

12. Rei-Lin Kuo, Krug R. M. Influenza A virus polymerase is an integral component of the CPSF30-NS1A protein complex in infected cells. *J. Virol.* 2009, 83: 1611-1616.
13. Tsfasman T.M., Markushin S.G., Akopova I.I. et al. Molecular mechanisms of reversion to the ts+ phenotype of influenza a cold-adapted (ca)virus strain. *J. Gen. Virol.* 2007,88: 2724-2729.
14. Wang W., Krug R.M. The RNA-binding and effector domains of the viral NS1 protein are conserved to different extents among influenza A and B viruses. *Virology.* 1996, 223: 41-50.

Поступила 15.07.15

Контактная информация: Маркушин Станислав Георгиевич,  
115058, Москва, 1 Дубровская ул., 15, р.т. (495)674-02-47

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*В.А.Жуков, С.В.Кокорев, С.В.Рогожкина, Д.Г.Мельников,  
А.И.Терентьев, Е.А.Ковальчук, Е.Ю.Вахнов, С.В.Борисевич*

#### **ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТЬ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОХРАЯЕМОСТИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЖИВОЙ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ОСПЕННОЙ ВАКЦИНЫ (ТЭОВАК) В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ**

48 Центральный НИИ МО РФ, Сергиев Посад, Московская область

*Цель.* Определение величины коэффициентов термостабильности ТЭОВак для прогноза сохраняемости вакцины (специфической биологической активности) в процессе гарантийного срока хранения. *Материалы и методы.* ТЭОВак (таблетки жевательные) в первичной упаковке выдерживали при повышенной температуре (ускоренные и стресс-испытания) и в установленных ФСП на препарат условиях (долгосрочные испытания). Биологическую активность вакцины определяли титрованием на 12-суточных куриных эмбрионах. *Результаты.* Экспериментально установлена корреляция между величиной коэффициентов термостабильности и сохраняемостью приготовленных серий кондиционного препарата на конечный срок хранения. *Заключение.* Коэффициенты термостабильности могут быть использованы в качестве прогностического показателя качества производимой таблетированной лекарственной формы препарата для оценки сохраняемости вакцины в процессе гарантийного срока хранения.

Журн. микробиол., 2016, № 2, С. 56—62

Ключевые слова: ТЭОВак, куриный эмбрион, активность, термостабильность, испытание, хранение

*V.A.Zhukov, S.V.Kokorev, S.V.Rogozhkina, D.G.Melnikov,  
A.I.Terentiev, E.A.Kovalchuk, E.Yu.Vakhnov, S.V.Borisevich*

#### **THERMAL STABILITY AS A PROGNOSTIC INDICATOR OF CONSERVATION OF LIVE EMBRYONIC SMALLPOX VACCINE (TEOVAC) DURING STORAGE**

48 Central Research Institute of the Ministry of Defense of Russian Federation, Sergiev Posad, Moscow Region, Russia

*Aim.* Determination of values of coefficients of thermal stability of TEOVAc for prognosis of conservation of the vaccine (specific biological activity) during the process of warranty period storage. *Materials and methods.* TEOVAc (masticatory tablets) in primary packaging was kept at increased temperature (accelerated and stress-tests) and at the conditions established by PAP for the preparation (long-term tests). Biological activity of the vaccine was determined by titration on 12-day chicken embryos. *Results.* A correlation between the value of coefficients of thermal stability and conservation of the prepared series of the condition preparation at the final date of

storage was experimentally established. *Conclusion.* Coefficients of thermal stability could be used as a prognostic indicator of quality of the produced pelleted formulation of the preparation for evaluation of conservation of the vaccine during warranty period storage.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 2, P. 56—62

Key words: TEOVac, chicken embryo, activity, thermal stability, test, storage

## ВВЕДЕНИЕ

Предметом изучения термостабильности лекарственных препаратов является получение экспериментальных данных для установления условий хранения и обоснованных сроков годности готовых продуктов. Кроме того, эти результаты учитываются в процессе разработки спецификации на дозированную форму в части выбора аналитических методов, способных надежно определять активное действующее вещество или продукты его деградации в смеси друг с другом, а также установления оптимальных требований к первичной упаковке [2, 6, 7, 14, 18, 20]. Критерием термостабильности служит сохранение терапевтических или профилактических свойств продукции в процессе надлежащего хранения и распределения.

Для изучения термостабильности лекарственных препаратов и, в частности, живых вакцин, иммуногенность которых обеспечивается присутствием, как правило, термолабильных вакцинных или аттенуированных штаммов микроорганизмов, используют следующие виды испытаний: долгосрочные — в установленных стандартом качества температурных условиях, ускоренные — при температуре  $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$  и стресс-испытания — при повышенной температуре  $61,0 \pm 0,5$  или  $100^\circ\text{C}$  [4 — 7, 9, 14, 16, 18 — 20]. Для этого исследуемый продукт подвергают полной проверке в объеме требований стандарта качества. Далее препарат в той же упаковке, в какой он реализуется на этапе хранения и распределения, закладывается на хранение при температуре конкретного испытания.

В 48 ЦНИИ осуществляется лицензионный выпуск таблетированной живой эмбриональной оспенной вакцины для орального применения (торговое название ТЭОВак) на основе штамма Б-51 вируса вакцины (регистрационное удостоверение Р N001038/02-060810), предназначенной для вакцинопрофилактики натуральной оспы и ревакцинации лиц группы риска, работающих с ортопоксвирусами, патогенными для человека [3, 12]. Поскольку в мировой практике использовались оспенные вакцинные препараты только для парентерального введения [3 — 5, 15], при разработке ТЭОВак и в процессе ее усовершенствования, особенно в условиях ужесточения требований Минздрава России к соблюдению отечественных правил GMP на предприятиях-производителях лекарственных препаратов [8, 11], необходимы были исследования по изучению термостабильности таблетированной формы, что являлось целью настоящих исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Производственные серии ТЭОВак (таблетки жевательные) расфасовывали по 10 таблеток во флаконы ФО-10-НС-1А, укупоривали резиновыми пробками типа АБ и колпачками алюминиевыми типа К-2.

Часть упаковок каждой серии помещали в камеру-термостат на хранение при температуре от 2 до  $8^\circ\text{C}$  со строгим контролем температурного режима за весь период наблюдения. Так как, согласно Государственной фармакопее России, продолжительность долгосрочных испытаний должна быть не менее заявленного стандартом качества гарантийного срока годности препарата плюс 3 месяца [16], то для ТЭОВак этот срок равен 27 месяцам.

Другая часть этих же серий подвергалась испытаниям по оценке термостабиль-

ности ТЭОВак при температуре 37 и 61°C с максимальной продолжительностью экспозиции, используемой при анализе сухих оспенных вакцин [4, 5]. Поскольку процедура испытаний при температуре 37°C занимает длительное время, с целью устранения возможного влияния на результаты эксперимента чувствительности к вирусу вакцины разных партий куриных эмбрионов испытания проводили следующим образом.

Помещали в рефрижераторный инкубатор MIR-553 («Sanyo», Япония) необходимое количество укупок на прогрев при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (рабочий режим поддержания температуры в инкубаторе — от минус 10 до плюс 50°C). Через 7 суток часть укупок извлекали и помещали в морозильную камеру MDF-382 AT («Sanyo», Япония) при температуре минус 20°C. Аналогичный отбор образцов проводили на 14, 21 и 28 сутки прогрева. Подобным образом проводили испытания при  $61 \pm 0,5^\circ\text{C}$  в рефрижераторном инкубаторе VWR 1510E («VWR Scientific», США) (рабочий режим поддержания температуры — от 5 до 70°C). Отбор проб — через 1, 2, 3, 4 и 5 часов прогрева. Для определения исходной активности вакцины (нулевая точка) укупки без прогрева помещали в морозильную камеру в день начала испытания. Активность всех отобранных проб серии вакцины оценивали одновременно на единой партии куриных эмбрионов.

Специфическую активность таблеток определяли согласно методике, изложенной в инструкции по применению ОСО 42-28-113-07 [10], на 12-суточных куриных эмбрионах экспериментального птицеводческого хозяйства Всероссийского научно-исследовательского и технологического института птицеводства (Сергиев Посад, Московская область). Расчет величины специфической активности таблеток проводили по результатам трех определений объединенной пробы из трех отобранных упаковок. Статистический анализ осуществляли принятыми в биологии методами [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Специфическая активность таблеток, согласно промышленному регламенту, находится в широком диапазоне — от 2 до  $60 \times 10^6$  ООЕ/табл. [13] (иммунная доза ТЭОВак для человека — от 1 до  $30 \times 10^6$  ООЕ), что обусловлено стратегией применения вакцины (вакцинация или ревакцинация). Величина активности таблетки обеспечивается изменением процентного соотношения — сухой вирусосодержащий материал : наполнитель. Учитывая данное обстоятельство, для проведения исследований была проведена наработка трех производственных серий ТЭОВак с разной специфической активностью, что отвечает рекомендациям по количеству серий, необходимых для подобных исследований (от одной до трех серий) [5, 7, 14, 16].

На первом этапе исследовали динамику снижения активности (термоинактивации) вакцины каждой серии в трех испытаниях. Последующие расчеты проводили с учетом рекомендаций по изучению стабильности иммунобиологических препаратов [9]. Активность препарата уменьшается со временем по закону мономолекулярной реакции:  $P_t = P_0 \cdot e^{-K_T t}$  (1) или  $\ln P_t = \ln P_0 - K_T t$  (1a), где  $P_t$  — активность вакцины после экспозиции в течение времени  $t$ ,  $P_0$  — исходная активность вакцины,  $K_T$  — константа скорости инактивации при данной температуре  $T$ ,  $e$  — основание натурального логарифма,  $t$  — длительность экспозиции препарата. Исходя из уравнения (1a), константа скорости термоинактивации ( $K_T$ ) каждой серии ТЭОВак при испытываемой температуре может быть определена как тангенс угла наклона аппроксимированной прямой методом наименьших квадратов зависимости  $\ln P_t$  от  $t$  [17].

По результатам определения  $K_T$  в трех испытаниях находили его стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Как следует из представленных в табл. 1 данных, достоверных различий в значении  $K_T$  для определенной температуры между сериями ТЭОВак не отмечено.

Оценка термостабильности серийной продукции в пострегистрационный период не предусматривает проведения контрольной лабораторией предприятия-изготовителя испытаний по полной схеме, а требует лишь проверки основного свойства действующего вещества образца до и после его выдержки в срок, достаточный для объективной оценки его изменения. Так, по данным ВОЗ, испытания на термостабильность живой вакцины против ветряной оспы проводят при  $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$  в течение 7 суток [19], а оспенной вакцины — 4 недели [5]. Для сухой дермальной оспенной вакцины, производимой НПО «Микроген» (филиал в г. Томск НПО «Вирион»), установлен срок 28 суток, но допускается использовать также прогревание вакцины при температуре  $61,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$  в течение 5 часов [4]. Для оценки термостабильности ТЭОВак использовали рекомендованные режимы испытаний для оспенной вакцины.

Учитывая широкий диапазон активности выпускаемой ТЭОВак, в качестве показателя стабильности применяли не абсолютное значение снижения активности, а относительную величину — коэффициент термостабильности ( $K_{37^\circ\text{C}}$  или  $K_{61^\circ\text{C}}$ ), который определяется как отношение активности вакцины в первичной упаковке до и после прогрева при соответствующей температуре испытания по формуле (2):  $K=A_i:A_0$ , где  $A_i$  — специфическая активность вакцины после прогрева, ООЕ/табл.;  $A_0$  — исходная активность вакцины (до прогрева), ООЕ/табл.

Как следует из данных табл. 1, значения коэффициентов в трех сериях, независимо от температуры прогрева, достоверно не различаются и находятся в пределах от 0,0020 до 0,0039.

На следующем этапе исследований экспериментально оценивали сохраняемость анализируемых серий ТЭОВак в долгосрочных испытаниях. В условиях серийного производства продукция подвергается контролю каждые 6 месяцев хранения (при сроке годности до 3 лет), а в период хорошо освоенного производства (при сроке годности более 3 лет) — ежегодно [16].

Таблица 1. Результаты термоинактивации ТЭОВак

Показатель	Номер серии		
	1	2	3
Экспозиция, сутки (часы):	Активность ТЭОВак (ООЕ/табл.) после экспозиции при $61,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$		
0	$(2,90 \pm 0,60) \times 10^6$	$(4,93 \pm 1,59) \times 10^6$	$(2,47 \pm 0,45) \times 10^7$
0,0417 (1)	$(1,83 \pm 0,29) \times 10^6$	$(3,80 \pm 1,39) \times 10^6$	$(1,40 \pm 0,26) \times 10^7$
0,0833 (2)	$(1,40 \pm 0,53) \times 10^6$	$(3,43 \pm 0,82) \times 10^5$	$(3,13 \pm 0,71) \times 10^6$
0,1250 (3)	$(2,63 \pm 1,18) \times 10^5$	$(3,40 \pm 0,53) \times 10^5$	$(8,52 \pm 0,58) \times 10^5$
0,1667 (4)	$(8,50 \pm 1,37) \times 10^4$	$(3,77 \pm 0,87) \times 10^4$	$(6,24 \pm 0,42) \times 10^5$
0,2083 (5)	$(9,60 \pm 2,08) \times 10^3$	$(1,01 \pm 0,19) \times 10^4$	$(9,67 \pm 0,58) \times 10^4$
	Расчетные величины		
$K_T$	$27,04 \pm 2,40$	$30,72 \pm 3,22$	$26,29 \pm 1,53$
$K_{61^\circ\text{C}}$	$0,0033 \pm 0,0011$	$0,0020 \pm 0,0008$	$0,0039 \pm 0,0015$
Экспозиция, сутки:	Активность ТЭОВак (ООЕ/табл.) после экспозиции при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$		
0	$(3,53 \pm 1,18) \times 10^6$	$(5,00 \pm 0,95) \times 10^6$	$(1,80 \pm 0,75) \times 10^7$
7	$(4,60 \pm 0,53) \times 10^5$	$(1,98 \pm 1,09) \times 10^6$	$(5,47 \pm 1,36) \times 10^6$
14	$(3,67 \pm 1,15) \times 10^5$	$(1,62 \pm 0,73) \times 10^5$	$(7,63 \pm 0,93) \times 10^5$
21	$(8,59 \pm 0,52) \times 10^4$	$(7,60 \pm 1,40) \times 10^4$	$(3,10 \pm 0,87) \times 10^4$
28	$(8,75 \pm 0,25) \times 10^3$	$(1,01 \pm 0,58) \times 10^4$	$(4,60 \pm 0,26) \times 10^4$
	Расчетные величины		
$K_T$	$0,19 \pm 0,08$	$0,21 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,04$
$K_{37^\circ\text{C}}$	$0,0024 \pm 0,0009$	$0,0020 \pm 0,0010$	$0,0024 \pm 0,0011$

Примечание. Величина специфической активности —  $\bar{X} \pm \sigma$  для  $n=9$ ; значения  $K_T$ ,  $K_{61^\circ\text{C}}$ ,  $K_{37^\circ\text{C}}$ , —  $\bar{X} \pm \sigma$  для  $n=3$ .

Как следует из табл. 2, не обнаружено снижения специфической активности вакцины всех серий за нижний предел иммунной дозы для человека в таблетке, что свидетельствует о стабильности наработанных серий вакцины и, как следствие, возможности использования установленных в эксперименте значений  $K_{37^\circ\text{C}}$  и  $K_{61^\circ\text{C}}$  в качестве прогностического показателя стабильности приготовленной серии.

Правомочность этого утверждения подтверждена результатами испытания стабильности двух других дополнительно наработанных серий ТЭОВак. Особенности процесса приготовления серий 4 и 5, трех

контрольных испытаний каждой серии на термостабильность и результаты сохраняемости в процессе хранения представлены в табл. 3.

Контроль готового препарата показал, что по показателям качества обе серии соответствуют требованиям ФСП 42-0906-07. Однако если серия № 5 отвечала установленным в экспериментах значениям  $K_{37}^{\circ C}$  и  $K_{61}^{\circ C}$ , то у серии № 4 эти значения были на порядок ниже. При ретроспективном анализе возможных причин наблюдаемого было обнаружено,

Таблица 2. Результаты контроля специфической активности ТЭОВак в процессе хранения

Срок хранения ТЭОВак при $5 \pm 3^{\circ}C$ (месяц)	Активность (ООЕ/табл., $\times 10^6$ )			
	Требования [13]	Номер серии		
		1	2	3
0	От 2,0 до 60,0	$3,0 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,5$	$20,0 \pm 0,6$
6	—	$3,1 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,7$	$10,0 \pm 0,5$
12	—	$2,8 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,7$
18	—	$2,6 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,6$	$9,0 \pm 0,5$
24	Не менее 1,0	$1,7 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,5$
27	—	$1,3 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,6$

Примечание. Величина специфической активности —  $\bar{X} \pm \sigma$  для  $n=3$ .

Таблица 3. Результаты наработки дополнительных серий ТЭОВак и контрольных испытаний на стабильность

Показатель, единица измерения	Требования	Результаты наработки и контроля серий .....	
		№ 4	№ 5
Контроль процесса производства [13]			
Выход по массе при сублимации вирусосодержащего материала, %	Не более 22,00	21,00	21,40
Выход по специфической активности при сублимации, %	Не менее 20,00	4,40	21,14
Контроль стабильности			
Специфическая активность приготовленной серии, ООЕ/табл. (экспозиция 0 суток)	От $2,0 \times 10^6$ до $6,0 \times 10^7$	$(2,6 \pm 0,6) \times 10^6$	$(1,9 \pm 0,4) \times 10^7$
Специфическая активность после прогрева (5 ч, $61^{\circ}C$ ), ООЕ/табл.	—	$(7,0 \pm 1,1) \times 10^2$	$(9,4 \pm 0,8) \times 10^4$
Коэффициент термостабильности ( $K_{61}^{\circ C}$ )	Не менее 0,002	$0,0003 \pm 0,0002$	$0,0049 \pm 0,0005$
Специфическая активность после прогрева (28 суток, $37^{\circ}C$ ), ООЕ/табл.	—	$(2,5 \pm 0,7) \times 10^2$	$(8,5 \pm 0,5) \times 10^4$
Коэффициент термостабильности ( $K_{37}^{\circ C}$ )	Не менее 0,002	$0,0001 \pm 0,0001$	$0,0045 \pm 0,0003$
Специфическая активность, ООЕ/табл., при хранении ТЭОВак (месяц)			
6	—	$(1,6 \pm 0,9) \times 10^6$	$(9,5 \pm 0,4) \times 10^6$
12	—	$(1,3 \pm 0,7) \times 10^6$	$(9,0 \pm 0,5) \times 10^6$
18	—	$(9,3 \pm 1,0) \times 10^5$	$(7,8 \pm 0,7) \times 10^6$
24	Не менее $1,0 \times 10^6$	$(7,2 \pm 0,6) \times 10^5$	$(5,4 \pm 0,5) \times 10^6$
27	—	$(7,9 \pm 0,5) \times 10^5$	$(5,3 \pm 0,8) \times 10^6$

Примечание.  $\bar{X} \pm \sigma$  для  $n=3$ .

что при сублимационном высушивании жидкой вирусосодержащей биомассы (этап технологического процесса получения ТЭОВак) снижен выход материала по суммарной специфической активности почти в 5 раз по сравнению с требованиями промышленного регламента. Возможно, незначительное нарушение режимных параметров сушки явилось причиной изменения структуры вирусных частиц и, как следствие, снижения их устойчивости к повышенной температуре.

Неблагоприятный прогноз в отношении кондиционности серии № 4 подтвердился при контроле ее активности в процессе хранения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение экспериментальных исследований по оценке стабильности наработанных производственных серий ТЭОВак в испытаниях при повышенной температуре с использованием рекомендованных ВОЗ и применяемых отечествен-



ными производителями для оспенных вакцин условий термоинактивации (температура, срок прогрева, количество серий, статистическая обработка результатов) показало, что анализируемые серии ТЭОВак № 1, 2, 3 и 5 отвечали требованиям ФСП 42-0906-07 по показателям качества до и после хранения в течение гарантийного срока в надлежащих условиях.

Отсутствие достоверных отличий в динамике инактивации ( $K_T$ ) при конкретной температуре серий, независимо от исходной специфической активности таблетки, свидетельствует о том, что устойчивость ТЭОВак является прерогативой самого вируса, а не компонентного состава прописи (соотношения в таблеточной массе — сухой вирусосодержащий материал : наполнитель). Подтверждением этому утверждению служат результаты анализа серии № 5. Резкое снижение устойчивости ТЭОВак серии № 4 к повышенной температуре демонстрирует нарушение стабильности препарата, что было подтверждено при последующем изучении процесса хранения (выход величины специфической активности вакцины за пределы установленной ФСП 42-0906-07 нормы в течение гарантийного срока хранения).

Таким образом, экспериментально установлена зависимость сохраняемости препарата в процессе установленных ФСП условий хранения от его устойчивости к повышенной температуре. Значения  $K_{37\text{ °C}}$  и  $K_{61\text{ °C}}$  для четырех кондиционных серий ТЭОВак с вероятностью 0,68 колеблется в пределах  $0,0028 \pm 0,0011$  и  $0,0035 \pm 0,0012$  соответственно.

Установленная зависимость позволяет ввести коэффициенты термостабильности  $K_{37\text{ °C}}$  и  $K_{61\text{ °C}}$  со значением не ниже 0,002 в качестве дополнительного факультативного прогностического показателя качества выпускаемой герметично упакованной серийной продукции ТЭОВак (таблетки жевательные). Результаты исследований стабильности ТЭОВак во флаконах ФО-10-НС-1А (флаконы из нейтрального стекла) в полной мере могут быть применимы для флаконов ФО-10-ОС-1 (флаконы из оранжевого стекла) и герметичных первичных тар большей вместимости (согласно Государственной фармакопее России при расфасовке лекарственных средств в крупногабаритную первичную тару для изучения стабильности допускается использование аналогичной упаковки меньшей емкости, достаточной для моделирования) [16].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П., Воробьев А. А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л., 1962.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Часть 1. Общая фармацевтическая химия. М., 1993.
3. Бондарев В.П., Терентьев А.И., Мельников С.А. и др. Внедрение таблетированной оспенной вакцины ТЭОВак в серийное производство для обеспечения безопасности населения Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. Саратов, 2010, 2 (104): 66-68.
4. Вакцина оспенная живая (Вакцина оспенная), лиофилизат для приготовления раствора для внутрикожного введения и накожного скарификационного нанесения. ФСП 42-1124-07.
5. Доклад группы экспертов ВОЗ. Требования к биологическим веществам. Производственные предприятия и контрольные лаборатории — Полиомиелитная вакцина (инактивированная) — Полиомиелитная вакцина (пероральная) — Оспенная вакцина. Приложение 4. Требования к оспенной вакцине. Серия техн. докладов. 1965, 323: 67-69.
6. Мешковский А.П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов. Фарматека. 2000, 2: 25-34.
7. Мешковский А.П. Нормативные проблемы установления сроков годности. Ремедиум. 2008, 3: 36-39.
8. Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов: Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.3.2.1288-03. М., 2003.

9. Определение стабильности отраслевых стандартных образцов (ОСО) и других МИБП ускоренным методом. Методические рекомендации. ГНИИСК МБП им. Л.А. Тарасевича. М., 2003.
10. Отраслевой стандартный образец активности, специфичности и некротической активности оспенной вакцины (ОСО 42-28-113-07). Инструкция по применению. ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича. М., 2007.
11. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств. Утверждены приказом Минпромторга России № 916 от 14 июня 2013 г.
12. Проведение вакцинопрофилактики натуральной оспы. Методические указания. МУ 3.3.1.2044-06. М., 2006.
13. Промышленный регламент на производство ТЭОВак (вакцина оспенная эмбриональная живая), таблетки жевательные, таблетки покрытые оболочкой делимые. ПР 08534994-01-08.
14. Рудакова И.П. О рекомендациях ВОЗ по изучению стабильности воспроизведенных фармацевтических продуктов. Фарматека. 1996, 1: 39-40.
15. Руководство по вакцинному и сывороточному делу. П.Н. Бургасов (ред.). М., 1978.
16. Сроки годности лекарственных средств. ОФС 42-0075-07. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII(1). М., 2008.
17. Тейлор Дж. Введение в теорию ошибок. М., 1985.
18. Guidelines for Stability Testing of Pharmaceutical Products Containing Well Drug Substances in Conventional Dosage Forms. WHO, Technical Report Series, No. 863, Geneva, 1996.
19. Draft. Requirements for Varicella Vaccine (live) (Requirements for Biological Substances # 36) (Revised 1992). Expert Committee on Biological Standardization. Geneva, 12-19 October 1993. WHO, BS/93.1717: 15.
20. Draft. Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Pharmaceutical Products. WHO, Working document QAS/06.179/Rev.2, 2007.

*Поступила 10.08.15*

Контактная информация: Борисевич Сергей Владимирович, д.б.н., проф.,  
141306, Сергиев Посад-6, Московская область, ул. Октябрьская, 11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*А.Ю.Попова<sup>1,2</sup>, А.Н.Куличенко<sup>3</sup>, О.В.Малецкая<sup>3</sup>, Н.Ф.Василенко<sup>3</sup>,  
Л.И.Шапошникова<sup>3</sup>, Е.С.Котенев<sup>3</sup>, В.М.Дубянский<sup>3</sup>, А.С.Волынкина<sup>3</sup>,  
Я.В.Лисицкая<sup>3</sup>, И.В.Самарина<sup>3</sup>, Н.А.Пеньковская<sup>4</sup>, И.Л.Евстафьев<sup>5</sup>,  
Н.Н.Товпинцев<sup>5</sup>, Н.В.Цапко<sup>3</sup>, О.А.Белова<sup>3</sup>, Д.С.Аганитов<sup>3</sup>, Т.Н.Самодед<sup>5</sup>,  
А.А.Надольный<sup>6</sup>, И.С.Коваленко<sup>6</sup>, С.Н.Якунин<sup>6</sup>, Н.К.Шварсалон<sup>6</sup>, Л.С.Зинич<sup>6</sup>,  
С.Н.Тихонов<sup>6</sup>, Г.И.Лямкин<sup>3</sup>, И.В.Жарникова<sup>3</sup>, Ю.М.Евченко<sup>3</sup>*

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБСТАНОВКА ПО ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫМ ИНФЕКЦИЯМ В КРЫМСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2014 — 2015 ГГ.**

<sup>1</sup>Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, <sup>2</sup>Российская медицинская академия последипломного образования, Москва; <sup>3</sup>Ставропольский противочумный институт; <sup>4</sup>Управление Роспотребнадзора по Республике Крым и городу федерального значения Севастополь, <sup>5</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Крым и городе федерального значения Севастополь, <sup>6</sup>Противочумная станция Республики Крым, Симферополь

*Цель.* Анализ эпидемических проявлений природно-очаговых инфекций (ПОИ), уточнение спектра их возбудителей, определение эпизоотической активности природных очагов в Крымском федеральном округе (КФО). *Материалы и методы.* Проведено эпизоотологическое обследование 10 административных районов КФО. 291 пул (2705 особей) иксодовых клещей и 283 пробы органов мелких млекопитающих исследованы методом ПЦР на наличие ДНК/РНК возбудителей ряда ПОИ. *Результаты.* Заболеваемость ПОИ в КФО регистрировалась по 6 нозологиям: клещевому боррелиозу, марсельской лихорадке, лептоспирозу, туляремии, кишечному иерсиниозу и клещевому вирусному энцефали-