i>S. typhi</i> 6S 5594, <i>S. typhi</i> 6S, <i>S. typhi</i> 1196, <i>S. typhi</i> 3112, <i>S. typhi</i> 5501, <i>S. typhi</i> bismuthi, <i>S. typhi</i> H901 3111, <i>S. typhi</i> H901 Koch, <i>S. typhi</i> H901 ГДР/ГИСК, <i>S. typhi</i> H901 ГДР, <i>S. typhi</i> Ty2 4446
<i>Citrobacter</i>	<i>C. braakii</i> 55/57, <i>C. braakii</i> 58/57, <i>C. braakii</i> 101/57, <i>C. braakii</i> 107/39, <i>C. braakii</i> 109/39, <i>C. braakii</i> 6021, <i>C. freundii</i> 36/57, <i>C. freundii</i> 38/57, <i>C. freundii</i> 10786/02, <i>C. freundii</i> 10849/02, <i>C. koseri</i> 2535, <i>C. koseri</i> 9750/07, <i>C. youngae</i> 80/57, <i>C. youngae</i> 34/57, <i>C. youngae</i> 3/50, <i>C. youngae</i> 42/57, <i>C. youngae</i> 49/57, <i>C. youngae</i> 50/57, <i>C. youngae</i> 69/57, <i>C. youngae</i> 74/57
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis</i> 46, <i>P. mirabilis</i> 47, <i>P. mirabilis</i> 237, <i>P. mirabilis</i> 2091, <i>P. mirabilis</i> 3177, <i>P. mirabilis</i> F-392, <i>P. vulgaris</i> 14, <i>P. vulgaris</i> 24, <i>P. vulgaris</i> 177, <i>P. vulgaris</i> 222, <i>P. vulgaris</i> 401, <i>P. vulgaris</i> 838, <i>P. vulgaris</i> 4175, <i>P. vulgaris</i> 4636, <i>P. vulgaris</i> OX19, <i>P. vulgaris</i> «Цветков»
<i>Morganella</i>	<i>M. morganii</i> 2814 «В», <i>M. morganii</i> NCTC 235, <i>M. morganii</i> ATCC 8076, <i>M. morganii</i> 417, <i>M. morganii</i> NCTC 1707, <i>M. morganii</i> NCTC 3069, <i>M. morganii</i> 7071
<i>Providencia</i>	<i>P. alcalifaciens</i> 1035-49, <i>P. alcalifaciens</i> 1068-50, <i>P. alcalifaciens</i> EEV, <i>P. rettgeri</i> 979, <i>P. stuartii</i> 247
<i>Hafnia</i>	<i>H. alvei</i> 1, <i>H. alvei</i> 131, <i>H. alvei</i> 134, <i>H. alvei</i> 3/68
<i>Enterobacter</i>	<i>E. aerogenes</i> 2531, <i>E. aerogenes</i> 10006, <i>E. sakazakii</i> 3461
<i>Shigella</i>	<i>S. dysenteriae</i> 1 № 1362, <i>S. flexneri</i> 1a № 8516, <i>S. sonnei</i> «S-form»
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922
<i>Streptococcus</i>	<i>S. pneumoniae</i> № 74/64, <i>S. pneumoniae</i> № 11/56, <i>S. pneumoniae</i> № 2/56, <i>S. pneumoniae</i> № 27/57, <i>S. pneumoniae</i> № 23/57, <i>S. pneumoniae</i> № 42/57, <i>S. pneumoniae</i> № 59/57, <i>S. pneumoniae</i> № 36/57, <i>S. pneumoniae</i> № 15/56, <i>S. pneumoniae</i> № 37/57, <i>S. pneumoniae</i> № 11/56, <i>S. pneumoniae</i> № 17/57, <i>S. pneumoniae</i> № 14, <i>S. pneumoniae</i> № 90, <i>S. pneumoniae</i> № 78, <i>S. pneumoniae</i> № 3, <i>S. pneumoniae</i> NCTC 7465, <i>S. pneumoniae</i> № 46, <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Neisseria</i>	<i>N. meningitidis</i> A № 1, <i>N. meningitidis</i> C № 0638, <i>N. meningitidis</i> Z № 0646, <i>N. meningitidis</i> X № 0196, <i>N. meningitidis</i> X № 645, <i>N. meningitidis</i> Z № 293, <i>N. meningitidis</i> Y № 173, <i>N. meningitidis</i> 29E № 1
<i>Haemophilus</i>	<i>H. influenzae</i> № 8469 NCTC, <i>H. influenzae</i> № 423, <i>H. influenzae</i> № 1420
<i>Corynebacterium</i>	<i>C. diphtheriae</i> gravis № 75

Таблица 2. Показатели биохимической активности, по которым проводилась оценка подлинности штаммов

Свойство	Показатель
Сахаролитическая активность (моносахариды)	D-арабиноза, D-галактоза, D-глюкоза, D-ксилоза, D-манноза, D-рибоза, D-тагата, D-трегалоза, D-арабиноза, N-ацетил-D-глюкозамин, метил-D-ксилоза, фруктоза
Сахаролитическая активность (дисахариды)	D-мальтоза, D-целлобиоза, L-целлобиоза, лактоза, палатиноза, сахароза
Сахаролитическая активность (трисахариды)	D-меллицитоза, D-раффиноза, мальтотриоза
Сахаролитическая активность (многоатомные спирты)	Циклодекстрин, D-маннит, D-сорбит, дульцит, мио-инозитол, L-арабит, адонитол
Сахаролитическая активность (гликозиды)	Салицин, метил-β-D-глюкопиранозид, D-амигдалин, арбутин
Сахаролитическая активность (полисахариды)	Гликоген, инулин, крахмал, пуллулан, 5-Br-4-Cl-3-индоксил-α-галактозид, 5-Br-4-Cl-3-индоксил-α-маннозид, 5-Br-4-Cl-3-индоксил-β-N-ацетилглюкозамид, 5-Br-4-Cl-3-индоксил-β-глюкозид, 5-Br-4-Cl-3-индоксил-β-глюкуронид
Гидролазная активность (амидазы)	Ala-phe-pro-ариламидаза, Glu-gly-arg-ариламидаза, L-аспартатариламидаза, L-лизинариламидаза, L-пирролидонил-ариламидаза, L-пролинариламидаза, β-N-ацетил-галактозаминидаза, β-аланинариламидаза, аланинариламидаза, аргининдегидролаза, глицинариламидаза, глутамилариламидаза pNA, лейцинариламидаза, тирозинариламидаза, уреаз, фенилаланинариламидаза, цистиназа
Гидролазная активность (гликозидазы)	α-L-фукозидаза, α-арабинозидаза, α-галактозидаза, α-глюкозидаза, α-маннозидаза, α-фукозидаза, β-D-фукозидаза, β-галактозидаза, β-галактопиранозидаза, β-глюкозидаза, β-глюкуронидаза, β-ксилозидаза, β-маннозидаза
Лиазы	Орнитиндекарбоксилаза, лизиндекарбоксилаза
Метаболизм карбоновых кислот	D-малат, L-лактат (ассимиляция), L-лактат (подщелачивание), L-малат (ассимиляция), малонат, пируват, сукцинат, цитрат
Метаболизм пептидов	Образование сероводорода, L-гистидин (ассимиляция), L-глутамин, аргинин, путресцин (ассимиляция), реакция Элмана
Окислительно-восстановительные ферменты	Каталаза, нитратредуктаза
Устойчивость к ингибиторам роста	Полимиксин В, новобионин, бацитрацин, оптохин, O/129 (вибриостатический агент 2,4-диамино-6,7-диизопропилипиридина фосфат), 6,5% NaCl
Примечание. Также проводилась оценка токсигенности штаммов в тестах <i>in vivo</i> .	

Результаты и обсуждение

Проведена работа по следующим направлениям:

- определение перечня штаммов бактерий типов *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, депонированных в ГКПМ, подлежащих исследованиям с целью проверки их таксономического положения (табл. 1);
- определение необходимых показателей ферментативной активности штаммов для проведения лабораторных микробиологических исследований;
- биохимическая паспортизация штаммов;
- подбор кандидатных штаммов из числа размещенных в ГКПМ, в том числе аналогов культур, депонированных в зару-

бежных коллекциях и применяемых для оценки качества лабораторных исследований;

- ревизия таксономической номенклатуры штаммов микроорганизмов;
- подготовка материалов для соответствующего раздела в новое издание Каталога штаммов Государственной коллекции патогенных микроорганизмов III–IV групп патогенности.

Определена видовая принадлежность 140 штаммов, для них доказано отсутствие контаминации и (или) диссоциации на протяжении всего периода хранения. Результаты оценки стабильности штаммов приведены в таблице 3.

Для 40,9% образцов (258 ед.) составлен перечень рекомендуемых дополнительных биохимических и серологиче-

Таблица 3. Результаты оценки подлинности коллекционных штаммов ГКПМ по профилю ферментативной активности

Род	Штамм	Соответствие культурально-морфологическим свойствам	Соответствие типовому профилю ферментативной активности вида (подвида) по Берджи, %	Соответствие исходному профилю ферментативной активности штамма при депонировании, %
Klebsiella	<i>K. oxytoca</i> SW-4 (= ГКПМ 180072)	+	99	95–99
	<i>K. planticola</i> № 2102 (= ГКПМ 180126)	+	95	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> ATCC 10031 (= ГКПМ 180122)	+	95	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> ATCC 11296 (= NCTC 5050 = ГКПМ 180004)	+	96	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> ATCC 11297 (= NCTC 5051 = ГКПМ 180005)	+	92	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> ATCC 11298 (= NCTC 5052 = ГКПМ 180006)	+	98	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> NCTC 5055 (= ГКПМ 180002)	+	96	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> NCTC 7427 (= ГКПМ 180122)	+	95	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> NCTC 7761 (= ГКПМ 180119)	+	95	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> ATCC 13882 (= ГКПМ 180063)	+	98	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> ATCC 13883 (= ГКПМ 180125)	+	98	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> NCTC 7242 (= ГКПМ 180118)	+	99	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> NCTC 9127 (= ГКПМ 180110)	+	85	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> NCTC 9132 (= ГКПМ 180115)	+	99	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> NCTC 9633 (= ГКПМ 180125)	+	99	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> № 204 (= ГКПМ 180103)	+	99	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> № 313 (= ГКПМ 180012)	+	99	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> № 3534/51 SS (= ГКПМ 180056)	+	93	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> № 418 (= ГКПМ 180129)	+	97	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> № 579 (= ГКПМ 180127)	+	99	95–99
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> SS 8172 (= ГКПМ 180063)	+	98	95–99
Salmonella	<i>S. abony</i> 103/39 (= ГКПМ 100329)	+	99	95–99
	<i>S. enteritidis</i> 11272 (= ГКПМ 100451)	+	98	95–99
	<i>S. enteritidis</i> 5765 (= ГКПМ 100121)	+	99	95–99
	<i>S. enteritidis</i> 64 (= ГКПМ 101016)	+	97	95–99
	<i>S. enteritidis</i> CCM 4420 (= ГКПМ 101223)	+	97	95–99
	<i>S. paratyphi</i> A 225 (= ГКПМ 108044)	+	99	95–99
	<i>S. paratyphi</i> A 56 (= ГКПМ 108059)	+	95	95–99
	<i>S. paratyphi</i> B 506 (= ГКПМ 109050)	+	99	95–99
	<i>S. paratyphi</i> B 8006 (= ГКПМ 109089)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> 1196 (= ГКПМ 107101)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> 3112 (= ГКПМ 107084)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> 5501 (= ГКПМ 107192)	+	95	95–99
	<i>S. typhi</i> 65 (= ГКПМ 107117)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> 6S 5594 (= ГКПМ 107087)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> bismuthi (= ГКПМ 107191)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> Ty2 4446 (= ГКПМ 107091)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> H901 3111 (= ГКПМ 107088)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> H901 Koch (= ГКПМ 107133)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> H901 ГДР (= ГКПМ 107185)	+	99	95–99
	<i>S. typhi</i> H901 ГДР/ГИСК (= ГКПМ 107193)	+	95	95–99
	<i>S. typhimurium</i> 415(= ГКПМ 100224)	+	99	95–99
	<i>S. typhimurium</i> 5715 (= ГКПМ 100067)	+	99	95–99
	<i>S. typhimurium</i> 73 (= ГКПМ 100068)	+	99	95–99
	<i>S. typhimurium</i> 79 (= ГКПМ 100035)	+	99	95–99
	<i>S. typhimurium</i> 9640 (= ГКПМ 100002)	+	99	95–99

Citrobacter	<i>C. braakii</i> 55/57 (= ГКПМ 120123)	+	99	95–99
	<i>C. braakii</i> 101/57 (= ГКПМ 120021)	+	99	95–99
	<i>C. braakii</i> 107/39 (= ГКПМ 120024)	+	99	95–99
	<i>C. braakii</i> 109/59 (= ГКПМ 120049)	+	99	95–99
	<i>C. braakii</i> 58/57 (= ГКПМ 120023)	+	99	95–99
	<i>C. braakii</i> 6021 (= ГКПМ 120017)	+	99	95–99
	<i>C. freundii</i> 10786/02 (= ГКПМ 120129)	+	97	95–99
	<i>C. freundii</i> 10849/02 (= ГКПМ 120128)	+	95	95–99
	<i>C. freundii</i> 36/57 (= ГКПМ 120003)	+	95	95–99
	<i>C. freundii</i> 38/57 (= ГКПМ 120124)	+	97	95–99
	<i>C. koseri</i> 9750/07 (= ГКПМ 120130)	+	99	95–99
	<i>C. koseri</i> CCM 2535 (= ГКПМ 120132)	+	98	95–99
	<i>C. youngae</i> 3/50 (= ГКПМ 120070)	+	99	95–99
	<i>C. youngae</i> 34/57 (= ГКПМ 120002)	+	99	95–99
	<i>C. youngae</i> 42/57 (= ГКПМ 120008)	+	99	95–99
	<i>C. youngae</i> 49/57 (= ГКПМ 120121)	+	96	95–99
	<i>C. youngae</i> 50/57 (= ГКПМ 120004)	+	99	95–99
	<i>C. youngae</i> 69/57 (= ГКПМ 120030)	+	95	95–99
	<i>C. youngae</i> 74/57 (= ГКПМ 120013)	+	92	95–99
	<i>C. youngae</i> 80/57 (= ГКПМ 120022)	+	95	95–99
Proteus	<i>P. mirabilis</i> 2091 (= ГКПМ 160133)	+	99	95–99
	<i>P. mirabilis</i> 237 (= ГКПМ 160120)	+	97	95–99
	<i>P. mirabilis</i> 3177 (= ГКПМ 160124)	+	99	95–99
	<i>P. mirabilis</i> 46 (= ГКПМ 160140)	+	99	95–99
	<i>P. mirabilis</i> 47 (= ГКПМ 160141)	+	99	95–99
	<i>P. mirabilis</i> F-392 (= ГКПМ 160205)	+	96	95–99
	<i>P. vulgaris</i> «Цветков» (= ГКПМ 160122)	+	99	95–99
	<i>P. vulgaris</i> 14 (= ГКПМ 160135)	+	99	95–99
	<i>P. vulgaris</i> 177 (= ГКПМ 160153)	+	99	95–99
	<i>P. vulgaris</i> 222 (= ГКПМ 160125)	+	99	95–99
	<i>P. vulgaris</i> 24 (= ГКПМ 160149)	+	99	95–99
	<i>P. vulgaris</i> 401 (= ГКПМ 160110)	+	99	95–99
	<i>P. vulgaris</i> 4175 (= ГКПМ 160150)	+	99	95–99
	<i>P. vulgaris</i> 4636 (= ГКПМ 160111)	+	96	95 – 99
	<i>P. vulgaris</i> OX19 (= ГКПМ 160101)	+	99	95–99
Morganella	<i>M. morganii</i> 2814 «В» (= ГКПМ 160001)	+	99	95–99
	<i>M. morganii</i> 417 (= ГКПМ 160012)	+	99	95–99
	<i>M. morganii</i> 7071 (= ГКПМ 160014)	+	99	95–99
	<i>M. morganii</i> NCTC 1707 (= ГКПМ 160023)	+	99	95–99
	<i>M. morganii</i> NCTC 235 (= ATCC 8076 = ГКПМ 160025)	+	99	95–99
	<i>M. morganii</i> NCTC 3069 (= ГКПМ 160004)	+	99	95–99
Providencia	<i>P. alcalifaciens</i> 1035-49 (= ГКПМ 170001)	+	99	95–99
	<i>P. alcalifaciens</i> 1068-50 (= ГКПМ 170069)	+	99	95–99
	<i>P. alcalifaciens</i> EEV (= ГКПМ 170004)	+	99	95–99
	<i>P. rettgeri</i> 979 (= ГКПМ 160301)	+	99	95–99
	<i>P. stuartii</i> 247 (= ГКПМ 170027)	+	99	95–99
Hafnia	<i>H. alvei</i> 1 (= ГКПМ 245509)	+	99	95–99
	<i>H. alvei</i> 131 (= ГКПМ 245517)	+	97	95–99
	<i>H. alvei</i> 134 (= ГКПМ 245520)	+	95	95–99
	<i>H. alvei</i> 3/68 (= ГКПМ 245545)	+	96	95–99
Enterobacter	<i>E. aerogenes</i> 2531 (= ГКПМ 243521)	+	99	95–99
	<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006 (= ГКПМ 243542)	+	99	95–99
	<i>E. sakazakii</i> CCM 3461 (= ГКПМ 243556)	+	99	95–99
Shigella	<i>S. dysenteriae</i> 1 № 1362 (= ГКПМ 231967)	+	99	95–99
	<i>S. flexneri</i> 1a № 8516 (= ГКПМ 232412)	+	99	95–99
	<i>S. sonnei</i> «S-form» (= ГКПМ 233169)	+	99	95–99
Escherichia	<i>E. coli</i> ATCC 25922 (= ГКПМ 240533)	+	99	95–99

Streptococcus	<i>S. pneumoniae</i> № 74/64 тип 7А (= ГКПМ 131049)	+	99	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 11/56 тип 3(= ГКПМ 131061)	+	98	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 2/56 тип 2(= ГКПМ 131040)	+	95	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 27/57 тип 21(= ГКПМ 131076)	+	96	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 23/57 тип 19F (= ГКПМ 131073)	+	96	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 42/57 тип 18F (= ГКПМ 131070)	+	96	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 59/57 тип 15В (= ГКПМ 131064)	+	95	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 36/57 тип 27 (= ГКПМ 131084)	+	98	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 15/56 тип 17F (= ГКПМ 131067)	+	99	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 37/57 тип 28А (= ГКПМ 131085)	+	95	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 11/56 тип 13(= ГКПМ 131061)	+	94	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 17/57 тип 7С (= ГКПМ 131047)	+	98	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 14 тип 18 (= ГКПМ 131019)	+	96	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 90 тип 15 (= ГКПМ 131017)	+	97	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 78 тип 31 (= ГКПМ 130031)	+	96	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 3 тип 3 (= ГКПМ 131003)	+	96	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> NCTC 7465 тип 1 (= ГКПМ 131115)	+	98	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> № 46 тип 6 (= ГКПМ 131007)	+	95	95–99
	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (= ГКПМ 131116)	+	97	95–99
Neisseria	<i>N. meningitidis</i> А № 1(= ГКПМ 080018)	+	99	95–99
	<i>N. meningitidis</i> С № 0638 (= ГКПМ 080053)	+	95	95–99
	<i>N. meningitidis</i> Z № 0646 (= ГКПМ 080055)	+	99	95–99
	<i>N. meningitidis</i> X № 0196 (= ГКПМ 080056)	+	97	95–99
	<i>N. meningitidis</i> X № 645(= ГКПМ 080061)	+	97	95–99
	<i>N. meningitidis</i> Z № 293 (= ГКПМ 080147)	+	99	95–99
	<i>N. meningitidis</i> Y № 173 (= ГКПМ 080246)	+	96	95–99
	<i>N. meningitidis</i> 29E № 1 (= ГКПМ 080253)	+	99	95–99
Haemophilus	<i>H. influenzae</i> NCTC 8469 (= ГКПМ 151218)	+	97	95–99
	<i>H. influenzae</i> № 423 (= ГКПМ 151221)	+	97	95–99
	<i>H. influenzae</i> № 1420 (= ГКПМ 151229)	+	97	95–99
Corynebacterium	<i>C. diphtheriae</i> gravis № 75 (= ГКПМ 090049)	+	95	95–99

ских тестов. Для 46,4% (293 ед.) образцов проведение дополнительных исследований не требуется.

12,7% (80 ед.) образцов коллекционных штаммов не удалось идентифицировать, необходимо дальнейшее изучение их свойств, определение однородности штаммов, отработка методик культивирования и пробоподготовки.

Показано, что для данных штаммов спектр биохимической активности при хранении в лиофилизированном виде стабилен на протяжении не менее чем 40 лет.

Полученные данные позволяют провести уточнение родовой и видовой принадлежности коллекционных штаммов, что обеспечит расширение спектра штаммов бактерий III–IV групп патогенности – возбудителей менингита, дизентерии, сальмонеллеза и прочих ОКИ, гнойно-воспалительных, в том числе нозокомиальных, и других эпидемиологически значимых инфекций, которые могут применяться для производства и оценки качества лекарственных и диагностических препаратов, в том числе вакцин, анатоксинов, лечебно-профилактических бактериофагов, антимикробных препаратов, сывороток диагностических, диагностикумов эритроцитарных, тест-систем для иммунохимической и серологической диагностики микроорганизмов. наборов реагентов для биохимической идентификации патогенных микроорганизмов, дифференциально-диагностических и селективных питательных сред.

Получена возможность подбора аналогов культур микроорганизмов, депонированных в национальных коллекциях других стран и применяемых при производстве и контроле качества иммунобиологических лекарственных средств, а

также для оценки качества лабораторных исследований, что необходимо для обеспечения потребностей отечественной фармацевтической промышленности и службы санитарно-эпидемиологического контроля.

Подтверждена возможность применения исследованных штаммов, относящихся к категории контрольных (тест-культур), в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации, санитарными правилами, фармакопейными статьями предприятий, нормативно-методической документацией и иными регулирующими документами.

Результаты проведенных исследований будут внесены в соответствующие разделы нового издания Каталога штаммов Государственной коллекции патогенных микроорганизмов III–IV групп патогенности и Единой базы данных ГКПМ.

Литература:

1. О совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации. Приказ Роспотребнадзора № 798 от 25.07.2014 г. Available from: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=594500>.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году: государственный доклад. Available from: <http://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdrf/gdrf2011.pdf>.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: государственный доклад. Available from: <http://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdrf/gdrf2012.pdf>.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: государственный доклад. Available from: http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf.

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: государственный доклад. Available from: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf.
6. Бокерия ЛА, Белобородова НВ. Инфекция в кардиохирургии. М.; 2007.
7. Сидоренко СВ, Яковлев СВ. Инфекции в интенсивной терапии. М.; 2000.
8. Венцель РП. Внутрибольничные инфекции. М.; 2004.
9. Мовсесянц АА., Давыдов ДС. Совершенствование методов изучения и контроля стабильности свойств музейных штаммов Государственной коллекции патогенных микроорганизмов. В кн.: Материалы конференции «Медико-социальные аспекты проведения экспертизы качества, безопасности и эффективности лекарственных средств в условиях реформирования здравоохранения России». М.; 2012. С. 29–33.
10. Bergey's manual of systematic bacteriology. 2nd edition. Vol. 1–4. New York: Springer; 2004–2012.
11. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями: МУ № 04-723/3 от 17 декабря 1984 г.
12. Лабинская АС, Блинкова ЛП, Ещина АС. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. М.; 2005.

References

1. On improving the surveillance and prevention of purulent bacterial meningitis in the Russian Federation. Order of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance № 798, 07.25.2014. Available from: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=594500> (in Russian).
2. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2011: State report. Available from: <http://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdrf/gdrf2011.pdf> (in Russian).
3. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2012: State report. Available from: <http://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdrf/gdrf2012.pdf> (in Russian).
4. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2013: State report. Available from: http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf (in Russian).
5. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2014: State report. Available from: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf (in Russian).
6. Bokeriya LA, Beloborodova NV. Infection in Cardiac Surgery. Moscow; 2007 (in Russian).
7. Sidorenko SV, Yakovlev SV. Infections in the Intensive Care Unit. Moscow; 2000 (in Russian).
8. Ventsel RP. Nosocomial infections. Moscow; 2004 (in Russian).
9. Movsesyants AA, Davydov DS. Improved methods for studying and monitoring the stability properties of the collection of the State Museum of strains of pathogens. In: Proceedings of the conference «Medical and social aspects of the examination of the quality, safety and efficacy of medicines in health care reform in Russia». Moscow; 2012. P. 29–33 (in Russian).
10. Bergey's manual of systematic bacteriology. 2nd edition. Vol. 1–4. New York: Springer; 2004–2012.
11. Guidelines for microbiological diagnosis of diseases caused by enterobacteria: MU N 04-723/3. December 17, 1984.
12. Labinskaya AS, Blinkova LP, Eshchina AS. Partial medical microbiology techniques with microbiological studies. Moscow; 2005.

Authors:

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

Davydov DS. Head of Laboratory of bacteriophages and preparations with a collection of normal flora of microorganisms of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Rudnik MP. Leading expert of Laboratory of bacteriophages and preparations with a collection of normal flora of microorganisms of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Movsesyants AA. Director of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Chizhonkova SM. 1st category expert of Laboratory of bacteriophages and preparations with a collection of normal flora of microorganisms of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Parashina VA. 1st category expert of Laboratory of bacteriophages and preparations with a collection of normal flora of microorganisms of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Tumanova GM. 1st category expert of Laboratory of bacteriophages and preparations with a collection of normal flora of microorganisms of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Golubeva AV. 2nd category expert of Laboratory of bacteriophages and preparations with a collection of normal flora of microorganisms of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Об авторов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 126051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Давыдов Дмитрий Сергеевич. Начальник лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Рудник Маргарита Петровна. Ведущий эксперт лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

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

Чижонкова Светлана Михайловна. Эксперт 1-й категории лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Парашина Вера Александровна. Эксперт 1-й категории лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Туманова Галина Михайловна. Эксперт 1-й категории лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Голубева Анастасия Владимировна. Эксперт 2-й категории лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Адрес для переписки: Давыдов Дмитрий Сергеевич; Davydov@expmed.ru

Поступила 19.08.2015 г.
Принята 06.11.2015 г.