

БИО

ПРЕПАРАТЫ

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Рецензируемый научно-практический журнал
федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Том 19, № 2
Апрель – июнь 2019



Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment

В НОМЕРЕ

ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований

Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты?

Журнал индексируется в базе данных
«Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,471
(без самоцитирования).

Архив журнала размещен в российских
и международных базах научного цитирования —
научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,
Российской государственной библиотеке,
«Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ),
«КиберЛенинка», «Соционет», каталогах Национальной
Медицинской Библиотеки США (NLM каталог), Directory
of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions, Академии
Google (Google Scholar), Bielefeld Academic Search Engine
(BASE), WorldCat, Open Archives Initiative, Research Bible.

К публикации принимаются
только статьи, подготовленные в соответствии
с правилами для авторов, размещенными
на сайте журнала (<http://www.biopreparations.ru>).

Все статьи проходят рецензирование
двумя рецензентами. Используется модель
двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование
рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.
Материалы заочных конференций не публикуются.

Журнал выходит 4 раза в год.

ISSN 2221-996X (Print)
ISSN 2619-1156 (Online)

БИО ПРЕПАРАТЫ

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Рецензируемый научно-практический журнал
федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Том 19, № 2
Апрель — июнь 2019

BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie
[BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment]

Peer-reviewed scientific and practical journal of
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Volume 19, No. 2
April — June 2019

«БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» – журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Создан в 2001 г. как периодическое научное издание Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича. В журнале рассматриваются вопросы разработки, стандартизации, контроля качества, производства, а также применения медицинских биологических препаратов и биомедицинских клеточных продуктов, а также диагностики инфекционных, аллергических и иммунопатологических процессов.

В журнале публикуются обзорные и оригинальные статьи, область исследований которых соответствует **медицинской и биологической отраслям науки** и следующим группам специальностей: **03.01.00 Физико-химическая биология, 14.01.00 Клиническая медицина, 14.03.00 Медико-биологические науки.**



Л. А. Тарасевич

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авдеева Жанна Ильдаровна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Амвросьева Тамара Васильевна, д-р мед. наук, проф., РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Минск, Республика Беларусь)

Бакулин Михаил Константинович, д-р мед. наук, проф., филиал ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Киров, Россия)

Борисевич Игорь Владимирович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Волчков Виктор Евгеньевич, д-р мед. наук, проф., Лионский университет I имени Клода Бернара (Лион, Франция)

Воробьева Мая Сергеевна, д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия)

Дармов Илья Владимирович, д-р мед. наук, проф., филиал ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Киров, Россия)

Дегтярев Сергей Харитонович, д-р биол. наук, проф., НПО «СибЭнзим» (Новосибирск, Россия)

Иванов Вячеслав Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Игнатъев Георгий Михайлович, д-р мед. наук, проф., ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Москва, Россия)

Леви Диана Тимофеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Мовсесянц Арташес Авакович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Мосягин Вячеслав Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Пашенко Юрий Иванович, д-р биол. наук, проф., ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Сергиев Посад, Московская область, Россия)

Хамитов Равиль Авгатович, д-р мед. наук, проф., ООО «МБЦ «Генериум» (Вольгинский, Владимирская область, Россия)

Чумаков Константин Михайлович, д-р биол. наук, Центр оценки и изучения биологических препаратов, FDA (Силвер-Спринг, Мэриленд, США)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Климов Владимир Иванович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОР ПЕРЕВОДА

Губарева Ольга Николаевна, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, проф., член-корр. РАН, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Сергиев Посад, Московская область, Россия)

Брико Николай Иванович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Гинцбург Александр Леонидович, д-р биол. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва, Россия)

Дятлов Иван Алексеевич, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФБУН ГНЦ ПМБ (Оболensk, Московская область, Россия)

Зверев Виталий Васильевич, д-р биол. наук, проф., академик РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Кутырев Владимир Викторович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора (Саратов, Россия)

Львов Дмитрий Константинович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва, Россия)

Медуницын Николай Васильевич, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Михайлов Михаил Иванович, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (Москва, Россия)

Покровский Валентин Иванович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)

Савченко Валерий Григорьевич, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Учайкин Василий Федорович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, Ассоциация педиатров-инфекционистов (Москва, Россия)

Хайтов Рахим Мусаевич, д-р мед. наук, проф., академик РАН, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва, Россия)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доц., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Лебединская Елена Владимировна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОР

Шестакова Алина Павловна, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie [BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment] – a journal of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. It was established in 2001 as a scientific journal of the L.A. Tarasevich State Scientific Research Institute for Standardization and Control of Biological Medicinal Products. It covers such issues as development, standardization, quality control, production and use of medicinal biological products and biomedical cell products, as well as diagnosis of infectious, allergic and immunopathological processes.

The journal publishes review papers and research articles pertaining to **biological and medical areas of research** and one of the following specialist fields: **03.01.00 Physicochemical Biology, 14.01.00 Clinical Medicine, 14.03.00 Medical and Life Sciences.**

EDITOR-IN-CHIEF

Yuri V. Olefir, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vladimir P. Bondarev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Zhanna I. Avdeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Tamara V. Amvrosyeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (Minsk, Republic of Belarus)

Mikhail K. Bakulin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Branch Office of the 48 Central Scientific Research Institute (Kirov, Russia)

Igor V. Borisevich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Viktor E. Volchkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Claude Bernard Lyon 1 University (Lyon, France)

Maya S. Vorobieva, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Ilya V. Darmov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Branch Office of the 48 Central Scientific Research Institute (Kirov, Russia)

Sergey Kh. Degtyarev, Dr. Sci. (Biol.), Prof., SibEnzyme Ltd (Novosibirsk, Russia)

Vyacheslav B. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Georgy M. Ignatyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov FSC R&D IBP RAS (Moscow, Russia)

Diana T. Levi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Artashes A. Movsesyants, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vyacheslav D. Mosyagin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Yuri I. Pashchenko, Dr. Sci. (Biol.), Prof., 48 Central Scientific Research Institute (Sergiev Posad, Moscow Oblast, Russia)

Ravil A. Khamitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., International Biotechnology Center «Generium» (Volginsky, Vladimir Oblast, Russia)

Konstantin M. Chumakov, Dr. Sci. (Biol.), PhD, Center for Biologics Evaluation and Research, FDA (Silver Spring, Maryland, USA)

EXECUTIVE EDITOR

Vladimir I. Klimov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

TRANSLATION EDITOR

Olga N. Gubareva, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey V. Borisevich, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Corr. Member of RAS, 48 Central Scientific Research Institute (Sergiev Posad, Moscow Oblast, Russia)

Nikolay I. Briko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr L. Gintsburg, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Academician of RAS, N.F. Gamaleya FRCM (Moscow, Russia)

Ivan A. Dyatlov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, FBIS SRCAMB (Obolensk, Moscow Oblast, Russia)

Vitaly V. Zverev, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Academician of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Kutyrev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» (Saratov, Russia)

Dmitry K. Lvov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, N.F. Gamaleya FRCM (Moscow, Russia)

Nikolay V. Medunitsyn, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Mikhail I. Mikhaylov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of RAS, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (Moscow, Russia)

Valentin I. Pokrovsky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

Vasily F. Uchaykin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Association of Pediatric Infectiologists of Russia (Moscow, Russia)

Rakhim M. Khaitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia (Moscow, Russia)

SCIENCE EDITORS

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Elena V. Lebedinskaya, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITOR

Alina P. Shestakova, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Рецензируемый научно-практический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

- ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований**
А. А. Горяев, М. В. Савкина, Ю. И. Обухов, В. А. Меркулов, Ю. В. Олефир. 72
- Эпидемиология ротавирусной инфекции и тактика вакцинопрофилактики**
В. П. Бондарев, В. А. Шевцов, И. Н. Индикова, Е. Э. Евреинова, Д. В. Горенков. 81
- Аллергия на металлы**
В. К. Капитанова, Н. Э. Петрова, М. Ю. Жданова, Л. В. Невская. 88
- Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты?**
В. А. Меркулов, Е. В. Мельникова. 94
- Сравнительный анализ отечественных и зарубежных фармакопейных требований к оценке качества воды для инъекций: проблемы и пути гармонизации**
С. М. Суханова, Н. М. Минаева. 99
- Формирование подхода к оценке пострегистрационных изменений биологических лекарственных средств**
Е. В. Петранева, И. А. Проскурина, Д. В. Горячев, Е. Л. Ковалева. 109

Оригинальные статьи

- Оценка стабильности аналитической работы методики определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека**
О. Г. Корнилова, Е. А. Хуснатдинова, Е. С. Коновалова, Р. А. Волкова. 118

Хроника

- Валентин Иванович Покровский (к 90-летию со дня рождения).** 124
- Татьяна Николаевна Юнасова (к 80-летию со дня рождения).** 125
- Елена Владимировна Лебединская (к 70-летию со дня рождения).** 126
- Ольга Борисовна Устинникова (к 50-летию со дня рождения).** 127
- Семинар ученых России и стран АСЕАН «Биологическая (паразитарная) безопасность объектов окружающей среды, продуктов питания и профилактика паразитарных болезней».** 128
- Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС «РегЛек — ЕАЭС 2019».** 130

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:
ПИ № ФС77-53128 от 14.03.2013

Учредитель:

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

Адрес редакции: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

E-mail: biopreparaty@expmed.ru

Телефон: +7 (495) 625-43-48, доб. 63-35, 63-42, 63-08, 63-36

Сайт: www.biopreparations.ru

Издатель: ООО «НЭИКОН ИСП»

Юридический адрес: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4,
стр. 5, офис 2.4

E-mail: isupport@neicon.ru

Тел./факс: +7 (499) 754-99-94

Сайт: https://neicon.ru/

Подписано в печать: 16.05.2019

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 7,75

Бумага мелованная. Печать офсетная

PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT

Peer-reviewed scientific and practical journal

CONTENTS

Reviews

DNA and RNA Vaccines: Current Status, Quality Requirements and Specific Aspects of Preclinical Studies

A. A. Goryaev, M. V. Savkina, Yu. I. Obukhov, V. A. Merkulov, Yu. V. Olefir. 72

Rotavirus Epidemiology and Vaccination Tactics

V. P. Bondarev, V. A. Shevtsov, I. N. Indikova, E. E. Evreinova, D. V. Gorenkov. 81

Metal Allergy

V. K. Kapitanova, N. E. Petrova, M. Yu. Zhdanova, L. V. Nevskaya. 88

Biomedical Cell Products or High-Tech Drugs?

V. A. Merkulov, E. V. Melnikova. 94

Comparative Analysis of Russian and Foreign Pharmacopoeial Requirements for the Quality Control of Water for Injection: Challenges and Ways of Harmonisation

S. M. Sukhanova, N. M. Minaeva. 99

Development of an Approach to the Assessment of Changes to Approved Biological Products

E. V. Petraneva, I. A. Proskurina, D. V. Goryachev, E. L. Kovaleva. 109

Original Articles

Evaluation of the Stability of Performance of the Analytical Test Method Used for Determination of Anticomplementary Activity of Human Immunoglobulin Preparations

O. G. Kornilova, E. A. Khusnatdinova, E. S. Konovalova, R. A. Volkova. 118

Chronicle

Valentin Ivanovich Pokrovsky (on the 90th Anniversary). 124

Tatyana Nikolaevna Yunasova (on the 80th Anniversary). 125

Elena Vladimirovna Lebedinskaya (on the 70th Anniversary). 126

Olga Borisovna Ustinnikova (on the 50th Anniversary). 127

Seminar of Russian and ASEAN scientists «Biological (parasitological) safety of environment and food, and prevention of parasitic diseases». 128

Evaluation and Authorisation of Medicinal Products in the EAEU — «RegLek — EAEU 2019». 130

Mass media registration certificate:
PI No. FS77-53128 of March 14, 2013

Founder: Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postal address: 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

E-mail: biopreparaty@expmed.ru

Phone: +7 (495) 625-43-48, ext. 63-35, 63-42, 63-08, 63-36

Website: www.biopreparations.ru

Publisher: «NEICON ISP» LLC.

Registered office: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow, 115114,
Russian Federation

E-mail: isupport@neicon.ru

Phone/fax: +7 (499) 754-99-94

Website: https://neicon.ru/

Passed for printing: May 16, 2019

Format 60×90/8. Conventional printed sheets: 7.75

Enamel-paper. Offset printing

ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований

А. А. Горяев^{1,*}, М. В. Савкина¹, Ю. И. Обухов¹, В. А. Меркулов^{1,2}, Ю. В. Олефир¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Обзор посвящен ДНК- и РНК-вакцинам, возможность использования которых была показана еще в конце XX века. При этом до сих пор ни одна вакцина, основанная на использовании бактериальных плазмид и мРНК, не нашла применения в практике здравоохранения для профилактики инфекционных заболеваний. Но, несмотря на это, интерес к вакцинам, действующим веществом которых являются рекомбинантные нуклеиновые кислоты, сохраняется из-за возможности их быстрой разработки, малозатратного производства, безопасности технологии и возможности активации клеточного и гуморального иммунитета. Последние технологические достижения в значительной степени преодолели проблемы низкой иммуногенности, нестабильности и трудности доставки при применении ДНК- и РНК-вакцин у человека. Цель работы — изложение основных стратегий создания ДНК- и РНК-вакцин, предназначенных для профилактики инфекционных заболеваний, обобщение требований к оценке их качества и проведению доклинических исследований. Представлены общие принципы создания плазмидных векторов, кодирующих протективные антигены. Описаны новые технологии создания ДНК-вакцин, плазмиды которых кодируют геном аттенуированного вируса (iDNA и PPLAV). Приведены стратегии создания РНК-вакцин на основе мРНК и самоамплифицирующихся РНК. Представлены современные регуляторные требования к выбору необходимых показателей качества и общим принципам проведения доклинических исследований ДНК- и РНК-вакцин.

Ключевые слова: вакцина; ДНК-вакцина; плазида; мини-кольцевые ДНК; РНК-вакцина; мРНК; РНК-репликон; самоамплифицирующиеся РНК; иммунизационная ДНК; PPLAV

Для цитирования: Горяев АА, Савкина МВ, Обухов ЮИ, Меркулов ВА, Олефир ЮВ. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(2):72–80. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>

Контактное лицо: Горяев Артем Анатольевич; goryaev@expmed.ru

DNA and RNA Vaccines: Current Status, Quality Requirements and Specific Aspects of Preclinical Studies

A. A. Goryaev^{1,*}, M. V. Savkina¹, Yu. I. Obukhov¹, V. A. Merkulov^{1,2}, Yu. V. Olefir¹

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russian Federation

This review focuses on DNA and RNA vaccines whose potential use was first considered at the end of the 20th century. However, not a single bacterial plasmid-based or mRNA vaccine has been used since that time in public healthcare for the prevention of infectious diseases. Nevertheless, vaccines containing recombinant nucleic acids as the active ingredient still attract interest due to the possibility of rapid development, low-cost production, safety of the technology and the potential to activate cellular and humoral immunity. Recent technological advances have largely overcome the problems of low immunogenicity, instability, and difficulties with the delivery of DNA and RNA vaccines in humans. The aim of this review was to present the main strategies of development of DNA and RNA vaccines designed to prevent infectious diseases, and to summarise requirements for the quality control and preclinical studies. The article examines the general principles of creation of plasmid vectors encoding protective antigens. It describes new technologies used in the creation of DNA vaccines with plasmids encoding an attenuated virus genome (iDNA and PPLAV), and RNA vaccines based on mRNA and self-amplifying RNAs. The article presents current regulatory requirements for the choice of quality parameters to be tested and the general principles of preclinical studies of DNA and RNA vaccines.

Key words: vaccine; DNA vaccine; plasmid; mini-circle DNA; RNA vaccine; mRNA; RNA replicon; self-amplifying RNA; iDNA; PPLAV

For citation: Goryaev AA, Savkina MV, Obukhov Yul, Merkulov VA, Olefir YuV. DNA and RNA vaccines: current status, quality requirements and specific aspects of preclinical studies. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):72–80. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>

Corresponding author: Artem A. Goryaev; goryaev@expmed.ru

Сокращения: АПК — антигенпрезентирующая клетка (antigen presenting cell, APC); дцДНК — двухцепочечная ДНК (double-stranded DNA, dsDNA); κДНК — комплементарная ДНК; ВАС — бактериальная искусственная хромосома (bacterial artificial chromosome); IRES — участок внутренней посадки рибосомы (internal ribosome entry site); МНС — главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex); PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns); TLR — Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor); UTR — нетранслируемые области (untranslated regions); VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).

Возможность использования плазмидной ДНК и мРНК для индуцирования клеточного и гуморального иммунного ответа была показана еще в начале 1990-х годов [1–5]. Применение данных технологий представлялось очень перспективным для профилактики инфекционных заболеваний в силу простоты создания подобных векторов, кодирующих протективные антигены. Но, несмотря на проведение более 500 различных клинических исследований¹ за более чем 25 лет, ни одна ДНК- или РНК-вакцина не была зарегистрирована и разрешена к применению у людей для профилактики инфекционных заболеваний [5–9]. В настоящее время лицензированы только три препарата в ветеринарии (Арех-IHN, LifeTide® SW5, ONCEPT) и один генотерапевтический лекарственный препарат для медицинского применения (Неоваскулген®)², действующим веществом которых являются плазмиды, что может свидетельствовать о безопасности данной технологии [10, 11].

Основными проблемами применения ДНК-вакцин, выявленными в ходе клинических исследований, являлись низкая трансфекция клеток человека *in vivo*, слабая иммуногенность и необходимость повторных бустерных вакцинаций высокими дозами ДНК. Главными проблемами использования мРНК были нестабильность молекулы и неэффективность ее доставки. Но, несмотря на это, ДНК- и РНК-вакцины продолжают вызывать значительный интерес из-за возможности активации гуморального и клеточного иммунитета, простоты их производства, стабильности при высоких температурах по сравнению с традиционными вакцинами, что позволит отказаться от соблюдения холодовой цепи.

Цель работы — изложение основных стратегий создания ДНК- и РНК-вакцин, предназначенных для профилактики инфекционных заболеваний, обобщение требований к оценке их качества и проведению доклинических исследований.

В работе не рассматриваются вопросы использования плазмид и РНК для создания препаратов, направленных для профилактики и/или лечения неинфекционных заболеваний, в качестве векторов в генной или клеточной терапиях, а также ДНК- и РНК-вакцины, полученные путем химического синтеза.

ДНК-вакцины

В связи с отсутствием общепринятого определения под ДНК-вакцинами в статье будут пониматься вакцины, действующим веществом которых являются рекомбинантные плазмиды, содержащие ген или гены, кодирующие один или несколько протективных антигенов, и способные стимулировать иммунный ответ против инфекционного заболевания.

Как правило, в плаزمиде помимо трансгена содержатся эукариотические промоторы, обеспечивающие высокий уровень экспрессии протективных антигенов, энхансеры транскрипции (например, интрон А или SV40), сайты полиаденилирования

и терминации транскрипции. Кроме того, плазмиды содержат гены резистентности к антибиотикам, являющиеся селективными маркерами, и сайты репликации, обеспечивающие увеличение копийности в бактериальной клетке [4, 7, 9, 11, 12].

ДНК-вакцины, содержащие несколько трансгенов в одной плазмиде, получают путем создания полицистронных векторов, обеспечивающих коэкспрессию трансгенов в *cis*-положении [5]. Достижение мультигенной коэкспрессии в таких плаزمидах может достигаться путем использования независимых промоторов для каждого трансгена, IRES, трансляционных/посттрансляционных модификаций, «саморасщепляющихся» пептидов или получения гибридного (слитого) белка [12, 13].

Общий механизм действия ДНК-вакцин представлен на рисунке 1. Считается, что презентация антигена может происходить тремя возможными механизмами:

1) плазмидная ДНК экспрессируется в соматических клетках (например, миоцитами) и представляется их МНС класса I CD8⁺ Т-клеткам;

2) АПК (например, дендритные клетки), привлеченные к месту инъекции, трансфицируются плазмидной ДНК, и экспрессированные антигены представляются Т-клеткам через МНС класса I и МНС класса II;

3) АПК фагоцитируют трансформированные соматические клетки, что приводит к перекрестному праймированию и презентации антигена как CD4⁺, так и CD8⁺ Т-клеткам. Поскольку соматические клетки не способны представлять антиген через МНС класса II Т-хелперным клеткам, прямое или косвенное представление АПК является наиболее вероятным путем [12].

Также введение ДНК-вакцин может приводить к активации врожденного иммунитета за счет распознавания PAMP, например неметилированные CpG-мотивы или дцДНК [12, 14]. Еще одним из возможных способов повышения эффективности ДНК-вакцин является включение в плазмиду генов цитокинов, хемокинов, иммуностимулирующих молекул или ингибиторов иммуносупрессивных путей [12].

Мини-кольцевые ДНК

Одна из стратегий модификаций плазмид направлена на исключение «ненужных» бактериальных последовательностей (маркеры селекции и *ori* сайты) в клетке человека, но с сохранением экспрессируемой конструкции за счет образования мини-кольцевой ДНК. Мини-кольцевые ДНК получают из исходной плазмиды с использованием различных рекомбиназных систем (фаговая интеграза, *phiC31*-рекомбиназа, *F1r*-рекомбиназа, *ParA*-резолваза и *Cre*-рекомбиназа) или посредством сайт-специфической рекомбинации. Считается, что применение мини-кольцевых ДНК позволит упростить доставку в клетки человека за счет меньшего размера вектора, повысить экспрессию антигена, так как в некоторых случаях *ori* сайты способны к сайленсингу трансгена, увеличить персистенцию

¹ <https://clinicaltrials.gov>

² <http://grls.rosminzdrav.ru>

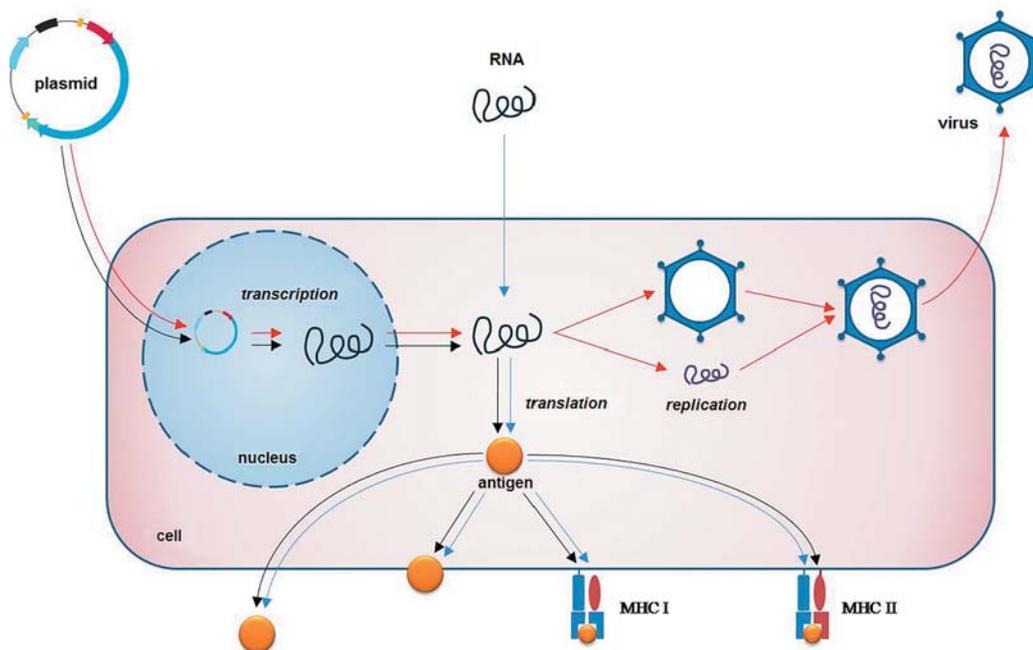


Рис. 1. Схематическое изображение механизма действия ДНК- и РНК-вакцин:

- механизм действия ДНК-вакцин: в ядре трансформированных клеток происходит транскрипция с образованием мРНК, кодирующая последовательность антигена. мРНК транспортируется в цитоплазму, в которой происходит трансляция. Синтезированный белок может секретироваться через аутокринные, паракринные или эндокринные механизмы из клетки либо процессироваться с последующим связыванием и представлением белками МНС I (всеми клетками) и МНС II (только АПК);
- механизм действия ДНК-вакцин, кодирующих аттенуированный вирус: в ядре трансформированных клеток происходит транскрипция с образованием инфекционной вирусной РНК, способной инициировать ограниченную репликацию аттенуированного вируса;
- механизм действия РНК-вакцин: экзогенная РНК проникает в клетку за счет клеточно-специфических механизмов (например, макропиноцитоз в незрелых дендритных клетках), в которой происходит ее трансляция с использованием клеточного механизма синтеза белка. Синтезированный белок может секретироваться через аутокринные, паракринные или эндокринные механизмы из клетки либо процессироваться с последующим связыванием и представлением белками МНС I (всеми клетками) и МНС II (только АПК).

Fig. 1. Schematic presentation of the mechanism of action of DNA and RNA vaccines:

- mechanism of action of DNA vaccines: transcription that takes place in the nucleus of transformed cells results in the formation of mRNA encoding the antigen sequence. The mRNA is transported to the cytoplasm where translation takes place. The synthesised protein may be secreted from the cell via autocrine, paracrine, or endocrine mechanisms, or be processed with subsequent binding and presentation by MHC I proteins (all cells) and MHC II proteins (only APCs);
- mechanism of action of DNA vaccines encoding an attenuated virus: transcription that takes place in the nucleus of transformed cells results in the formation of infectious viral RNA which is capable of initiating limited replication of the attenuated virus;
- mechanism of action of RNA vaccines: exogenous RNA penetrates into the cell by means of cell-specific mechanisms (e.g. macropinocytosis in immature dendritic cells), then the RNA translation takes place with the aid of the cell mechanism of protein synthesis. The synthesised protein may be secreted from the cell via autocrine, paracrine, or endocrine mechanisms, or be processed with subsequent binding and presentation by MHC I proteins (all cells) and MHC II proteins (only APCs).

в организме человека. Также это повысит безопасность применения за счет уменьшения потенциальной возможности интеграции вектора в геном, снижения возможной иммуно-токсичности и риска горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности в клетки микробиоты человека [5, 15–17].

Технология мини-кольцевых ДНК активно используется в разработке новых методов лечения неинфекционных заболеваний, но для профилактики инфекционных заболеваний не получила широкого развития. В настоящее время ведется разработка только одной перспективной вакцины для профилактики и лечения лейшманиоза — LEISHNAVAX [18].

ДНК-вакцины, плазмиды которых кодируют геном аттенуированного вируса

Еще одним из направлений совершенствования ДНК-вакцин является использование плазмид для *in vivo* доставки в клетки человека кДНК генома аттенуированных

одноцепочечных (+/–)РНК вирусов. Так, компания Medigen, Inc. (США) разработала технологию «иммунизационной» ДНК (iDNA, immunization DNA) на основе рекомбинантной ВАС, которая кодирует полноразмерную геномную РНК аттенуированного вируса под промотором цитомегаловируса и фланкированную цис-регуляторными элементами [19]. После введения в клетку iDNA происходит транскрипция с образованием геномной РНК аттенуированного вируса. Вирусная РНК инициирует ограниченную репликацию вируса в клетке с последующей сборкой, созреванием и выходом вируса (рис. 1). В настоящее время данная технология применяется для разработки вакцин для профилактики различных вирусных инфекций, вызываемых альфавирусами (вирусы Чикунгунья и венозного энцефаломиелита лошадей) и флавивирусами (вирусы Денге, Зика, японского энцефалита и желтой лихорадки) [19, 20].

Еще одной подобной технологией является PLLAV³ (plasmid launched live attenuated virus), разрабатываемая исследовательской группой проф. J. Neyts из Левенского католического университета (Бельгия). Как и в iDNA, в PLLAV в качестве вектора используется ВАС [21]. Возможность применения технологии PLLAV была показана на примере клонирования аттенуированного вируса желтой лихорадки штамма 17D. Индуцированный иммунный ответ на введение PLLAV-YFV17D оказался сопоставим с ответом на введение лицензированной вакцины Stamaril[®] на различных видах животных⁴. Отличительной особенностью PLLAV от iDNA является возможность создания химерных конструкций вирусной кДНК, в которую могут быть встроены гетерологичные последовательности других вирусов [21]. Доказательство данной концепции уже продемонстрировано на нескольких видах животных с использованием химерных PLLAV, содержащих антигены вирусов японского энцефалита, гепатита В, Зика и бешенства. Разрабатываемая гибридная вакцина RABYD-VAX⁵ против бешенства и желтой лихорадки финансируется программой «Horizon 2020» (Восьмая рамочная программа Европейского союза по развитию научных исследований и технологий). Еще одним возможным применением подобных технологий является их использование в производстве традиционных живых вирусных вакцин, что, возможно, позволит сократить материально-технические затраты и повысить стабильность получения вакцин.

Преимуществами вакцин, плазмиды которых кодируют геном аттенуированного вируса, являются: 1) высокая иммуногенность, сопоставимая с применением живых вирусных вакцин; 2) генетическая стабильность; 3) быстрая разработка подобных вакцин; 4) возможность введения целевых мутаций для повышения безопасности и иммуногенности; 5) масштабируемость производства, основанного на культивировании *E. coli*, и отсутствие необходимости использования клеточных культур или куриных эмбрионов; 6) возможность хранения без использования холодной цепи; 7) безыгольное применение. Недостатками же являются отсутствие вакцинных штаммов многих патогенных вирусов, трудности в получении полно-размерных кДНК из-за их нестабильности в клетках *E. coli*, использование плазмид, транскрипция которых происходит в ядре эукариотических клеток, что может привести к деградации или инактивации инфекционной геномной РНК в ядре, возможным проблемам при транспорте РНК в цитоплазму, а также отсутствие данных о длительности персистенции инфекционных геномных РНК.

РНК-вакцины

В настоящее время для создания РНК-вакцин применяются два основных подхода: 1) использование нереплицирующейся мРНК, кодирующей, как правило, только один антиген; 2) получение самоамплифицирующегося РНК-репликона из одноцепочечных (+/-)РНК вирусов, в геноме которых структурные гены заменены на гены, кодирующие необходимые антигены и РНК-полимеразу [8, 22, 23].

мРНК-вакцины

Вакцины на основе мРНК получают путем транскрипции *in vitro* из линейной ДНК-матрицы, в качестве которой выступает плазида, с использованием различных РНК-полимераз бактериофагов. Синтезируемая мРНК помимо кодирующей последовательности должна содержать кэп-структуру на 5'-конце, UTR и полиаденилирование на 3'-конце (рис. 2), необходимые для эффективной трансляции, защиты мРНК от экзонуклеаз и правильного сплайсинга транскрипта.

Существуют два основных подхода к добавлению кэп-структуры на 5'-конец мРНК. Первый основан на использовании ферментов вируса коровьей оспы, один из которых добавляет m⁷GpppN, а второй — 2-O-метильную группу к предпоследнему нуклеотиду, в результате формируется 5'-кэп, идентичный по структуре эукариотическим мРНК. Второй, наиболее часто используемый подход, заключается во включении синтетических аналогов (например, антиреверсные ARCA или m₂^{7,3'-0}GpppG) при транскрипции *in vitro* [24–27].

Добавление UTR, содержащих различные регуляторные элементы, используется для повышения эффективности трансляции и повышения стабильности мРНК. Например, введение 3'-UTR гена α-глобина или 5'-, 3'-UTR гена β-глобина стабилизирует мРНК [24, 26, 28]. В случаях необходимости быстрой деградации мРНК в 3'-UTR могут включаться элементы, богатые аденин-урацил последовательностями [29]. Поли(А)-хвост может быть сконструирован путем введения последовательностей тимина в ДНК, что является более предпочтительным подходом, так как использование рекомбинантной поли(А)-полимеразы для удлинения транскрибированной РНК *in vitro* после транскрипции часто приводит к образованию поли(А)-хвостов различной длины.

Еще одним способом «улучшить» свойства мРНК-вакцин является использование химически модифицированных нуклеотидов. Например, включение модифицированного псевдоуридина повышает стабильность и трансляцию РНК, также включение химически модифицированных нуклеотидов приводит к снижению иммуногенности векторов [28].

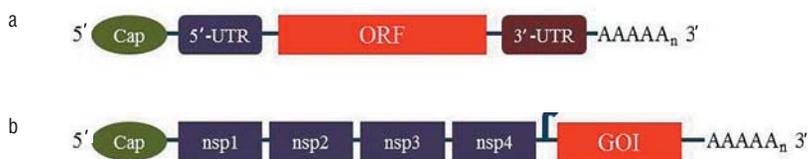


Рис. 2. Структурные элементы РНК-вакцин [30, 31]: а — мРНК вакцина состоит из кэп-структуры на 5'-конце, 5'-UTR, открытой рамки считывания (ORF), кодирующей протективный антиген, 3'-UTR и полиаденилированный 3'-конец; б — самоамплифицирующиеся РНК-вакцины, как правило, создаются из генома альфавирусов, в котором остаются неструктурные гены (nsp), а структурные гены (капсида и E2/E1) заменены на чужеродный ген (GOI).

Fig. 2. Structural elements of RNA vaccines [30, 31]: a — an mRNA vaccine consists of a cap structure at the 5'-end, 5'-UTR, open reading frame (ORF) encoding the protective antigen, 3'-UTR, and polyadenylated 3'-end; b — self-amplifying RNA vaccines are generally created from an alphavirus genome which contains nonstructural genes (nsp), and in which structural genes (capsid and E2/E1) were replaced by a foreign gene (GOI).

³ <https://rega.kuleuven.be/cmt/jn/viruses/pllav-a-plasmid-based-live-attenuated-vaccine-technology>

⁴ https://www.who.int/immunization/research/forums_and_initiatives/gvirf/Johan_Neyts_2018.pdf?ua=1

⁵ <https://rabyd-vax.eu>

Самоамплифицирующиеся РНК-вакцины (РНК-репликоны)

РНК-репликоны получают путем замены структурных генов на гены, кодирующие антигены, и сохранением неструктурных генов, отвечающих за репликацию вируса. Также самоамплифицирующиеся РНК-вакцины содержат основные элементы мРНК-вакцин: кэп, 5'-UTR, 3'-UTR и поли(А)-хвост (рис. 2). Наиболее изученные РНК-репликоны были получены из геномов альфа-вирусов, таких как вирусы Синдбиса, леса Семлики и Венесуэльского энцефаломиелита лошадей [25, 30, 31]. После введения в эукариотические клетки РНК-репликон самоамплифицируется с использованием комплекса РНК-полимеразы репликона, при этом образование вирусных частиц невозможно из-за отсутствия структурных генов [25, 30]. Главным преимуществом применения технологии самоамплифицирующихся РНК является их способность к образованию большого количества антигена, и, соответственно, получение более сильного иммунного ответа, что позволит уменьшить вводимую дозу вакцины.

Регуляторные требования к ДНК- и РНК-вакцинам

Как уже было отмечено, в настоящее время в мире не лицензирована ни одна ДНК- и РНК-вакцина для профилактики инфекционных болезней, вместе с тем Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и некоторыми национальными регуляторными органами опубликованы руководящие принципы и руководства, рассматривающие требования и подходы к обеспечению качества ДНК- и РНК-вакцин и проведению их доклинических исследований. Руководящие принципы ВОЗ, опубликованные в 2007 г., содержат информацию и рекомендации для национальных регуляторных органов и производителей относительно контроля качества и доклинических исследований ДНК-вакцин⁶. Многие аспекты руководящих принципов могут применяться и к РНК-вакцинам, за исключением подходов к доклиническим исследованиям.

В США в 2005 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) разработало руководство «Considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications»⁷ («Вопросы, связанные с плазмидными ДНК-вакцинами, применяемыми для профилактики инфекционных заболеваний»), в котором содержатся рекомендации по описанию производственного процесса, тестированию и объему проведенных доклинических исследований, необходимых для получения разрешения на проведение клинических исследований [32].

В Европейском союзе на сегодняшний момент отсутствуют руководства для оценки качества и проведению доклинических и клинических исследований ДНК- и РНК-вакцин, за исключением документа Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) «Concept paper on guidance for DNA vaccines»⁸ («Документ-концепция для руководства по ДНК-вакцинам»), в котором содержится информация о необходимости разработки такого руководящего документа. Некоторые вопросы оценки качества и проведения доклинических исследований, которые могут быть применены к ДНК- и РНК-вакцинам, рассмотрены в «Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products»⁹ («Руководство по качеству, докли-

ническим и клиническим аспектам разработки генотерапевтических препаратов»), но необходимо отметить, что в Европейском союзе согласно директиве комиссии 2009/120/EC¹⁰ от 14 сентября 2009 г. вакцины против инфекционных заболеваний не относятся к генотерапевтическим лекарственным препаратам.

В Российской Федерации также отсутствуют специализированные руководства и рекомендации по исследованию ДНК- и РНК-вакцин. Основные требования к качеству ДНК-вакцин отражены в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания¹¹.

Специализированных требований к качеству и доклиническим исследованиям безопасности и иммуногенности РНК-вакцин в настоящее время не разработано ни в одной стране мира. Частично это связано с тем, что многие подходы, применяемые для ДНК-вакцин, можно использовать и для РНК-вакцин, но создание новых технологий и увеличение количества клинических исследований РНК-вакцин, возможно, приведет к разработке такого специализированного документа.

Требования к оценке качества

Выбор показателей качества ДНК- и РНК-вакцин необходимо проводить с учетом используемого вектора, метода доставки, трансгена, физико-химических свойств вакцин, способа/пути введения, технологического процесса, а также требований ГФ РФ XIV издания. Нормы и аналитические методики, используемые для контроля качества вакцин, должны быть обоснованными, в том числе и валидационными данными.

В таблице 1 представлены показатели и методы, необходимые для оценки качества ДНК- и РНК-вакцин. Необходимо учитывать, что для оценки качества вакцины могут потребоваться дополнительные показатели качества, например для лиофилизатов необходима оценка потери в массе при высушивании, время растворения (диспергирования), для растворов — прозрачность, цветность, извлекаемый объем, механические включения и т. д.

Описание должно отражать характеристику вакцины с учетом ее физико-химических свойств, например для растворов для инъекций приводится характеристика прозрачности и цветности раствора, а для лиофилизатов — описание лиофилизированной массы и описание восстановленного раствора.

Выбор метода для определения подлинности должен зависеть от свойств и характеристик вакцины. Например, могут использоваться рестрикционный анализ (при этом выбор используемых рестриктаз будет зависеть от ДНК-конструкции), ПЦР, секвенирование, ВЭЖХ, капиллярный электрофорез, биологические *in vivo* или *in vitro* методы, позволяющие определить экспрессию антигена. Если в состав вакцины входят липиды, липоплексы или другие системы доставки, то их подлинность также должна подтверждаться соответствующими методами.

Специфическую активность можно оценить с помощью различных *in vivo* и/или *in vitro* методов с учетом предполагаемого применения, экспрессируемого антигена и его биологической активности. При наличии релевантной биологической модели предпочтительным методом является определение иммуногенности вакцины. Применение биологических методов *in vitro*, например методов измерения экспрессируемого антигена, должно коррелировать с иммуногенностью вакцины¹². Для

⁶ Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines. WHO; 2007.

⁷ Guidance for industry: considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications. FDA; 2007.

⁸ Concept paper on guidance for DNA vaccines (EMA/CHMP/308136/2007). EMA; 2007.

⁹ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (EMA/CAT/80183/2014). EMA; 2018.

¹⁰ Commission Directive 2009/120/EC. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/dir_2009_120/dir_2009_120_en.pdf

¹¹ Общая фармакопейная статья 1.7.1.0013.18 ДНК-вакцины. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

¹² Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines. WHO; 2007.

Guidance for industry: considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications. FDA; 2007.

Таблица 1. Перечень показателей и методов, необходимых для оценки качества ДНК- и РНК-вакцин
Table 1. Test parameters and test methods used for the quality control of DNA and RNA vaccines

ДНК-вакцины DNA vaccines		РНК-вакцины RNA vaccines	
Показатель Test parameter	Метод Test method	Показатель Test parameter	Метод Test method
Описание Appearance	Визуальный Visual method	Описание Appearance	Визуальный Visual method
Подлинность: • плазмиды • системы доставки (в случае использования) Identification: • plasmids • delivery systems (if used)	рестрикционный анализ, ПЦР, секвенирование, капиллярный электрофорез, ВЭЖХ, ИФА, биологический и др.; в зависимости от системы доставки restriction analysis, PCR, sequencing, capillary electrophoresis, HPLC, EIA, biological analysis, etc.; depending on the delivery system used	Подлинность: • плазмиды • системы доставки (в случае использования) Identification: • plasmids • delivery systems (if used)	ПЦР, ВЭЖХ, капиллярный электрофорез, биологический и др.; в зависимости от системы доставки PCR, HPLC, capillary electrophoresis, biological analysis, etc.; depending on the delivery system used
Специфическая активность: • количество действующего вещества в одной дозе • иммуногенность Specific activity: • amount of the active ingredient in one dose • immunogenicity	ВЭЖХ, капиллярный электрофорез, спектрофлуориметрия и др.; биологический, ИФА и др. HPLC, capillary electrophoresis, spectrofluorometry, etc.; biological analysis, EIA, etc.	Специфическая активность: • количество действующего вещества в одной дозе • иммуногенность Specific activity: • amount of the active ingredient in one dose • immunogenicity	QuantiGene, спектрофлуориметрия и др.; биологический, ИФА и др. QuantiGene, spectrofluorometry, etc.; biological analysis, EIA, etc.
Чистота: • остаточные белки клетки-хозяина • остаточная ДНК штамма-продукта • остаточная РНК • родственные примеси (конформационная форма плазмиды) • примеси (антибиотики, остаточные органические примеси и др.) Purity: • residual host cell proteins • residual host cell DNA • residual RNA • related substances (plasmid conformational form) • impurities (antibiotics, residual organic impurities, etc.)	ИФА и др.; Threshold, количественная ПЦР и др.; ВЭЖХ и др.; ВЭЖХ или капиллярный электрофорез; в зависимости от примесей EIA, etc.; Threshold, quantitative PCR, etc.; HPLC, etc.; HPLC or capillary electrophoresis; depending on the type of impurity	Чистота: • остаточные белки (клетки-хозяина, ДНК-азы, РНК-полимеразы) • остаточная ДНК • примеси (РНК-полимераза, антибиотики, остаточные органические примеси и др.) Purity: • residual proteins (of the host cell, DNase, RNA polymerase) • residual DNA • impurities (RNA polymerase, antibiotics, residual organic impurities, etc.)	ИФА и др.; Threshold, количественная ПЦР и др.; в зависимости от примесей EIA, etc.; Threshold, quantitative PCR, etc.; depending on the type of impurity
Стерильность Sterility	Метод прямого посева или мембранной фильтрации Direct inoculation method or membrane filtration	Стерильность Sterility	Метод прямого посева или мембранной фильтрации Direct inoculation method or membrane filtration
Пирогенность или Бактериальные эндотоксины Pyrogenicity or Bacterial endotoxins	Биологический или ЛАЛ-тест Biological analysis or LAL test	Пирогенность или Бактериальные эндотоксины Pyrogenicity or Bacterial endotoxins	Биологический или ЛАЛ-тест Biological analysis or LAL test
Аномальная токсичность Abnormal toxicity	Биологический Biological analysis	Аномальная токсичность Abnormal toxicity	Биологический Biological analysis

ДНК-вакцин, плазмиды которых кодируют геном аттенуированного вируса, возможно определение показателя биологической активности методами титрования на культурах клеток либо при постановке ПЦР.

Для определения количественного содержания плазмиды или РНК в вакцине наиболее часто используются спектрофотометрические методы (по отношению поглощения при длинах волн 260/280 нм для ДНК и 260/230 нм для РНК). Однако использование различных систем доставки будет затруднять применение таких методов, поэтому потребуются разработать способы, обеспечивающие разрушение используемых систем доставки.

Для ДНК-вакцин важным является определение конформационной формы плазмиды, так как плазмидная ДНК может присутствовать в трех формах (суперскрученная, открытая кольцевая и линейная), и данные об их относительной активности *in vivo* недостаточны. Считается, что содержание суперскрученной формы должно быть не менее 80% относительно всех форм, но выбор нормы должен быть обоснован с учетом возможного влияния на эффективность.

В ДНК- и РНК-вакцинах основными примесями будут являться остаточные ДНК, РНК и белки клеток хозяина, антибиотики, добавляемые в питательную среду, ферменты (РНК-полимеразы, РНК-азы, ДНК-азы и др.), специфические химические примеси, связанные с системой доставки, и остаточные органические примеси. Выбор испытаний и методик для оценки чистоты может быть основан на анализе рисков (например, высокое содержание остаточной ДНК или РНК будет приводить к иммуотоксичности) и способности к последовательному удалению примесей в процессе производства. Возможно проведение испытаний на определенных этапах производства и при контроле фармацевтической субстанции.

Для обеспечения единообразия и минимизации возможных отклонений, в первую очередь при определении подлинности и специфической активности (иммуногенности) ДНК- и РНК-вакцин, необходимо использование стандартных образцов. В настоящее время отсутствуют специализированные международные стандартные образцы для данных типов вакцин, поэтому в качестве стандартного образца рекомендуется использовать стандартный образец предприятия (СОП), в качестве которого могут быть использованы образцы одной серии вакцины либо промежуточного продукта вакцины. Кандидатный образец в СОП должен быть охарактеризован по составу, чистоте, специфической активности и другим характеристикам для обеспечения целей испытаний¹³.

Особенности проведения доклинических исследований

Целью доклинических исследований ДНК- и РНК-вакцин является исследование безопасности и иммунологических свойств на соответствующих *in vivo* и *in vitro* моделях. По возможности следует использовать релевантные виды животных, иммунобиологический ответ которых на вводимый вектор и экспрессируемый антиген будет аналогичен ответу у людей. Доклинические исследования ДНК- и РНК-вакцин должны соответствовать общим требованиям и принципам доклиниче-

ских исследований вакцин с учетом используемой технологии создания вектора, выбранной конструкции вектора, системы доставки и способа введения¹⁴.

Потенциальные проблемы безопасности ДНК- и РНК-вакцинации связывают с: 1) возможной интеграцией плазмидной ДНК в хромосомы клеток человека, тем самым увеличивая риск канцерогенеза или других генетических аномалий; 2) развитием иммунопатологических реакций и рисков, связанных с образованием аутоантител против плазмидной ДНК, потенциально вызывая или ускоряя развитие системных аутоиммунных заболеваний (таких как системная красная волчанка), либо индуцированием местного воспалительного ответа против трансформированных клеток, экспрессирующих кодируемый вакциной антиген, способствуя развитию органоспецифического аутоиммунного заболевания, либо экспрессией цитокинов или костимуляторных факторов, используемых как адъюванты; 3) развитием толерантности к секретируемому антигену; 4) продолжительностью экспрессии антигена; 5) рисками, связанными с экспрессией других последовательностей гена в клетках млекопитающих или бактерий¹⁵ [33].

Исследования по изучению распределения и длительности присутствия сконструированных плазмид или РНК в организме животных необходимо проводить в различных тканях и нескольких временных точках в диапазоне от нескольких суток до нескольких месяцев после введения. Как правило, биораспределение оценивается в крови, сердце, мозге, печени, почках, легких, костном мозге, половых железах, лимфатических узлах, селезенке, кишечнике и месте введения. Выбор временных интервалов определения количественного содержания векторов должен быть обоснован с учетом того, что в эктопических местах персистенция плазмид редко бывает длительной, в то время как в месте введения они могут обнаруживаться до 2 месяцев, а иногда и до 6 месяцев¹⁶ [33]. Для РНК-вакцин длительность персистенции часто не превышает нескольких суток [34]. Также может потребоваться исследование продолжительности экспрессии, фармакокинетики антигенов и распределения, выведения системы доставки¹⁷.

В случае использования системы доставки, направленной на определенную ткань или орган за счет использования специфических лигандов и/или использования тканеспецифических промотеров, необходимо оценивать желаемый тропизм и целевую селективность.

Необходимо отметить, что ДНК-вакцины, сходные по структуре вектора и отличающиеся только трансгенами, имеют схожий профиль биораспределения. Следовательно, возможно использование данных ранее проведенных исследований. В случае изменения вектора, системы доставки, способа введения или любых других модификаций, влияющих на поглощение клеткой и/или биораспределение, необходимо проводить новые исследования¹⁸.

Методики, используемые для определения биораспределения и персистенции, должны быть валидованными, обладать необходимой чувствительностью и специфичностью. Согласно рекомендациям FDA чувствительность метода количественной

¹³ Там же.

¹⁴ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.

WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005.

Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO, 2013.

Guideline on clinical evaluation of new vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/2005). EMA; 2006.

¹⁵ Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines. WHO; 2007.

¹⁶ Там же.

¹⁷ Там же.

¹⁸ Guidance for industry: considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications. FDA; 2007.

ПЦР должна быть не менее 100 копий плазмид на 1 мкг ДНК¹⁹. Для определения концентрации РНК могут использоваться наборы QuantiGene (ThermoFisher, США) или аналогичные.

Вероятность встраивания плазмид в хромосому очень низкая, и на сегодняшний день имеется мало доказательств интеграции [33, 35]. Однако включение в конструкцию вектора гомологичных последовательностей, длительная персистенция плазмиды и ее высокая концентрация, использование электро-стимуляции для доставки или одновременное введение с плазмидой, кодирующей фактор роста, могут привести к увеличению риска интеграции плазмидной ДНК в хромосому. В случае выявленных рисков необходимо проведение исследований, подтверждающих отсутствие интеграции плазмиды в хромосому²⁰.

Токсикологические исследования должны проводиться с учетом предполагаемой дозы, схемы введения, состава и способа введения препарата. Количество доз должно соответствовать или превышать предполагаемое их количество в клинических исследованиях. Исследования необходимо проводить на иммуночувствительных видах животных. Включение приматов, трансгенных мышей или других видов животных может потребоваться при ожидаемой видоспецифичной токсичности и при наличии в векторе ДНК-вакцины генов цитокинов²¹.

Исследования генотоксичности могут потребоваться при наличии специфических примесей или нового химического компонента (например, нового компонента системы доставки), которые не были изучены ранее²². При обнаружении ДНК- или РНК-вакцин в тканях гонад может потребоваться изучение фертильности и общей репродуктивной функции. Кроме того, могут потребоваться исследования эмбриофетальной и перинатальной токсичности в случае включения в целевую популяцию клинического применения женщин с детородным потенциалом²³.

Оценку иммуногенности ДНК- и РНК-вакцин необходимо проводить на релевантных видах животных. Выбор конкретного вида животного, помимо его чувствительности к патогену, может также зависеть от типа вектора, наличия адьюванта, типа предполагаемого иммунного ответа (клеточный или гуморальный), способа введения или наличия в плазмиде генов, кодирующих белки человека (например, цитокины или факторы роста). В отдельных случаях возможно проведение дополнительных исследований с использованием «гомологичного препарата», то есть с использованием ДНК-вакцины, в плазмиде которой гены, кодирующие белки человека, заменены на аналогичные гены, кодирующие белки выбранного вида животного. Оценка иммуногенности в зависимости от индуцированного иммунного ответа может быть основана на определении средних геометрических титров антител, факторе сероконверсии, титров вируснейтрализующих антител и/или клеточного ответа. При использовании гетерологичной «прайм-буст» вакцинации оценку иммуногенности необходимо проводить с учетом предполагаемой схемы вакцинации.

Заключение

Использование рекомбинантных ДНК и РНК все еще представляет собой относительно новый способ создания вакцин. И, несмотря на неудачи проведенных клинических исследований ДНК-вакцин, а также то, что многие РНК-вакцины все еще

находятся на стадии разработки, данные технологии имеют высокий потенциал. В первую очередь, это связано с простотой и универсальностью создания плазмид/РНК и технологического процесса, как правило, основанного на культивировании *E. coli*. В последние годы возрождение интереса к ДНК- и РНК-вакцинам связано с успехами применения плазмид и РНК в генной терапии, а также созданием более эффективных генетических конструкций, улучшением технологий доставки и появлением новых перспективных технологий (iDNA, PPLAV, самоамплифицирующиеся РНК). Таким образом, подходы, основанные на применении ДНК- и РНК-вакцин, в случае решения проблемы их низкой иммуногенности у людей являются реальной альтернативой для будущего развития медицины в профилактике инфекционных заболеваний.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт 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. Tang DC, DeVit M, Johnston SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature*. 1992;356(6365):152–4. <https://doi.org/10.1038/356152a0>
2. Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, Rhodes GH, Felgner PL, Dworki VJ, et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science*. 1993;259(5102):1745–9. <https://doi.org/10.1126/science.8456302>
3. Donnelly JJ, Ulmer JB, Shiver JW, Liu MA. DNA vaccines. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:617–48. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.617>
4. Gurnathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:927–74. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.927>
5. Hobernik D, Bros M. DNA vaccines — how far from clinical use? *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3605. <https://doi.org/10.3390/ijms19113605>
6. Liu MA, Ulmer JB. Human clinical trials of plasmid DNA vaccines. *Adv Genet*. 2005;55:25–40. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(05\)55002-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(05)55002-8)
7. Weniger BG, Anglin IE, Tong T, Pensiero M, Pullen JK, Nucleic Acid Delivery Devices for HIV Vaccines Workshop Group. Workshop report: nucleic acid delivery devices for HIV vaccines: workshop proceedings, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland, USA, May 21, 2015. *Vaccine*. 2018;36(4):427–37. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.071>
8. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261–79. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

¹⁹ Там же.

²⁰ Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines. WHO; 2007.

²¹ Там же.

Guidance for industry: considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications. FDA; 2007.

²² Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines. WHO; 2007.

²³ Guidance for industry: considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications. FDA; 2007.

9. Kumaragurubaran K, Kaliaperumal K. DNA vaccine: the miniature miracle. *Vet. World*. 2013;6(4):228–32. <https://doi.org/10.5455/vetworld.2013.228-232>
10. Cranenburgh R. Development of the ideal DNA vaccine requires the optimization of delivery strategies and plasmid vectors. *BioPharm International*. 2011;2011 Suppl.(7). <http://www.biopharminternational.com/dna-vaccine-delivery>
11. Garmory HS, Brown KA, Titball RW. DNA vaccines: improving expression of antigens. *Genet Vaccines Ther*. 2003;1:2. <https://doi.org/10.1186/1479-0556-1-2>
12. Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):313–29. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1124762>
13. Liu Z, Chen O, Wall JB, Zheng M, Zhou Y, Wang L, et al. Systematic comparison of 2A peptides for cloning multi-genes in a polycistronic vector. *Sci Rep*. 2017;7(1):2193. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02460-2>
14. Li L, Petrovsky N. Molecular adjuvants for DNA vaccines. *Curr Issues Mol Biol*. 2017;22:17–40. <https://doi.org/10.21775/cimb.022.017>
15. Darquet AM, Cameron B, Wils P, Scherman D, Crouzet J. A new DNA vehicle for nonviral gene delivery: supercoiled minicircle. *Gene Ther*. 1997;4:1341–9. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3300540>
16. Hardee CL, Arévalo-Soliz LM, Hornstein BD, Zechiedrich L. Advances in non-viral DNA vectors for gene therapy. *Genes (Basel)*. 2017;8(2):65. <https://doi.org/10.3390/genes8020065>
17. Stenler S, Blomberg P, Smith CE. Safety and efficacy of DNA vaccines: plasmids vs. minicircles. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1306–8. <https://doi.org/10.4161/hv.28077>
18. Riede O, Seifert K, Oswald D, Endmann A, Hock C, Winkler A, et al. Preclinical safety and tolerability of a repeatedly administered human leishmaniasis DNA vaccine. *Gene Therapy*. 2015;22(8):628–35. <https://doi.org/10.1038/gt.2015.35>
19. Pushko P, Ишмухаметов АА, Bredenbeek PP, Lukashevich IS. Экспериментальные живые аттенуированные вакцины против желтой лихорадки на основе инфекционных ДНК. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(1):18–25. [Pushko P, Ishmukhametov AA, Bredenbeek PP, Lukashevich IS. Experimental DNA-launched live-attenuated vaccines against yellow fever. *Épidemiologiā i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):18–25 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-18-25>
20. Pushko P, Lukashevich IS, Weaver SC, Tretyakova I. DNA-launched live-attenuated vaccines for biodefense applications. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(9):1223–34. <https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1175943>
21. Dallmeier K, Neyts J. Bacterial artificial chromosomes. Patent WIPO N WO2014174078; 2014.
22. Ulmer JB, Mason PW, Geall A, Mandl CW. RNA-based vaccines. *Vaccine*. 2012;30(30):4414–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.060>
23. Lundstrom K. RNA-based drugs and vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(2):253–63. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.959932>
24. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(10):759–80. <https://doi.org/10.1038/nrd4278>
25. Geall AJ, Mandl CW, Ulmer JB. RNA: the new revolution in nucleic acid vaccines. *Semin Immunol*. 2013;25(2):152–9. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.05.001>
26. Weissman D. mRNA transcript therapy. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(2):265–81. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.973859>
27. Youn H, Chung JK. Modified mRNA as an alternative to plasmid DNA (pDNA) for transcript replacement and vaccination therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1337–48. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1057563>
28. Lundstrom K. Latest development on RNA-based drugs and vaccines. *Future Sci OA*. 2018;4(5):FSO300. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0151>
29. Eberhardt W, Doller A, Akool el-S, Pfeilschifter J. Modulation of mRNA stability as a novel therapeutic approach. *Pharmacol Ther*. 2007;114(1):56–73. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.01.002>
30. Atkins GJ, Fleeton MN, Sheahan BJ. Therapeutic and prophylactic applications of alphavirus vectors. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e33. <https://doi.org/10.1017/S1462399408000859>
31. Brito LA, Kommareddy S, Maione D, Uematsu Y, Giovani C, Berlanda Scorza F, et al. Self-amplifying mRNA vaccines. *Adv Genet*. 2015;89:179–233. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2014.10.005>
32. Klinman DM, Klaschik S, Tross D, Shiota H, Steinhagen F. FDA guidance on prophylactic DNA vaccines: analysis and recommendations. *Vaccine*. 2010;28(16):2801–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.11.025>
33. Klug B, Reinhardt J, Robertson J. Current status of regulations for DNA vaccines. In: Thalhamer J, Weiss R, Scheibhofer S, eds. *Gene Vaccines*. New York: Springer; 2012. P. 285–95. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0439-2_14
34. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol Ther*. 2017;25(6):1316–27. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035>
35. Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, Barnum AB, Pauley CJ, Griffiths TG 2nd. Plasmid DNA vaccines: assay for integration into host genomic DNA. *Dev Biol*. 2000;104:33–43.

Об авторах / Authors

Горяев Артем Анатольевич, канд. биол. наук. *Artem A. Goryaev*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1620-6233>

Савкина Мария Владимировна, канд. биол. наук. *Maria V. Savkina*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8527-2157>

Обухов Юрий Иванович. *Yuri I. Obukhov*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7729-9800>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. *Yuri V. Olefir*, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Поступила 01.04.2019

После доработки 16.05.2019

Принята к публикации 16.05.2019

Received 1 April 2019

Revised 16 May 2019

Accepted 16 May 2019

Эпидемиология ротавирусной инфекции и тактика вакцинопрофилактики

В. П. Бондарев, В. А. Шевцов, И. Н. Индикова, Е. Э. Евреинова*, Д. В. Горенков

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

Ротавирусная инфекция повсеместно является причиной тяжелого гастроэнтерита, приводящего к смерти детей в странах с низким бюджетом. Специфическая профилактика среди детей младшего возраста стала важнейшим средством борьбы с тяжелой формой ротавирусного гастроэнтерита. В обзоре приведены актуальные данные о молекулярной биологии и генетическом разнообразии ротавирусов, взаимодействии вирусных белков с рецепторами клеток организма-хозяина, изучении молекулярных аспектов инфекционности и патогенеза ротавирусной инфекции, развитии иммунитета. Отражен новый подход к пониманию эпидемиологии ротавирусной инфекции как контролируемой инфекции, показаны особенности эпидемического процесса с учетом многолетнего опыта вакцинопрофилактики, обобщена актуальная информация о внедрении в практику здравоохранения вакцин против ротавирусной инфекции в мире. Уделено внимание рискам применения вакцин на основе анализа статистических материалов ВОЗ и научных публикаций об эпидемиологии ротавирусной инфекции и результатов применения вакцин. Рассмотрены подходы уполномоченных органов в области здравоохранения отдельных государств к тактике вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции и позиция ВОЗ в отношении применения существующих вакцин для профилактики ротавирусной инфекции. Сделан вывод о необходимости дальнейшего совершенствования тактики вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в России, изучения уровня идиопатической инвагинации, проведения дальнейших исследований по характеристике существующих и вновь появляющихся генотипов ротавирусов.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция; вакцины; ротавирусы; генотипирование; реассортанты; вакцинопрофилактика; тактика и риски применения вакцин

Для цитирования: Бондарев ВП, Шевцов ВА, Индикова ИН, Евреинова ЕЭ, Горенков ДВ. Эпидемиология ротавирусной инфекции и тактика вакцинопрофилактики. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):81–87. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-81-87>

***Контактное лицо:** Евреинова Елена Эдуардовна; evreinova@expmed.ru

Rotavirus Epidemiology and Vaccination Tactics

V. P. Bondarev, V. A. Shevtsov, I. N. Indikova, E. E. Evreinova*, D. V. Gorenkov

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

Rotavirus infection is a widespread cause of severe gastroenteritis in children in low-income countries. Specific prophylaxis in young children has become the most important means of combating severe rotavirus gastroenteritis. The review presents current data on the molecular biology and genetic diversity of rotaviruses, interaction of viral proteins with host cell receptors, molecular aspects of infectivity and pathogenesis of rotavirus infection, and the development of immunity. It addresses a new approach to the epidemiology of rotavirus infection which regards it as a manageable infection, it illustrates the specificity of the epidemic process based on data gained from extensive experience in vaccination, and summarises relevant information on the introduction of rotavirus vaccines into the international healthcare practice. The paper summarises risks associated with the use of vaccines based on the analysis of WHO statistics, scientific publications on the epidemiology of rotavirus infection, and the results of vaccination. It analyses approaches of the competent authorities of some countries to the tactics of vaccination against rotavirus infection and the WHO stance on the use of existing vaccines for the prevention of rotavirus infection. A conclusion was made that it is necessary to further improve the tactics of vaccine prevention of rotavirus infection in Russia, to study the incidence of idiopathic intussusception, and to conduct further studies aimed at characterisation of existing and newly emerging genotypes of rotavirus.

Key words: rotavirus infection; vaccines; rotaviruses; genotyping; reassortants; vaccination; tactics and risks of using vaccines

For citation: Bondarev VP, Shevtsov VA, Indikova IN, Evreinova EE, Gorenkov DV. Rotavirus epidemiology and vaccination tactics. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):81–87. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-81-87>

***Corresponding author:** Elena E. Evreinova; evreinova@expmed.ru

Ротавирусы повсеместно являются причиной тяжелого гастроэнтерита, проявляющегося в форме водянистой диареи. В странах с низким доходом населения ротавирусы занимают второе после шигелл место по значимости среди возбудителей диареи у детей младше пяти лет [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обобщила опыт применения ротавирусных вакцин для управления ротавирусной инфекцией¹, сделала вывод о значительном снижении детской смертности от диареи в результате внедрения вакцинопрофилактики, превышении пользы над рисками при использовании вакцин, рекомендовала их применение во всех странах, а также обязательное внедрение вакцинации в странах с высокой детской смертностью от диареи. Вместе с тем применяемые ротавирусные вакцины имеют риски применения и экономически доступны не для всех стран.

Обобщение обновленных статистических материалов на официальных сайтах ВОЗ, ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)² по глобальному надзору за ротавирусной инфекцией и опубликованных новых научных данных о молекулярной биологии, генетическом разнообразии ротавирусов, сведений о механизмах взаимодействия вируса и клетки, развития инфекционного процесса остается актуальной задачей.

Целью работы является анализ современного состояния проблемы заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом и тактики применения препаратов, предназначенных для его иммунопрофилактики в России и мире.

Ротавирусной инфекцией болеет практически каждый ребенок в возрасте до 5 лет, она является причиной водянистой диареи у детей младшего возраста во всем мире³. В странах с низким доходом населения первичное заражение детей младше пяти лет ротавирусной инфекцией наблюдается в возрасте от 6 до 9 месяцев (80% заболеваемости среди детей до 1 года). В странах с высоким доходом населения процент первичного заражения детей в первый год жизни ниже (65% среди младенцев до 1 года), первичное заражение наблюдается у детей от 2 до 5 лет [2].

Ограниченная доступность медицинской помощи и отсутствие санитарных условий в Пакистане, Индии, Эфиопии и в странах Африканского континента, расположенных южнее Сахары, приводила к значительной смертности при диарее, на долю этих стран приходилось более половины случаев смертей при ротавирусном гастроэнтерите [2]. Согласно данным, приведенным в Позитивной ВОЗ по ротавирусным вакцинам, национальные коэффициенты смертности варьировали от 474 на 100 000 случаев заболевания (Афганистан) до менее 1 на 100 000 случаев заболевания (в 63 странах мира); в 4 странах (Афганистан, Бурунди, Чад и Сомали) были зарегистрированы показатели смертности более 300 на 100 000 случаев заболевания.

Для снижения смертности и количества тяжелых случаев ротавирусной инфекции помимо общих мер улучшения сани-

тарных условий и доступности медицинской помощи необходимо применение вакцин для профилактики заболевания. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в большинстве стран мира более десяти лет применяют моновалентную вакцину Ротарикс® (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия) и пентавалентную вакцину РотаТек® (Merck & Co., США). Рекомендованы к международному применению, особенно в бедных странах, и преквалифицированы ВОЗ в 2018 году моновалентная вакцина Ротавак® (Bharat Biotech, Индия) и пентавалентная лиофилизированная вакцина Rotasiil® (Serum Institute of India Pvt. Ltd., Индия). В ряде стран (Китай, Вьетнам) национальными органами контроля разрешены к применению вакцины собственного производства⁴.

Недостаточная эффективность ротавирусных вакцин в странах Южного полушария, а также растущее генетическое разнообразие штаммов ротавирусов усиливает потребность в комплексном изучении эволюционных, эпидемиологических, иммунологических и экологических факторов, определяющих разнообразие ротавирусов.

Заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом возрастает при снижении среднемесячных температур. В странах Северного полушария с умеренным климатом выражена зимняя сезонность заболеваемости инфекцией. В регионах Азии, Африки и Латинской Америки эпидемиология ротавирусной инфекции характеризуется высокой степенью передачи в течение всего года, при этом наблюдаются один или два периода подъема циркуляции ротавируса в местностях, где на климат влияют муссоны [3]. На эпидемический процесс определенное действие оказывает значительная разница между ночной и дневной температурами, а также количество дождливых дней [3]. Изменение климата, миграционные потоки, глобализацию логистических потоков и загрязнение воды рассматривают как дополнительные факторы, воздействующие на эпидемический процесс при ротавирусной инфекции [4, 5].

В странах, где ротавирусные вакцины были включены в Национальный календарь прививок много лет назад, отмечен ряд изменений в эпидемиологии ротавирусной инфекции, установлено увеличение заболеваемости в популяции детей старшей возрастной группы, изменения в сезонности и длительности эпидемического процесса, выявлен эффект популяционного иммунитета. Он определяется как снижение тяжелых форм и смертности от ротавирусной инфекции у невакцинированных детей старше одного года и составляет 19–25% в США и 11–30% в Латинской Америке [6]. Другим положительным эффектом, сопровождающим массовую вакцинопрофилактику ротавирусного гастроэнтерита, является снижение количества случаев госпитализации по поводу конвульсий [7, 8]. Массовая вакцинопрофилактика приводит к снижению числа нозокомальных инфекций и сокращению времени нахождения в госпитале [9].

Ротавирусный гастроэнтерит характеризуется лихорадкой, рвотой, водянистым поносом, которые резко проявляются

¹ Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009: Conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84(23):220–36.

Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88(5):49–64.

² European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-rotavirus-vaccination-infancy>

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Comments-received-during-public-consultation-ECDC-responses.pdf>

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

³ Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009: Conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84(23):220–36.

Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(5):49–64.

⁴ Information sheet. Observed rate of vaccine reactions rotavirus vaccine. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rotavirus_vaccine_rates_information_sheet_0618.pdf

через 1–3 дня после заражения, исчезают при благоприятном течении заболевания в течение 1–3 недель. Заболевание имеет широкий спектр клинических проявлений от легкой до тяжелой формы. У детей первого года жизни без надлежащей терапии наступает обезвоживание организма с последующим летальным исходом. Особенно опасна инфекция для детей в возрасте около трех месяцев [6]. У детей, госпитализированных по поводу острой респираторной вирусной инфекции, через неделю может развиться вторая волна симптомов острой кишечной инфекции ротавирусной этиологии, что может привести к нозокомиальному распространению ротавирусов и внутрибольничным вспышкам заболевания [10]. У новорожденных при ротавирусной инфекции редки тяжелые формы или летальный исход, заболевание может протекать в легкой форме (от 33 до 77 % больных младенцев) или бессимптомно. У инфицированных младенцев часто развивается желтуха [11, 12].

Ротавирус (сем. *Reoviridae*, подсем. *Sedoreovirinae*) обладает высокой устойчивостью к воздействию естественных факторов внешней среды (инфекционная активность сохраняется при значении pH от 3 до 9) и к дезинфицирующим средствам. Вирус не погибает в водопроводной воде до 60 дней и сохраняется во внешней среде до 30 дней⁵. Высокая устойчивость во внешней среде связана с особенностями строения ротавируса, геном которого защищен структурными белками, образующими внешний (VP7), промежуточный (VP6) и внутренний (VP2) капсиды.

Ядро вирусной частицы содержит структурные белки (VP1 и VP3) и сегментированную двухцепочечную РНК генома, каждый сегмент которого (кроме 11-го фрагмента, кодирующего два неструктурных белка) кодирует один белок: шесть неструктурных (NSP1–NSP6) белков и шесть структурных (VP1–VP7: VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7) белков [13]. У зрелых вирионов из внешнего капсида выступают образования в виде шипов, образованные структурным белком VP4, которыми определяются возможность прикрепления вируса к клетке, гемагглютинация, нейтрализация, проникновение в клетку, вирулентность и спектр хозяев.

Протеазы в просвете кишечника хозяина или на поверхности энтероцитов активируют инфицирующую способность зрелых ротавирусных частиц. Структурный белок VP4 расщепляется под воздействием протеаз, образуя продукты расщепления (VP8*+VP5*, обозначаются символом «звездочка»). После прикрепления домена, активированного VP8*, к рецептору чувствительной клетки хозяина вирусная частица попадает в клетку по механизму эндоцитоза. В цитоплазме вокруг частицы образуется эндосома, в которой разрушается капсид вириона, двухслойная частица высвобождается в цитоплазму клетки и начинает синтез РНК [14].

Патогенез ротавирусного гастроэнтерита обусловлен взаимодействием клетки хозяина со структурными VP3, VP4, VP7 и неструктурными NSP1, NSP2, NSP3 и NSP4 белками [13].

Серологический ответ на ротавирусную инфекцию был изучен после заболевания у детей и при экспериментальном заражении биологических моделей и добровольцев, установлен иммунный ответ на все вирусные белки [15–18]. По характеру иммунного ответа к белку VP6 ротавирусы разделены на серогруппы или виды (А–J), представители которых генетически различаются, не образуют реассортанты и могут иметь разный круг организмов-хозяев. Ротавирусы серогрупп D, E, F и G, патогенные преимущественно для птиц, не способны инфицировать человека. При ротавирусной инфекции у человека

выделяют ротавирусы А, В и С, при этом ротавирусы А выделяют у заболевших людей в 98 % случаев [15, 16].

Серотиповая специфичность у ротавирусов А проявляется независимо в отношении двух структурных белков наружного капсида вириона. Вируснейтрализующие антитела вырабатываются к VP7 (гликопротеиду, или G-белку) и к VP4 (чувствительному к действию протеаз белку, или Р-белку). Анализ последовательности нуклеотидов, кодирующих VP7 в различных штаммах ротавирусов, показал наличие как специфических, так и перекрестно реагирующих эпитопов. G-серотипы и G-генотипы имеют идентичное цифровое обозначение. В настоящее время различают 27 G-генотипов ротавирусов А, из которых 11 являются патогенными для человека. Более 90 % штаммов ротавирусов относятся к генотипам G1, G2, G3, G4 и G9 [15].

Обозначения Р-серотипов и Р-генотипов различаются, порядковый номер генотипа приводят в квадратных скобках. Основываясь на различиях в последовательностях гена, кодирующего синтез белка VP4, выделяют 40 генотипов Р[1–40], из которых 8 являются патогенными для человека. В Северном полушарии 91 % изученных штаммов ротавирусов относят к серотипу Р1: подтипам Р1А (генотип Р[8]) и Р1В (генотип Р[4]) [20–22]. Более 90 % клинически выраженных инфекций у людей связаны с генотипом Р[II], к которой относятся генотипы Р[4], Р[6] и Р[8]. Штаммы ротавирусов с генотипами G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8], G12P[8] встречаются во всем мире наиболее часто [20]. Появившиеся в 2010-х годах локальные серотипы G9 и G12 встречаются как в комбинации с типом Р[8], так и с более редкими Р[6]. В Южной Африке встречаются G9P[6] и G12P[6], а в регионе южнее Сахары — G2P[6] и G8P[6] [23, 24]. Было показано географическое распределение Р-серотипов: штаммы Р1А[8] G1 выделяли в 70 % случаев в Северной Америке, Европе и Австралии, в 30 % случаев — в Южной Америке, в 23 % — в Африке [21, 22].

Резкий сдвиг в составе циркулирующих серотипов при отсутствии значительных сдвигов в ежегодной заболеваемости является уникальной особенностью эпидемиологии ротавирусной инфекции. Разнообразие ротавирусов определяется несколькими эволюционными механизмами: генетическим дрейфом, зоонозной передачей, реассортацией при коинфекции [25, 26]. В условиях крупномасштабной иммунизации в США, Австралии, Бразилии и Европе на протяжении большого количества сезонов изучалось возможное эволюционное давление вакцинных штаммов. По результатам двадцатилетнего периода наблюдения установили, что шесть комбинаций генотипов ротавирусов, ответственных за основную часть случаев заболевания в большинстве стран мира, сохраняют ведущее значение в эпидемиологии ротавирусной инфекции в странах, использующих моновалентную или пентавалентную вакцины. После начала вакцинации были установлены изменения в распределении генотипов циркулирующих штаммов ротавирусов: снижение выявляемости G1P[8]; увеличение выявляемости G2P[4] и G12P[8]; появление штаммов G3P[8], G9P[8] и G4P[8]. Увеличение случаев выявления ротавирусов с генотипом G2P[4] было отмечено в Америке, Австралии и Бельгии при применении вакцины Ротарикс®. Вместе с тем циркуляция данного штамма была отмечена и на территориях, где вакцинные штаммы не применялись, а также на территориях, где иммунизацию осуществляли вакциной РотаТек® [27–31]. Выявление быстро распространяющихся штаммов с генотипами G6P[6] и G9P[4], впервые идентифицированных в Африке и Латинской Америке, не позволяет считать их возникновение след-

⁵ Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(5):49–64.

ствием эволюционного давления вакцинных штаммов, так как их генетически близкие аналоги определяются на нескольких континентах [32, 33].

В 8 городах Российской Федерации в 2005–2007 гг. основными выявляемыми генотипами были G1P[8] (44,9%), G4P[8] (40,0%), G2P[4] (8,5%), G3P[8] (6,6%)⁶. На территории Нижегородского региона преобладал генотип G4P[8] [34]. В эпидемический период 2011–2012 гг. была выявлена неравномерность распространения генотипов на территории России⁷, частота выявления в среднем составила: G4P[8] — 50,5%; G1P[8] — 26,7%; G2P[4] — 7,8%; G3P[8] — 4,4%; G9P[8] — 4,4%; G12P[6] — 0,5%.

В эпидемический сезон 2012–2013 гг. в образцах фекалий, взятых не позднее 72 ч от начала проявления кишечной инфекции, пациентов детских поликлиник в 9 крупнейших российских городах (Москва, Санкт-Петербург, Вологда, Краснодар, Красноярск, Новосибирск, Ярославль, Ханты-Мансийск и Владивосток) ротавирусы были выявлены в 31 % случаев [35], определены генотипы G4P[8] — 38,9%, G1P[8] — 34,2%, G3P[8] — 6%, G9P[8] — 6%, G2P[4] — 2% и G4P[4] — 0,7%.

Согласно результатам исследования Н.В. Епифановой с соавт. [35], в образцах фекалий госпитализированных детей в период 2012–2013 гг. в Москве увеличилась частота выявления серотипа G9P[8] до 30%. В Москве в 2009–2014 гг. основной генотип G4P[8] выявлялся в 38,7% случаев, частота обнаружения генотипов G9P[8], G3P[8], G2P[4] варьировала от 3,3 до 11,8%.

Заболеемость ротавирусной инфекцией в России до 2010 г. имела постоянную тенденцию к росту, что было обусловлено как объективным ростом заболеваемости данной нозологической формой, так и повышением качества лабораторной диагностики острых кишечных инфекций (ОКИ)⁸.

В связи с совершенствованием методов диагностики в Ханты-Мансийском автономном округе заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом в 2005–2015 гг. увеличилась на 175% [37]. В последние годы регистрируемая заболеваемость ротавирусной инфекцией в России находится на одном уровне: показатель в 2017 году составил 80,89 на 100 000 населения, что было близко к показателям 2015–2016 гг. Самая высокая заболеваемость отмечается в Ямало-Ненецком, Ханты-Мансийском автономных округах, Вологодской, Амурской, Свердловской областях (более 200 случаев на 100 000)⁹.

В Москве в 2009–2014 гг. у госпитализированных детей выявляли ротавирусную инфекцию в 40,1% случаев, норовирусную — в 11,4%, аденовирусную — в 4,7%. Астровирусы, саповирусы, энтеровирусы и орторевирусы определяли в 1,9, 1,4, 1,2 и 0,2% случаев соответственно [35].

Вспышки норо- и ротавирусной инфекций составили в 2017 г. более 50% от всех вспышек заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи. Основное количество очагов групповой заболеваемости регистрировалось в дошкольных образовательных учреждениях¹⁰.

Лабораторное подтверждение диагноза при подозрении на ротавирусный гастроэнтерит является обязательным. Современные методы диагностики подтверждают этиологическое значение ротавирусов и норовирусов, выявляемых в 60% случаев ОКИ. В настоящее время для диагностики применяются как иммунохимические методы, так и методы генотипной амплификации¹¹. Применение панели праймеров, специфичных для вирусов кишечной группы, позволяет повысить уровень выявления ротавирусов, обнаружить помимо норовирусов иные вирусы, доказать существование микст-инфекций с бактериями, что изменяет существующие представления об эпидемиологии ОКИ и определяет тактику вакцинопрофилактики.

В Российской Федерации вакцинопрофилактика ротавирусных инфекций была введена в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям в 2014 году, в дальнейшем планируется включение ротавирусной вакцины в Национальный календарь профилактических прививок.

Союзом педиатров России в соответствии с поручением министра здравоохранения Российской Федерации подготовлены клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей» по применению зарегистрированной в Российской Федерации вакцины РотаТек® (Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая) производства Мерк Шарп и Доум Корп, США¹².

Расчетные данные показывают, что в России в течение первых 10 лет после начала ежегодной массовой вакцинации при 95% охвате детского населения бюджетные расходы на здравоохранение могут быть уменьшены на 45,31 млрд руб., из них 18,98 млрд руб. — затраты на случаи без госпитализации и 26,33 млрд руб. — на случаи лечения в стационаре [38].

Применение ротавирусной вакцины в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок приводит к уменьшению количества случаев госпитализации вакцинированных детей, снижает количество случаев осложнений и обеспечивает формирование популяционного иммунитета¹³. Широкое распространение ротавирусной инфекции и необходимость вакцинации детского населения в странах с высоким и низким доходом населения неоднократно отмечались в материалах ВОЗ¹⁴.

После включения ротавирусных вакцин в национальные календари прививок в Европе отмечено значительное сниже-

⁶ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: государственный доклад. 2013. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/7cd/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2012-godu.pdf

⁷ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. 2018. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf

⁸ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: государственный доклад. 2013. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/7cd/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2012-godu.pdf

⁹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. 2018. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf

¹⁰ Там же.

¹¹ WHO Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/

¹² Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Руководства по профилактике заболевания/синдромов. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf

¹³ European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

¹⁴ Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009: Conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84(23):220–36.

Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88:49–64.

ние затрат на медицинское обслуживание как в амбулаторном, так и госпитальном секторах (с учетом внутрибольничных инфекций)¹⁵. Вместе с тем включение в национальные календари профилактических прививок ротавирусной вакцины в странах с отсутствием смертности от диареи влечет за собой ряд рисков. На популяционном уровне риски возникают при вакцинации ослабленных детей, так как возможно выделение реассортантов с нежелательными эпидемиологическими характеристиками после пассирования через кишечник пациента. На индивидуальном уровне для каждого прививаемого существует риск увеличения вероятности развития инвагинации кишечника и риск нарушения иммунитета. В связи с этим в государствах, в которых смертность от диареи низкая, но количество госпитализаций и обращений к врачу существенно, необходимость применения ротавирусных вакцин в рамках Национального календаря прививок оценивается неоднозначно.

В восемнадцати странах Европейского союза (ЕС) средняя смертность от ротавирусного гастроэнтерита составляет менее 0,1 случая на 100 000 детей в возрасте до пяти лет, а заболеваемость тяжелой формой, приводящей к госпитализации, — не менее 300–600 случаев на 100 000 детей в возрасте до пяти лет ежегодно¹⁶.

В настоящее время в Национальный календарь прививок ротавирусную вакцину включили 13 государств ЕС, при этом плановый охват детского населения вакцинацией в полной мере достигнут в Финляндии, Бельгии, Великобритании и Ирландии, Люксембурге. В ряде стран, таких как Швеция, Германия, Греция, Италия, население привито частично в соответствии с местным законодательством¹⁷. Дания приняла решение не включать ротавирусную вакцину в программу иммунизации, так как в условиях доступного здравоохранения заболевание не приводит к угрожающим для здоровья состояниям. Высший уполномоченный орган в области здравоохранения Франции Haute Autorité de Santé (HAS) признал неблагоприятным применение ротавирусной вакцины в связи с обнаруженным высоким уровнем инвагинации кишечника после вакцинации детей (средний возраст 3 месяца)¹⁸. В Нидерландах и Словении включение вакцин в Национальную программу также признано нецелесообразным [39, 40].

В 12 странах ЕС (Португалия, Испания, Кипр, Чехия, Венгрия, Литва, Мальта, Польша, Словакия, Болгария, Румыния, Хорватия) ротавирусные вакцины не входят в Национальный календарь прививок, так как в этих государствах считают приоритетным финансирование других программ иммунизации [39, 40].

В рамках сессии Всемирного комитета экспертов в области безопасности вакцин (GACVS) по тактике вакцинопрофилактики в декабре 2017 года¹⁹ были рассмотрены вопросы эпидемиологии и тактики применения вакцин против ротавирусной инфекции с учетом приобретенного опыта вакцинопрофилактики. Сделаны выводы о необходимости продолжения изучения рисков, в частности риска развития инвагинации тонкого

кишечника у прививаемых при введении ротавирусных вакцин в Национальный календарь прививок, в том числе регистрируемых впервые. Последние эпидемиологические исследования позволяют экспертам GACVS сделать вывод, что польза в предотвращении тяжелых форм диареи при вакцинации против ротавирусной инфекции превышает незначительный потенциальный риск инвагинации тонкого кишечника, который был установлен в некоторых пострегистрационных исследованиях.

В настоящее время ВОЗ рекомендует:

- включать ротавирусные вакцины в национальные программы иммунизации всем странам; государства, в которых детская смертность от диареи составляет 10% или более от общей смертности среди детей в возрасте младше 5 лет, должны вводить ротавирусную вакцину в Национальный календарь прививок обязательно;

- рассматривать вакцинопрофилактику ротавирусного гастроэнтерита как часть системной борьбы с диарейными заболеваниями, наряду с пропагандой грудного вскармливания, улучшением водоснабжения и санитарии, применением витаминов А и D, препаратов цинка, предоставлением современной медицинской помощи;

- учитывать эпидемиологию заболевания по возрасту, охват и фактический возраст при вакцинации;

- применять первую дозу ротавирусной вакцины по возможности после 6-недельного возраста, одновременно с вакцинацией против дифтерии–столбняка–коклюша;

- учитывать базовую частоту рисков идиопатической инвагинации тонкого кишечника при оценке возможности введения новых вакцин против ротавирусной инфекции и возможность возрастания частоты инвагинации при включении в календарь прививок инактивированной вакцины взамен живой вакцины против полиомиелита;

- рассматривать как противопоказания к вакцинации тяжелую аллергическую реакцию после предшествующей дозы ротавирусной вакцины (например, анафилаксию), тяжелый иммунодефицит (включая тяжелый комбинированный иммунодефицит), инвагинации кишечника или хронические желудочно-кишечные заболевания в анамнезе;

- контролировать эпидемиологическое воздействие ротавирусной вакцинации; отсутствие эпиднадзора за популяцией не должно быть препятствием для проведения вакцинопрофилактики.

Анализ научных публикаций о молекулярной биологии и эпидемиологии ротавирусов, современного состояния заболеваемости и результатов долговременного применения иммунобиологических лекарственных препаратов, предназначенных для иммунопрофилактики ротавирусного гастроэнтерита, свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования тактики вакцинопрофилактики, изучения уровня идиопатической инвагинации, проведения дальнейших исследований по характеристике существующих и вновь появляющихся генотипов ротавирусов.

¹⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

¹⁶ Там же.

¹⁷ WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedule?sc%5B%5D%5B%5D=EURO&sc%5B%5D%5B%5D=ROTAVIRUS&sc%5B%5D%5B%5D=OK
https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary

Rotavirus 1st dose. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragerota1.html

¹⁸ Haute Autorite de Sante (HAS). Commission de la Transparence. Rotarix Avis; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13564_ROTARIX_PIC_INS_Avis3_CT13564.pdf

Haut Conseil de la Sante Publique (HCSP). Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus; 2015.

¹⁹ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(3):17–32. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259874/WER9303.pdf>

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт 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. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382(9888):209–22. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2)
2. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):136–41. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70253-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70253-5)
3. Hasan MA, Mouw C, Jutla A, Akanda AS. Quantification of rotavirus diarrheal risk due to hydroclimatic extremes over South Asia: Prospects of satellite-based observations in detecting outbreaks. *GeoHealth*. 2018;2(2):70–86. <https://doi.org/10.1002/2017GH000101>
4. da Silva M, Miagostovich M, Victoria M. Rotavirus and Astroviruses. In: *Global Water Pathogen Project*. Part three. Specific excreted pathogens: environmental and epidemiology aspects. Section I. Viruses. 2016. <https://doi.org/10.14321/waterpathogens.18>
5. Недачин АЕ, Дмитриева РА, Доскина ТВ, Долгин ВА, Чуланов ВП, Пименов НН. Сточные воды как резервуар возбудителей кишечных вирусных инфекций. *Гигиена и санитария*. 2015;94(7):37–40. [Nedachin AE, Dmitrieva RA, Doskina TV, Dolgin VA, Chulanov VP, Pimenov NN. Waste waters as the reservoir of intestinal enteric viral infections. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2015;94(7):37–40 (In Russ.)]
6. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2015;33(32):3795–800. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.064>
7. Burke RM, Tate JE, Dahl RM, Aliabadi N, Parashar UD. Rotavirus vaccination is associated with reduced seizure hospitalization risk among commercially insured US children. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1614–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy424>
8. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, Klein NP, Yih K, Glanz J, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):173–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cit671>
9. Standaert B, Strens D, Li X, Schecroun N, Raes M. The sustained rotavirus vaccination impact on nosocomial infection, duration of hospital stay, and age: the RotaBIS study (2005–2012). *Infect Dis Ther*. 2016;5(4):509–24. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0131-0>
10. Бокковой АГ, Иваненко МА, Ковалев ИВ, Мухина АА, Маккавеева ЛФ, Володина ОА и др. Нозокомиальная ротавирусная инфекция у детей. *Детские инфекции*. 2002;(1):28–31. [Bokovoy AG, Ivanenko MA, Kovalev IV, Mukhina AA, Makkaveeva LF, Volodina OA, et al. Nosocomial rotavirus infection in children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2002;(1):28–31 (In Russ.)]
11. Haffeejee IE. Neonatal rotavirus infections. *Rev Infect Dis*. 1991;13(5):957–62.
12. Hwang NR, Kim JK. Relationship between asymptomatic rotavirus infection and jaundice in neonates: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2018;18:376. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1352-z>
13. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17083. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
14. Rodríguez JM, Chichón FJ, Martín-Forero E, González-Camacho F, Carrascosa JL, Castón JR, Luque D. New insights into rotavirus entry machinery: stabilization of rotavirus spike conformation is independent of trypsin cleavage. *PLoS Pathog*. 2014;10(5):e1004157. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004157>
15. Velázquez FR, Matson DO, Guerrero ML, Shults J, Calva JJ, Morrow AL, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis*. 2000;182(6):1602–9. <https://doi.org/10.1086/317619>
16. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1351–61. <https://doi.org/10.1086/340103>
17. Blatt SE, Warfield KL, Lewis DE, Conner ME. Early response to rotavirus infection involves massive B cell activation. *J Immunol*. 2002;168(11):5716–21. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5716>
18. Matthijnssens J, Otto PH, Ciarlet M, Desselberger U, Van Ranst M, Johne R. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Arch Virol*. 2012;157(6):1177–82. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1273-3>
19. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005;15(1):29–56. <https://doi.org/10.1002/rmv.448>
20. Gorziglia M, Larralde G, Kapikian AZ, Chanock RM. Antigenic relationships among human rotaviruses as determined by outer capsid protein VP4. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(18):7155–9.
21. Matthijnssens J, Van Ranst M. Genotype constellation and evolution of group A rotaviruses infecting humans. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):426–33. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.04.007>
22. Matthijnssens J, Bilcke J, Ciarlet M, Martella V, Bányai K, Rahman M, et al. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol*. 2009;4(10):1303–16. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.96>
23. Todd S, Page NA, Duncan Steele A, Peenze I, Cunliffe NA. Rotavirus strain types circulating in Africa: Review of studies published during 1997–2006. *J Infect Dis*. 2010;202 (Suppl. 1): S34–42. <https://doi.org/10.1086/653555>
24. Luchs A, Timenetsky MC. Group A rotavirus gastroenteritis: post-vaccine era, genotypes and zoonotic transmission. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(2):278–87. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3582>
25. McDonald SM, Matthijnssens J, McAllen JK, Hine E, Overton L, Wang S, et al. Evolutionary dynamics of human rotaviruses: balancing reassortment with preferred genome constellations. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000634. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000634>
26. Zinder D, Riolo MA, Woods RJ, Pascual M. Role of competition in the strain structure of rotavirus under invasion and reassortment. *bioRxiv*. 2017. <https://doi.org/10.1101/137661>
27. Bernstein DI. Rotavirus vaccines: mind your Ps and Gs. *J Infect Dis*. 2018;218(4):519–21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy203>

28. Nordgren J, Nitiema LW, Sharma S, Ouermi D, Traore AS, Simporé J, Svensson L. Emergence of unusual G6P[6] rotaviruses in children, Burkina Faso, 2009–2010. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(4):589–97. <https://doi.org/10.3201/eid1804.110973>
29. Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Bányai K, Parashar U, Patel M. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):847–56. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70832-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70832-1)
30. Seheri LM, Magagula NB, Peenze I, Rakau K, Ndadza A, Mwenda JM, et al. Rotavirus strain diversity in Eastern and Southern African countries before and after vaccine introduction. *Vaccine*. 2018;36(47):7222–30. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.068>
31. Dóro R, László B, Martella V, Leshem E, Gentsch J, Parashar U, Bányai K. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: is there evidence of strain selection from vaccine pressure? *Infect Genet Evol*. 2014;28:446–61. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.08.017>
32. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis*. 2010;201(3):363–9. <https://doi.org/10.1086/649843>
33. de Hoog MLA, Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI, Martinon-Torres F, Bruijning-Verhagen P. Report of the 5th European expert meeting on rotavirus vaccination (EEROVAC). *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(4):1027–34. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1412019>
34. Елифанова НВ, Сашина ТА, Новикова НА, Морозова ОВ, Фомина СГ, Луковникова ЛБ, Кашников АЮ. Спектр генотипов ротавирусов, циркулировавших на территории Нижнего Новгорода в 2005–2012 годах. Доминирование генотипа G4P[8]. *Медицинский альманах*. 2014;2(32):52–7. [Erifanova NV, Sashina TA, Novikova NA, Morozova OV, Fomina SG, Lukovnikova LB, Kashnikov AYU. The variety of genotypes of rotaviruses in Nizhny Novgorod in 2005–2012. The domination of G4P[8] genotype. *Meditsinskij almanah = Medical Almanac*. 2014;2(32):52–7 (In Russ.)]
35. Lobzin YV, Kharit SM, Goveia MG, O'Brian MA, Podkolzin AT, Blokhin BM, et al. Burden of childhood rotavirus disease in the outpatient setting of the Russian Federation. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):472–6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001472>
36. Kiseleva V, Faizuloev E, Meskina E, Marova A, Oksanich A, Samartseva T, et al. Molecular-genetic characterization of human rotavirus A strains circulating in Moscow, Russia (2009–2014). *Viol Sin*. 2018;33(4):304–13. <https://doi.org/10.1007/s12250-018-0043-0>
37. Гирина АА, Курганская АЮ. Ротавирусная инфекция в структуре острых кишечных инфекций у детей. *Научный медицинский вестник Югры*. 2016;(2):18–22. [Girina AA, Kurganskaja AJU. Rotavirus infection in the structure of acute intestinal infections in children. *Nauchnyj meditsinskij vestnik Yugry = Scientific Medical Bulletin of Ugra*. 2016;(2):18–22 (In Russ.)]
38. Рудакова АВ, Харит СМ, Усков АН, Лобзин ЮВ. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2014;6(2):71–5. [Rudakova AV, Kharit SM, Uskov AN, Lobzin YuV. Assessment of reduction of rotavirus infection burden in case of vaccination with a pentavalent vaccine in Russian Federation. *Jurnal infektologii = Journal Infectology*. 2014;6(2):71–5 (In Russ.)]
39. St-Martin G, Lindstrand A, Sandbu S, Fischer TK. Selection and interpretation of scientific evidence in preparation for policy decisions: a case study regarding introduction of rotavirus vaccine into national immunization programs in Sweden, Norway, Finland, and Denmark. *Front Public Health*. 2018;6:131. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00131>
40. Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, Vesikari T. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):416–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70035-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70035-0)

Об авторах / Authors

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф. *Vladimir P. Bondarev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Шевцов Владимир Александрович, канд. мед. наук. *Vladimir A. Shevtsov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Индикова Ирина Николаевна, канд. биол. наук. *Irina N. Indikova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0695-3446>

Евреинова Елена Эдуардовна, канд. биол. наук. *Elena E. Evreinova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3250-0937>

Горенков Дмитрий Витальевич. *Dmitry V. Gorenkov*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Поступила 30.10.2018

После доработки 18.12.2018

Принята к публикации 14.02.2019

Received 30 October 2018

Revised 18 December 2018

Accepted 14 February 2019

Аллергия на металлы

В. К. Капитанова*, Н. Э. Петрова, М. Ю. Жданова, Л. В. Невская

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

Аллергические реакции, связанные с сенсибилизацией к металлам, являются распространенной, но недостаточно изученной проблемой. В связи с частым использованием металлов и их сплавов регистрируют все больше случаев аллергических реакций, вызванных их применением. В последнее время стали появляться случаи аллергических реакций даже на те металлы, которые ранее считались абсолютно инертными и не аллергенными, такими как золото, палладий и другие. Целью данной работы являлось обобщение научной информации о возникновении аллергических реакций на металлы и проблемах их диагностики у человека. В медицине сплавы на основе никеля, палладия и золота используют как для изготовления хирургических инструментов, так и для производства различных имплантов, применяемых в ортопедии, эндovasкулярной хирургии, гинекологии и стоматологии. Аллергические реакции на металлы могут приводить к нарушениям функции искусственного сустава, тромбозу эндovasкулярных стентов, стоматитам, гингивитам. Наиболее частым проявлением аллергической реакции на металлы является контактный дерматит. Лидирующую позицию в этиологии контактного дерматита занимает никель. Диагностика аллергии на металлы заключается в постановке кожных тестов. В Российской Федерации отсутствуют отечественные диагностические системы, позволяющие выявить аллергическую реакцию на металлы. В этих целях применяется набор для диагностики аллергического контактного дерматита — тест-система «АллерТест» (TRUE Test, Дания). В связи с этим является актуальной разработка отечественного диагностического теста для своевременного выявления аллергических реакций на металлы.

Ключевые слова: аллергия на металлы; никель; палладий; золото; сенсибилизация; контактный дерматит; гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)

Для цитирования: Капитанова ВК, Петрова НЭ, Жданова МЮ, Невская ЛВ. Аллергия на металлы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(2):88–93. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-88-93>

***Контактное лицо:** Капитанова Вера Константиновна; Kapitanova@expmed.ru

Metal Allergy

V. K. Kapitanova*, N. E. Petrova, M. Yu. Zhdanova, L. V. Nevskaya

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

Allergic reactions associated with sensitisation to metals are a common but underexplored problem. Due to the frequent use of metals and their alloys there has been an increase in the number of registered cases of allergic reactions. Recently there have been cases when allergic reactions were induced by metals that were previously considered absolutely inert and non-allergenic, such as gold, palladium and others. The aim of this work was to summarise scientific data on allergic reactions to metals and their diagnosis in humans. In medicine, alloys of nickel, palladium and gold are used in the manufacture of both surgical instruments and various implants used in orthopedics, endovasular surgery, gynecology and dentistry. Allergic reactions to these metals may lead to failure of artificial joints, thrombosis of endovasular stents, stomatitis, gingivitis, and dermatitis. The most frequent allergic reaction to metals is contact dermatitis which is most frequently caused by nickel. Metal allergies are diagnosed by skin tests. There are no Russian-made diagnostic systems for detecting metal allergies. The diagnosis of allergic contact dermatitis is performed with the help of AllerTest test kit («TRUE Test», Denmark). Therefore, elaboration of a domestic diagnostic test for timely detection of allergies to metals is still relevant.

Key words: metal allergy; nickel; palladium; gold; sensibilisation; contact dermatitis; delayed type hypersensitivity (DTH)

For citation: Kapitanova VK, Petrova NE, Zhdanova MYu, Nevskaya LV. Metal allergy. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2019;19(2):88–93. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-88-93>

***Corresponding author:** Vera K. Kapitanova; Kapitanova@expmed.ru

Сенсибилизация к металлам является распространенной, но недостаточно хорошо изученной проблемой [1, 2]. По данным, имеющимся в литературе, более 2,5 млн видов металлических конструкций на основе сплавов инертных металлов (золота, платины, палладия, никеля, тантала, молибдена, титана, хрома, кобальта и др.) используются при операциях в ортопедии, эндоваскулярной хирургии, гинекологии и стоматологии¹ [3]. Показано, что с ростом числа операций по установке искусственных суставов и искусственных водителей ритма сердца увеличивается и количество осложнений, связанных с развитием аллергических реакций на металлические сплавы, используемые в их конструкции. Эти осложнения сложно диагностировать, так как зачастую кожные проявления отсутствуют. Аллергические реакции также могут приводить к нарушениям функции искусственного сустава из-за развития хронического воспаления, асептической резорбции костной ткани, к некрозу мышечной ткани, окружающей искусственный сустав, к разрастанию соединительной ткани. В кардиохирургии отмечены случаи, когда в результате аллергических реакций происходит тромбоз эндоваскулярного стента. Использование металлических сплавов в конструкции внутриматочных контрацептивов также может привести к развитию аллергии. В 2015 году FDA (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств, США) рекомендовало при производстве данной продукции указывать отдельно на упаковке, какие металлы были использованы для производства. Аллергические реакции у пациентов отмечены при установке зубных протезов, пломб и имплантов [4–6].

Целью работы являлось обобщение научной информации о возникновении аллергических реакций на металлы и проблемы их диагностики.

В задачи исследования входили:

- анализ возможных причин роста частоты аллергических реакций на металлы;
- описание на основании данных литературы механизмов их развития;
- оценка проблемы доступности тест-наборов для их диагностики.

Говоря об аллергии на металлы, подразумевают аллергию на соли металлов, образующиеся в процессе их коррозии, поскольку ионы металлов способны проникать через защитный барьер организма. Коррозионная стойкость металлов зависит от их положения в ряду напряжения металлов, которое определяется величиной окислительно-восстановительного потенциала металла, то есть мерой способности химического вещества присоединять электроны (восстанавливаться). Разрушение металла под воздействием возникающих в коррозионной среде гальванических элементов называют электрохимической коррозией. Принцип действия гальванического элемента основан на взаимодействии двух металлов через электролит, приводящем к возникновению в замкнутой цепи электрического тока. При электрохимической коррозии всегда требуется наличие электролита, с которым соприкасаются электроды или два различных соприкасающихся металла с различающимися окислительно-восстановительными потенциалами. В процессе коррозии в гальваническом элементе происходит медленное растворение металла с более низким окислительно-восстановительным потенциалом². Металлы высокой степени чистоты

практически не подвергаются электрохимической коррозии. Если они содержат примеси или находятся в сплаве с другим металлом, то при наличии электролита возникает гальванический элемент. Примеси на поверхности металла сгруппированы на отдельных небольших по размеру участках. В этих местах появляется множество микроскопических гальванических элементов. Но даже если металл не содержит примесей, разность потенциалов создается и между участками одного металла, по-разному обработанных. Коррозии будет подвергаться поверхность металла, если на нее попадает капля воды. В центре капли, где кислорода мало, металл становится анодом и растворяется, а роль катода начинают выполнять края капли, более доступные влиянию кислорода. На краях будет осажаться гидроксид металла³.

В случае со сплавами металлов, используемыми в медицине, электролитами будут выступать компоненты слюны, пота, продукты сальных желез и др.⁴

Ионы металлов сами по себе не могут вызвать иммунный ответ, поскольку являются низкомолекулярными соединениями — гаптенами, с относительной молекулярной массой ниже 700. При контакте с кожей ионы металла проникают в ее верхние слои и связываются с протеинами кожи, образуя гаптен-протеиновый комплекс, который и будет вызывать ответ иммунной системы. Для развития аллергической реакции вышеуказанный комплекс должен иметь тесный и длительный контакт с кожей (не менее 1 недели)⁵ [5].

Необходимо отметить, что аллергические реакции на металлы относятся к реакциям замедленного типа (гиперчувствительность замедленного типа, ГЗТ), в основе которых лежит иммунное воспаление [7–9]. По механизмам развития ГЗТ совпадает с воспалительным типом иммунного ответа, только ее индуктивная (фаза сенсибилизации) и эффекторная фазы более четко разделены во времени (рис. 1).

Одним из клинических проявлений ГЗТ является развитие контактного дерматита. Лидирующую позицию в этиологии контактного дерматита занимает никель. Было показано, что повышенная чувствительность к ионам никеля имеется у 10% населения Земли [10–12].

В то время как роль иона никеля в развитии контактного дерматита не вызывает сомнения, его способность вызывать системные аллергические реакции при пероральном, внутривенном или ингаляционном пути введения исследуется в настоящее время. Только 1–10% никеля (или его ионов) всасывается при попадании в ЖКТ. В одном из исследований было выявлено, что при пероральном приеме 5000 мкг никеля (раствор сульфата никеля) развивался кожный аллергический ответ [13].

При исследовании аллергии на никель у лиц, использующих ортодонтические пластины для исправления прикуса, в состав сплава которых входил и никель, показано, что при длительном контакте слизистой полости рта с пластиной к никелю развивается иммунологическая толерантность. Проведенный ретроспективный анализ анамнеза 2176 пациентов, использующих ортодонтические пластины, содержащие в своем составе никель, показал, что у них в меньшем проценте случаев, чем в популяции в целом, развивался контактный дерматит на украшения из материалов, содержащих данный металл [13, 14].

К настоящему моменту отмечено достаточно много случаев аллергических реакций на сплавы палладия [15].

¹ Канюков ВН, Стрекаловская АД, Килькинов ВИ, Базарова НВ. Материалы для современной медицины. Учебное пособие. Оренбург: ГОУ ОГУ; 2004.

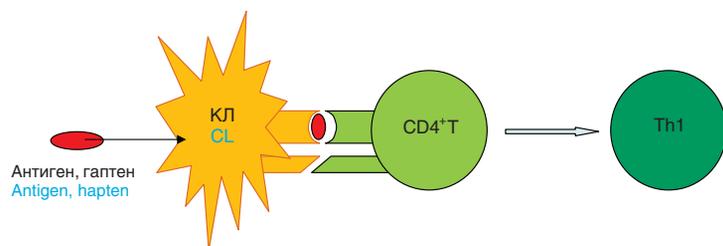
² Козлов Д. Антикоррозионная защита. Екатеринбург: ООО «ИД «Оригами»; 2013.

³ Тодт Ф. Коррозия металлов и сплавов. Методы защиты от коррозии. Л.; 1966.

⁴ Семенов НВ. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. Справочник. М.: Медицина; 1971.

⁵ Канюков ВН, Стрекаловская АД, Килькинов ВИ, Базарова НВ. Материалы для современной медицины. Учебное пособие. Оренбург: ГОУ ОГУ; 2004.

1. Фаза сенсibilизации
Sensitization phase



2. Эффекторная фаза
Effector phase

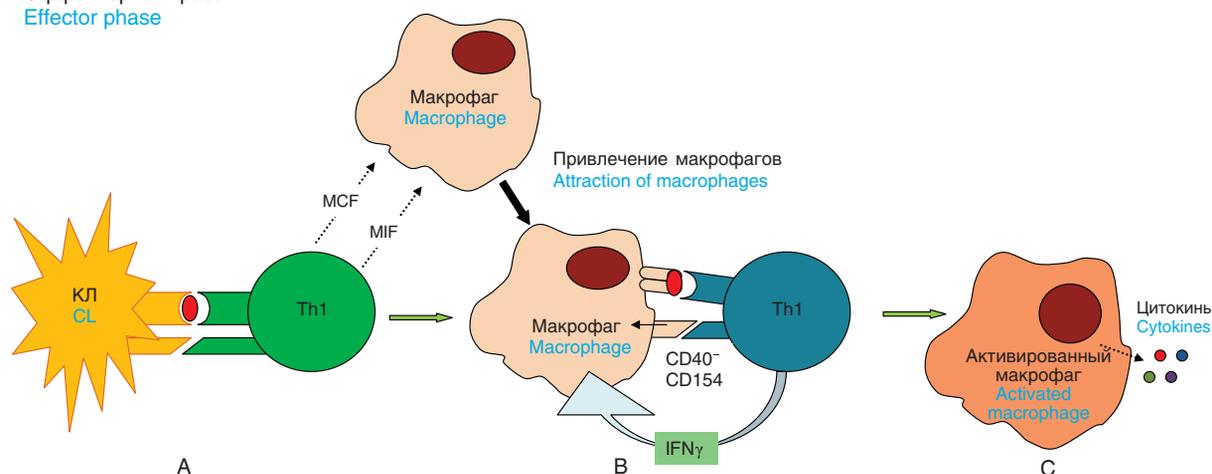


Рис. 1. Схема развития гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)⁶. КЛ — клетки Лангерганса. А — презентация гаптена/антигена клетками Лангерганса CD4⁺ Т-клеткам и их активация; В — взаимодействие активированных CD4⁺ Т-клеток с макрофагами; С — активация макрофагов, выделение провоспалительных цитокинов.
Fig. 1. Mechanism of delayed type hypersensitivity (DTH). CL — Langerhans cells. А — hapten/antigen presentation by Langerhans cells to CD4⁺ T-cells, and their activation; В — interaction of activated CD4⁺ T-cells with macrophages; С — activation of macrophages, release of proinflammatory cytokines.

Сплавы палладия все чаще используют в стоматологии. Палладий вытесняет амальгаму (сплав ртути с другими металлами), применявшуюся ранее в качестве материала для изготовления пломб, ввиду ее токсичности. Проявлением аллергической реакции со стороны слизистой полости рта являются стоматиты, гингивиты, воспалительные реакции около установленных зубных протезов. В кожных пробах у этих пациентов наблюдаются положительные кожные реакции с хлоридом палладия [16–18].

Однако аллергические реакции на палладий нередко имеют ряд особенностей:

- часто у пациентов в анамнезе отсутствуют данные о непосредственном контакте с содержащими палладий сплавами;
- в кожном тестировании у многих пациентов выявляется положительная реакция и на сульфат никеля.

Наличие перекрестной аллергической реакции между ионами никеля и палладия было подтверждено J. E. Wahlberg и соавторами в исследованиях на морских свинках [19].

Проявления перекрестной реактивности между ионами никеля и палладия у людей изучались в ряде исследований [20–22]. В одном из них было проведено кожное тестирование с последовательными разведениями солей никеля и палладия. Через 1 месяц пациенты с выявленной положительной кожной реакцией на соли никеля и палладия (в виде жжения, зуда, покраснения) перорально приняли сульфат никеля. При

этом на месте ранее проведенных кожных тестов вновь наблюдалось появление симптомов аллергического воспаления. Симптомы появлялись на месте кожного тестирования как с никелем, так и с палладием [20]. Выявленная перекрестная реактивность между никелем и палладием, возможно, объясняется сходством электронного строения атомов и формы ионных комплексов, что, однако, требует проведения дальнейших исследований [23–25].

В настоящее время в литературе появились описания случаев аллергических реакций на сплавы золота. Согласно различным исследованиям выявлено, что сенсibilизация к золоту колеблется от 4 до 12%. Отмечены следующие проявления аллергических реакций на золото:

- кожная воспалительная реакция на месте ранее проведенного кожного тестирования (80%);
- кожные проявления в местах развития контактного дерматита (26%);
- токсикодермия (46%);
- повышение температуры (60%) [26].

Учитывая химические свойства данного металла и его стойкость к процессам коррозии, наиболее часто в случаях аллергии на «золото» выявляли аллергические реакции на соли металлов, входивших в сплав помимо золота [16, 27–30]. В кожном тестировании для выявления у пациентов сенсibilизации к ионам золота используют натрия тиосульфат

⁶ По Ярилину АА. с изменениями (Ярилин АА. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010).

Таблица 1. Металлы и их соли, которые используются при проведении кожного тестирования [35]
Table 1. Metals and their salts used for skin testing [35]

Название металла Metals	Соединение металла Metal compounds	Концентрация раствора, % Solution concentration, %
Алюминий Aluminium	Чистый алюминий (в виде пластинки) Pure aluminium (plate)	-
	Алюминий гидрохлорид Aluminium hydrochloride	10
	Алюминий гидрохлорид гексагидрат Aluminium hydrochloride hexahydrate	2
Хром Chrome	Сульфат хрома (II) Chromium (II) sulfate	0,5
	Хлорид хрома (III) Chromium (III) chloride	1
	Дихромат калия Potassium dichromate	0,25
Кобальт Cobalt	Гексагидрат хлорида кобальта (II) Cobalt (II) chloride hexahydrate	1
Медь Copper	Оксид меди Copper oxide	1
	Сульфат меди Copper sulfate	5
Золото Gold	Дицианоаурат калия Potassium dicyanoaurate	0,5
Индий Indium	Хлорид индия Indium chloride	10
	Сульфат индия Indium sulfate	10
Иридий Iridium	Хлорид иридия Iridium sulfate	1
Железо Iron	Хлорид железа (III) Iron (III) chloride	2
Молибден Molybdenum	Хлорид молибдена (V) Molybdenum (V) chloride	0,5
Никель Nickel	Сульфат никеля Nickel sulfate	2,5
Палладий Palladium	Хлорид палладия Palladium chloride	1
	Тетрахлорпалладат натрия Sodium tetrachloropalladate	3
Платина Platinum	Гексахлорплатинат аммония Ammonium hexachloroplatinate	0,1
Серебро Silver	Нитрат серебра Silver nitrate	1
Цинк Zinc	Хлорид цинка Zinc chloride	2

золота. Так, в одном из исследований с участием 691 пациента при проведении кожного тестирования было выявлено 13,8% пациентов, имеющих положительную кожную реакцию на натрий тиосульфат золота, причем 78,9% из них были женщины. Отмечено, что положительная кожная реакция в кожном тестировании нередко носила отсроченный характер (была отрицательной на третьи сутки тестирования и положительной на седьмые сутки). В связи с этим многие дерматологи рекомендуют проводить учет кожной реакции при тестировании с натрием тиосульфатом золота на третьи и седьмые сутки для исключения ложноотрицательных результатов [26, 31–33].

Однако есть сообщения и об аллергических реакциях, связанных непосредственно с данным металлом. При длительном контакте с кожей или слизистыми, слюной золото все же медленно подвергается коррозии. Ионы золота, образующиеся в процессе коррозии, могут вызвать аллергические реакции [26, 27].

Таким образом, показано, что золото уже нельзя считать инертным металлом.

Выявление этиологической причины контактного дерматита в большинстве случаев не вызывает сложностей. По локализации кожных поражений, как правило, можно предположить причинно-значимые аллергены.

Дальнейшая диагностика заключается в постановке аппликационных кожных тестов. Для проведения теста исследуемый аллерген накладывают на кожу на 48–72 ч, а затем оценивают размеры вызванной аллергеном реакции. В некоторых случаях реакции могут проявиться в течение 4–5 сут после проведения теста. В ряде случаев поздняя реакция может развиться после 10 сут от момента проведения теста.

На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствуют отечественные диагностические наборы для проведения аппликационных тестов, которые являются «золотым стандартом» для определения наличия сенсибилизации к металлам. Зарегистрирован только один набор для диагностики аллергического контактного дерматита — тест-система «АллерТест» (TRUE Test), SmartPractice, Дания. В его состав входят 24 наи-

более распространенных контактных аллергена, в том числе сульфат никеля, дихромат калия, хлорид кобальта [34].

В Европе и Америке в аппликационных кожных тестах для диагностики контактного дерматита используют растворимые соли различных металлов (табл. 1).

Для пациентов с контактным дерматитом, вызванным никелем, был разработан тест, позволяющий определить наличие никеля в том или ином сплаве. Chemo-Nickel test (Laboratoire Destaing, Франция) представляет собой вещество-индикатор, которое при контакте с никелем окрашивается в розовый цвет. Использование данного теста позволяет пациентам с диагностированной сенсibilизацией к никелю избежать контакта с металлическими изделиями, содержащими данный металл.

Специфической иммунотерапии для лечения контактного дерматита не существует. Основа лечения — это местное использование кортикостероидов. Аллергический контактный дерматит, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом. При своевременном выявлении причинного аллергена и устранении контакта с ним симптомы заболевания полностью регрессируют через 1–3 недели, а достаточная информированность пациента о природе и причинных факторах болезни значительно уменьшает возможность хронизации и рецидивирования дерматита [36].

Заключение

Выявлено, что повышение частоты аллергических реакций, обусловленных металлами, возможно, связано с расширением области применения металлов и их сплавов в медицине, промышленности, различных технологических процессах. Установлено, что на первом месте по аллергизирующим свойствам среди металлов стоит никель.

Показано, что в процессе коррозии на поверхности металла или сплава металлов образуются ионы металлов, которые проникают через кожные покровы или слизистую и, связываясь с белками, приобретают аллергенные свойства. Аллергические реакции на металлы относятся к реакциям замедленного типа, в основе которых лежит иммунное воспаление.

Проблема своевременного выявления сенсibilизации к металлам требует пристального внимания. Необходимо проведение исследований для выявления и анализа осложнений, которые наблюдаются после установки стоматологических имплантов, искусственных суставов, кардиостимуляторов, внутрисосудистых стентов. Отмечено, что одним из наиболее часто встречающихся клинических проявлений аллергии на металлы является контактный дерматит, который диагностируется с помощью аппликационных кожных тестов. Актуальна разработка тест-системы для проведения аппликационного теста, поскольку отечественные препараты аллергенов для диагностики сенсibilизации к металлам отсутствуют.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт 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. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis*. 2011;22(2):65–79.
2. Chen JK, Thyssen JP, eds. *Metal Allergy: From Dermatitis to Implant and Device Failure*. Springer; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-58503-1>
3. Hosoki M, Nishigawa K, Tajima T, Ueda M, Matsuka Y. Cross-sectional observational study exploring clinical risk of titanium allergy caused by dental implants. *J Prosthodont Res*. 2018;62(4):426–31. <https://doi.org/10.1016/j.jpjor.2018.03.003>
4. Chaturvedi TP. Allergy related to dental implant and its clinical significance. *Clin Cosmet Invest Dent*. 2013;5:57–61. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S35170>
5. Teo ZWW, Schalock PC. Hypersensitivity reactions to implanted metal devices: facts and fictions. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(5):279–94. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0095>
6. Furrer S, Scherer Hofmeier K, Grize L, Bircher AJ. Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications — A retrospective clinical study. *Contact Dermatitis*. 2018;79(2):91–8. <https://doi.org/10.1111/cod.13032>
7. Karlberg AT, Bergström MA, Börje A, Luthman K, Nilsson JL. Allergic contact dermatitis-formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(1):53–69. <https://doi.org/10.1021/tx7002239>
8. Büdinger L, Hertl M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy*. 2000;55(2):108–15. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00107.x>
9. Белоусова ТА. Аллергодерматозы — болезни современной цивилизации. *PMЖ*. 2003;11(27):1538–42. [Belousova TA. Allergodermatosis — diseases of modern civilization. *RMZh = RMJ*. 2003;11(27):1538–42 (In Russ.)]
10. von Blomberg-van der Flier M, van der Burg CK, Pos O, van de Plassche-Boers EM, Bruynzeel DP, Garotta G, Scheper RJ. *In vitro* studies in nickel allergy: diagnostic value of a dual parameter analysis. *J Invest Dermatol*. 1987;88(4):362–8. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12469023>
11. Schram SE, Warsaw EM, Laumann A. Nickel hypersensitivity: a clinical review and call to action. *Int J Dermatol*. 2010;49(2):115–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04307.x>
12. Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A, Castrodeza-Sanz J. Epidemiology of contact dermatitis: prevalence of sensitization to different allergens and associated factors. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(1):59–75. [https://doi.org/10.1016/S1578-2190\(10\)70581-3](https://doi.org/10.1016/S1578-2190(10)70581-3)
13. Van Hoogstraten IMW, Andersen KE, Von Blomberg BME, Boden D, Bruynzeel DP, Burrows D, et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol*. 1991;85(3):441–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1991.tb05746.x>
14. André C, Heremans JF, Vaerman JP, Cambiaso CL. A mechanism for the induction of immunological tolerance by antigen feeding: antigen-antibody complexes. *J Exp Med*. 1975;142(6):1509–19. <https://doi.org/10.1084/jem.142.6.1509>
15. Aberer W, Holub H, Strohal R, Slavicek R. Palladium in dental alloys — the dermatologists' responsibility to warn? *Contact Dermatitis*. 1993;28(3):163–5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03379.x>
16. Thyssen JP, Menné T. Metal allergy — a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem Res Toxicol*. 2010;23(2):309–18. <https://doi.org/10.1021/tx9002726>
17. Garau V, Masala MG, Cortis MC, Pittau R. Contact stomatitis due to palladium in dental alloys: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 2005;93(4):318–20. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2005.01.002>

18. Durosaro O, el-Azhary RA. A 10-year retrospective study on palladium sensitivity. *Dermatitis*. 2009;20(4):208–13. <https://doi.org/10.2310/6620.2009.08108>
19. Wahlberg JE, Lidén C. Cross-reactivity patterns of palladium and nickel studied by repeated open applications (ROATs) to the skin of guinea pigs. *Contact Dermatitis*. 1999;41(3):145–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06106.x>
20. Hindsén M, Spirén A, Bruze M. Cross-reactivity between nickel and palladium demonstrated by systemic administration of nickel. *Contact Dermatitis*. 2005;53(1):2–8. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00577.x>
21. Muris J, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, Valentine-Thon E. Reactivity to sodium tetrachloropalladate ($\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$) compared to PdCl_2 and NiCl_2 in lymphocyte proliferation tests. *Allergy*. 2009;64(8):1152–6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01963.x>
22. Muris J, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, Rustemeyer T. Sodium tetrachloropalladate ($\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$) as an improved test salt for palladium allergy patch testing. *Contact Dermatitis*. 2008;58(1):42–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01259.x>
23. Wataha JC, Shor K. Palladium alloys for biomedical devices. *Expert Rev Med Devices*. 2010;7(4):489–501. <https://doi.org/10.1586/erd.10.25>
24. Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M. Interaction of palladium ions with the skin. *Exp Dermatol*. 1995;4(4):207–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.1995.tb00246.x>
25. de Fine Olivarius F, Menné T. Contact dermatitis from metallic palladium in patients reacting to palladium chloride. *Contact Dermatitis*. 1992;27(2):71–3. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb05212.x>
26. Möller H. Contact allergy to gold as a model for clinical-experimental research. *Contact Dermatitis*. 2010;62(4):193–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01671.x>
27. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2002;47(2):63–6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.470201.x>
28. Björkner B, Bruze M, Möller H. High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate. An indication of gold allergy? *Contact Dermatitis*. 1994;30(3):144–51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb00695.x>
29. Giorgini S, Tognetti L, Zanieri F, Lotti T. Occupational airborne allergic contact dermatitis caused by gold. *Dermatitis*. 2010;21(5):284–7.
30. Marcusson JA. Contact allergies to nickel sulfate, gold sodium thiosulfate and palladium chloride in patients claiming side-effects from dental alloy components. *Contact Dermatitis*. 1996;34(5):320–3. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb02215.x>
31. Ekqvist S, Svedman C, Möller H, Kehler M, Pripp CM, Björk J, et al. High frequency of contact allergy to gold in patients with endovascular coronary stents. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):730–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08119.x>
32. Mehta V, Balachandran C. Persistent nodular contact dermatitis to gold: case report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(4):397–9. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.66594>
33. Möller H. Contact allergy to gold as a model for clinical-experimental research. *Contact Dermatitis*. 2010;62(4):193–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01671.x>
34. Львов АН, Иванов ОЛ, Белоусова ТА, Полунина СС. Современная диагностика аллергического контактного дерматита: возможности и перспективы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007;(3):17–22. [Lvov AN, Ivanov OL, Belousova TA, Polunina SS. Current diagnosis of allergic contact dermatitis: possibilities and perspectives. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007;(3):17–22 (In Russ.)]
35. Schallock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants — diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis*. 2012;66(1):4–19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01971.x>
36. Паттерсон Р, Грэммер ЛК, Гринбергер ПА. *Аллергические болезни. Диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 2000. [Patterson R, Grammer LC, Greenberger P. *Allergic Diseases. Diagnosis and Management*. Moscow: GEHOTAR MEDITSINA; 2000 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Капитанова Вера Константиновна. Vera K. Kapitanova. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8422-3452>

Петрова Надежда Эдуардовна, канд. биол. наук. Nadezhda E. Petrova, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7333-1076>

Жданова Мария Юрьевна. Maria Yu. Zhdanova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3980-1580>

Невская Лариса Валерьевна, канд. биол. наук. Larisa V. Nevskaya, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5371-8532>

Поступила 08.11.2018

После доработки 16.01.2019

Принята к публикации 14.02.2019

Received 8 November 2018

Revised 16 January 2019

Accepted 14 February 2019

Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты?

В. А. Меркулов^{1,2}, Е. В. Мельникова^{1,*}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Необходимым условием применения препаратов в медицинской практике на территории России является их государственная регистрация, процедура которой отработана для традиционных лекарственных препаратов. Для инновационных препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, в настоящее время существуют два механизма регистрации: на национальном уровне — биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) в соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» и высокотехнологических лекарственных препаратов (ВТЛП) — в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Производство, проведение доклинических и клинических исследований, проведение экспертиз и процедура государственной регистрации регламентируются разными нормативно-правовыми актами и значительно отличаются. Цель работы — сравнительный анализ понятий, терминов, требований к производству, проведению доклинических и клинических исследований, порядка регистрации БМКП в соответствии с национальным законодательством России и нормативно-правовой базой ЕАЭС. Отмечено, что Федеральный закон № 180-ФЗ и законодательная база ЕАЭС на сегодняшний день пока не применяются ввиду отсутствия препаратов (БМКП или ВТЛП на основе соматических клеток). Поэтому в настоящее время выбор механизма выведения на рынок препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, до гармонизации национальной нормативно-правовой базы и ЕАЭС остается за производителями.

Ключевые слова: биомедицинские клеточные продукты; высокотехнологические лекарственные препараты; минимально манипулированные продукты; нормативно-правовая база; порядок регистрации биомедицинских клеточных продуктов

Для цитирования: Меркулов ВА, Мельникова ЕВ. Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты? *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(2):94–98. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-94-98>

Контактное лицо: Мельникова Екатерина Валерьевна; MelnikovaEV@expmed.ru

Biomedical Cell Products or High-Tech Drugs?

V. A. Merkulov^{1,2}, E. V. Melnikova^{1,*}

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russian Federation

Marketing authorisation is a prerequisite for the use of drugs in medical practice in the Russian Federation. The marketing authorisation procedure is applicable to ordinary medicinal products. As for advanced therapy medicinal products containing viable human cells — there are currently two authorisations pathways: authorisation of biomedical cell products (BCPs) at the national level according to the Federal Law No. 180-FZ «On biomedical cell products», and authorisation of high-technology drugs (HTDs) in the Eurasian Economic Union (EEU). The production, pre-clinical and clinical studies, expert evaluation and marketing authorisation procedures are regulated by different legal acts and differ significantly. The aim of the study was to perform comparative analysis of concepts, terms, production process requirements, designs of pre-clinical and clinical studies, and the marketing authorisation procedures for BCPs as defined in the Russian and EEU legislation. It should be noted that both the Federal Law No. 180-FZ and the EEU legislative framework are not currently used due to the lack of such drugs (somatic cell-based BCPs or HTDs). Therefore, at present, the choice of the procedure of obtaining marketing authorisation for drugs containing viable human cells has to be made by the manufacturer, until the Russian and EEU legal frameworks become harmonised.

Key words: biomedical cell products; high-tech drugs; minimally manipulated products; regulatory framework; marketing authorisation of biomedical cell products

For citation: Merkulov VA, Melnikova EV. Biomedical cell products or high-tech drugs? *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2019;19(2):94–98. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-94-98>

***Corresponding author:** Ekaterina V. Melnikova; MelnikovaEV@expmed.ru

В настоящее время накоплен опыт регулирования препаратов на основе клеток и тканей человека в странах Европейского союза (ЕС), США, Южной Кореи и некоторых других, успешно функционирует методическая база, которая начала разрабатываться уже более 20 лет назад, регламентирующая производство, проведение доклинических и клинических исследований данных препаратов. С вступлением в силу Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (далее Федеральный закон № 180-ФЗ) с 1 января 2017 г. и в Российской Федерации возможна разработка, производство и применение в клинической практике медицинских препаратов на основе жизнеспособных клеток человека — биомедицинских клеточных продуктов (БМКП).

Необходимо отметить, что в России изначально существуют определенные отличия в понятиях и механизмах признания результатов разработки препаратов регуляторными органами от принятых за рубежом. Так, БМКП, в соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ, являются отдельной группой препаратов для медицинского применения (а не биологическими лекарственными препаратами); в законодательстве стран ЕС, США, Канады, Южной Кореи, Японии, Сингапура данная группа препаратов относится к биологическим; существуют значительные отличия и в классификации препаратов [1]. Например, по степени опасности и риску применения препараты на основе клеток человека классифицированы в Японии; по степени манипулирования — минимально манипулированные продукты разрешены в медицинской практике без государственной регистрации в Южной Кореи и Сингапуре (аутологичные и аллогенные), в США и Канаде (аутологичные); в странах ЕС существует понятие «исключения для больничного производства» (Hospital exemptions) [2, 3].

В настоящее время регуляторными органами разных стран разрешены к медицинскому применению препараты на основе клеток и тканей человека для лечения онкологических заболеваний (Kymriah, Yescarta, США, ЕС; Imuncell-1C, Южная Корея), для лечения генетического заболевания (Strimvelis, ЕС), для восстановления дефектов коленного хряща (Sphereox, ЕС; JACC, Япония; Chondron, Корея; Cartogen, Австралия, Сингапур), лечения ожогов (Holoclar, ЕС; JACE, Япония; Holoderm и KeraHeal, Корея), тяжелой сердечной недостаточности, вызванной хронической ишемической болезнью сердца (HeartSheet, Япония), инфаркта миокарда (Hearticellfram-AMI, Корея), лечения анальной фистулы (Cupistem, Корея) и свищей (Alofisel, ЕС) при болезни Крона, острой реакции «трансплантат против хозяина» (Temcell HS injection, Япония) и др. [1]. Существуют препараты на основе клеток и тканей человека, маркетинговая авторизация которых уже прекращена в связи с банкротством держателя регистрационного удостоверения из-за высокой стоимости препарата и отсутствия спроса на него (Provenge®, США), закрытия производственной площадки (MACI, США) или в связи с большой конкуренцией на рынке и нерентабельностью (ChondroSelect, ЕС) [1, 3–5].

Среди ожидаемых заявок на регистрацию (маркетинговую авторизацию) препаратов на основе клеток и тканей человека в настоящее время рассматриваются: ATIR101

(Kiadis) — Т-клеточная иммунотерапия для лечения острого миелобластного или лимфобластного лейкозов, Liso-cel (JCAR017) (Juno/Celgene) — препарат на основе химерных антигенных рецепторов для терапии неходжкинских лимфом, RVT-802 (Enzyvant Tx) — тканевая терапия орфанного генетического заболевания (Complete DiGeorge Syndrome) и др.¹

В России в течение последних двух лет законодательство в области БМКП находилось на этапе становления. За период 2016–2018 гг. принято более 50 нормативно-правовых актов (НПА), обеспечивающих действие Федерального закона № 180-ФЗ. Параллельно с разработкой и принятием НПА в области обращения БМКП создается нормативно-правовая база, регламентирующая регистрацию и обращение лекарственных препаратов (ЛП) на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), которая в большинстве случаев гармонизирована с законодательством России для традиционных ЛП в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».

Цель работы — сравнительный анализ понятий, терминов, требований к производству, проведению доклинических и клинических исследований, порядка регистрации БМКП в соответствии с национальным законодательством России и нормативно-правовой базой ЕАЭС.

Термины и определения

В соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ «биомедицинский клеточный продукт — комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию фармацевтическими субстанциями, лекарственными препаратами для медицинского применения и (или) медицинскими изделиями»².

Понятие БМКП существует в национальном законодательстве только одной страны ЕАЭС — Беларуси, однако и оно не соответствует принятому в России, определяя БМКП как «пересадочный материал, полученный на основе клеток человека, за исключением эмбриональных, фетальных и гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных клеток человека»³.

В нормативно-правовой базе ЕАЭС понятие БМКП отсутствует. Однако в соответствии с Приложением 1 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее Решение № 78) устанавливаются требования к регистрации и экспертизе высокотехнологических лекарственных препаратов (ВТЛП), к которым отнесены биологические ЛП, включающие, наряду с генотерапевтическими и препаратами тканевой инженерии, ЛП на основе соматических клеток, которые подвергались существенным манипуляциям (в том числе генно-модифицированные клетки).

Таким образом, БМКП (по определению Федерального закона № 180-ФЗ) являются частью понятия «высокотехнологи-

¹ Lambert J. State of the industry: mid-year update. Alliance for regenerative medicine. 2018. https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2018/09/State_of_Industry_Update_CGTSept2018.pdf

² Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

³ Федеральный закон Российской Федерации от 03.08.2018 № 323-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу обращения биомедицинских клеточных продуктов».

⁴ Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 28.11.2014 № 1120 «О некоторых вопросах государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов». http://pravo.by/upload/docs/op/C21401120_1417554000.pdf

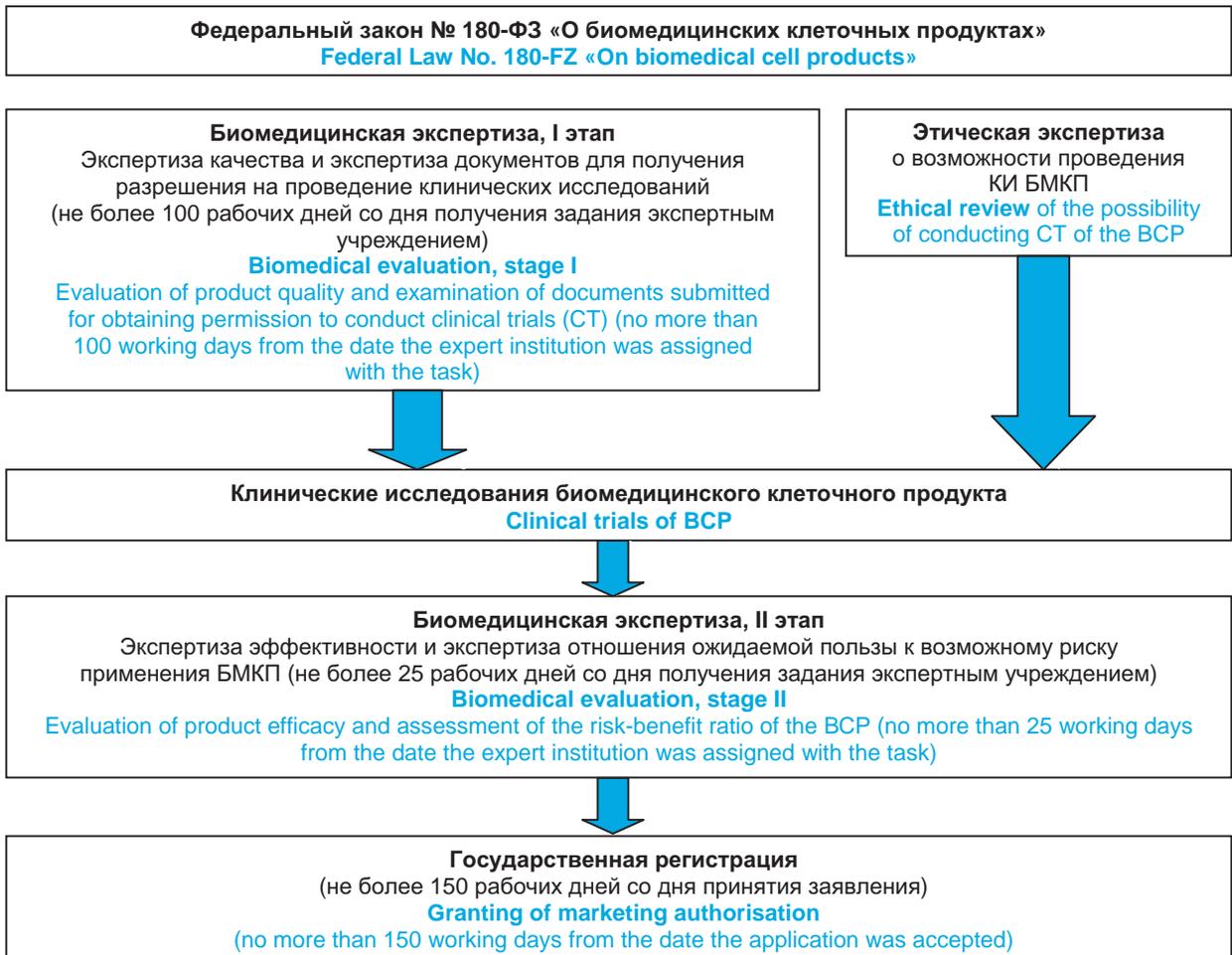


Рис. 1. Этапы биомедицинской экспертизы при государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) в России.

Fig. 1. Stages of biomedical evaluation as part of marketing authorisation of biomedical cell products (BCPs) in Russia.

ческие лекарственные препараты» в соответствии с Решением № 78 ЕАЭС. Необходимо обратить внимание, что понятие ВТЛП аналогично принятому в Европе понятию «препараты передовой терапии на основе соматических клеток»⁴.

Существуют некоторые отличия между Федеральным законом № 180-ФЗ и Решением № 78, касающиеся видов препаратов и использования ксеногенных клеток. Так, в Решении № 78 под «комбинированным» ВТЛП понимается ВТЛП, включающий одно или несколько медицинских изделий, в Федеральном законе № 180-ФЗ «комбинированный биомедицинский клеточный продукт — биомедицинский клеточный продукт, содержащий в своем составе клеточные линии, полученные из биологического материала нескольких людей, и предназначенный для применения одному из них». В Решении № 78 допускается возможность использования ВТЛП на основе ксеногенных клеток, что противоречит определению БМКП, в составе которого могут быть только клетки человека.

В законодательстве Российской Федерации на сегодняшний день отсутствуют понятия минимального манипулирования продуктами, гомологичного и негомологичного применения, которые содержатся в Решении № 78.

Требования к производству, проведению доклинических и клинических исследований

Выдача лицензий в Российской Федерации на производство БМКП входит в сферу компетенции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), в отличие от лекарственных средств (ЛС), для производства которых лицензию выдает Министерство промышленности и торговли (Минпромторг). Требования к производству, проведению доклинических и клинических исследований БМКП регламентируются соответствующими Правилами надлежащих практик по работе с БМКП⁵.

Выдача лицензий на производство ВТЛП по правилам ЕАЭС, а также проведение фармацевтических инспекций на соответ-

⁴ Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products. http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2014_atmp/atmp_en.pdf

⁵ Приказ Минздрава России от 08.08.2018 № 512 н «Об утверждении Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами».

Приказ Минздрава России от 22.09.2017 № 669 н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики биомедицинских клеточных продуктов».

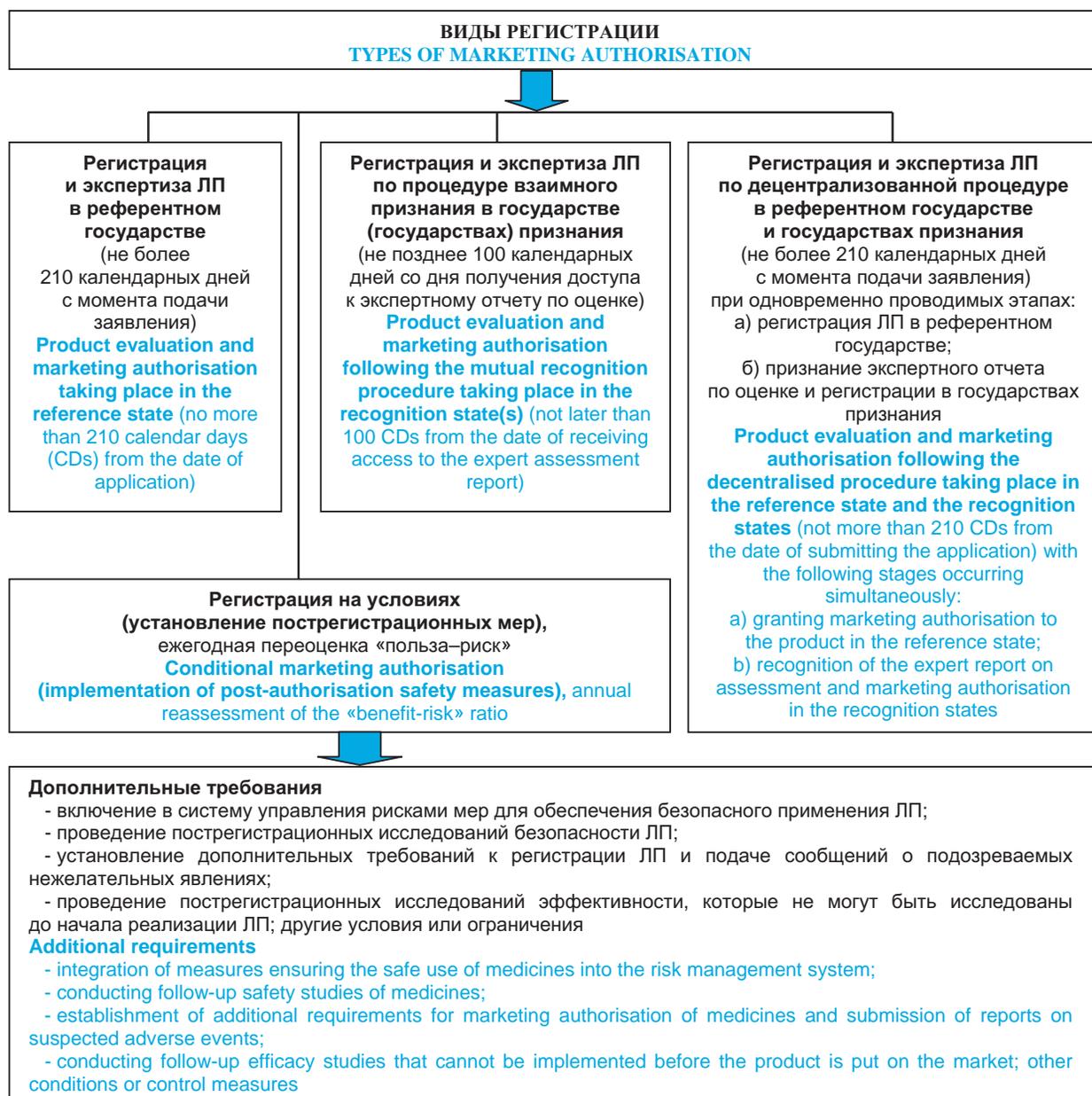


Рис. 2. Регистрация высокотехнологических лекарственных препаратов по правилам ЕАЭС. ЛП — лекарственный препарат.
Fig. 2. Marketing authorisation of high-tech medicines according to the EEU rules.

стве надлежащим фармацевтическим практикам ЕС в случаях, установленных Правилами, осуществляются экспертами Минпромторга. Требования к производству, проведению доклинических и клинических исследований ВТЛП устанавливаются соответствующими Правилами надлежащих практик ЕАЭС⁶.

Порядок регистрации

БМКП представляют собой отдельный класс препаратов для медицинского применения, для которых Федеральным законом № 180-ФЗ вводится понятие «биомедицинская экспертиза»

и устанавливается порядок ее проведения при государственной регистрации (рис. 1), принципиально отличный от порядка экспертизы традиционных ЛС в части экспертизы качества БМКП (которая проводится, в отличие от экспертизы качества ЛС, перед выдачей разрешения на проведение клинических исследований) и наличия, помимо экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения БМКП, еще и такого вида экспертизы, как экспертиза эффективности БМКП.

В соответствии с Решением № 78 ЕАЭС существуют следующие виды регистрации ВТЛП на территории ЕС (рис. 2).

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

Согласно Решению № 78, экспертиза ЛП в референтном государстве, помимо оценки представленных документов и сведений о безопасности, эффективности и качестве ЛП, включает проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и воспроизводимости заявленных методик контроля качества.

В соответствии с Решением № 78 проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и воспроизводимости заявленных методик контроля качества должно осуществляться в аккредитованных испытательных лабораториях.

Образцы ЛП, специфические реагенты и другие материалы представляются в количествах, согласованных с экспертной организацией и необходимых для проведения не более чем трехкратного анализа в соответствии с требованиями нормативной документации на ЛП в срок, согласованный с экспертной организацией.

Необходимо обратить внимание, что не требуется представление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие труднодоступности образцов (в том числе при их отнесении к категории орфанных, психотропных или предназначенных для лечения высокочувствительных нозологий вследствие их высокой стоимости), невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов и (или) их хранения, отсутствии специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации. В этом случае лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя ЛП в присутствии представителей экспертной организации.

Необходимо обратить внимание, Федеральный закон № 180-ФЗ никаких допущений в отношении орфанного или предназначенного для лечения высокочувствительных нозологий БМКП не предусматривает.

Заключение

В работе впервые проведена сравнительная оценка нормативно-правовых баз России и ЕАЭС в области обращения препаратов на основе жизнеспособных клеток человека.

В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. (Решение № 78) «лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством государств-членов, должны быть приведены в соответствие с требованиями международных договоров и актов, составляющих право Союза до 31 декабря 2025 г.».

Таким образом, не существует единых понятий и порядка регистрации в национальном законодательстве и нормативно-правовой базе ЕАЭС в отношении инновационных препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. Необходимо отметить, что и Федеральный закон № 180-ФЗ, и законодательная база ЕАЭС на сегодняшний день пока не применяются

ввиду отсутствия подобных препаратов (БМКП или ВТЛП на основе соматических клеток). В связи с этим в настоящее время выбор механизма выведения на рынок препаратов до гармонизации национальной нормативно-правовой базы и руководящих документов ЕАЭС остается за производителями.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590045-2).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590045-2).

Конфликт 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. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy*. 2016;4(1):31036. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
2. Мельникова ЕВ, Горяев АА, Савкина МВ, Меркулова ОВ, Чапленко АА, Рачинская ОА и др. Международный опыт нормативно-правового регулирования препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(3):150–60. [Melnikova EV, Goryaev AA, Savkina MV, Merkulova OV, Chaplenko AA, Rachinskaya OA, et al. International approaches to regulation of medicinal products containing viable human cells. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(3):150–60 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-3-150-160>
3. Корсаков ИИ, Надеяева ИИ, Еремин ИИ, Пулин АА, Котенко КВ, Зорин ВЛ. Анализ рынка продуктов регенеративной медицины. *Гены и клетки*. 2017;12(1):72–89. [Korsakov IN, Nadelyaeva II, Eremin II, Pulin AA, Kotenko KV, Zorin VL. Analysis of regenerative medicine products market. *Geny i kletki = Genes & Cells*. 2017;12(1):72–89 (In Russ.)] <https://doi.org/10.23868/201703010>
4. Jarosławski S, Toumi M. Sipuleucel-T (Provenge®) — autopsy of an innovative paradigm change in cancer treatment: why a single-product biotech company failed to capitalize on its breakthrough invention. *BioDrugs*. 2015;29(5):301–7. <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0140-7>
5. Detela G, Lodge A. EU regulatory pathways for ATMPs: standard, accelerated and adaptive pathways to marketing authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;13:205–32. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.01.010>

Об авторах / Authors

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук. *Ekaterina V. Melnikova*. Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

Поступила 24.04.2019

После доработки 14.05.2019

Принята к публикации 16.05.2019

Received 24 April 2019

Revised 14 May 2019

Accepted 16 May 2019

Сравнительный анализ отечественных и зарубежных фармакопейных требований к оценке качества воды для инъекций: проблемы и пути гармонизации

С. М. Суханова*, Н. М. Минаева

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

Для растворения лекарственных форм для парентерального введения используется вода для инъекций стерильная, к которой предъявляются особые требования. Отсутствие в настоящее время в Российской Федерации фармакопейного стандарта на стерильную воду для инъекций, а также принятая государствами — членами Евразийского экономического союза (ЕАЭС) концепция гармонизации фармакопей, в качестве основной задачи которой выдвигается определение единой системы показателей качества продукции, методов и средств контроля, обуславливает необходимость и актуальность разработки соответствующего документа. Цель работы — изучение возможности гармонизации отечественных и международных фармакопейных требований к оценке качества растворителя лекарственных средств — стерильной воды для инъекций. В статье приведены результаты сравнительного анализа требований девяти ведущих зарубежных фармакопей и фармакопей стран — участниц ЕАЭС, предъявляемых к оценке качества стерильной воды для инъекций (перечень показателей, нормы, методы). Требования, предъявляемые к оценке качества стерильной воды для инъекций, в России и за рубежом различаются как по перечню показателей, так и по методам их определения. По данным проанализированных монографий качество стерильной воды для инъекций нормируется по 12–18 показателям. Наиболее значимые расхождения требований фармакопей стран — участниц ЕАЭС относятся к девяти показателям качества. Авторами предложены гармонизированные с международными требованиями подходы, предусматривающие использование более точных современных методик, оптимизацию перечня показателей и установление пределов содержания примесей для контейнеров с различным номинальным объемом для подготовки стандарта качества стерильной воды для инъекций к включению в Государственную фармакопею Российской Федерации и фармакопею стран — участниц ЕАЭС.

Ключевые слова: стерильная вода для инъекций; биологические лекарственные препараты; оценка качества; показатели качества

Для цитирования: Суханова СМ, Минаева НМ. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных фармакопейных требований к оценке качества воды для инъекций: проблемы и пути гармонизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(2):99–108. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-99-108>

Контактное лицо: Суханова Светлана Михайловна; SuhanovaSM@expmed.ru

Comparative Analysis of Russian and Foreign Pharmacopoeial Requirements for the Quality Control of Water for Injection: Challenges and Ways of Harmonisation

S. M. Sukhanova*, N. M. Minaeva

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

Parenteral dosage forms are dissolved using sterile water for injection whose quality is regulated by special requirements. The lack of a monograph on sterile water for injection in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, as well as the concept of harmonisation of pharmacopoeial standards adopted by the member states of the Eurasian Economic Union (EEU), which promotes the development of a unified system of product quality attributes, test methods and means of control, support the need for and importance of the elaboration of a special document. The aim of the work was to study the possibility of harmonisation of Russian and international pharmacopoeial requirements for the quality control of sterile water for injection used as a solvent for medicinal products. The article presents the results of a comparative analysis of requirements of the nine leading world pharmacopoeias and pharmacopoeias of the EEU member states for the quality control of sterile water for injection (lists of test parameters, norms, test methods). The Russian and foreign requirements for the quality control of sterile water for injection differ both in terms of test parameters and test methods used. The analysis of monographs showed that the quality of sterile water for injection is controlled using 12–18 parameters. The most significant differences in the pharmacopoeial requirements of the EEU member states affect nine quality attributes. The authors propose approaches that are harmonised with international requirements and involve the use of more accurate modern test procedures, optimisation of the list of test parameters and establishment of impurity limits for containers with different capacities in order to prepare a monograph on sterile water for injection for inclusion into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the EEU Pharmacopoeia.

Key words: sterile water for injection; biological medicinal products; quality control; quality attributes

For citation: Sukhanova SM, Minaeva NM. Comparative analysis of Russian and foreign pharmacopoeial requirements for the quality control of water for injection: challenges and ways of harmonization. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):99–108. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-99-108>

*Corresponding author: Svetlana M. Sukhanova; SuhanovaSM@expmed.ru

Вода для инъекций служит для производства или изготовления парентеральных и других лекарственных препаратов. Для растворения либо разведения субстанций или препаратов для парентерального введения непосредственно перед применением в условиях, исключающих последующую стерилизацию лекарственных препаратов, используется фасованная вода для инъекций стерильная. Стерильную воду для инъекций получают из воды для инъекций нефасованной, и она не должна содержать никаких дополнительных веществ¹. В качестве растворителя лекарственных форм для инъекций фасованная вода для инъекций выпускается как в виде самостоятельного препарата, так и в комплекте с лекарственным средством (ЛС). Производители иммунобиологических лекарственных препаратов, главным приоритетом которых является эффективность, низкая реактогенность и безопасность ЛС, как правило, выпускают препараты в комплекте с растворителем, требования к которому включают в нормативную документацию [1]. Учитывая значимость этих препаратов, важно и актуально наличие стандарта качества и для растворителя. В связи с тем, что растворитель является составной частью ЛС, к качеству стерильной воды для инъекций должны предъявляться фармакопейные требования². До 2002 г. требования к фасованной воде для инъекций в Российской Федерации регламентировались ФС 42-213-96 Вода для инъекций в ампулах и ФС 42-2998-99 Вода для инъекций во флаконах, однако на сегодняшний день они утратили свою актуальность [2].

В настоящее время приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 утверждены ОФС и ФС, вошедшие в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания. Однако требования к воде для инъекций, изложенные в ФС.2.2.0019.18 Вода для инъекций (ГФ РФ XIV изд.), как и ранее в ФС.2.2.0019.15 Вода для инъекций (ГФ РФ XIII изд.), распространяются только на нефасованную нестерильную воду. Для воды, используемой для растворения парентеральных ЛС, получаемых непосредственно перед применением, предусматривается лишь одно дополнительное требование — вода должна быть стерильна. Другие требования к качеству воды для инъекций, фасованной, в отечественную фармакопею в настоящее время не включены³. Учитывая, что до 1 января 2022 г. нормативная документация должна быть приведена в соответствие со статьями ГФ РФ XIV изд., производители поставлены перед необходимостью выбора между требованиями ФС.2.2.0019.18 к качеству

нефасованной воды для инъекций и требованиями, изложенными в монографиях зарубежных фармакопей.

Включение в нормативную документацию требований отечественной фармакопеи к нефасованной воде для инъекций не представляется возможным, особенно для зарубежных производителей, поскольку не только методы, но и нормы для большинства показателей качества не соответствуют нормам ведущих фармакопей, в соответствии с которыми растворитель выпускается за рубежом. Кроме того, отсутствие в Российской Федерации фармакопейного стандарта на фасованную воду для инъекций создает значительные проблемы при выборе показателей, норм и методов контроля качества при производстве и регистрации как растворителя, так и самого лекарственного препарата, выпускаемого в комплекте, тем более что при государственной регистрации к российским и зарубежным ЛС должны предъявляться одинаковые требования⁴.

Необходимость решения этого вопроса обусловлена также принятием в настоящее время государствами — членами Евразийского экономического союза (ЕАЭС) концепции гармонизации фармакопей, в качестве основной задачи которой выдвигается определение единой системы показателей качества продукции, методов и средств контроля при соответствии их мировым фармакопейным стандартам⁵.

Таким образом, выбор оптимальных гармонизированных требований к качеству воды для инъекций стерильной в рамках подготовки Фармакопеи ЕАЭС (Фармакопея Союза), а также создание национального фармакопейного стандарта в Российской Федерации является актуальной задачей.

Цель работы — изучение возможности гармонизации отечественных и международных фармакопейных требований к оценке качества растворителя лекарственных средств — стерильной воды для инъекций.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- провести сравнительный анализ требований монографий ведущих зарубежных фармакопей и фармакопей стран — участниц ЕАЭС, предъявляемых к оценке качества стерильной воды для инъекций (перечень показателей, нормы, методы);
- определить подходы к установлению фармакопейных требований к качеству стерильной воды для инъекций в России и в странах — участницах ЕАЭС, гармонизированных с требованиями ведущих зарубежных фармакопей.

¹ Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Беларусь. I изд. Т. 2; 2008.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

² Руководство по качеству воды для применения в фармации. Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2009.

³ Приказ Минздрава России от 31.10.2018 № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России».

Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

⁴ Приказ Минздрава России от 31.10.2018 № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России».

Приказ Минздравсоцразвития России от 30.10.2006 № 736 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств».

⁵ Концепция гармонизации фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза. Утверждена Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.09.2015 № 119.

Для решения поставленных задач использовали материалы монографий девяти ведущих зарубежных фармакопей, в том числе стран — участниц ЕАЭС: Европейской фармакопеи (ЕФ)⁶, Британской фармакопеи (БрФ)⁷, фармакопей Японии (ЯФ)⁸ и Индии (ИФ)⁹, Международной фармакопеи (МФ)¹⁰, фармакопей США (ФСША)¹¹, а также Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ)¹² и Республики Казахстан (ГФ РК)¹³. Требования фармакопеи Республики Армения рассматривали в рамках изучения действующих в Республике требований Европейской, Международной, Американской и Британской фармакопей¹⁴. Учитывая, что согласно ОФС.1.4.1.0007.15¹⁵ вода, используемая для парентерального применения, должна соответствовать требованиям ФС Вода для инъекций, при проведении сравнительного анализа использовали требования ФС.2.2.0019.15 и ФС.2.2.0019.18 в ГФ РФ XIII и XIV изд. соответственно¹⁶.

Показатели качества

Требования к качеству фасованной воды для инъекций и методам ее оценки за рубежом установлены в соответствующих монографиях фармакопей этих стран: «Вода для инъекций стерильная»¹⁷ или «Стерилизованная вода для инъекций»¹⁸. Стерильная вода для инъекций в большинстве фармакопей определяется как вода для инъекций нефасованная, разлитая в подходящие контейнеры, укупоренная и подвергнутая стерилизации нагреванием в условиях, обеспечивающих соответствие готового продукта испытанию на бактериальные эндотоксины. Она должна быть прозрачной и бесцветной. Требование отсутствия у воды запаха предусмотрено МФ, ГФ РФ и ИФ¹⁹. Результаты анализа требований монографий, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что для оценки качества стерильной воды для инъекций используют от 12 до 18 показателей. Следует отметить, что для всех изученных фармакопей общими являются требования оценки качества по семи показателям: «Описание», «Восстанавливающие/Окисляемые вещества», «Аммоний/Аммиак», «Хлориды», «Сульфаты», «Стерильность» и «Бактериальные эндотоксины». Качество

воды по показателям «Остаток после (при) выпаривания / Сухой остаток», «Нитраты / Нитраты и нитриты» и «Кислотность или щелочность» не определяется по требованиям фармакопей США, а содержание ионов кальция и магния не нормировано фармакопей Японии [3].

Оценка содержания примесей алюминия регламентируется странами — членами ЕАЭС, ЕФ и БрФ только для воды, предназначенной для производства растворов для диализа. Различия в перечне по остальным показателям могут быть следствием того, что, с одной стороны, подтверждение качества по ним проводится на стадии нефасованной воды для инъекций, а с другой стороны, несколько методик было объединено в одну, в частности методики определения содержания нескольких анионов и катионов — в методику определения удельной электропроводности [4].

В связи с тем, что испытание воды по показателю «pH» не является информативным, в большинстве фармакопей оно заменено определением кислотности или щелочности, отражающим количественное содержание в воде веществ, способных нейтрализовать соответственно щелочи или кислоты. Оценка качества одновременно по показателям «pH» и «Кислотность или щелочность» сохранена только в требованиях ГФ РФ XIII изд. и ГФ РК²⁰ [5]. В актуализированной ФС.2.2.0019.18 ГФ РФ XIV изд. испытание по данному показателю не предусмотрено и исключено как избыточное²¹.

Сходная ситуация наблюдается и в отношении оценки качества стерильной воды по показателям «Электропроводность» и «Тяжелые металлы». По требованиям ГФ РФ XIII и XIV изд., ГФ РК, ГФ РБ, а также БрФ и ЯФ качество воды должно оцениваться по обоим показателям. Согласно требованиям других фармакопей, качество воды регламентируется, как правило, по одному из этих показателей. В частности, МФ и ИФ предусматривают испытание по показателю «Тяжелые металлы», прочие — по показателю «Электропроводность». Исключение составляет ФСША, требования которой не регламентируют оценку качества стерильной воды для инъекций ни по одному из этих показателей. В ЕФ при наличии контроля качества

⁶ 01/2009:0169 Water for injection. European Pharmacopoeia 9th Edition.

⁷ Water for injections. British Pharmacopoeia; 2012.

⁸ Sterile water for injection in containers. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition; 2016.

⁹ 2.2.11 Water for injections. Indian Pharmacopoeia 6th Edition; 2012.

¹⁰ Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

¹¹ Water for injections. USP 41–NF 36; 2018.

¹² Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Беларусь. I изд. Т. 2; 2008.

¹³ Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

¹⁴ Требования, предъявляемые к государственной регистрации лекарств в Республике Армения. Ереван; 2017.

¹⁵ Общая фармакопейная статья 1.4.1.0007.15 Лекарственные формы для парентерального применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

¹⁶ Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

¹⁷ Sterile water for injection in containers. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition; 2016.

¹⁸ 2.2.11 Water for injections. Indian Pharmacopoeia 6th Edition; 2012.

Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

Water for injections. USP 41–NF 36; 2018.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Беларусь. I изд. Т. 2; 2008.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

¹⁹ 01/2009:0169 Water for injection. European Pharmacopoeia 9th Edition.

Water for injection. British Pharmacopoeia; 2012.

²⁰ Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

²¹ 2.2.11 Water for injections. Indian Pharmacopoeia 6th Edition; 2012.

Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

²⁰ Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

²¹ Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

Таблица 1. Перечень показателей оценки качества стерильной воды для инъекций согласно требованиям различных фармакопей

Table 1. List of test parameters used by different pharmacopoeias to control the quality of sterile water for injection

Показатель Test parameter	Наименование фармакопей Pharmacopoeia								
	ГФ РФ ^a XIII, XIV Ph. Rus. ^a 13, 14th	ГФ РК I Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	ГФ РБ I Ph. Bel. 1st	МФ 8 Ph. Int. 8	БрФ (2012) BP (2012)	ЯФ 17 JP 17	ИФ (2010) IP (2010)	ФСША 41 USP 41
Описание Appearance	+	+	+	+	+	+	+	+	+
pH pH	+,-	+	-	-	-	-	-	-	+
Механические включения (видимые/невидимые) Particulate matter (visible/subvisible)	-/-	-/+	-/+	-/+	+	-/+	-/+	-/+	-/+
Уд. электропроводность / Электро- проводность Specific conductance / Conductivity	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Кислотность или щелочность Acidity or Alkalinity	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Остаток после (при) выпаривания / Сухой остаток Residue on evaporation / Dry residue	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Восстанавливающие/Окисляемые вещества Reducing/Oxidisable substances	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Углерода диоксид / Диоксид углерода Carbon dioxide	+	-	-	-	+	-	-	-	+
Нитраты / Нитраты и нитриты Nitrates / Nitrates and nitrites	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Аммоний/Аммиак Ammonium/Ammonia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Хлориды Chlorides	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сульфаты Sulfates	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Кальций и магний / Кальций Calcium and Magnesium / Calcium	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Тяжелые металлы Heavy metals	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Алюминий Aluminium	+ ^b	+ ^b	+ ^b	+ ^b	-	+ ^b	-	-	-
Номинальный объем Fill volume	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Стерильность Sterility	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РК — Государственная фармакопея Республики Казахстан, ЕФ — Европейская фармакопея, ГФ РБ — Государственная фармакопея Республики Беларусь, МФ — Международная фармакопея, БрФ — Британская фармакопея, ЯФ — фармакопея Японии, ИФ — фармакопея Индии, ФСША — фармакопея США.

«+» — испытание предусмотрено, «-» — испытание не предусмотрено.

^a Требования для нефасованной воды для инъекций, ^b испытание предусмотрено только для воды, предназначенной для производства растворов для диализа.

Note. Ph. Rus. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Ph. Kaz. — State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Ph. Eur. — European Pharmacopoeia, Ph. Bel. — State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Ph. Int. — International Pharmacopoeia, BP — British Pharmacopoeia, JP — Japanese Pharmacopoeia, IP — Indian Pharmacopoeia, USP — United States Pharmacopoeia.

«+» — a test required, «-» — no test required.

^a Requirements for bulk water for injection, ^b test required only for water for preparation of dialysis fluids.

по показателю «Электропроводность» требование оценки стерилизованной воды для инъекций по показателю «Тяжелые металлы» признано избыточным, и в 2009 г. данный показатель был исключен из монографии Water for injections.

Оценка примесей углерода диоксида сохранилась только в требованиях ГФ РФ XIII и XIV изд., ФСША и МФ²². В остальных фармакопеях вклад данной примеси оценивается по удельной электропроводности, позволяющей определить общее содержание электролитов в воде [3]. Результаты сравнительного анализа показали, что в требованиях фармакопей большинства стран наблюдается тенденция оптимизации и уменьшения количества показателей качества фасованной воды. Такое направление изменений, безусловно, положительно влияет на сокращение продолжительности анализа, а также его стоимости, особенно при проведении экспертизы качества растворителя, выпускаемого в комплекте с дорогостоящим ЛС.

Методы и нормы

Различные подходы к выбору перечня показателей, необходимых для оценки качества, нашли свое отражение в методах и нормах, установленных ведущими фармакопеями к стерильной воде для инъекций. Для оценки качества фасованной воды для инъекций по 12 показателям: «рН», «Механические включения», «Номинальный объем», «Удельная электропроводность / Электропроводность», «Кислотность или щелочность», «Углерода диоксид», «Кальций и магний», «Восстанавливающие/Окисляемые вещества», «Сульфаты», «Остаток после (при) выпаривания», «Стерильность» и «Бактериальные эндотоксины» используются одинаковые методы. В то же время нельзя не отметить, что при одном и том же перечне показателей нормы и методы могут различаться. Результаты анализа, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что в большинстве ведущих фармакопей используется дифференцированный подход к установлению предела нормы количественной оценки примесей в зависимости от номинального объема контейнера, обусловленный главным образом введением современных более чувствительных методов.

Более низкие нормы, установленные в ГФ РФ XIII/XIV изд., МФ и ЯФ для показателя «Остаток после (при) выпаривания / Сухой остаток», а также в ГФ РФ XIII/XIV изд. для показателя «Электропроводность», соответствуют нормам для воды нефасованной, установленным в фармакопеях других стран. Нормирование содержания хлорид-ионов (не более 0,5 ppm) установлено в фармакопеях большинства стран для воды, расфасованной в контейнеры с номинальным объемом до 100 мл. Методика, не предусматривающая сравнение с эталоном, используется, как правило, лишь при определении наличия хлорид-ионов в воде, расфасованной в контейнеры с номинальным объемом более 100 мл, и только по требованиям МФ, ГФ РФ XIII/XIV изд. и ЯФ — для любых объемов фасовки. Аналогично представлены требования в ЕФ и ФСША по допустимому содержанию примеси ионов

аммония для воды в контейнерах с различным номинальным объемом (менее 50 и более 50 мл). В фармакопеях других стран, в том числе стран ЕАЭС, регламентирована единая для всех объемов норма — не более 0,2 ppm.

Оценка наличия примесей нитратов (в ГФ РФ XIII/XIV изд. — нитратов и нитритов) регламентирована во всех ведущих фармакопеях за исключением ФСША. Для определения их содержания в ГФ РФ XIII изд., МФ и ЯФ сохранена устаревшая методика, основанная на использовании предела чувствительности реакции²³. В ГФ РФ XIV изд. граница нормы и методика, предусматривающая количественную оценку содержания примесей нитратов, гармонизированы с требованиями фармакопей стран — участниц ЕАЭС и ЕФ, однако наименование показателя сохранилось в традиционной для отечественной фармакопеи редакции — «Нитраты и нитриты».

При наличии показателя «Тяжелые металлы» во всех рассматриваемых фармакопеях принят единый предел их содержания, однако в методиках имеются незначительные отличия, касающиеся главным образом объема исследуемой пробы — от 10 до 200 мл.

Результаты сравнительного анализа, представленные в таблицах 3 и 4, свидетельствуют, что требования к оценке качества стерильной воды для инъекций, предъявляемые в фармакопеях стран — участниц ЕАЭС и ЕФ, являющейся в рамках Концепции гармонизации базовой фармакопей, также имеют различия, относящиеся к перечню показателей, их наименованию, методам оценки, а также установленным границам норм²⁴. Анализ и обобщение полученных данных позволяют сделать вывод о том, что наиболее значимые расхождения относятся к девяти показателям качества (табл. 3).

Многообразие методов испытания и допустимых пределов содержания примесей, используемых при оценке качества стерильной фасованной воды для инъекций, обуславливает необходимость и актуальность разработки единых гармонизированных фармакопейных требований как для Российской Федерации, так и для стран ЕАЭС. При разработке нового стандарта Российской Федерации и ЕАЭС на стерильную воду для инъекций (табл. 4), учитывая требования ведущих фармакопей и опыт формирования фармакопейных стандартов государств — членов ЕАЭС, целесообразно руководствоваться следующими положениями:

- проводить оценку качества по показателям: «Описание», «Механические включения (видимые и невидимые)», «Удельная электропроводность», «Номинальный объем», «Кислотность или щелочность», «Остаток после выпаривания», «Восстанавливающие вещества», «Нитраты», «Аммоний», «Хлориды», «Сульфаты», «Кальций и магний», «Стерильность» и «Бактериальные эндотоксины»;

- привести к единообразию и использовать более современные, отражающие суть методик оценки, формулировки наименований показателей: «Удельная электропроводность» вместо «Электропроводность» или «Удельная электропроводности».

²² Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

Water for injections. USP 41–NF 36; 2018.

Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

²³ Sterile water for injections. The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 8th Edition; 2018.

Фармакопейная статья 2.2.0019.15 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3; 2015.

Sterile water for injection in containers. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition; 2016.

²⁴ Фармакопейная статья 2.2.0019.18 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3; 2018.

01/2009:0169 Water for injection. European Pharmacopoeia 9th Edition.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Беларусь. I изд. Т. 2; 2008.

Вода для инъекций стерильная. Государственная фармакопея Республики Казахстан. I изд. Т. 1; 2008.

Таблица 2. Требования различных фармакопей к показателям качества стерильной воды для инъекций
Table 2. Requirements of different pharmacopoeias for the quality of sterile water for injection

№ п/п	Показатель Test parameter	Наименование фармакопей Pharmacopoeia								
		ГФ РФ XIV ФС 2.2.0019.18 ^a Ph. Rus. 14th FS 2.2.0019.18 ^a	ГФ РФ XIII ФС 2.2.0019.15 Ph. Rus. 13th FS 2.2.0019.15	ГФ РК I Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	БрФ (2012), ГФ РБ I ВР (2012), Ph. Bel. 1st	МФ 8 Ph. Int. 8	ЯФ 17 JP 17	ИФ (2010) IP (2010)	ФСША 41 USP 41
1	Описание Appearance	Без запаха Odourless	Без запаха Odourless	-	-	-	Без запаха Odourless	Без запаха Odourless	-	-
2	pH	5,0–7,0	5,0–7,0	5,0–7,0	-	-	-	-	-	5,0–7,0
3	Механические включения (видимые/невидимые) Particulate matter (visible/sub- visible)	-/-	-/-	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600	-/ ≥10 мкм — менее 6000 менее 600 -/ ≥10 мкм — below 6000 -/ ≥25 мкм — below 600
4	Уд. электропроводность / Электропроводность, мкСм/см Specific conductance / Conduct- ivity, µS/cm	Не более 2,1 Not more than 2,1	Не более 2,1 Not more than 2,1	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	≤25 (≤10 мл) ≤5 (>10 мл) ≤25 (≤10 mL) ≤5 (>10 mL)
5	Кислотность или щелочность Acidity or Alkalinity	Соответствие тесту Complies with the test								
6	Остаток после (при) выпари- вания / Сухой остаток, % Residue on evaporation / Dry residue, %	Не более 0,001 Not more than 0,001	Не более 0,001 Not more than 0,001	Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	Не более 0,001 Not more than 0,001	Не более 0,001 Not more than 0,001	Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	-
7	Восстанавливающие/Окисля- емые вещества Reducing/Oxidisable sub- stances	Не должно быть ^b None ^b								
8	Углерода диоксид / Диоксид углерода Carbon dioxide	Не должно быть None	Не должно быть None	-	-	-	Не должно быть None	Не должно быть None	-	Не должно быть None

Продолжение таблицы 2

№ п/п	Показатель Test parameter	Наименование фармакопеи Pharmacopoeia									
		ГФ РФ XIV ФС 2.2.0019.18 ^a Ph. Rus. 14th FS 2.2.0019.18 ^a	ГФ РФ XIII ФС 2.2.0019.15 Ph. Rus. 13th FS 2.2.0019.15	ГФ РК I Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	БрФ (2012), ГФ РБ I ВР (2012), Ph. Bel. 1st	МФ 8 Ph. Int. 8	ЯФ 17 JP 17	ИФ (2010) IP (2010)	ФСША 41 USP 41	
9	Нитраты / Нитраты и нитриты, ppm Nitrates / Nitrates and nitrites, ppm	Не должно быть None	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не должно быть None	Не более 0,2 Not more than 0,2	-		
10	Аммоний / Аммиак / Соли аммония, ppm Ammonium / Ammonia / Am- monium salts, ppm	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,2 Not more than 0,2	Не более 0,5 Not more than 0,5	≤0,6 (<50 мл) ≤0,3 (≥50 мл) ≤0,6 (<50 мл) ≤0,3 (≥50 мл)	
11	Хлориды, ppm Chlorides, ppm	Не должно быть опалес- ценции No opalescence	Не должно быть опалес- ценции No opales- cence	Не более 0,5 (для V≤100 мл) Not more than 0,5 (for V ≤100 mL)	Не более 0,5 (для V ≤100 мл) Not more than 0,5 (for V ≤100 mL)	Не более 0,5 (для V ≤100 мл) Not more than 0,5 (for V ≤100 mL)	Не должно быть опалес- ценции No opales- cence	Не более 0,5 (V≤100 мл) Not more than 0,5 (for V≤100 mL)	Не бо- лее 0,5 (V≤100 мл) Not more (V≤100 mL)	Не бо- лее 0,5 (V≤100 мл) Not more (V≤100 mL)	
12	Сульфаты, мг Sulfates, mg	Не должно быть изменений внешнего вида раствора в течение не менее 1 ч There should be no changes in the appearance of the solution for at least 1 h									
13	Кальций и магний / Кальций Calcium and Magnesium / Cal- cium	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	Не должно быть None	
14	Тяжелые металлы, ppm Heavy metals, ppm	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	-	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	Не более 0,1 Not more than 0,1	-	
15	Алюминий, ppb Aluminium, ppb	-	10	10	10	10	-	-	-	-	
16	Номинальный объем Fill volume	Не менее номинального Not less than the nominal capacity									
17	Стерильность Sterility	Стерильна Sterile									
18	Бактериальные эндотоксины, МЕ/мл Bacterial endotoxins, IU/mL	Менее 0,25 Below 0,25									

Примечание. ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РК — Государственная фармакопея Республики Казахстан, ЕФ — Европейская фармакопея, БрФ — Британская фармакопея, ГФ РБ — Государственная фармакопея Республики Беларусь, МФ — Международная фармакопея, ЯФ — Фармакопея Японии, ИФ — Фармакопея Индии, ФСША — Фармакопея США, ФС — фармакопейная статья.

«-» — испытание не предусмотрено.

^a Требования для нефасованной воды для инъекций, ^b качественная реакция.

Note. Ph. Rus. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Ph. Kaz. — State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Ph. Eur. — European Pharmacopoeia, BP — British Pharmacopoeia, Ph. Bel. — State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Ph. Int. — International Pharmacopoeia, JP — Japanese Pharmacopoeia, IP — Indian Pharmacopoeia, USP — United States Pharmacopoeia, FS — pharmacopoeial monograph.

«-» — no test required.

^a Requirements for bulk water for injection, ^b qualitative test.

Таблица 3. Различия наименований и перечня показателей оценки качества стерильной воды для инъекций в фармакопеях стран — членов ЕАЭС и Европейской фармакопеи

Table 3. Differences in the names and lists of test parameters used by the pharmacopoeias of the EEU member states and the European Pharmacopoeia for the quality control of sterile water for injection

Показатель Test parameter	Наименование фармакопеи Pharmacopoeia				
	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14th	ГФ РБ I Ph. Bel. 1st	ГФ РК I Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	Проект стандарта для ЕАЭС и ГФ РФ XIV Draft monograph of EEU Pharmacopoeia and Ph. Rus. 14th
Механические включения (видимые/невидимые) Particulate matter (visible/subvisible)	-/	-/+	-/+	-/+	+/+
pH	-	-	+	-	-
Уд. электропроводность ^a / Электропроводность Specific conductance ^a / Conductivity	+/-	-/+	-/+	+/-	-/+
Остаток после выпаривания / Сухой остаток Residue on evaporation / Dry residue	+/-	-/+	+/-	-/+	-/+
Нитраты / Нитраты и нитриты Nitrates / Nitrates and nitrites	-/+	+/-	+/-	+/-	+/-
Аммоний / Соли аммония / Аммиак Ammonium / Ammonium salts / Ammonia	+/-/-	-/+/-	-/+/-	-/+	+/-/-
Восстанавливающие/окисляемые/окисляющие вещества Reducing/oxidisable/oxidising substances	+/-/-	+/-/-	-/+	-/+	+/-/-
Тяжелые металлы ^a Heavy metals ^a	+	+	+	-	+
Углерода диоксид Carbon dioxide	+	-	-	-	-

Примечание. ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РБ — Государственная фармакопея Республики Беларусь, ГФ РК — Государственная фармакопея Республики Казахстан, ЕФ — Европейская фармакопея.

«+» — испытание предусмотрено, «-» — испытание не предусмотрено.

^a Альтернативные показатели.

Note. Ph. Rus. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Ph. Bel. — State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Ph. Kaz. — State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Ph. Eur. — European Pharmacopoeia.

«+» — a test required, «-» — no test required.

^a Alternative parameters.

мость», «Восстанавливающие вещества» вместо «Окисляющие вещества», «Аммоний» вместо «Соли аммония»;

- установить нормы предельного содержания примесей по показателям «Удельная электропроводность», «Аммоний» и «Остаток после выпаривания» для контейнеров с различным номинальным объемом аналогично требованиям ЕФ с использованием соответствующих методов;

- принять единое требование к оценке содержания примесей хлорид-ионов — не более 0,5 ppm для контейнеров объемом менее 100 мл;

- в целях оптимизации перечня показателей и сохранения национальных требований, а также рекомендаций ЕФ, использовать для оценки качества испытания по показателям «Тяжелые металлы» и «Удельная электропроводность» в качестве альтернативных;

- для сокращения продолжительности анализа, а также уменьшения его стоимости исключить неинформативные,

неиспользуемые большинством фармакопей показатели, в частности «Диоксида углерод» и «рН»;

- учитывая, что вода для инъекций фасованная является лекарственной формой для парентерального применения, установить требование оценки ее качества по показателю «Механические включения (видимые и невидимые)».

Выводы

Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что требования ведущих зарубежных фармакопей и фармакопей стран — участниц ЕАЭС, предъявляемые к оценке качества стерильной воды для инъекций, имеют существенные различия как по перечню показателей, так и по методам их определения. В Государственной фармакопее Российской Федерации требования к качеству стерильной фасованной воды для инъекций отсутствуют. Разработка отечественного фармакопейного стандарта, предусматривающего использование более точных современных методик, оптимизацию перечня показателей и установление

Таблица 4. Сравнение норм содержания примесей по требованиям фармакопей стран — членов ЕАЭС и Европейской фармакопеи

Table 4. Comparison of the impurity limits established by the pharmacopoeias of the EEU member states and the European Pharmacopoeia

Показатель Test parameter	Наименование фармакопеи Pharmacopoeia			
	ГФ РФ XIV ФС 2.2.0019.18 ^a Ph. Rus. 14th FS 2.2.0019.18 ^a	ГФ РБ I, ГФ РК I Ph. Bel. 1st, Ph. Kaz. 1st	ЕФ 9 Ph. Eur. 9	Проект стандарта для ЕАЭС и ГФ РФ XIV Draft monograph of EEU Pharmacopoeia and Ph. Rus. 14th
Уд. электропроводность ^b , мкСм/см Specific conductance ^b , µS/cm	Не более 2,1 Not more than 2,1		Не более 25 (для V ≤10 мл) Не более 5 (для V >10 мл) Not more than 25 (for V ≤10 mL) Not more than 5 (for V >10 mL)	
Остаток после выпаривания, % Residue on evaporation, %	Не более 0,001 Not more than 0,001		Не более 0,004 (для V ≤10 мл) Не более 0,003 (для V >10 мл) Not more than 0,004 (for V ≤10 mL) Not more than 0,003 (for V >10 mL)	
Нитраты, ppm Nitrates, ppm			Не более 0,2 Not more than 0,2	
Аммоний, ppm Ammonium, ppm	Не более 0,2 Not more than 0,2		Не более 0,6 (<50 мл) Не более 0,2 (≥50 мл) Not more than 0,6 (<50 mL) Not more than 0,2 (≥50 mL)	
Восстанавливающие вещества Reducing substances			Не должно быть ^c None ^c	
Хлориды, ppm Chlorides, ppm	+		Не более 0,5 (для V ≤100 мл) Not more than 0,5 (for V ≤100 mL)	
Тяжелые металлы ^b , ppm Heavy metals ^b , ppm	Не более 0,1 Not more than 0,1		-	+
Углерода диоксид Carbon dioxide	Не должно быть None	-	-	-

Примечание. ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РБ — Государственная фармакопея Республики Беларусь, ГФ РК — Государственная фармакопея Республики Казахстан, ЕФ — Европейская фармакопея, ФС — фармакопейная статья.

«+» — испытание предусмотрено, «-» — испытание не предусмотрено.

^a Требования для нефасованной воды для инъекций, ^b альтернативные показатели, ^c качественная реакция.

Note. Ph. Rus. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Ph. Bel. — State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Ph. Kaz. — State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Ph. Eur. — European Pharmacopoeia, FS — pharmacopoeial monograph.

«+» — a test required, «-» — no test required.

^a Requirements for bulk water for injection, ^b alternative parameters, ^c qualitative test.

пределов содержания примесей для контейнеров с различным номинальным объемом, позволит предъявлять единые требования к оценке качества стерильной воды для инъекций отечественных и зарубежных производителей, а также способствовать повышению качества лекарственных средств.

Предложенные подходы могут быть использованы при подготовке стандарта качества стерильной воды для инъекций к включению в Государственную фармакопею Российской Федерации и фармакопею стран — участниц ЕАЭС, что позволит гармонизировать требования отечественной и ведущих зарубежных фармакопей, предъявляемых к оценке качества стерильной воды для инъекций.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт 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. Мовсесянц АА, Бондарев ВП, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Шимчук ЛФ. Стандарты качества иммунобиологических лекарственных препаратов — новое в Государственной фармакопее Российской Федерации. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(2):38–41. [Movsesyants AA, Bondarev VP, Olefir YuV, Merkulov VA, Shimchuk LF. Quality standards for immunobiological medical products — new texts in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(2):38–41 (In Russ.)]
2. Приходько АЕ, Валевко СА. Методы предварительной подготовки и получения воды для фармацевтических целей (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2002;36(10):31–40. [Prikhodko AE, Valevko SA. Methods of water preparation and conditioning for pharmaceutical purposes. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2002;36(10):31–40 (In Russ.)]
3. Leyva A, Bisquet I, De La Cruz T, Del Arco L, Ríos J, Valdés R, et al. Demonstration of the maintaining of the validated state of a system used to generate water for injection by thermocompression distillation. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2017;71(6):454–61. <https://doi.org/10.5731/pda-jpst.2017.007773>
4. Оздербиева ДА, Мальцева ЕМ. Сравнительный анализ фармакопейных требований к воде очищенной и воде

для инъекций. *Actualscience*. 2016;2(12):201–4. [Ozderbieva DA, Maltseva EM. The comparative analysis of the pharmacopoeia requirements to the purified water and water for injections. *Actualscience*. 2016;2(12):201–4 (In Russ.)]

5. Пятигорская НВ, Самылина ИА, Сапожникова ЭА, Митькина ЛИ, Лавренчук РА, Багирова ВЛ. Вода для инъекций. *Фармация*. 2010;(5):3–7. [Pyatigorskaya NV, Samylina IA, Sapozhnikova EA, Mitkina LI, Lavrenchuk RA, Bagirova VL. Water for injection. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2010;(5):3–7 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Суханова Светлана Михайловна, канд. биол. наук. *Svetlana M. Sukhanova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6621-4384>

Минаева Наталья Михайловна. *Nataliya M. Minaeva*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1958-7342>

Поступила 18.03.2019

После доработки 15.05.2019

Принята к публикации 16.05.2019

Received 18 March 2019

Revised 15 May 2019

Accepted 16 May 2019

Формирование подхода к оценке пострегистрационных изменений биологических лекарственных средств

Е. В. Петранева*, И. А. Проскурина, Д. В. Горячев, Е. Л. Ковалева

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

Необходимость усиления пострегистрационного регулирования в сфере обращения биологических лекарственных средств связана с возрастанием их роли в терапии серьезных заболеваний человека. До последнего времени оставались открытыми вопросы, касающиеся классификации изменений и вспомогательных данных, необходимых для подтверждения сопоставимости биологического лекарственного средства до и после внесения изменений, а также процедур и сроков одобрения изменений. В октябре 2017 г. Экспертный совет по стандартизации биологических препаратов ВОЗ разработал и опубликовал «Руководство по процедурам и требованиям к данным для внесения изменений в зарегистрированные биотерапевтические препараты», целью которых стало разрешение сложностей и текущих проблем в глобальном управлении жизненным циклом биотерапевтических лекарственных препаратов. В данном документе изложены подходы, обеспечивающие постоянство качества, эффективности, безопасности, гарантию непрерывности обращения и доступности этой группы лекарственных препаратов населению. Цель работы — анализ рекомендаций ВОЗ в области пострегистрационных изменений биотерапевтических лекарственных препаратов для рассмотрения гармонизированных подходов к оценке изменений биологических лекарственных средств после их регистрации в Российской Федерации. Классификация изменений качества, вспомогательные данные, процедуры и сроки, изложенные в работе, могут быть взяты за основу дальнейшего совершенствования национального регулирования и методической базы.

Ключевые слова: биологические лекарственные средства; биотерапевтические лекарственные препараты; пострегистрационные изменения; исследования сопоставимости; изменения качества; категории уведомления; процедуры и сроки рассмотрения изменений; нормативно-правовая база

Для цитирования: Петранева ЕВ, Проскурина ИА, Горячев ДВ, Ковалева ЕЛ. Формирование подхода к оценке пострегистрационных изменений биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;9(2):109–117. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-109-117>

***Контактное лицо:** Петранева Елена Вилорьевна; Petranevaev@expmed.ru

Development of an Approach to the Assessment of Changes to Approved Biological Products

E. V. Petraneva*, I. A. Proskurina, D. V. Goryachev, E. L. Kovaleva

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

The need to strengthen the post-approval regulation of biological products stems from their increasing role in the treatment of serious human diseases. Until recently, there were open questions on the classification of changes and supporting data necessary to confirm the comparability of a biological medicinal product before and after any changes, as well as on the procedures and deadlines for the submission and approval of variations. In October 2017 the WHO Expert Committee on Biological Standardisation developed and published the «Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products». The WHO recommendations are primarily aimed at resolving the complexities and current problems in the global life cycle management of biotherapeutic products. Guidelines suggest approaches that ensure continued quality, efficacy, and safety of this group of products, as well as continuity in supply and access. The purpose of this paper was to analyse the WHO recommendations on post-approval changes to biotherapeutic products in order to develop harmonised approaches to the assessment of post-approval changes to biological medicinal products in the Russian Federation. The categories of quality changes, supporting data, conditions to be fulfilled, procedures and deadlines set forth in this paper can serve as a basis for further improvement of the national regulatory and methodological framework.

Key words: biological products; biotherapeutic products; post-approval changes; comparability studies; quality changes; reporting categories; procedures and review timelines; regulatory framework

For citation: Petraneva EV, Proskurina IA, Goryachev DV, Kovaleva EL. Development of an approach to the assessment of changes to approved biological products. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;9(2):109-117. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-109-117>

***Corresponding author:** Elena V. Petraneva; Petranevaev@expmed.ru

В процессе жизненного цикла всех лекарственных препаратов (ЛП) постоянно возникает необходимость внесения изменений в процесс производства. Кроме того, изменяется информация, касающаяся безопасности и эффективности. Последствия любого изменения оцениваются в первую очередь со стороны их влияния на качество, безопасность и эффективность, а также по отношению к процедуре подачи изменения и получению одобрения со стороны уполномоченных органов (УО) страны или региона. Это является особенно важным для биологических/биотехнологических лекарственных препаратов (БЛП), характеристики которых тесно связаны с производством.

Биотехнологические молекулы — это сложные системы, которым свойственны различные трансляционные модификации. Их функции зависят от структур более высокого порядка и обычно определяются не только характеристиками продукта, но и процессом производства [1]. После того как БЛП одобрен и выпущен в обращение, препарат требуется отслеживать в течение всего жизненного цикла и подтверждать положительное отношение польза/риск [2].

На сегодняшний день в нормативно-правовой базе Российской Федерации не в полной мере отражены особенности, касающиеся пострегистрационных изменений БЛП [3]. Цель работы — анализ рекомендаций ВОЗ в области пострегистрационных изменений биотерапевтических лекарственных препаратов¹ для формирования гармонизированных подходов к оценке изменений биологических лекарственных средств после их регистрации в Российской Федерации.

Обоснование необходимости совершенствования подходов к регулированию жизненного цикла биологических лекарственных препаратов

Научные принципы оценки изменений производственного процесса хорошо известны и основаны на результатах всесторонних и тщательных физико-химических, аналитических и функциональных сравнительных исследований, направленных на обеспечение сопоставимости препарата до и после изменения. Эти принципы включены в документ ICH Q5E² (Гармонизированное трехстороннее руководство ICH по сопоставимости биотехнологических/биологических препаратов, которые претерпевают изменения в процессе их производства) и используются УО для разработки локальных/региональных руководств по сопоставимости. Руководство ICH Q5E предлагает подходы для обоснования изменений в производстве биологических препаратов. Особое внимание обращается на понимание доказательства сопоставимости, которое не обязательно означает идентичность характеристик качества препарата до и после изменения. Вместе с тем характеристики должны быть в значительной степени подобны и существующих знаний о препарате должно быть достаточно, чтобы гарантировать то, что выявленные различия в характеристиках качества не повлияют негативно на безопасность и/или эффективность лекарственного препарата [4].

За последние годы Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medical Agency, EMA) и УО накопили достаточный опыт оценки биоаналогов, разработка которых

основана на всесторонних аналитических и физико-химических исследованиях препарата, что является обязательным требованием обоснования сопоставимости биоаналога и оригинального БЛП [5].

В качестве подтверждения непрерывности процесса изменений после регистрации БЛП интересно рассмотреть производственные изменения (или изменения качества) лекарственных препаратов моноклональных антител с сайта EMA по состоянию на октябрь 2014 года [5].

Авторами было проанализировано 29 лекарственных препаратов моноклональных антител, которые имели EPAR (European Public Assessment Report, отчеты EMA для общестественности).

Девять отчетов содержали данные о 404 изменениях качества, одобренных EMA, из них 22 были отнесены к категории высокого риска, 286 — к категории умеренного риска, а 96 были расценены как изменения с низким риском. Количество изменений варьировало от 0 (пертузумаб) до 50 (инфликсимаб) со средним значением 11 (на 1 ЛП), а 5 ЛП имели более 25 изменений. Поскольку от даты одобрения каждого ЛП проходило различное время, то среднегодовое количество изменений на 1 ЛП моноклональных антител составило 1,8 (0–3,71) с 1998 по 2013 г.

Полученные результаты подтверждают неизбежность изменений в жизненном цикле БЛП. Поэтому на протяжении всего жизненного цикла БЛП необходимо постоянное повышенное внимание и держателей регистрационных удостоверений (ДРУ), и УО. Принимая во внимание тот факт, что сроки одобрения изменений в среднем составляли от 3 до 6 месяцев, на получение одобрения 1,8 количества изменений на 1 препарат в год требуется от 5 до 11 месяцев. В связи с этим у производителя всегда присутствует риск при планировании и обеспечении необходимых запасов препарата на рынке. При неблагоприятных обстоятельствах возможен перерыв в поставках и проблемы с лечением пациентов.

В связи с этим ВОЗ выдвинула как первостепенную — задачу, направленную на усиление национальных систем регулирования, имея в виду оказание поддержки странам в обеспечении законодательного надзора за жизненным циклом БЛП.

Критически важным для решения этой задачи было определить единые принципы оценки пострегистрационных изменений на БЛП и предоставить производителю/ДРУ инструкции по оценке изменений, планированию жизненного цикла и обеспечению непрерывности поддержания качества, эффективности и безопасности этих лекарственных средств (ЛС)³.

Экспертный комитет ВОЗ по стандартизации биологических ЛС опубликовал в октябре 2017 г. «Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products» («Руководство по процедурам и требованиям к данным для внесения изменений в зарегистрированные биотерапевтические препараты»).

Это руководство относится ко всем БЛП, имеющим в своей основе белок, которые применяются в лечении заболеваний человека (в том числе к препаратам из фракционированной плазмы), а также к тем, которые специальным образом модифицированы, например получены с помощью гибридной технологии, пегилирования, конъюгации с цитотоксическими

¹ Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products (WHO/BS/2017.2311). WHO; 2017.

² ICH Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process, 2004.

³ Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products¹ and ensuring their quality, safety and efficacy. Sixty-seventh World Health Assembly; 2014. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21459en/s21459en.pdf>

Regulatory Harmonisation. 16th International conference of drug regulatory authorities (ICDRA). WHO Drug Information. 2014;28 (3). http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_28-3_RegulatoryHarmonization.pdf

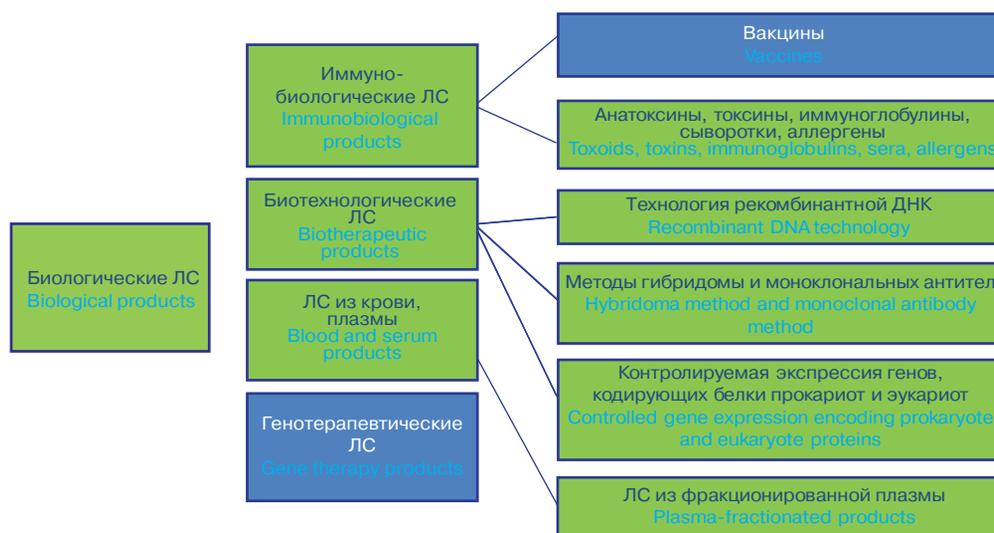


Рис. 1. Биологические лекарственные средства, на которые распространяются Рекомендации ВОЗ. ЛС — лекарственные средства. Синим цветом выделены группы лекарственных средств, на которые не распространяются рекомендации ВОЗ, зеленым — лекарственные средства, находящиеся в сфере рекомендаций.

Fig. 1. Biological products covered by the WHO guidelines. The blue colour refers to groups of medicines that are not covered by the WHO guidelines, the green colour refers to the products covered by the guidelines.

препаратами или модификации последовательности аминокислот в цепи ДНК и т.д. Рекомендации ВОЗ не распространяются на препараты генной и клеточной терапии, вакцины, цельную кровь, плазму и клетки крови человека.

На рисунке 1 показаны группы биологических ЛС, на которые распространяются Рекомендации ВОЗ. Классификация биологических ЛС представлена в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Основные принципы рекомендаций ВОЗ, изложенные в руководстве по процедурам и требованиям к данным для внесения изменений в досье на зарегистрированные биотерапевтические препараты

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, пострегистрационные изменения БЛП классифицируются на основании оценки риска с учетом всей сложности производственного процесса и самого препарата:

1. Изменения, требующие одобрения до их внедрения, — это те изменения, которые имеют потенциальное значимое или умеренное влияние и требуют предварительной подачи уведомления (досье на изменение) в УО для одобрения.

2. Изменения, которые не требуют одобрения до внедрения, то есть они имеют потенциальное незначительное влияние на качество препарата — должны быть поданы в виде информирования после их внедрения.

Возможные изменения качества и оценка степени риска, а также необходимые вспомогательные данные представлены на рисунке 2.

После регистрации биоаналог считается независимым от референтного препарата и имеет свой собственный жизненный цикл⁴. Производителю не требуется подтверждать подобие по отношению к референтному ЛП в рамках проведения исследования сопоставимости в случае пострегистрационного изменения.

Категории уведомления для изменений качества

На основании потенциального воздействия изменений качества на изменение показателей качества (подлинность, эффективность, чистота, активность) и их потенциальное влияние на безопасность, эффективность ВОЗ предложена следующая категоризация:

- значительные изменения качества;
- умеренные изменения качества;
- незначимые изменения;
- изменения, не оказывающие влияния.

Значительные и умеренные изменения качества должны быть рассмотрены и одобрены УО до их внедрения.

Изменения качества, которые, как предполагается, имеют минимальное влияние или не имеют влияния на качество, безопасность, эффективность ЛП, не требуют подачи уведомления до внедрения (УДВ). Изменения в этих категориях могут быть внедрены ДРУ до рассмотрения и одобрения. Однако изменения качества с минимальным потенциальным влиянием должны быть поданы в УО в рамках установленных национальными регуляторными органами сроков после их внедрения.

Для каждого зарегистрированного БЛП ДРУ должен поддерживать исчерпывающую хронологическую информацию по всем изменениям качества, включая незначимые изменения. Все данные, обосновывающие незначимые изменения, должны быть доступны по запросу УО или в ходе GMP-инспекции, в зависимости от требований локального законодательства [6].

В руководстве ВОЗ представлена классификация изменений качества, используя принципы и примеры которой УО может обновлять собственные рекомендации для пострегистрационных изменений качества БЛП.

В том случае если изменение качества может потенциально повлиять на качество, безопасность и эффективность биологического препарата, но не включено в классификацию, ДРУ рекомендуется обращение к УО с целью уточнения классификации. Если отсутствует возможность консультации и сроки не определены законодательно, то ДРУ должен самостоятельно определить классификацию изменения на основании оценки «изменение—риск» [5].

⁴ Annex 2. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series No. 977; 2013.



Рис. 2. Возможные изменения качества и оценка степени риска, необходимые вспомогательные данные (адаптировано из Vezér B с соавт. [5]).

Fig. 2. Possible quality changes, risk level assessment, and necessary supporting data (adapted from Vezér B et al. [5]).

Важно отметить, что предложенная ВОЗ концепция должна, в свою очередь, опираться на усовершенствованную нормативную базу управления изменениями. Однако во многих регионах и странах, в том числе и в Российской Федерации, имеется несовместимость с действующей нормативно-правовой базой в отношении использования таких положений, как «Протокол управления пострегистрационными изменениями» или «Протокол сопоставимости» (Post-Approval Change Management Protocol, PACMP), «Управление жизненным циклом препарата» (Product life-cycle management), что может создавать сложности во внедрении новых подходов. Руководство ВОЗ обеспечивает основу для облегчения управления пострегистрационными изменениями, предлагает делать это более предсказуемым и эффективным способом. Оно наглядно демонстрирует, каким образом увеличение знаний о биологических ЛС и процессах производства может способствовать сокращению числа уведомлений для получения одобрений на пострегистрационные изменения. Правильная степень гибкости производителя и УО зависит от знания препарата и понимания процесса (ICH Q8 и Q11)⁵, применения принципов управления рисками (ICH Q9)⁶ и эффективности фармацевтической системы качества.

Категории уведомлений для пострегистрационных изменений безопасности, эффективности и/или информации по биологическому лекарственному препарату

После оценки влияния изменения, связанного с клиническим применением ЛП, или изменения информации по ЛП по безопасному и эффективному применению БЛП ДРУ должен классифицировать изменение в соответствии со следующими категориями уведомления:

- изменение безопасности и эффективности ЛП;
- изменение информации по ЛП;
- срочное изменение информации по ЛП;
- административное изменение информации по ЛП (в случаях, когда необходимо предварительное одобрение УО до внедрения).

Изменение безопасности и эффективности. Изменения безопасности и эффективности — это изменения, которые влияют на клиническое применение БЛП, связанное с безопасностью и эффективностью, способом применения и дозой, и которые требуют данных клинических исследований, а в некоторых случаях — и доклинических исследований для того, чтобы обосновать изменение. Изменения безопасности и эффективности требуют подачи вспомогательной документации и одобрения УО до внедрения изменения.

В целом изменения по безопасности и эффективности влияют на изменение информации по ЛП, увеличивают или снижают степень применения ЛП в популяции либо путем расширения или сужения целевой группы пациентов, либо в результате изменения способа применения и дозы. Эти изменения связаны с клиническим применением БЛП:

- дополнение или расширение сведений по безопасности, включая расширение популяции, к которой они относятся;
- изменение рекомендуемой дозы и/или дозового режима;
- совместное применение с другими биологическими или другими ЛП;

- удаление или сокращение противопоказаний, побочных действий, данных по применению с осторожностью, изложенных в утвержденной инструкции по медицинскому применению ЛП.

Тип и объем требуемых доклинических и/или клинических исследований по безопасности и эффективности определяются в каждом конкретном случае на основании оценки польза/риск, связанной с влиянием изменений, характеристиками БЛП, заболеванием, для лечения которого разработан ЛП [7]. Другие соображения включают:

- природу заболевания (а именно: заболеваемость и смертность, острое или хроническое, принятую терапию этого заболевания, тип и размеры популяции пациентов);
- безопасность (например, нежелательные явления (НЯ), НЯ в определенных популяциях пациентов, управление нежелательными реакциями (НР) и изменение в частоте НР);
- наличие моделей животных.

⁵ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development, 2009.

ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), 2012.

⁶ ICH Q9 Quality risk management, 2005.

В том случае если ДРУ сочтет необходимым, он может проконсультироваться с УО на адекватность клинических и/или доклинических данных для обоснования изменений эффективности и безопасности. Для доклинических и клинических исследований могут быть использованы соответствующие рекомендации, представленные в документе ВОЗ «Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology»⁷ («Руководство по качеству, безопасности и эффективности биотерапевтических препаратов на основе белка с использованием технологии рекомбинантных ДНК»). Рекомендации по подходам к доклиническому и клиническому исследованиям сопоставимости также можно найти в руководствах ВОЗ по оценке БЛП⁸.

Изменение информации по биологическому лекарственному препарату. Изменения информации — это изменения, которые затрагивают составляющие информации по ЛП: инструкция по медицинскому применению ЛП, листок-вкладыш, информация на первичной и вторичной упаковках, а именно:

- идентификация или описание характера любого НЯ, в результате чего следует добавление или усиление мер по управлению рисками для НЯ, для которого установлена стойкая причинно-следственная связь с ЛП;
- выявление подгрупп пациентов, для которых отношение польза/риск БЛП является менее благоприятным;
- дополнение или усиление мер по управлению рисками, включая рекомендации по дозированию или другие условия применения.

Изменения информации требуют подачи УДВ. Вспомогательные данные связаны с клиническим применением БЛП, что требует отчетов по фармаконадзору (периодически обновляемый отчет по безопасности). Изменения, вытекающие из результатов крупномасштабных клинических и доклинических исследований, обычно не считаются изменением информации по ЛП, а являются изменением безопасности и эффективности.

Для изменения в этой категории ДРУ должен подать УДВ со следующей информацией:

- детальное описание и обоснование предлагаемого изменения;
- отчет по фармаконадзору со статистическим анализом результатов;
- обновленную информацию по ЛП.

Срочное изменение информации по биологическому лекарственному препарату. Срочное изменение информации — это изменение, которое затрагивает составляющие компоненты информации БЛП и должно быть внедрено ускоренным образом для минимизации потенциальных рисков использования в популяции, для которой в настоящее время зарегистрирован ЛП. ДРУ должен проконсультироваться с УО для согласования вспомогательной документации и сроков для изменения информации или необходимости информирования врачей об изменениях с помощью письма-обращения.

Административные изменения информации по биологическому лекарственному препарату. Административные изменения информации ЛП — это изменения, которые, предположительно, не оказывают влияния на безопасность и эффективность препарата (табл. 1).

В некоторых случаях, связанных с ответственностью ДРУ за мониторинг применения БЛП, необходимо получить одо-

брение УО до внедрения изменения. Данные изменения могут быть связаны, например, с изменением торгового наименования БЛП.

Рекомендуемые процедуры

Разработка и внедрение процедур и критериев для адекватного отслеживания и надзора за изменениями БЛП является ответственностью национальных/региональных УО.

В 2016 году ВОЗ опубликовала «WHO general guidance on variations to multisource pharmaceutical products»⁹ («Общее руководство ВОЗ по пострегистрационным изменениям воспроизведенных лекарственных препаратов»). Документ предназначен для того, чтобы служить руководством для разработки национальных требований по управлению пострегистрационными изменениями на воспроизведенные ЛП, выпускаемые разными производителями, и в том числе на БЛП.

В руководстве подчеркивается тот факт, что даже хорошо обеспеченные ресурсами УО имеют трудности для оценки всех пострегистрационных изменений, которые осуществляются для всех ЛП. В связи с этим наблюдается увеличение значимости самостоятельной оценки изменений ДРУ. В данном контексте необходимо определить те изменения, которые могут быть сделаны без предварительного одобрения УО (самооценка изменений), и изменения, которые требуют предварительного одобрения, на основании понимания риска и представления о том, как наиболее эффективно управлять рисками.

Для этих целей УО должен учредить письменные инструкции и сроки для процедур уведомления и рассмотрения, включая идентификацию срочного использования, расширенного доступа, незамедлительное и/или приоритетное рассмотрение, чтобы гарантировать бесперебойность обращения ЛП и удовлетворение потребности населения в лечении. Помимо этого, необходимы процедуры и сроки для консультирования ДРУ в том случае, если присутствует необходимость для классификации изменения, по вспомогательным данным и т. д.

Приветствуется, если в большинстве случаев ДРУ контактирует с УО в отношении планов по готовящимся изменениям и предполагаемым датам подачи уведомлений.

Рекомендуемые сроки рассмотрения уведомления по пострегистрационным изменениям на биологический лекарственный препарат. Сроки рассмотрения изменений устанавливаются, принимая во внимание ситуацию в стране или регионе, наличие ресурсов УО, значимость изменения, объем данных, необходимых для обоснования изменений. Так как уведомления для значительных изменений по качеству или эффективности и безопасности требуют обширной документации и данных, то сроки рассмотрения должны быть больше, чем для умеренных и незначительных изменений качества или изменения информации по ЛП. Более того, ВОЗ рекомендует установить различные сроки рассмотрения для изменений качества, которые не требуют клинических данных, по сравнению с изменениями по безопасности и эффективности, которые требуют клинических данных.

Время рассмотрения начинается тогда, когда уведомление принято к рассмотрению и признано соответствующим требованиям. Заканчивается в момент, когда первоначальное заключение передается ДРУ в виде отчета об оценке, либо положительного, либо отрицательного, с приложенным списком замечаний и расхождений. В таблице 1 представлены процедуры и сроки рассмотрения уведомлений, рекомендуемые ВОЗ.

⁷ Annex 4. Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. WHO Technical Report Series No. 987; 2014.

⁸ Annex 2. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series No. 1004; 2017.

⁹ Annex 10. WHO general guidance on variations to multisource pharmaceutical products. WHO Technical Report Series No. 996; 2016.

Таблица 1. Процедуры и сроки рассмотрения пострегистрационных изменений¹⁰
Table 1. Reporting categories for post-approval changes and suggested review timelines

Изменения качества Quality changes		
Категории уведомления Reporting categories	Процедуры Procedures	Предлагаемые сроки рассмотрения Suggested review timelines
Значительные Major quality changes	Подача уведомления до внедрения (УДВ) Prior approval supplement (PAS)	3–6 месяцев 3–6 months
Умеренные Moderate quality changes	УДВ PAS	1–3 месяца 1–3 months
Незначимые Minor quality changes	Требует информирования УО Require notification of the National Regulatory Authority (NRA)	Неприменимо N/A
Изменения качества, не оказывающие влияния Quality changes with no impact	Не требует информирования УО Do not require notification of the NRA	Неприменимо N/A
Безопасность, эффективность, изменение информации ЛП Safety, efficacy and product labelling information changes		
Типы изменений Reporting categories	Процедуры Procedures	Предлагаемые сроки рассмотрения Suggested review timelines
Изменение безопасности и эффективности Safety and efficacy changes	УДВ PAS	10 месяцев 10 months
Изменение информации ЛП Product labelling information changes	УДВ PAS	5 месяцев 5 months
Срочное изменение информации ЛП Urgent product labelling information changes	УДВ для срочных ограничений в безопасности PAS for urgent safety restrictions	Срочное внедрение по подтверждению получения уведомления УО Immediate implementation on receipt of supplement by the NRA
Административные изменения информации Administrative product labelling information changes	УДВ PAS	30 дней 30 days
	Не требует одобрения перед внедрением Do not require approval prior to implementation	Неприменимо N/A

Ускоренные процедуры одобрения изменений. В случае, когда БЛП ввозится из других стран, рекомендуется установить альтернативные сроки рассмотрения для изменений, которые были предварительно рассмотрены и одобрены УО этих стран. В данных обстоятельствах УО должен иметь список УО стран, одобрение которых он признает.

Могут быть установлены следующие примеры ускоренных сроков рассмотрения:

- УО признает решение других УО и не проводит рассмотрение вспомогательных данных, но информируется об изменении. Используя этот подход, УО могут давать разрешение на внесение изменений сразу же после получения информации от ДРУ;

- УО проводит оценку решения УО страны-экспортера, чтобы определиться с признанием. При использовании этого подхода УО могут установить сокращенные сроки рассмотрения, например два месяца для значительных изменений качества, четыре месяца для изменений безопасности и эффективности и немедленную реализацию при получении уведомления для умеренно-го изменения качества и изменения информации по ЛП;

- УО выполняет частичную проверку и оценку полного пакета вспомогательных данных, который первоначально был подан в стране-экспортере. В этом случае временные рамки могут варьировать от значений, указанных в таблице 1, или могут быть сокращены.

Внедрение новых требований не должно затрагивать поставку ЛП и доступ препарата на рынок. В связи с этим ВОЗ настоятельно рекомендует УО установить требования, которые соизмеримы с его регуляторными компетенциями, опытом и ресурсами.

Множественные изменения. Известно, что отдельные изменения порождают последующие изменения, и в этом случае может потребоваться подача нескольких дополнительных опосредованных или связанных изменений. Поэтому для любого конкретного изменения ДРУ должен рассмотреть вопрос о том, лучше ли подать на одобрение одновременно более одного изменения.

Несколько связанных изменений, включающих в себя различные комбинации отдельных изменений, могут быть поданы в одном уведомлении. Например, изменение производственной площадки может включать в себя изменение оборудования и производственного процесса. Для уведомлений, которые включают в себя множественные изменения, ДРУ должен четко сформулировать, какие конкретные данные обосновывают каждое изменение.

Множественные значительные или умеренные изменения качества для одного ЛП могут быть оформлены в одно уведомление при условии, что изменения связаны и/или обосновываются одной информацией. Незначимые изменения

¹⁰ Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products (WHO/BS/2017.2311). WHO; 2017.

качества, которые были внедрены предварительно и которые связаны или следуют из умеренных или значительных изменений, должны быть описаны в УДВ для умеренных или значительных изменений. В том случае, если предлагаемые изменения связанные, ДРУ должен указать эту взаимосвязь. ДРУ должен четко указать, какие вспомогательные данные обосновывают каждое из изменений. Подобные изменения могут повлиять одновременно на фармацевтическую субстанцию и ЛП. Если слишком много изменений подается в одном уведомлении или если выявлены существенные проблемы с изменениями и необходимо дополнительное время для их рассмотрения, УО может запросить ДРУ разделить изменения на несколько уведомлений и заново подать досье. В том случае, если категории уведомления для отдельных изменений различны, то подача должна быть организована в соответствии с наиболее ограничительной категорией из рекомендованных для отдельных изменений. В случае многочисленных изменений одной и той же категории УО может реклассифицировать подачу до следующего более высокого уровня на основании потенциального влияния совокупности изменений на изменения качества, безопасности и эффективности. ДРУ должен быть информирован о реклассификации перед началом экспертизы.

Протокол сопоставимости или Протокол управления пострегистрационными изменениями (Post-Approval Change Management Protocol). Протокол сопоставимости — это инструмент регулирования, который обеспечивает предсказуемость и прозрачность с точки зрения требований и испытаний, необходимых для осуществления изменений, поскольку утвержденный протокол предусматривает соглашение между ДРУ и УО¹¹.

Протокол описывает изменение качества, которое ДРУ намерен реализовать во время обращения ЛП на рынке, и то, каким образом это изменение будет подготовлено и проверено, включая оценку воздействия планируемого изменения и предлагаемую категорию уведомления в соответствии с регуляторными требованиями, а именно, более низкую категорию уведомления и/или сокращенный период рассмотрения по сравнению с аналогичной процедурой изменения без утвержденного протокола. Протокол также определяет конкретные условия и критерии приемлемости, которые должны быть выполнены. Протокол может указывать одно или несколько изменений для одного препарата или одно или несколько изменений, которые будут применяться к нескольким препаратам. Он может быть подан вместе с регистрационным досье или впоследствии отдельно. Протокол сопоставимости требует одобрения УО, а условия и критерии приемлемости, изложенные в протоколе, должны быть выполнены для осуществления изменений. Вспомогательные данные к изменениям в категории уведомления, которые должны быть сгенерированы в протоколе сопоставимости, должны быть установлены УО на момент утверждения протокола. Протокол должен описывать изменения с уровнем детализации, соизмеримым со сложностью изменения.

От подходов УО к регулированию пострегистрационных изменений на БЛП зависит, включать или нет в рассмотрение Протокол сопоставимости. Тем не менее концепция использования протоколов сопоставимости приветствуется.

Специальные положения

Исследование сопоставимости. Необходимость проведения исследования сопоставимости и его объем зависят от потенциального влияния изменения на качество, безопасность

и эффективность препарата. Объем исследований сопоставимости может варьировать от единственно аналитических испытаний (в том случае, когда процесс изменений не оказывает влияния ни на какие показатели качества), сравнительного изучения физико-химических свойств и биологической активности (например, подтвердить отсутствие различий по показателям качества, которые могут негативно повлиять на безопасность и эффективность) до всестороннего исследования, требующего доклинических и клинических связующих исследований (bridging studies). Например, изменения среды культивирования клеток или процесса очистки могут быть причиной повреждения профиля гликозилирования продукта, включая специфически направленное гликозилирование. В свою очередь, повреждение профиля гликозилирования может стать причиной изменения фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) ЛС.

Если существует возможность обеспечения сопоставимости при проведении аналитических испытаний, то доклинические и клинические исследования с ЛП после внесения изменений не являются обязательными. Однако в тех случаях, когда взаимосвязь между показателями качества, безопасностью и эффективностью не может быть установлена и/или наблюдаются различия между критическими показателями качества до и после внесения изменений, следует думать о включении в исследование сопоставимости сочетания испытаний качества, доклинических и клинических исследований [8].

Связующие исследования. Доклинические и клинические связующие исследования (bridging studies) — это исследования, у которых параметры изменения (такие как производственный процесс или состав ЛП) напрямую сравниваются с измененной версией параметра по отношению к клинической эффективности ЛП.

Если физико-химические свойства, биологическая активность, чистота, уровень загрязнения и контаминация препарата до и после изменений являются напрямую сравнимыми, то можно предположить сравнимую безопасность и эффективность БЛП. Несмотря на это, доклинические и клинические связующие исследования могут потребоваться в том случае, когда одних аналитических данных недостаточно для установления сопоставимости. Сравнение результатов эффективности и безопасности (ФК/ФД, общая частота НЯ и частота серьезных НЯ) часто бывает первичной целью исследования. Примеры изменений качества, которые могут потребовать доклинических или клинических связующих исследований: формирование банка клеток из другой клеточной линии, изменение состава, новая презентация (добавление предварительно заполненной ручки к зарегистрированному флакону), новый способ применения и дозовый режим.

Доклинические и клинические исследования должны быть сравнительными по дизайну и разработаны с целью выявить различие ответов на препарат до и после внедренных изменений, а не просто исследование ответа *per se*.

Выбор доклинических и клинических исследований зависит от БЛП, то есть стратегия для исследований сопоставимости должна быть выбрана так, чтобы наилучшим образом прогнозировать или выявлять клинически значимые различия с достаточной точностью. В принципе, доклинические и клинические данные, если это требуется, должны быть доступны до внедрения изменения в производственный процесс, то есть до выхода в обращение БЛП с изменением. В зависимости от БЛП и показаний, одобрение изменения может быть основано на фармакодинамических данных. Дополнительные подтверждения/данные

¹¹ Questions and answers on post approval change management protocols (EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010). EMA; 2012.

по безопасности, включая данные об иммуногенности, могут быть предоставлены после одобрения изменения.

Фармакодинамические (ФД) маркеры могут быть использованы вместо исследований эффективности с конечными клиническими точками. ФД маркер является соответствующим маркером для эффективности, если изменения этого маркера в значительной степени могут объяснить изменения в клиническом исходе.

ФД маркеры обычно более чувствительны к изменениям активности БЛП и могут быть оценены ранее, чем клинические конечные точки. Поэтому в некоторых случаях могут определяться наиболее подходящие для оценки конечные точки.

Однако ввиду того что целью сравнительного исследования в рамках сопоставимости является доказательство эквивалентности препаратов до и после изменения, обычно требуются данные о количественной связи между ФД маркером и клинической конечной точкой, позволяющей определять и обосновывать пределы эквивалентности с точки зрения эффективности. Иногда бывает необходимо использовать более одного ФД маркера.

Альтернативные подходы следует аргументировать и согласовывать с УО.

Классификация изменений качества

В приложении к рекомендациям ВОЗ представлены примеры, предназначенные для помощи в классификации изменений, касающихся качества фармацевтической субстанции (ФС) и БЛП. Информация представлена в виде таблиц и содержит следующие данные:

- условия, которые должны быть выполнены для классификации изменения как значительного, умеренного или незначительного. Если какое-либо из условий, указанных для данного изменения, не выполняется, то изменение автоматически считается находящимся в следующей, более высокой категории уведомления. Например, если условия, рекомендованные для умеренного изменения качества, не выполняются, то данное изменение считается значительным изменением качества;

- вспомогательные данные для конкретного изменения должны быть поданы в УО или сохраняться ДРУ (адекватное научное обоснование должно быть представлено в том случае, если какая-либо вспомогательная информация, относящаяся к данному изменению, отсутствует, различается или не считается применимой);

- категория уведомления (например, значительные, умеренные, незначительные изменения качества).

Классификация изменений качества ФС представлена в следующих разделах: производство, контроль качества, стандартные образцы и материалы, упаковочно-укупорочная система, стабильность. Для изменений качества ЛП: описание, состав, фармацевтическая разработка, производство, контроль, стандартные образцы, упаковочно-укупорочная система, стабильность. Представлен исчерпывающий перечень примеров конкретных изменений: 77 примеров изменений, касающихся фармацевтической субстанции, 84 примера изменений по ЛП.

Заключение

Необходимым условием для преодоления отставания нормативно-правовой базы Российской Федерации в области управления жизненным циклом биологических лекарственных препаратов является ее гармонизация с современными международными рекомендациями. Результаты анализа рекомендаций ВОЗ в области пострегистрационных изменений биотерапевтических лекарственных препаратов могут быть

взяты за основу дальнейшего совершенствования нормативно-правовой базы Российской Федерации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as a part of publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

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

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

Литература/References

1. Bauman A. Early development of therapeutic biologics — pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2006;7(1):15–21.
2. Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):1053–8. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.686902>
3. Шевцов ВА, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП, Индикова ИН, Евреинова ЕЭ и др. Внесение изменений в документы регистрационного досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(1):41–8. [Shevtsov VA, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP, Indikova IN, Evreinova EE, et al. Post-approval variations to dossiers for vaccines: analysis of regulatory and methodological approaches used in the Russian Federation and abroad. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2019;9(1):41–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-41-48>
4. Миронов АН, Горячев ДВ, Проскурина ИА, Меркулов ВА. Экспертные подходы к оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2014;(3):3–8. [Mironov AN, Goryachev DV, Proskurina IA, Merkulov VA. Expert approaches to assessing benefit-risk ratio of biosimilar genetically engineered human insulin preparations and its analogues. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2014;(3):3–8 (In Russ.)]
5. Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):829–34. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1145579>
6. Pollet J-F, Bollen A. From gene to clinical product: an overview of GMP requirements associated to the development of new biotherapeutics, in a multiprocess/multiproduct facility. In: Doelle HW, Rokem S, Berovic M, eds. *Biotechnology.* Volume XII. Medical Biotechnology — Fundamentals and Modern Development — Part II. Oxford: EOLSS Publishers; 2009. P. 137–65.
7. Талибов ОБ. Сравнительные исследования аналогов биотехнологических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(2):93–100. [Talibov OB.

Comparative studies of biosimilar medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(2):93–100 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-93-100>

8. Васильев АН, Гавришина ЕВ, Ниязов РР, Снегирева АА, Адонин ВК. Подтверждение качества, безопасности

и эффективности биологических лекарственных препаратов при изменении технологии их производства. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(9–10):45–55. [Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, Snegireva AA, Adonin VK. Demonstration of quality, safety and efficacy of biological products subject to changes in their manufacturing process. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2013;58(9–10):45–55 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Петранева Елена Вилорьевна, канд. мед. наук. *Elena V. Petraneva*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7400-8289>

Проскурина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Proskurina*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-5067>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук. *Elena L. Kovaleva*, Dr. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Поступила 06.05.2019

После доработки 16.05.2019

Принята к публикации 16.05.2019

Received 6 May 2019

Revised 16 May 2019

Accepted 16 May 2019

Оценка стабильности аналитической работы методики определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека

О. Г. Корнилова*, Е. А. Хуснатдинова, Е. С. Коновалова, 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

Оценка уровня антикомплементарной активности, являясь обязательной составляющей контроля качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека, сопряжена с необходимостью использования в методике целого ряда трудно стандартизуемых реагентов биологического происхождения. С целью стандартизации методики контроля качества препаратов по показателю «Антикомплементарная активность» целесообразно использование стандартного образца, который позволяет установить соответствие критериям приемлемости результатов, а также оценить стабильность аналитической работы. **Цель работы:** оценка стабильности аналитической работы методики при проведении испытаний лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека по показателю «Антикомплементарная активность» с использованием стандартных образцов иммуноглобулинов человека различной квалификации. **Материалы и методы:** антикомплементарную активность определяли в реакции связывания комплемента в соответствии с ОФС.1.8.2.0007.15 Государственной фармакопеи Российской Федерации (XIV изд.) с использованием различных серий комплемента морских свинок и эритроцитов барана. Для стандартизации методики применяли стандартный образец иммуноглобулина человека ОСО 42-28-430-2018 и стандартный образец иммуноглобулина человека (антикомплементарная активность и молекулярные параметры) BRP серия 1 (кат. № Y0001504). По результатам определения уровня антикомплементарной активности этих стандартов осуществляли построение контрольных карт Шухарта, используя аттестованные значения в качестве контрольных границ. **Результаты:** анализ построенных карт Шухарта позволил оценить тренды, влияние различных серий комплемента морских свинок, эритроцитов барана на стабильность аналитической работы методики определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека. **Выводы:** использование ОСО 42-28-430-2018 в методике контроля качества препарата иммуноглобулина человека по показателю «Антикомплементарная активность» в сочетании с контрольными картами Шухарта позволяет контролировать процесс анализа, оценивать его изменения, связанные со сменой серии реагентов. В то же время стандартный образец Европейской фармакопеи, имея широкий диапазон допустимых значений, может быть использован лишь для подтверждения приемлемости результатов. Дополнительные исследования по установлению среднего значения уровня антикомплементарной активности контролей, а также стандартного отклонения могут расширить возможности использования этого стандарта для оценки стабильности аналитической работы методики.

Ключевые слова: лекарственные препараты иммуноглобулинов человека; антикомплементарная активность; стандартизация методики; стабильность аналитической работы; карты Шухарта

Для цитирования: Корнилова ОГ, Хуснатдинова ЕА, Коновалова ЕС, Волкова РА. Оценка стабильности аналитической работы методики определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(2):118–123. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-118-123>

Контактное лицо: Корнилова Ольга Геннадьевна; Kornilova@expmed.ru

Evaluation of the Stability of Performance of the Analytical Test Method Used for Determination of Anticomplementary Activity of Human Immunoglobulin Preparations

O. G. Kornilova*, E. A. Khusnatdinova, E. S. Konovalova, R. A. Volkova

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

The evaluation of anticomplementary activity, being an obligatory component of the quality control of human immunoglobulin preparations, requires the use of a number of reagents of biological origin that are difficult to standardise. In order to standardise the quality control method used for determination of anticomplementary activity it is advisable to use a reference standard which demonstrates whether obtained results comply with the acceptance criteria, and helps to assess the stability of analytical performance. **The aim of the study** was to assess the stability of analytical performance of the test procedure used for determination of anticomplementary activity of human immunoglobulin preparations using human immunoglobulin reference standards of various grades. **Materials and methods:** anticomplementary activity was determined by the complement fixation test in accordance with the general monograph of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (14th ed.) OFS.1.8.2.0007.15 using different batches of guinea pig complement and sheep red blood cells. The test procedure was standardised using the OSO 42-28-430-2018 human immunoglobulin reference standard and the

human immunoglobulin BRP, batch 1 (cat. No. Y0001504). The obtained results of anticomplementary activity of the reference standards were used to construct Shewhart control charts, using the certified values as control limits.

Results: the analysis of the constructed Shewhart charts helped to assess trends, and estimate the influence of different batches of guinea pig complement and sheep red blood cells on the stability of analytical performance of the test procedure used for determination of anticomplementary activity of human immunoglobulin preparations.

Conclusions: the use of the OSO 42-28-430-2018 reference standard in combination with Shewhart control charts for the quality control of human immunoglobulin preparations in terms of Anticomplementary activity makes it possible to control the testing process, and assess any of its changes associated with the replacement of the batch of the reagent. At the same time, the reference standard of the European Pharmacopoeia, which has a wide range of permissible values, can only be used to confirm the acceptance of the results. Further studies to determine the mean value of the anticomplementary activity of control samples, as well as the standard deviation, may increase the possibilities of using this reference standard for assessment of analytical performance stability.

Key words: human immunoglobulin preparations; anticomplementary activity; test method standardisation; analytical performance stability; Shewhart charts

For citation: Kornilova OG, Khusnatdinova EA, Konovalova ES, Volkova RA. Evaluation of the stability of performance of the analytical test method used for determination of anticomplementary activity of human immunoglobulin preparations. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):118–123. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-118-123>

Corresponding author: Olga G. Kornilova; Kornilova@expmed.ru

Антикомплементарная активность (АКА) является свойством иммуноглобулинов человека (ИГЧ), которое при величине более 50% (что соответствует 1 CH_{50} на 1 мг белка) обуславливает при внутривенном введении такие нежелательные реакции, как приливы, головная боль, лихорадка, тахикардия [1, 2]. Оценка соответствия качества инфузионных лекарственных препаратов ИГЧ по показателю «Антикомплементарная активность» является обязательным требованием обеспечения специфической безопасности иммуноглобулинотерапии¹. Необходимость использования в методике определения АКА, основанной на реакции связывания комплемента, нестандартизованных реагентов биологического происхождения (эритроциты барана, комплемент морской свинки, гемолитическая сыворотка), а также чувствительность реакции связывания комплемента к температурным условиям ее осуществления обуславливают высокую вариабельность/изменчивость результатов [3]. Современные требования к обеспечению качества аналитических работ при испытаниях лекарственных препаратов как на этапе внутрипроизводственного контроля, так и при подтверждении соответствия требованиям нормативной документации предполагают наличие процедур управления качеством для того, чтобы контролировать достоверность результатов проведенных испытаний (анализа). Одним из элементов системы менеджмента качества является оценка стабильности аналитической работы. Для осуществления внутрилабораторного контроля качества (стабильности) результатов анализа по показателю «Антикомплементарная активность» в контрольной/испытательной лаборатории в качестве средства контроля целесообразно использовать стандартный образец (СО) иммуноглобулина человека, аттестованный по уровню АКА в различных диапазонах доз. В соответствии с ОФС.1.8.2.0007.15 Государственной фармакопеи Российской Федерации (XIV изд.) использование СО иммуноглобулина человека позволяет оценить приемлемость полученных результатов². Следить за возможными трендами в результатах испытаний и оперативно принимать меры для обеспечения надлежащего качества испытаний позволяют контрольные карты Шухарта³. Их использование предусмотрено РМГ 76–2014⁴ при выполнении работ по внутрилабораторному

контролю качества результатов количественного химического анализа. Для методик испытаний (анализа), основанных на биологических эффектах, отсутствуют регламентированные указания о порядке проведения оценки стабильности аналитической работы в связи со сложностью унификации требований к таким работам. Наибольшую сложность представляет выбор средства контроля, который может быть стандартным образцом, рабочей пробой с известной добавкой определяемого компонента, рабочими пробами, анализируемыми с использованием разных навесок (аликвот) и др. Для оценки стабильности результатов определения АКА лекарственных препаратов ИГЧ не применимо использование рабочих проб. В то же время получение сопоставимых результатов внутрипроизводственного контроля и анализа в испытательных лабораториях возможно только при условии использования единых средств контроля качества результатов испытаний. Это может быть только доступный для коммерческого приобретения СО соответствующей квалификации, который в совокупности с контрольными картами Шухарта позволяет оценивать качество получаемых результатов, устанавливать причины появляющихся изменений, их категоризировать и оперативно управлять качеством испытаний. В настоящее время на территории Российской Федерации такими СО являются СО Европейской фармакопеи BRP, серия 1 (кат. № Y0001504)⁵ и СО иммуноглобулина человека ОСО 42-28-430 [4].

Цель исследования — оценка стабильности аналитической работы методики при проведении испытаний лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека по показателю качества «Антикомплементарная активность» с использованием стандартных образцов иммуноглобулина человека различной квалификации.

Материалы и методы

Материалы

- гемолитические сыворотки производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, Россия;
- пулированный комплемент морских свинок («in house»), серии 1, 2, 3;
- кровь баранья цитратная для питательных сред, стерильная, производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия, серии 32/18, 44/18;

¹ Фармакопейная статья 3.3.2.0008.15 Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

² Общая фармакопейная статья 1.8.2.0007.15 Определение антикомплементарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

³ ГОСТ Р ИСО 7870-1-2011 Статистические методы. Контрольные карты. Часть 1. Общие принципы.

⁴ РМГ 76-2014 ГСИ. Внутренний контроль качества результатов количественного химического анализа.

⁵ European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). <https://www.edqm.eu>

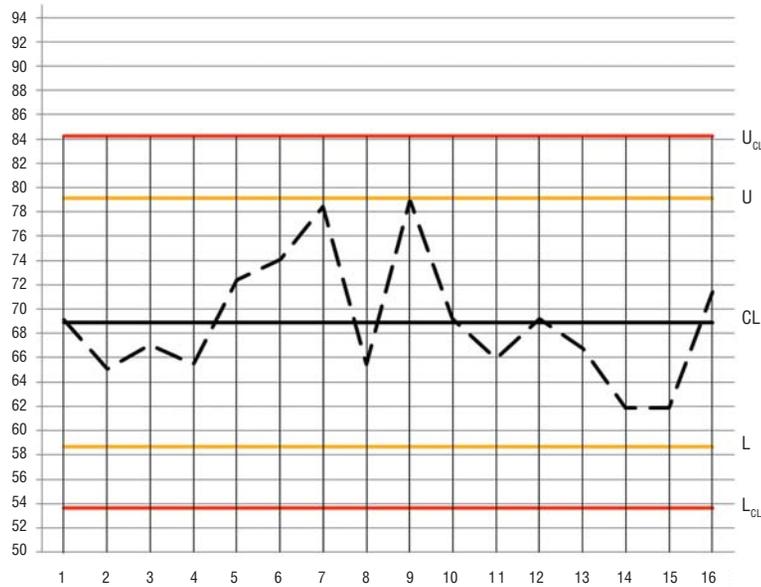


Рис. 1. Контрольная карта для оценки стабильности аналитической работы в испытаниях по показателю «Антикомплементарная активность» с использованием положительного компонента ОСО 42-28-430-2018. Ось ординат — антикомплементарная активность (%); ось абсцисс — порядковый номер испытания. U_{CL} и L_{CL} — верхняя и нижняя контрольные границы, U и L — верхняя и нижняя границы поля допуска, CL — центральная линия.

Fig. 1. A control chart for evaluating the stability of analytical performance of the test procedure used for determination of anticomplementary activity using a positive component of the OSO 42-28-430-2018 reference standard. Y axis — anticomplementary activity (%); X axis — number of the test. U_{CL} and L_{CL} — upper and lower control limits, U and L — upper and lower limits of the tolerance band, CL — central line.

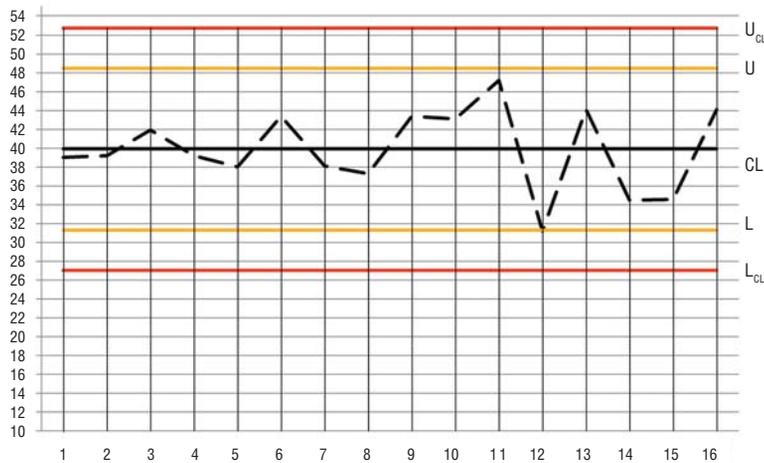


Рис. 2. Контрольная карта для оценки стабильности аналитической работы в испытаниях по показателю «Антикомплементарная активность» с использованием отрицательного компонента ОСО 42-28-430-2018. Ось ординат — антикомплементарная активность (%); ось абсцисс — порядковый номер испытания. U_{CL} и L_{CL} — верхняя и нижняя контрольные границы, U и L — верхняя и нижняя границы поля допуска, CL — центральная линия.

Fig. 2. A control chart for evaluating the stability of analytical performance of the test procedure used for determination of anticomplementary activity using a negative component of the OSO 42-28-430-2018 reference standard. Y axis — anticomplementary activity (%); X axis — number of the test. U_{CL} and L_{CL} — upper and lower control limits, U and L — upper and lower limits of the tolerance band, CL — central line.

- кровь баранья консервированная для реакции связывания комплемента, производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия, серии 45/18, 48/18, 07/19;

- стандартный образец иммуноглобулина человека ОСО 42-28-430-2018 (серия 3) с аттестованным значением антикомплементарной активности: отрицательного контроля — $38,7 \pm 9,0\%$; положительного контроля — $69,9 \pm 9,6\%$ с доверительной вероятностью 0,95;

- стандартный образец иммуноглобулина человека (АКА и молекулярные параметры) Европейской фармакопеи BRP, серия 1 (кат. № Y0001504) с аттестованным значением антикомплементарной активности: отрицательного контроля — 10–40%; положительного контроля — 60–100%.

Методы

Антикомплементарную активность препаратов иммуноглобулина человека определяли в реакции связывания ком-

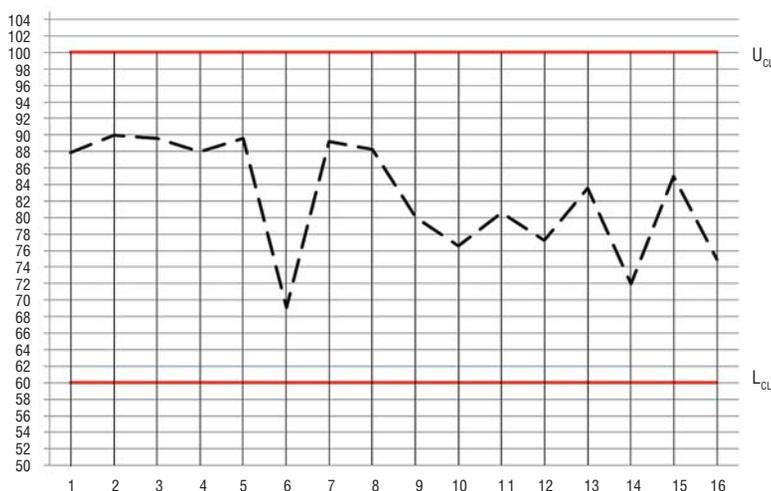


Рис. 3. Контрольная карта для оценки стабильности аналитической работы в испытаниях по показателю «Антикомплементарная активность» с использованием положительного контроля стандартного образца BRP Y0001504. Ось ординат — антикомплементарная активность (%); ось абсцисс — порядковый номер испытания. UCL и LCL — верхняя и нижняя контрольные границы.

Fig. 3. A control chart for evaluating the stability of analytical performance of the test procedure used for determination of anticomplementary activity using BRP Y0001504 (positive control). Y axis — anticomplementary activity (%); X axis — number of the test. UCL and LCL — upper and lower control limits.

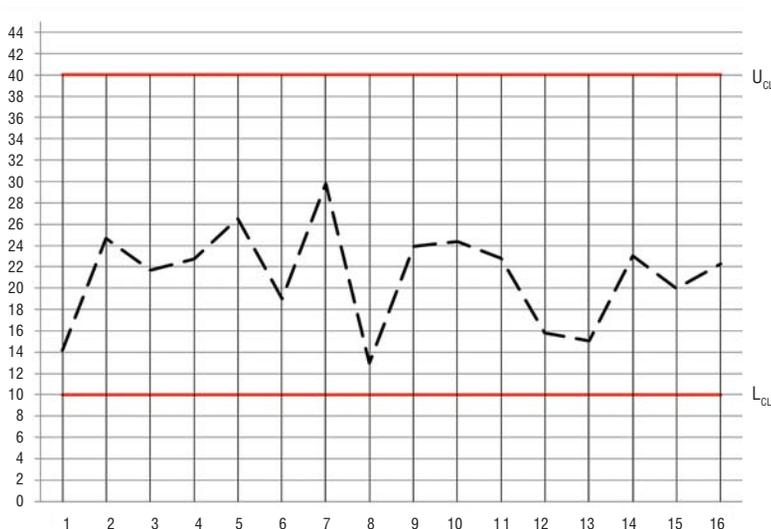


Рис. 4. Контрольная карта для оценки стабильности аналитической работы в испытаниях по показателю «Антикомплементарная активность» с использованием отрицательного контроля стандартного образца BRP Y0001504. Ось ординат — антикомплементарная активность (%); ось абсцисс — порядковый номер испытания. UCL и LCL — верхняя и нижняя контрольные границы.

Fig. 4. A control chart for evaluating the stability of analytical performance of the test procedure used for determination of anticomplementary activity using BRP Y0001504 (negative control). Y axis — anticomplementary activity (%); X axis — number of the test. UCL and LCL — upper and lower control limits.

племента в соответствии с ОФС.1.8.2.0007.15⁶. Построение контрольных карт Шухарта осуществляли по полученным результатам в соответствии с ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015⁷.

Результаты и обсуждение

Стандартизация методики определения АКА препаратов ИГЧ достигается при использовании СО. Соответствие уровня АКА положительного и отрицательного контролей аттестованным

значениям является основным критерием приемлемости результатов испытаний. На процесс выполнения методики оказывают влияние различные факторы, приводящие либо к случайной изменчивости (случайные, общие факторы), либо к изменчивости контролируемой, от превалирования которых и будет зависеть наличие управляемости испытаний. Инструментом статистического анализа процесса являются контрольные карты Шухарта, представляющие собой графики, на которых по горизонталь-

⁶ Общая фармакопейная статья 1.8.2.0007.15 Определение антикомплементарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

⁷ ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта.

ной оси откладывают порядковый номер серии измерений, а по вертикальной — результаты измерения. Для оценки стабильности аналитической работы на карты наносят графическое обозначение среднего значения анализируемого показателя (центральная линия), а также линии, обозначающие контрольные границы на расстоянии трех стандартных отклонений вверх и вниз от среднего значения. Контрольные границы для доверительной вероятности $P = 0,997$ являются тем пределом, выход результатов за который свидетельствует о воздействии на процесс «особых факторов», которые могут и должны быть выявлены и устранены, а результаты испытаний (анализа) до их устранения должны расцениваться как не соответствующие критерию приемлемости.

Статистически управляемое (контролируемое) состояние процесса испытаний (анализа) — это состояние процесса испытаний (анализа), изменчивость которого определяется действием только случайных (общих) факторов. Для оперативного контроля за процессом испытаний (анализа) существенное значение имеет наличие возможности выявлять пограничные состояния, свидетельствующие о возрастающей тенденции к потере статистической управляемости, но результаты испытаний (анализа) при этом еще не выходят за критерии приемлемости. С этой целью на карту Шухарта наносят на расстоянии двух стандартных отклонений (также вверх и вниз от среднего значения) дополнительные линии, которые обозначают границы поля допуска для доверительной вероятности $P = 0,95$. Эти границы являются «пределами предупреждения», выход результатов за которые указывает на большую вероятность того, что в процессе выполнения методики происходят изменения. Кроме того, визуальная оценка расположения на карте точек, соответствующих результатам испытаний, позволяет в ряде случаев определить динамику развития процесса, которая проявляется в необычном их расположении и даже при отсутствии выхода за контрольные границы свидетельствует о нестабильности процесса. В соответствии с ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015⁸ это могут быть такие тренды, как девять точек подряд, находящихся выше средней линии; шесть возрастающих точек подряд; две из трех последовательных точек, находящихся выше предела предупреждения; четыре из пяти последовательных точек, находящихся выше половинной границы зоны предупреждения, и т. д.

В лаборатории Испытательного центра ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России был использован графический способ контроля показателей качества результатов испытаний лекарственных препаратов ИГЧ по уровню АКА с одновременным применением стандартных образцов СО 42-28-430-2018 (серия 3) и BRP, Y0001504 (серия 1) с использованием различных серий комплемента и эритроцитов барана. На рисунках 1 и 2 представлены контрольные карты, демонстрирующие стабильность процесса испытаний в диапазоне положительных значений (более 50 %) и в диапазоне отрицательных значений (менее 50 %) соответственно с применением положительного и отрицательного контролей СО 42-28-430-2018. На карту нанесены центральная линия, соответствующая аттестованному значению АКА для используемой серии СО, границы поля допуска, соответствующие двум стандартным отклонениям аттестованного значения АКА, а также контрольные границы, соответствующие интервалу трех стандартных отклонений.

Графическое расположение результатов испытаний СО 42-28-430-2018 внутри полей допуска свидетельствует об управляемости процесса испытаний. Анализ графиков с учетом используемых наименований и серий реагента эри-

троцитов барана (точки с 1 по 4 — кровь баранья цитратная, серия 32/18, точки 5 и 6 — серия 40/18, точка 7 — серия 44/18; точка 8 — кровь баранья консервированная для реакции связывания комплемента, серия 45/18, точки с 9 по 12 — серия 48/18, остальные точки — серия 07/19) позволяет сделать вывод об отсутствии трендов, связанных с влиянием смены реагента на стабильность результатов анализа. Комплемент морских свинок также не вызывает формирование трендов в результатах испытаний: точки с 1 по 6 — серия 1, с 7 по 10 — серия 2, с 11 по 16 — серия 3.

На рисунках 3 и 4 представлены контрольные карты, характеризующие процесс испытаний в диапазоне положительных значений (более 50 %) и в диапазоне отрицательных значений (менее 50 %) соответственно с применением положительного и отрицательного контролей СО BRP, Y0001504. На карту нанесены диапазоны, соответствующие аттестованному значению АКА для используемой серии СО, которые могут быть использованы в качестве контрольных границ. Графическое расположение результатов испытаний СО BRP, Y0001504 внутри диапазона аттестованных значений свидетельствует лишь о приемлемости результатов, однако судить о наличии или отсутствии управляемости процесса испытаний сложно, так как нельзя оценить тренды при отсутствии среднего значения и стандартных отклонений.

Тем не менее в случае подтверждения достижения статистической управляемости процесса испытаний в конкретной лаборатории с применением в качестве средства контроля качества испытаний СО 42-28-430-2018, в дальнейшем возможно получение дополнительных данных для СО BRP (среднее значение, стандартное отклонение), которые позволят использовать его для внутрилабораторного контроля качества (стабильности) результатов анализа по показателю «Антикомплементарная активность».

Заключение

Таким образом, установлено, что использование контрольных карт Шухарта и СО 42-28-430-2018 позволяет подтвердить стабильность аналитической работы методики при проведении испытаний лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека по показателю качества «Антикомплементарная активность» и оценить возможные тенденции к изменению процесса испытаний (анализа). Для использования СО BRP с целью оценки процесса по появлению трендов необходимо получение дополнительных сведений (среднего значения уровня АКА и стандартного отклонения) в рамках дополнительных исследований в условиях испытательной/контрольной лаборатории.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт 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.

⁸ ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта.

Литература/References

1. Buchacher A, Schluga P, Müllner J, Schreiner M, Kan-nicht C, Weinberger J. Anticomplementary activity of IVIG concentrates — important assay parameters and impact of IgG polymers. *Vox Sang.* 2010;98(3 Pt 1):209–18. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01271.x>
2. Аверченков ВМ, Палагин ИС. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2004;6(3):273–81. [Avertchenkov VM, Palagin IS. Intravenous immunoglobulins: mechanisms of action and possible clinical applications. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;6(3):273–81 (In Russ.)]
3. Кривых МА, Корнилова ОГ, Бунятян НД, Кудашева ЭЮ. Разработка фармакопейной методики определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека. *Химико-фармацевтический журнал.* 2016;50(5):47–9. [Krivykh MA, Kornilova OG, Bunyatyan ND, Kudasheva EYu. Development of pharmacopoeial methods for determining the anticomplementary activity of human immunoglobulin preparations. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2016;50(5):47–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-5-47-49>
4. Кривых МА, Корнилова ОГ, Кудашева ЭЮ. Способ получения положительного контроля стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека, и стандартный образец иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека. Патент Российской Федерации № 2577703; 2016. [Krivykh MA, Kornilova OG, Kudasheva EYu. Method for producing positive control standard sample of human immunoglobulin to determine anticomplementary activity of preparations of human immunoglobulin, and standard sample of human immunoglobulin to determine anticomplementary activity of preparations of human immunoglobulin. Patent of the Russian Federation No. 2577703; 2016 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Корнилова Ольга Геннадьевна, канд. мед. наук. *Olga G. Kornilova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1439-2052>

Хуснатдинова Екатерина Александровна, канд. биол. наук. *Ekaterina A. Khusnatdinova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8493-9688>

Коновалова Екатерина Сергеевна. *Ekaterina S. Konovalova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8302-9962>

Волкова Рауза Асхатовна, д-р биол. наук. *Rausa A. Volkova*, Dr. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8698-2890>

Поступила 14.05.2019

После доработки 16.05.2019

Принята к публикации 16.05.2019

Received 14 May 2019

Revised 16 May 2019

Accepted 16 May 2019



Валентин Иванович Покровский (к 90-летию со дня рождения)

Valentin Ivanovich Pokrovsky (on the 90th Anniversary)

1 апреля 2019 года исполнилось 90 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, всемирно известного ученого-инфекциониста и эпидемиолога, талантливого педагога Валентина Ивановича Покровского.

Валентин Иванович родился в 1929 году в г. Иваново-Вознесенске. В 1952 г. окончил 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт по специальности «Лечебное дело». В 1955 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническое течение брюшного тифа и состояние некоторых защитных функций организма при лечении синтомицином», а в 1966 г. — докторскую диссертацию на тему «Гнойные менингиты (диагностика, клиника, лечение)». В 1967 г. ему присвоено ученое звание профессора. В 1968 г. В.И. Покровский был назначен заместителем директора, а в 1971 г. — директором Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава СССР (ныне Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

Особое место в научной работе В.И. Покровского заняли исследования по изучению менингококковой инфекции и гнойных менингитов бактериальной этиологии. Им впервые была разработана новая клиническая классификация холеры на основе оценки степени обезвоживания, а также методика регидратационной терапии. Особое значение имеет вклад, который внес академик В.И. Покровский в изучение ранее неизвестных заболеваний, таких как ротавирусная инфекция, микоплазменная пневмония, легионеллез, пневмоцистоз. Будучи президентом РАМН, В.И. Покровский принимал непосредственное участие в изучении механизмов и путей дифференцировки стволовых клеток и клеток-предшественников, уделял внима-

ние проблемам биотехнологии и биобезопасности. Под руководством Валентина Ивановича разработан ряд тест-систем для обнаружения и идентификации микроорганизмов и вирусов, вызывающих опасные заболевания человека, в том числе ВИЧ-инфекцию.

В.И. Покровский подготовил более 75 докторов и 150 кандидатов наук. Самостоятельно и в соавторстве им опубликовано более 800 научных работ, в том числе 30 монографий, более 20 патентов на изобретения.

В настоящее время В.И. Покровский — советник директора по инновациям Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, председатель правления Национального научного общества инфекционистов, главный редактор журналов «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», «Инфекционные болезни», главный редактор Honorarius журнала «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», член редсовета журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», член редколлегий ряда научных журналов.

Валентин Иванович награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» II и III степени, орденом Ленина, орденом Трудового Красного Знамени, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, трижды лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, а также ряда именных премий АМН СССР и РАМН.

Сердечно поздравляем Валентина Ивановича с юбилеем! Желаем здоровья, творческих идей и реализации намеченных планов!



Татьяна Николаевна Юнасова (к 80-летию со дня рождения)

Tatyana Nikolaevna Yunasova (on the 80th Anniversary)

11 апреля 2019 года исполнилось 80 лет со дня рождения кандидата биологических наук, главного эксперта лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России Татьяны Николаевны Юнасовой.

Т. Н. Юнасова родилась в 1939 году в Москве. В 1967 году окончила Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова по специальности «Биология».

С 1962 по 1968 год Т. Н. Юнасова работала лаборантом в лаборатории кори Московского научно-исследовательского института вирусных препаратов Минздрава СССР. Татьяна Николаевна принимала непосредственное участие в производстве первых экспериментально-производственных серий живой коревой вакцины под руководством Л. Ю. Тарос — одного из разработчиков вакцинного штамма вируса кори «Ленинград-16».

Свой путь в вирусологии Татьяна Николаевна продолжила в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича, где с 1968 до 2011 года работала в лаборатории препаратов против гриппа и кори, лаборатории стандартизации и контроля препаратов против респираторных вирусных инфекций, в лаборатории кори, паротита, краснухи и интерферонов младшим научным сотрудником, старшим научным сотрудником, ведущим научным сотрудником.

В 1974 году Т. Н. Юнасова защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Референс-препараты специфической сыворотки и гемагглютинирующего антигена вируса паротита». Копия диссертационной работы Т. Н. Юнасовой была передана странам-членам СЭВ (в соответствии с их запросом).

С апреля 2011 года по настоящее время Татьяна Николаевна Юнасова работает в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в должности главного эксперта лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП и курирует вакцины для профилактики кори, паротита и краснухи.

Татьяна Николаевна Юнасова является высококвалифицированным специалистом-вирусологом. На протяжении трудовой деятельности в Национальном органе контроля МИБП Татьяна Николаевна осуществляла ответственную работу по государственному контролю за качеством вакцин национального календаря прививок для профилактики кори, паротита и краснухи. При непосредственном участии и под руководством Т. Н. Юнасовой проводилась постмаркетинговая оценка отечественных и зарубежных вакцин для профилактики кори, паротита и краснухи и государственные испытания иммуноферментных тест-систем различных производителей для серодиагностики кори, паротита и краснухи. По результатам проведенных исследований под ее руководством были оформлены и защищены две диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Т. Н. Юнасовой в соавторстве опубликовано 97 печатных работ, связанных как с изучением биологических свойств вирусов кори, паротита и краснухи, так и с совершенствованием качества и методов контроля вакцин против кори, паротита и краснухи.

За многолетний добросовестный труд в области здравоохранения Татьяна Николаевна награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», имеет Благодарность и Почетную грамоту Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Искренне поздравляем Татьяну Николаевну с Днем рождения! Желаем крепкого здоровья, гармонии в душе и успехов в работе!



Елена Владимировна Лебединская (к 70-летию со дня рождения)

Elena Vladimirovna Lebedinskaya (on the 70th Anniversary)

9 апреля 2019 года исполнилось 70 лет со дня рождения Елены Владимировны Лебединской, кандидата биологических наук, научного редактора отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Е. В. Лебединская родилась в 1949 году в Ленинграде. В 1971 году окончила биолого-почвенный факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова по специальности «Биохимия».

Трудовую деятельность Елена Владимировна начала в 1971 году в Институте медико-биологических проблем в должности старшего лаборанта. С 1974 по 1976 год работала в лаборатории химии пептидов Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина.

В последующем на протяжении 20 лет Елена Владимировна работала в должностях младшего научного сотрудника и научного сотрудника Вирусологического центра ФГУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (г. Сергиев Посад Московской обл.). Все эти годы Е. В. Лебединская принимала участие в прикладных научных исследованиях, оценивая физико-химические и биохимические свойства создаваемых в это время защитных биологических препаратов.

В 1989 году Е. В. Лебединская успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

С 1997 по 2004 г. Е. В. Лебединская работала в должности научного редактора журнала «Микробиология» издательства «Наука».

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Елена Владимировна работает с 2004 года. За время работы занимала должности научного сотрудника лаборатории контроля радиофармпрепаратов и наборов реагентов для лабораторной диагностики ИСКЛС (позднее — Лабораторный центр); ведущего научного сотрудника отдела научно-методического обеспечения экспертизы МИБП; ведущего научного сотрудника, а с 2018 г. — научного редактора отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР.

Начиная с 2011 года по настоящее время Е. В. Лебединская является научным редактором журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Е. В. Лебединской в соавторстве опубликовано 26 научных трудов, в том числе 3 патента на изобретения Российской Федерации.

От всей души поздравляем Елену Владимировну с юбилеем! Желаем крепкого здоровья, семейного тепла и творческих успехов!



Ольга Борисовна Устинникова (к 50-летию со дня рождения)

Olga Borisovna Ustinnikova (on the 50th Anniversary)

8 июня 2019 года исполнилось 50 лет со дня рождения кандидата биологических наук, начальника лаборатории биохимии медицинских иммунобиологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Ольги Борисовны Устинниковой.

В 1991 году О. Б. Устинникова окончила Московский технологический институт пищевой промышленности по специальности «Технология биотехнологических производств». После окончания института трудовую деятельность О. Б. Устинникова начала в Научном центре медицинской биотехнологии МЗ СССР.

С 1992 по 2011 год Ольга Борисовна работала в ГИСК им. Л. А. Тарасевича в лаборатории биохимии и биотехнологии, пройдя путь от инженера-лаборанта до ведущего научного сотрудника.

В 2008 году успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по теме «Стандартизация и валидация методов ракетного иммуноэлектрофореза и иммуноферментного анализа при контроле качества медицинских биологических препаратов».

После присоединения ГИСК им. Л. А. Тарасевича к ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с 2011 года и по настоящее

время О. Б. Устинникова возглавляет лабораторию биохимии медицинских иммунобиологических препаратов.

О. Б. Устинникова является высококвалифицированным специалистом-биохимиком в области экспертизы качества лекарственных средств. Под руководством О. Б. Устинниковой лаборатория биохимии МИБП осуществляет регистрационную экспертизу и подтверждение соответствия физико-химических показателей качества всего спектра биологических лекарственных средств. Научная деятельность лаборатории биохимии МИБП посвящена оптимизации системы лабораторной фармацевтической экспертизы эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов, разработке и стандартизации методов контроля.

Ольга Борисовна лично и в соавторстве является автором более 40 научных работ и двух патентов на изобретения Российской Федерации.

Успехи трудовой деятельности О. Б. Устинниковой отмечены Благодарностью и Почетной грамотой Минздрава России, а также нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

От души поздравляем Ольгу Борисовну с Днем рождения! Желаем семейного благополучия, счастья и реализации намеченных планов!



Фотография предоставлена исполнителем проекта — Курским государственным университетом

26–28 марта 2019 г. в Курском государственном университете прошел семинар ученых-экспертов России и стран АСЕАН «Биологическая (паразитарная) безопасность объектов окружающей среды, продуктов питания и профилактика паразитарных болезней».

АСЕАН (ASEAN — Ассоциация государств Юго-Восточной Азии: Бруней-Даруссалам, Вьетнам, Индонезия, Камбоджа, Лаос, Малайзия, Мьянма, Сингапур, Таиланд и Филиппины) образована 8 августа 1967 г. в Бангкоке (Таиланд). Декларацию АСЕАН в то время подписали пять стран-основательниц (Индонезия, Малайзия, Сингапур, Таиланд, Филиппины). Целью создания новой ассоциации было сотрудничество стран-участниц в экономической, социальной, культурной и других областях, а также укрепление мира и стабильности в Юго-Восточной Азии.

АСЕАН выступает в роли одного из системообразующих элементов формирующейся системы безопасности и сотрудничества в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Вокруг нее возникла система так называемых «диалогов». Полномасштабными партнерами по диалогу с АСЕАН являются 9 стран (Австралия, Индия, Канада, Китай, Новая Зеландия, Республика Корея, Россия, США, Япония), а также ЕС. Основные направления взаимодействия определяются на ежегодных встречах министров иностранных дел АСЕАН и партнеров по диалогу.

В ноябре 2018 г. в Сингапуре на третьем саммите Россия — АСЕАН с участием Президента России В. В. Путина было подписано совместное заявление о стратегическом партнерстве России и членов АСЕАН.

Целью организации семинара ученых-экспертов России и стран АСЕАН, проведенного в Курском государственном университете, было укрепление диалогового партнерства в рамках реализации Соглашения между Правительством Российской Федерации и правительствами государств — членов АСЕАН о сотрудничестве в области экономики и развития, решений заседания рабочей группы по научно-технологическому сотрудничеству в рамках диалогового партнерства Россия — АСЕАН (23.09.2015, Москва), а также Комплексного плана действий по развитию сотрудничества Российской Федерации и АСЕАН (2016–2020 гг., раздел «Наука, технологии, инновации») и Плана действий по науке, технологиям и инновациям Россия — АСЕАН (2016–2025 гг.).

Семинар ученых России и стран АСЕАН «Биологическая (паразитарная) безопасность объектов окружающей среды, продуктов питания и профилактика паразитарных болезней»

Seminar of Russian and ASEAN scientists «Biological (parasitological) safety of environment and food, and prevention of parasitic diseases»

Данное мероприятие было запланировано рабочей группой Россия — АСЕАН по науке и технологии и утверждено Межведомственной координационной группой по отбору и согласованию совместных проектов сотрудничества Россия — АСЕАН. Организаторами мероприятия выступили Министерство науки и высшего образования Российской Федерации и Секретариат АСЕАН, исполнителями — ФГБОУ ВО «Курский государственный университет», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт — Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы», ООО «Инноватика Экспо».

Участниками семинара были представители стран — участниц АСЕАН, работающие в сфере обеспечения биологической безопасности и повышения качества жизни населения, представители Секретариата АСЕАН; представители Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, других заинтересованных министерств и ведомств, эксперты — ученые ведущих образовательных, научно-исследовательских организаций России, занимающихся вопросами паразитологии, разработкой и применением современных технологий в паразитологии, а также специалисты, представители деловых кругов г. Курска и Курской области.

Приветственное слово организаторам, участникам и гостям семинара ученых-экспертов России и стран АСЕАН было предоставлено директору Департамента международного сотрудничества Министерства науки и высшего образования Российской Федерации И. Н. Ганьшину, который подчеркнул важность научного сотрудничества в области обеспечения биологической (паразитарной) безопасности объектов окружающей среды и продуктов питания как неотъемлемой части современных глобальных процессов. Основными обсуждаемыми вопросами на семинаре были следующие: фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения биологической (паразитарной) безопасности; исследования и разработки с целью реализации эффективных стратегий по биологической (паразитарной) безопасности; тенденции и перспективы междисциплинарного взаимодействия по подготовке специалистов-паразитологов с целью обеспечения биологической (паразитарной) безопасности; организация научно-технологического партнерства для реализации совместных научно-технологических и инновационных проектов.

Подобное мероприятие проводится в России не впервые. В 2015 году в Дальневосточном федеральном университете (остров Русский, Владивосток) проходил семинар ученых, экспертов научно-технической сферы России и стран — членов АСЕАН «Нанобиотехнологии: достижения и сферы применения». На семинар были приглашены и принимали участие представители Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Дальневосточного федерального университета, Томского государственного университета, Курского государственного университета (НИИ паразитологии), РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева, Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Страны АСЕАН были представлены делегациями от Университета Путра (Малайзия), Института биотехнологии (Вьетнам), Университета Малайя (Малайзия), Национального центра биологических исследований (Таиланд), Исследовательского центра Индонезийского института естественных наук (Индонезия), Национального

института молекулярной биологии и биотехнологии (Филиппины), Камбоджийского института биологических исследований и развития (Камбоджа), Министерства науки и технологий (Мьянма), Национального университета (Сингапур), Института биологии и экологии (Лаос).

По итогам проведения семинара сторонами разработаны предметные предложения по мерам, направленным на расширение и углубление научно-технологического сотрудничества России и стран АСЕАН в области обеспечения биологической (паразитарной) безопасности объектов окружающей среды и продуктов питания и по формированию эффективного механизма установления партнерских связей в указанной сфере.

*Заместитель директора по инновационной деятельности
ООО НПО «Пи Эр Ви система»
кандидат биологических наук Н. А. Самойловская*

Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС «RegLek — ЕАЭС 2019» Evaluation and Authorisation of Medicinal Products in the EAEU — «RegLek — EAEU 2019»

15–16 апреля 2019 года в Москве состоялась научно-практическая конференция «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» «RegLek — ЕАЭС 2019». В конференции приняли участие ведущие эксперты и представители регуляторных органов стран ЕАЭС, а также сотрудники зарубежных и российских фармацевтических компаний — как производителей, так и поставщиков лекарственных средств. В этом году секции конференции впервые были разделены на специализированные тематические блоки, которые были интересны специалистам, занятым в сфере регистрации лекарственных средств, менеджерам системы менеджмента качества, а также специалистам медицинских отделов фармацевтических компаний.

Тематика докладов пленарного заседания была посвящена вопросам развития научной экспертизы, первым результатам взаимодействия фармацевтических инспекторов стран — членов ЕАЭС, итогам работы единого рынка обращения лекарственных средств ЕАЭС в 2018 году и планам на 2019–2020 годы, вопросам регистрации и обращения биомедицинских клеточных продуктов (высокотехнологичных лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС).

Работа конференции проводилась в нескольких параллельных секциях. Практическим основам приведения регистрационного досье в соответствии с правилами ЕАЭС была посвящена секция, модератором которой выступил Д. А. Рождественский — начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации ЕАЭС.

На секции «Современные требования к оценке качества лекарственных средств», модератором которой выступила Е. Л. Ковалева — заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, обсуждались вопросы исследования стабильности лекарственных средств, указания условий их хранения, фармакопейные требования к маркировке лекарственных средств, освещались международные подходы к контролю генотоксичных примесей в лекарственных средствах. Модератор секции подвела итог работы, обобщив в своем докладе основные ошибки при подготовке нормативной документации и материалов регистрационного досье в части оценки качества лекарственных средств.

На секции «Практические аспекты экспертизы качества лекарственных средств» (модераторы — начальник Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств А. И. Лутцева, начальник лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств О. А. Ваганова) рассматривались вопросы применения конкретных методик при исследовании лекарственных средств по различным показателям. Особое внимание было уделено оценке посторонних примесей методом ВЭЖХ, испытанию лекарственных средств по показателю «Пептидное картирование», определению гликанового профиля и использованию капиллярного изoeлектрического фокусирования в анализе биотехнологических лекарственных средств.



Фотография предоставлена авторами публикации

Доклад заместителя генерального директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России В. А. Меркулова был посвящен особенностям процедуры регистрации и обращению биомедицинских клеточных продуктов в России и за рубежом. Основные положения доклада В. А. Меркулова изложены в статье журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение»¹.

Тематика докладов секции «Экспертиза иммунобиологических и биотехнологических лекарственных препаратов» (модератор — директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России В. П. Бондарев) была направлена на обсуждение основных требований к производству биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения. Кроме того, рассматривались вопросы вирусной и специфической безопасности лекарственных препаратов из плазмы крови человека и животных, методические подходы к оценке иммуногенности биотехнологических лекарственных препаратов, а также особенности валидации биоаналитических методик при изучении иммуногенности терапевтических белков.

Необходимо подчеркнуть несомненную актуальность и практическую значимость представленных на конференции «RegLek — ЕАЭС 2019» материалов — результатов выполняемой специалистами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России научно-исследовательской работы. Ключевые аспекты большинства докладов будут положены в основу планируемых публикаций в российских и зарубежных научных журналах.

Следует отметить, что многие докладчики конференции являются авторами статей, публикуемых в журналах ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России: «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения», «Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», «Безопасность и риск фармакотерапии».

Большой интерес участников конференции вызвали журналы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, представленные на конференции сотрудниками отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР. Научные редакторы М. Л. Хрущева и О. Ю. Гойкалова ознакомили участников конференции с последними опубликованными выпусками журналов, а также представили информацию о тематике и порядке публикаций, составах редколлегии, наукометрических показателях и тенденциях развития журналов.

Начальник отдела редакционно-издательской деятельности Л. В. Корсун,
Научные редакторы М. Л. Хрущева, О. Ю. Гойкалова

¹ Меркулов ВА, Мельникова ЕВ. Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты? *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2): 94–98. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-94-98>



Подписку на журнал
«БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение»
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- Подписной индекс в каталоге Агентства «Роспечать»
«Издания органов научно-технической информации» — 57941
- В региональных агентствах подписки
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57941
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Ф57941



ISSN 2221-996X



9 772221 996004