

Полисахаридные вакцины. Актуальные подходы к вопросам экспертной оценки качества

О. Б. Устинникова*, И. А. Алексеева, М. В. Абрамцева,
Т. И. Немировская, А. А. Мовсесянц

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Минздрав России

Резюме

Актуальность. Экспертиза качества полисахаридных вакцин с одной стороны, должна отвечать современным отечественным и международным регуляторным документам, с другой – отражать особенности вновь разрабатываемых препаратов. Перечень зарегистрированных на российском рынке препаратов постоянно расширяется за счет разработки новых эффективных вакцин и введения новых производственных площадок. Таким образом, экспертные требования к оценке качества данных препаратов и информативности документов, представляемых в рамках регистрационного досье, нуждаются в актуализации. **Цель.** Актуализация экспертной оценки качества в части доклинических и клинических исследований полисахаридных вакцин, а также оценки показателей качества в зависимости от состава и структуры конечного продукта. **Выводы.** Освещены основные проблемные моменты оценки протективных свойств очищенных полисахаридов, связанные с естественной невосприимчивостью животных к заболеваниям, вызываемым актуальными для человека видами бактерий, и, как следствие, отсутствием адекватной экспериментальной модели. Отражены современные тенденции характеристики и последующего подтверждения подлинности структуры очищенных полисахаридов, а также полисахаридов конъюгированных. Проведен анализ последних международных и отечественных фармакопейных требований к качеству полисахаридных вакцин. Отмечены недостатки отдельных методических подходов к оценке таких показателей качества, как «подлинность» и «молекулярно-массовое распределение». Показана необходимость формирования рекомендаций по экспертизе полисахаридных вакцин, унифицирующих рекомендации по наполнению регистрационных досье и формированию нормативной документации с учетом индивидуальных особенностей данного типа препаратов.

Ключевые слова: полисахаридные вакцины, очищенный полисахарид, оценка качества, стандартный образец
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Устинникова О. Б., Алексеева И. А., Абрамцева М. В. и др. Полисахаридные вакцины. Актуальные подходы к вопросам экспертной оценки качества. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 104–111. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-104-111>.

Polysaccharide Vaccines. Current Approaches to Quality Assessment Issues

OB Ustinnikova**, IA Alekseeva, MV Abramtseva, TI Nemirovskaya, AA Movsesyants
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

Abstracts

Relevance. Polysaccharide vaccine quality assessment must, on the one hand, comply with modern domestic and international regulatory documents, and on the other hand, reflect the characteristics of newly developed drugs. The list of drugs registered on the Russian market is constantly expanding due to the development of new effective vaccines and the introduction of new production sites. Thus, the expert requirements for assessing the quality of these drugs and the information content of the documents submitted as part of the registration dossier need to be updated. **Aims.** The aim is to update the expert assessment of quality in preclinical and clinical studies of polysaccharide vaccines, as well as to revise the evaluation of quality parameters depending on the composition and structure of the finished product. **Conclusions.** We highlight the key problematic aspects of assessing the protective properties of purified polysaccharides: in particular, the problems related to the natural immunity of animals to diseases caused by bacterial species that are relevant to humans and, as a result, the lack of an adequate experimental model. Modern trends in the characterization and subsequent confirmation of the structure authenticity of purified and conjugated polysaccharides are taken into account. An analysis of the latest international and domestic pharmacopoeial requirements for the quality of polysaccharide vaccines is carried out. The disadvantages of selected methodological approaches to the evaluation of quality parameters such as «Identification» and «Molecular mass distribution» are noted. It is shown that it is necessary to generate recommendations

* Для переписки: Устинникова Ольга Борисовна, к. б. н., начальник лаборатории биохимии Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Москва, 127051, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. +7 (495) 625-43-48 доб. 64-16, Ustinnikova@expmed.ru. ©Устинникова О. Б. и др.

** For correspondence: Ustinnikova Olga, head of the laboratory of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8, Petrovsky Boulevard, building 2, Moscow, 127051, Russian Federation. +7 (495) 625-43-48 + 64-16, Ustinnikova@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>. ©Ustinnikova OB et al.

for the examination of polysaccharide vaccines which would unify the recommendations for completing registration dossiers and forming specification files by taking into account each individual peculiarity of this type of drugs.

Keywords: polysaccharide vaccines, purified polysaccharides

No conflict of interest to declare.

For citation: Ustinnikova OB, Alekseeva IA, Abramtseva MV et al. Polysaccharide Vaccines. Current Approaches to Quality Assessment Issues. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 104–111 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-104-111>.

Введение

Иммуногенность, присущая очищенным полисахаридным антигенам, выделенным из клеточных стенок бактерий, и безопасность их использования по сравнению с цельноклеточными бактериальными вакцинами в 1970–1980 гг. легли в основу разработки и последующего широкого применения бактериальных полисахаридных вакцин. Полисахаридный антиген вызывает серотип-специфический Т-независимый иммунный ответ с образованием антител класса М [1–6].

Однако наряду с несомненным достоинством этого типа вакцин – низкой реактогенностью – были отмечены ограничения в их применении: недостаточная иммуногенность у детей раннего возраста (до 2 лет) и слабая способность к формированию иммунологической памяти [7].

Повышение иммуногенности полисахаридного антигена стало возможно в результате его конъюгации с белком. Так, в 1988 г. была разработана конъюгированная белково-полисахаридная вакцина против *H. influenzae* типа b., в 1999 г. в Великобритании в национальную программу иммунизации была введена конъюгированная вакцина против менингококковой инфекции группы C, с 2005 г. в мировую практику вакцинопрофилактики были введены поливалентные вакцины против менингококковых инфекций [8–10].

По структуре активного вещества полисахаридные вакцины можно разделить на неконъюгированные и конъюгированные, которые, в свою очередь, могут быть моновалентными, содержащими в качестве антигена полисахарид одного серотипа, и поливалентными, состоящими из двух и более серотипов антигена [8].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы полисахаридные вакцины, применяемые для профилактики заболеваний, вызываемых бактериями *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* тип b, *Salmonella typhi* и *Shigella sonnei* и *Shigella flexneri* [11]. При этом вакцины против пневмококковой и гемофильной инфекций входят в Национальный календарь профилактических прививок, а вакцины против менингококковой инфекции, брюшного тифа и шигеллезов – в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [12].

Особенности доклинических исследований

Рассмотрение материалов доклинических и клинических исследований является существенным

этапом экспертной оценки качества лекарственных средств.

Выбор определенных капсульных полисахаридов в качестве антигенов для кандидата в вакцину должен быть обусловлен клиническими данными о серотипах возбудителя, которые наиболее часто являются причиной инфекционных заболеваний. Штаммы бактерий – кандидатов в производственные штаммы-продуценты должны быть охарактеризованы по источнику выделения и иметь типичные морфологические, биохимические и антигенные характеристики.

Изучение свойств протективного антигена должно включать определение подлинности антигена и количественного содержания активного компонента, молекулярной структуры, доказательство чистоты антигена, выявление наличия и количества неспецифических примесей, а также исследование безвредности антигена и стабильности его основных свойств.

Для большинства химических вакцин, в частности, препаратов, содержащих полисахариды, предназначенных для профилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной тип b инфекций, адекватная экспериментальная модель для определения их протективности отсутствует, что объясняется естественной невосприимчивостью животных к возбудителям этих инфекций. Тем не менее на этапе доклинического изучения необходимо исследовать возможность выработки IgG в организме иммунизированного животного в ответ на введение вакцины. В качестве экспериментальной модели для этой цели показана возможность использования кроликов, мышей и обезьян. На этом этапе разработки вакцинного препарата следует изучить доза-зависимый эффект образования антител в результате введения препарата, а также оптимальные сроки для их определения.

Доклинические испытания полисахаридных вакцин, так же как и любых других лекарственных препаратов, предполагают проведение исследований безопасности вакцины на животных, как предварительного этапа для перехода к исследованиям с участием людей. Отдельной экспериментальной модели для изучения токсичности данной группы вакцин не существует, и используются общепринятые методы [13].

Кроме того, необходимо учитывать особые требования к характеристике конъюгированных полисахаридов, поскольку технология их получения

предполагает удаление непрореагировавших функциональных групп и реагентов, участвующих в процессе конъюгации. Полнота очистки целевого продукта и связанные с ней требования к остаточным количествам примесных компонентов должны быть обоснованно нормированы на этапе доклинических исследований. Так, например, для вакцины против гемофильной инфекции типа b иммуногенным для людей признан препарат с содержанием несвязанного полисахарида не более 40 %.

Неконъюгированные моновалентные полисахаридные вакцины

Неконъюгированные моновалентные полисахаридные вакцины представлены на российском рынке следующими препаратами: вакцина менингококковая группы A полисахаридная (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России) [11,14], вакцина брюшнотифозная Вианвак и вакцина дизентерийная против шигелл Зонне Шигеллвак (Гритвак) [11,15]. В качестве субстанции для производства данных вакцин производители используют очищенные, лиофильно высушенные соответствующие полисахариды: капсульный полисахарид *Neisseria meningitidis* серогруппы A, капсульный антиген *Salmonella typhi* (Ви-полисахарид) и низкотоксичные полисахариды *Shigella sonnei* и *flexneri* [16–19].

Экспертная оценка качества данных препаратов в целом не представляет проблем. Во-первых, экспертная оценка основана на фармакопейных требованиях, представленных в виде фармакопейных статей и монографий Российской и Европейской фармакопей [20–23]. Во-вторых, отсутствие в составе данных вакцин компонентов, мешающих проведению лабораторной фармацевтической экспертизы на уровне финального балла и готового продукта, позволяет в полной мере оценить качество основного действующего вещества – очищенного полисахарида.

Номенклатура показателей, представленных в спецификации, а также нормы могут быть различны, что обусловлено структурными особенностями полисахаридов и технологий получения. Так, например, показатель «О-ацетильные группы» актуален для брюшнотифозного полисахарида [20,23], а «фосфор» – менингококковой группы A [22].

Подлинность и специфическая активность – способность препарата вызывать определенный биологический эффект – являются обязательными и наиболее важными показателями качества биотехнологических лекарственных препаратов.

Подлинность и специфическая активность полисахаридных вакцин, в связи с Т-клеточной независимым иммунным ответом, как правило, заключается в количественной или полуколичественной оценке иммуноспецифического ответа в реакции преципитации по Оухтерлони, реакции пассивной гемагглютинации и реакции торможения пассивной гемагглютинации (РПГА и РТПГА),

с использованием «ракетного» иммуноэлектрофореза (РИЭФ), иммуноферментного анализа [20,22,24]. Нормы индивидуальны для каждого полисахарида.

Данный подход к характеристике специфической активности и подлинности используется на протяжении длительного времени с момента создания полисахаридных вакцин и на сегодняшний день является фармакопейным. К его недостаткам (по сравнению с оценками подлинности и специфической активности, основанными на исследованиях *in vivo* или, например, пептидного и карбогидратного картирования молекул белковой природы), можно отнести опосредованный характер иммунохимического взаимодействия. Наличие взаимодействия антигена с антителосодержащим реагентом подтверждает наличие антигена, используемого для иммунизации, но не позволяет однозначно подтвердить подлинность исходной структуры производимого полисахарида.

В качестве независимых методов оценки подлинности структуры полисахаридов необходимо рассматривать такие методы, как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопии) и/или метод масс-спектрометрии [25].

Особое значение для подтверждения эффективности полисахарида имеет показатель «молекулярные параметры», поскольку иммуногенность данных антигенов растет с повышением молекулярной массы молекулы [26–28]. Это связано с тем, что многократное структурное повторение антигенной детерминанты полисахарида приводит к одновременному многоточечному взаимодействию с несколькими антиген-распознающими молекулами. Оценка молекулярных параметров предусмотрена для всех вышеуказанных субстанций. Нормы установлены как «не менее 65%» или «не менее 50%» полисахарида, элюируемого до достижения коэффициента распределения $K_d = 0,5$ или $K_d = 0,25$. Различия в требованиях обусловлены структурными особенностями полисахаридов [20,22,28,29]. Однако метод гель-фильтрации, традиционно указанный в фармакопеях и применяемый для оценки данного показателя, имеет существенные недостатки.

В настоящее время для большинства биологических лекарственных препаратов (БЛП) белковой природы, предполагающих оценку показателя «молекулярные параметры», используют метод высокоэффективной эксклюзионной жидкостной хроматографии с последующим УФ-детектированием продуктов разделения [30–31]. Данный принцип детектирования не пригоден для полисахаридов, что приводит к необходимости возвращения к методике так называемой «свободной хроматографии» или «хроматографии низкого давления», предполагающей препаративный отбор фракций с последующим определением полисахарида по фосфору (если применимо) или по весовой доле

пиков [28,29]. С позиций, основанных на актуальных тенденциях системы менеджмента качества в части правильности и прецизионности методик оценки качества, данное методическое решение не является оптимальным.

Для характеристики процесса гель-фильтрации используют понятия: свободный объем колонки (V_0) и объем элюции (V_e – объем, с которым выходит пиковая концентрация разделяемого вещества). Свободный объем определяют путем пропускания через колонку раствора голубого декстрана – линейного полисахарида с молекулярной массой около 2МДа [27,28,32]. Таким образом, необходимо достоверное подтверждение, что полисахарид не содержит молекул, молекулярная масса которых более 2МДа. Однако информация о диапазоне молекулярных масс полисахаридов и особенно возможных агрегатов в водном растворе является предметом отдельного исследования, и ее предоставление в рамках регистрационного досье остается на усмотрение производителя.

Неконъюгированные поливалентные полисахаридные вакцины

На сегодняшний день единственной поливалентной неконъюгированной вакциной, зарегистрированной в Российской Федерации, является Пневмовакс 23 (производство Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) [11,33,34].

В состав вакцины входят капсульные полисахариды *Streptococcus pneumoniae* 23-х серогрупп (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F).

Отличительной особенностью данного типа препаратов является то, что в качестве субстанции производитель, как правило, рассматривает продукт, полученный на стадии сведения очищенных полисахаридов, до стадий добавления вспомогательных веществ (консервантов и стабилизаторов) и розлива. При таком подходе номенклатура показателей, представленная в спецификации, на субстанцию немногим отличается от спецификации на лекарственный препарат (готовый продукт) и может не содержать сведений об активности, подлинности (идентификации), молекулярных параметрах и чистоте каждого серотипа полисахарида, входящего в состав вакцины, ввиду их взаимного неспецифического влияния на результаты анализа. Таким образом, физико-химические методы оценки элементов структуры полисахарида (фосфор, сиаловые кислоты, О-ацетильные группы) с последующим пересчетом на количество полисахарида неприменимы на стадии субстанции в связи с их неспецифичностью.

Для оценки подлинности и специфической активности поливалентных полисахаридных вакцин наиболее информативным и перспективным является использование метода кинетической иммунонефелометрии. Данный метод позволяет

количественно и высокоспецифично определить полисахарид каждого из серотипов в готовом продукте и субстанции (в составе смеси) [35,36]. Однако к недостаткам данного метода можно отнести невозможность его унификации, поскольку анализ предусматривает использование реагентов фирмы (стандартные образцы полисахаридных антигенов каждого серотипа, серотипспецифичные антителосодержащие реагенты). Кроме того, целесообразно проведение анализа структуры стандартных образцов, применяемых в качестве меры сравнения, а также анализа структуры полисахаридов, используемых для получения антителосодержащих реагентов, независимыми способами (например, ЯМР) [37].

Показатель «молекулярные параметры», как было сказано выше, является одной из основных характеристик иммуногенности препарата. Однако возможность его оценки на стадии БЛП зависит от свойств полисахаридных антигенов, входящих в его состав. Так, например, для пневмококковых полисахаридных антигенов характерны различные требования к распределению молекул относительно параметра K_d . Данный параметр, в свою очередь, основан на теоретическом предположении, что распределение больших и малых полисахаридных молекул во внешнее и внутреннее пространство гелиевой матрицы будет одинаковым, т.е. соответствовать 0,5, что справедливо не для всех пневмококковых полисахаридных антигенов. В связи с этим оценка показателя «молекулярные параметры» на стадии БЛП для пневмококковых поливалентных вакцин невозможна.

Очищенные полисахариды, являющиеся основным действующим веществом (точнее, в конечном счете – комбинацией основных действующих веществ), также нуждаются в характеристике, и прежде всего это касается подлинности их структуры и чистоты. Но, как было сказано выше, данные полисахариды классифицируются как продукт промежуточных стадий производства, и сведения о них предоставляются не в нормативной документации, а в материалах регистрационного досье.

Данные сведения носят индивидуальный характер и не являются предметом лабораторной фармацевтической экспертизы в рамках регистрации/внесения изменений.

Здесь можно отметить целесообразность унификации формата сведений, представляемых в материалах регистрационного досье, относительно характеристик очищенных полисахаридов.

Конъюгированные полисахаридные вакцины

Способы получения конъюгата полисахарид-белок разнообразны и зависят от конкретного производителя. Так, один из способов – взаимодействие полисахарида с цианогенбромидом, затем с дигидразином адипиновой кислоты и дальнейшее связывание с белком-носителем [38,39]. Еще одним методом ковалентного связывания капсульного

полисахарида с белком-носителем является восстановительное аминирование с образованием оснований Шиффа (N-замещенные имины) из восстанавливающих концов полисахарида и боковых аминогрупп белка, при дальнейшем восстановлении этих иминов с помощью цианоборогидрида натрия [40]. Однако в обоих методах ковалентная природа связи полисахарид-белок подтверждается методами определения увеличения молекулярной массы (электрофорез, эксклюзионная хроматография), в то время, как увеличение молекулярной массы возможно и при нековалентном связывании полисахарида с белком ввиду их полианионного и поликатионного характера. Также возможно получение конъюгатов путем связывания полисахарида с носителем через бигенерические спейсеры, содержащие ковалентную тиоэфирную группу [41].

Международные фармакопейные требования к конъюгированным полисахаридным вакцинам представлены в Европейской фармакопее рядом монографий: 04/2016:2622 «*Haemophilus* type b and Meningococcal group C conjugate vaccine»; 04/2016:1219 «*Haemophilus* type b and conjugate vaccine»; 04/2016:2112 «Meningococcal group C conjugate vaccine»; 04/2016:2150 «Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)».

Кроме того, отдельная монография содержит требования к белку-носителю – 01/2015:50211 «Carrier proteins for the production of conjugated polysaccharide vaccines for human use».

Отечественные фармакопейные требования представлены в XIV издании Государственной Фармакопеи РФ в виде фармакопейной статьи ФС.3.3.1.0055.18 «Вакцина гемофильная тип b конъюгированная, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения».

Все вышеперечисленные документы, помимо показателей общих для данного типа иммунологических лекарственных препаратов и формы выпуска, отражают особенности требований к качеству конъюгированных полисахаридных вакцин:

- необходимость характеристики очищенного полисахарида и белка-носителя до конъюгации;
- необходимость характеристики полученного конъюгата на стадии субстанции и/или на стадии готового продукта (нормирование соотношения полисахарид:белок, содержания свободного и/или связанного полисахарида, белка-носителя, молекулярных параметров очищенного полисахарида и/или конъюгата);
- подтверждение очистки целевого продукта от остаточных реагентов и не прореагировавших функциональных групп.

Идентификация подлинности иммунохимическими методами предусмотрена для очищенного полисахарида и готового продукта.

Отличительной особенностью поливалентных конъюгированных вакцин, дополнительно к вышесказанному, является необходимость

количественной оценки полисахарида каждого серотипа, входящего в состав препарата.

Следует отметить, что, несмотря на активный период регистрации полисахаридных конъюгированных вакцин в Российской Федерации с 2008 г. по 2011 г. (т.е. до издания актуальных монографий), нормативная документация на все зарегистрированные и упомянутые ниже вакцины (готовую форму) соответствует фармакопейным требованиям. В то же время характер сведений относительно полупродуктов и субстанций, предоставленных производителями в рамках регистрационного досье, может зависеть от периода регистрации и решения производителя.

Моновалентные конъюгированные полисахаридные вакцины

К моновалентным конъюгированным вакцинам относятся вакцины против гемофильной инфекции типа b. В Российской Федерации зарегистрированы следующие вакцины [11]:

- Вакцина гемофильная тип b конъюгированная (производство ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии», Россия);
- Хиберикс–вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированная (производство ГлаксосмитКляйн Байоджикалс, Бельгия).

В качестве белка-носителя при производстве вакцин против гемофильной инфекции типа b все указанные выше производители используют столбчатый анатоксин. Оценка качества по номенклатуре показателей соответствует актуальным фармакопейным требованиям, однако содержит некоторые различия.

Так, например, для оценки подлинности производители используют разные методы (метод иммунодиффузии; иммуноферментный анализ; серологический метод, основанный на латекс-агглютинации). Кроме того, один из производителей, помимо обязательной оценки подлинности полисахаридной части конъюгата, предусматривает оценку подлинности белка-носителя путем качественного иммунохимического выявления столбчатого анатоксина.

Оценка молекулярных параметров (распределения молекул по размеру) является важной характеристикой очищенного полисахарида и, как упоминалось выше, имеет ряд особенностей воспроизведения и интерпретации результатов. В соответствии с Европейскими и отечественными фармакопейными требованиями оценка данного показателя предусмотрена на стадии очищенного полисахарида и полупродукта в виде жидкого конъюгата [42–44]. Однако оценка данного показателя для очищенного полисахарида и полисахарида, конъюгированного с белком, должна проводиться по различным методикам, поскольку молекулярная масса и структура аналита меняются весьма существенно, что влияет на норму распределения и способ детекции.

Оценка данного показателя на стадии готового продукта не обязательна, однако технически возможна, поскольку детектирование результатов молекулярно-массового распределения проводится по белковой части конъюгата (с помощью УФ-детектирования). Данный подход, лишенный недостатков определения молекулярных параметров очищенного полисахарида, позволяет оценивать качество препарата без потерь и с использованием современного высокотехнологичного оборудования [45].

Следующими основными показателями качества вакцин против гемофильной инфекции является оценка общего и свободного (не конъюгированного) полисахарида. Оценка общего полисахарида – более простой анализ, традиционно проводимый по количественному анализу фосфора (с последующим пересчетом на полисахарид) или с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определению свободного полисахарида должна предшествовать пробоподготовка, позволяющая удалить из раствора конъюгированный полисахарид (например, ультрафильтрация) или использование иммунохимической реакции. Данные показатели определяют на стадии жидкого конъюгата и в готовом продукте [43,44,46].

Все зарегистрированные в Российской Федерации моновалентные конъюгированные вакцины соответствуют международным и отечественным требованиям к номенклатуре показателей. Однако методы оценки одного и того же показателя могут быть разными в зависимости от производителя. Данный подход технически неудобен при оценке качества данных вакцин в рамках введения в медицинскую практику, поскольку требует использования нескольких типов оборудования, реактивов и т.д. В связи с этим разработку унифицированных методических решений можно рассматривать как перспективное направление исследований, способствующих снижению общих затрат на оценку качества, поскольку унифицированные методики могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию производителей в качестве альтернативных.

Был проведен анализ информации, представленной в регистрационных досье производителей на очищенные полисахарид, белок и конъюгат, выявивший некоторые особенности и различия в представляемых данных. Характеристика очищенного полисахарида определенного серотипа по показателю «подлинность» методом ЯМР может рассматриваться как достаточная, в то же время характеристика подлинности в реакции тест-агглютинации со специфическими антителами к капсульному полисахариду требует наличия дополнительной информации относительно способа получения антител и подтверждения подлинности антигена, используемого для иммунизации.

Сведения, предоставляемые об очищенном белке-носителе (столбнячный анатоксин) также могут отличаться по номенклатуре показателей его оценки. Так, например, один производитель указывает такие показатели, как активность токсина, антигенная активность по Бехеру, контроль реверсии токсичности, белок, остаточный формальдегид, стерильность. Другой – фосфор, оценку молекулярного размера, безвредность, чистоту, стерильность, остаточный формальдегид.

Следует отметить, что все данные относительно полупродуктов соответствуют отечественным и международным фармакопейным требованиям. Однако проведенный анализ позволяет сделать вывод о необходимости рекомендаций относительно унификации номенклатуры показателей, характеризующих вышеуказанные полупродукты, и методов их оценки.

Поливалентные конъюгированные полисахаридные вакцины

К поливалентным конъюгированным вакцинам относятся вакцины против менингококковых и пневмококковых инфекций. В Российской Федерации зарегистрированы следующие вакцины:

- Менактра – вакцина менингококковая полисахаридная (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная (производство Санофи Пастер Инк., США);
- Менвео – вакцина менингококковая олигосахаридная конъюгированная серогрупп ACW135Y (производство Новартис, Италия);
- Превенар 13 – вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная (производство Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия);
- Синфлорикс – вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная, конъюгированная (производство ГляксосмитКляйн Байолоджикалс, Бельгия).

Также в Российской Федерации зарегистрирована субстанция «Пневмококковые моновалентные полисахаридные конъюгаты серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C (олигосахарид), 19A, 19F, 23F» (производство Вайет Фармасьютикалз Дивижн оф Вайет Холдинг Корпорейшн, США); серотипов 1, 3, 5, 6A, 6B, 7F, 18C, 19F (производство Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия).

В качестве белков-носителей для поливалентных полисахаридных вакцин используют дифтерийный токсиноподобный белок CRM₁₉₇, дифтерийный анатоксин, D-протеин нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячный анатоксин.

В целом фармакопейные требования к поливалентным конъюгированным полисахаридным вакцинам аналогичны вышеизложенным к моновалентным. Номенклатура показателей качества готовой формы вакцины (так же как и в отношении остальных поливалентных или конъюгированных

полисахаридных вакцин) ограничена множеством мешающих определению факторов (наличием в молекуле белка, полисахаридов других серотипов). Основное подтверждение подлинности и чистоты основных действующих веществ возможно только на промежуточных стадиях производства [47]. Исключение составляет необходимость, в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи, качественного подтверждения (подлинности) и количественного определения полисахарида каждого серотипа на стадии готового продукта.

Таким образом, перспективным направлением экспертной оценки качества полисахаридных вакцин помимо лабораторной фармацевтической экспертизы является анализ сведений, представляемых

в регистрационных досье на данный тип вакцин. Необходима полная характеристика полупродуктов (очищенных белков, полисахаридов и конъюгатов), основанная на оценке исходных структур высокотехнологичными методами (ЯМР, определение молекулярной массы конъюгата методом эксклюзионной хроматографии с использованием многоугольного рассеяния света (SEC-MALLS), структурных единиц, свойственных конкретному полисахариду (метилпентоза, N-ацетилгексозамин, O-ацетил и т.д.), подлинности белкового компонента, а также оценка качества конъюгата по величине молекулярной массы, свободному и связанному полисахариду, остаточному количеству реагентов, используемых в процессе конъюгации.

Литература

1. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. И. и др. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994.
2. Шиповская А. Б. Методы выделения и свойства природных полисахаридов: учебное пособие для студентов и аспирантов Института химии Саратовского государственного университета; Федеральное агентство по образованию, ГОУ ВПО «Саратовский гос. ун-т им. Н. Г. Чернышевского». Саратов: КУБиК, 2010.
3. Кочетков Н. К. Синтез полисахаридов. М.: Наука, 1994.
4. Фельдблюм И. В., Николенко В. В., Воробьева Н. Н. и др. Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. Т. 3. С. 52–60.
5. Тарасова Г. М., Белов Б. С., Буханова Д. В. и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. // Научно-практическая ревматология. 2018; Т. 56 №4. С. 433–438.
6. Буханова Д. В., Сергеева М. С., Белов Б. С. и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 4. С. 85–88.
7. Медунин Н. В. Вакцинология, издание третье, переработанное и дополненное. М.: Триад-Х; 2010.
8. Федосеев М., Галицкая М., Намазова Л. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения. // Педиатрическая фармакология. 2008; Т. 5. № 6. С. 8–14.
9. Титов Л. П. Менингококковая инфекция: современное состояние и проблемы. // Здоровоохранение, 2010. Т. 12. С. 15–23.
10. Ртищев А. Ю., Колтунов И. Е., Петряйкина Е. Е., Выхристюк О. Ф. Современные возможности и перспективы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей. // Трудный пациент. 2017. Т. 15, № (1–2). С. 53–58.
11. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5575.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных препаратов (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. Миронов А. Н., ред. М.: Издание ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2013.
14. Абрамцева М. В., Тарасов А. П., Немировская Т. И. Менингококковая инфекция. Полисахаридные менингококковые вакцины. Исторические аспекты и современное состояние разработок. Сообщение 2. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2015. Т. 3. С. 25–33.
15. Троцкий В. Л. Иммунологические основы предохранительной вакцинации против дизентерии. М.: Медгиз, 1946.
16. Ратников Н. Н., Акимкин В. Г., Азаров И. И., Коваленко А. Н. Оценка эффективности вакцинации против брюшного тифа в эндемичном регионе. // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 9. С. 41–45.
17. Аллилуев А. П., Далин М. В., Фиш Н. Г. и др. Способ получения ВИ-антигена. Патент РФ на изобретение № RU2135208C1. 27.08.1999.
18. Szu S. C., Stone A. L., Robbins J. B. Relation between structure and immunologic properties of the Vi capsular polysaccharide. // Infect. Immun. 1991. Vol. 59. P. 4555–4561.
19. Tacket C. O., Ferencic C., Robbins J. B. et al. Safety and immunogenicity of two *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. // J. Infect. Dis. 1986. Vol. 154. P. 342–346.
20. ФС.3.3.1.0012.15 Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIV, Ч. 4, 2018. Доступно на: <https://www.femb.ru/>.
21. ФС.3.3.1.0013.15 Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIV, Ч. 4. М., 2018. Доступно на: <https://www.femb.ru/>.
22. ФС.3.3.1.0015.15 Вакцина менингококковая серогруппы А полисахаридная сухая. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIV, Ч. 4. М., 2018. Доступно на: <https://www.femb.ru/>.
23. Typhoid polysaccharide vaccine. 04/2016:1160.
24. Немировская Т. И., Абрамцева М. В., Тарасов А. П., Мовсесянц А. А. Разработка метода оценки показателя «подлинность» вакцины менингококковой группы А полисахаридной с помощью ИФА. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2013. Т. 2. С. 39–43.
25. Egan W. Physico-chemical characterization of polysaccharide vaccines. // Dev. Biol. (Basel). 2000. Vol. 103. P. 3–9.
26. WHO. Vi Polysaccharide Typhoid Vaccine. Technical Report Series № 840. 1994. Доступно на: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_\(part1\)](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part1)).
27. McCauley J. A., Mancinelli R. J., Downing G. V., Robbins J. B. Molecular size characterization of bacterial capsular polysaccharide vaccines with Sepharose® CL-2B // Journal of Biological Standardization. 1981, vol. 9, № 4, P. 461–468.
28. Sadao M., Howard G. B. Size exclusion chromatography. // Springer Science & Business Media, 1999. P. 1–5.
29. Requirements for Meningococcal Polysaccharide vaccine. WHO Technical Report Series № 658, 1981. Available at: https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/.
30. Стыкин Е. Л., Илюксон Л. Б., Брауде Е. Б. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография. М.: Химия. 1986.
31. Остерман Л. А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот. М.: Наука. 1985.
32. Khan I., Taufiqur Rahman K. M., Saad Us Siraj S. M. et al. A High-Throughput Size Exclusion Chromatography Method to Determine the Molecular Size Distribution of Meningococcal Polysaccharide Vaccine. // International Journal of Analytical Chemistry. 2016;1–7.
33. Macleod C. M., Hodges R. G., Heidelberger M., Bernhard W. G. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides // The Journal of Experimental Medicine. 1945; Vol. 82(6). P. 445–465.
34. Ковтун О. П., Романенко В. В. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира. // Вопросы современной педиатрии. 2014; Т. 13. Ч. 1. С. 18–25.
35. Lee C. J. The quantitative immunochemical determination of pneumococcal and meningococcal capsular polysaccharides by light scattering rate nephelometry. // Journal of biological standardization. 1983; Vol. 11(1). P. 55–64.
36. Verch T., Trausch J. J., Shank-Retzlaff M. Principles of vaccine potency assays. // Bioanalysis. 2018; Vol. 10(3). P. 163–180.
37. Abeygunawardane C., Williams T. C., Sunner J. C. Development and validation of an NMR-based identity assay for bacterial polysaccharide. // Analytical Biochemistry. 2000; Vol. 279(2). P. 226–240.
38. Schneerson R., Barrera O., Sutton A., Robbins J. B. Preparation, characterization, and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide protein conjugates. // The Journal of Experimental Medicine; 1980; Vol. 152. P. 361–376.
39. Lance K. Gordon. Polysaccharide exotoxoid conjugate vaccine. US Patent № 4,619,828. 8.10.1986.
40. Porter W. Anderson. Immunogenic conjugates. US Patent № 4,673,574. 16.06.1987.
41. Stephen Marburg, Richard L. Tolman, Peter J. Kniskern. Covalently-modified polyanionic bacterial polysaccharides, stable covalent conjugates of such polysaccharides and immunogenic proteins with bigeneric spacers, and methods of preparing such polysaccharides and conjugates and of confirming covalency. US Patent № 4,695,624/ 22.09.1987.
42. Haemophilus type b and Meningococcal group C conjugate vaccine. 04/2016:2622.
43. Haemophilus type b and conjugate vaccine. 04/2016:1219.
44. Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine. WHO Technical Report Series No 897. Annex 1 (2000). Available at <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/>.
45. Tsai C. M., Gu X. X., Byrd R. A. Quantification of polysaccharide in haemophilus influenzae type B conjugate and polysaccharide vaccines by high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection. // Vaccine; 1994. Vol. 12(8) P. 700–706.
46. Thiébaud J., Fanget I., Jaudinaud I., Fourrichon L., Sabouraud A., Talaga P., Uhrlich S. Development and validation of high-performance size exclusion chromatography methods to determine molecular size parameters of haemophilus influenzae type b polysaccharides and conjugates. // Analytical Biochemistry; 2014; Vol. 453. P. 22–28.
47. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series 927. Annex 2. Available at [https://www.who.int/biologicals/IPV_FINAL_for_BS2233_07072014\(2\).pdf](https://www.who.int/biologicals/IPV_FINAL_for_BS2233_07072014(2).pdf).

References

1. Alberts B., Brey D., L'yuiz Dzh., et al. *Molekular biology of the cell*. Moscow: Mir, 1994 (in Russ.).
2. Shipovskaya A.B. *Methods of isolation and physical and chemical properties of natural polysaccharides. Educational and methodological guide*. Saratovsk. Gosuniversitet, Saratov; KUBIK, 2010 (in Russ.).
3. Kochetkov N.K. *Synthesis of polysaccharides*. Moscow: Nauka, 1994 (in Russ.).
4. Fel'dblyum I.V., Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N., et al. *Reaktivnost, bezopasnost, immunogenost i profilakticheskaya effektivnost polisakharidnoy pneumokokkovoy vaktsiny pri immunizatsii VICH-infitsirovannykh patsientov*. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2013;3:52–60 (in Russ.).
5. Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V., et al. *Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):433–438 (in Russ.). doi:10.14412/1995-4484-2018-433-438.
6. Bukhanova D.V., Sergeeva M.S., Belov B.S., et al. *Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study*. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):85–88 (in Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2018-4-85-88.
7. Medunitsyn N.V. *Vaccinology*. 3rd ed. Moscow: Triada-X; 2010 (in Russ.).
8. Fedoseenko M., Galitskaya M., Namazova L. *Era of conjugate vaccines: international experience of successful application*. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(6):8–14 (in Russ.).
9. Titov L.P. *Meningococcal infection: current state and problems*. *Zdravookhranenie*. 2010(12):15–23 (in Russ.).
10. Rtishchev A.Yu., Koltunov I.E., Petryaykina E.E., Vykhristyuk O.F. *Modern opportunities and prospects of vaccination against meningococcal disease in children*. *Trudnyy patsient*. 2017;15(1–2):53–58 (in Russ.).
11. <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
12. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 21.03.2014 No. 125n «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam» Available at: [https://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5575](https://www.rosпотреbнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5575) (in Russ.).
13. *Ukazanie na provedeniye doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov (immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov)* Ch. 2. Ed.: Mironov A. N. Moscow: Publication of the Federal state budgetary institution «NCESMP» of the Ministry of health of Russia, 2013.
14. Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I. *Meningococcal disease. Polysaccharide meningococcal vaccines. The historical aspects and the current state of vaccine development*. Report 2. BOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2015;(3):25–33 (in Russ.).
15. Troitskiy V.L. *Immunologicheskie osnovy predokhraneniya vaktsinatsii protiv dizenterii*. Moscow: Medgiz, 1946 (in Russ.).
16. Ratnikov N.N., Akimkin V.G., Azarov I.I., Kovalenko A.N. *Evaluation of the effectiveness of vaccination against typhoid fever in an endemic region*. *M.; Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2017;338(9):41–45 (in Russ.).
17. Alliluev A.P., Dalin M.V., Fish N.G., et al. *Method of vi-antigen preparing*. Patent RF № RU2135208C1. 27.08.1999 (in Russ.).
18. Szu S.C., Stone A.L., Robbins J.B. *Relation between structure and immunologic properties of the Vi capsular polysaccharide*. *Infect. Immun.* 1991;59:4555–4561.
19. Tacket C.O., Ferecio C., Robbins J.B., et al. *Safety and immunogenicity of two Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines*. *J. Infect. Dis.*, 1986; 154:342–346. DOI: 10.1093/infdis/154.2.342.
20. FS.3.3.1.0012.15 *Vaktsina bryushnotifoznaya Vi-polisakharidnaya*. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, izdanie XIV, Ch. 4. M., 2018. Available at: <https://www.femb.ru/> (in Russ.).
21. FS.3.3.1.0013.15 *Vaktsina dizenteriyaya protiv shigell Zonne polisakharidnaya*. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, izdanie XIV, Ch. 4. M., 2018. Available at: <https://www.femb.ru/> (in Russ.).
22. FS.3.3.1.0015.15 *Vaktsina meningokokkovaya serogruppy A polisakharidnaya sukhaya*. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, izdanie XIV, Ch. 4. M., 2018. Available at: <https://www.femb.ru/> (in Russ.).
23. *Typhoid polysaccharide vaccine*. 04/2016:1160.
24. Nemirovskaya T.I., Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Movsesyants A.A. *Development of identification assessment method for meningococcal group A polysaccharide vaccine by ELISA*. BOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment; 2013; 2:39–43 (in Russ.).
25. Egan W. *Physico-chemical characterization of polysaccharide vaccines*. *Dev. Biol. (Basel)* 2000;103:3–9.
26. *Vi Polysaccharide Typhoid Vaccine*. Technical Report Series № 840. 1994. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_\(part1\)](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part1)).
27. McCauley J.A., Mancinelli R.J., Downing G.V., Robbins J.B. *Molecular size characterization of bacterial capsular polysaccharide vaccines with Sepharose® CL-2B*. *Journal of Biological Standardization*. 1981;9(4):461–468.
28. Sadao M., Howard G.B. *Size exclusion chromatography*. Springer Science & Business Media, 1999:1–5.
29. *Requirements for Meningococcal Polysaccharide vaccine*. WHO Technical Report Series № 658, 1981. Available at: https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/.
30. Styskin E.L., Itskson L.B., Braude E.B. *Prakticheskaya vysokoeffektivnaya zhidkostnaya khromatografiya*. Moscow: Himia 1986 (in Russ.).
31. Osterman L.A. *Khromatografiya belkov i nukleinovyykh kislot*. Moscow: Nauka, 1985 (in Russ.).
32. Khan I., Taufiqur Rahman K.M., Saad Us Siraj S.M., et al. *A high-throughput size exclusion chromatography method to determine the molecular size distribution of meningococcal polysaccharide vaccine*. *International Journal of Analytical Chemistry*. 2016;1–7. DOI: 10.1155/2016/9404068.
33. Macleod C.M., Hodges R.G., Heidelberg M., Bernhard W.G. *Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides*. *The Journal of Experimental Medicine*. 1945;82(6):445–465.
34. Kovtun O.P., Romanenko V.V. *Next generation pneumococcal conjugate vaccines efficacy and effectiveness in different regions of the world*. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):18–25 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v13i1.908
35. Lee C.J. *The quantitative immunochemical determination of pneumococcal and meningococcal capsular polysaccharides by light scattering rate nephelometry*. *Journal of biological standardization*. 1983;11(1):55–64. DOI: 10.1016/S0092-1157(83)80046-8.
36. Verch T., Trausch J.J., Shank-Retzlaff M. *Principles of vaccine potency assays*. *Bioanalysis*. 2018;10(3):163–180. DOI: 10.4155/bio-2017-0176.
37. Abeygunawardane C., Williams T.C., Sunner J.C. *Development and validation of an NMR-based identity assay for bacterial polysaccharide*. *Analytical Biochemistry*. 2000; 279(2):226–240. DOI: 10.1006/abio.1999.4470.
38. Schneerson R., Barrera O., Sutton A., Robbins J.B. *Preparation, characterization, and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide protein conjugates*. *The Journal of Experimental Medicine*. 1980;152:361–376. DOI: 10.1084/jem.152.2.361.
39. Lance K. Gordon. *Polysaccharide exotoxoid conjugate vaccine*. US Patent № 4,619,828. 8.10.1986.
40. Porter W. Anderson. *Immunogenic conjugates*. US Patent № 4,673,574. 16.06.1987.
41. Stephen Marburg, Richard L. Tolman, Peter J. Kniskern. *Covalently-modified polyanionic bacterial polysaccharides, stable covalent conjugates of such polysaccharides and immunogenic proteins with bigenic spacers, and methods of preparing such polysaccharides and conjugates and of confirming covalency*. US Patent № 4,695,624. 22.09.1987.
42. *Haemophilus type b and Meningococcal group C conjugate vaccine*. 04/2016:2622.
43. *Haemophilus type b and conjugate vaccine*. 04/2016:1219.
44. *Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine*. WHO Technical Report Series No 897. Annex 1 (2000). Available at: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/>.
45. Tsai CM, Gu XX, Byrd RA. *Quantification of polysaccharide in Haemophilus influenzae type B conjugate and polysaccharide vaccines by high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection*. *Vaccine*. 1994;12(8):700–706. DOI: 10.1016/0264-410x(94)90219-4.
46. Thiébaud J., Fanget I., Jaudinaud I., et al. *Development and validation of high-performance size exclusion chromatography methods to determine molecular size parameters of Haemophilus influenzae type b polysaccharides and conjugates*. *Analytical Biochemistry*. 2014;453:22–28. DOI: 10.1016/j.ab.2014.02.020.
47. *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines*. WHO Technical Report Series 927. Annex 2. Available at: [https://www.who.int/biologicals/IPV_FINAL_for_BS2233_07072014\(2\).pdf](https://www.who.int/biologicals/IPV_FINAL_for_BS2233_07072014(2).pdf).

Об авторах

- **Ольга Борисовна Устинникова** – к. б. н., начальник лаборатории биохимии Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Москва, 127051, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. +7-(916)-349-63-53, (+7 (495) 625-43-48 доб. 64-16, Ustinnikova@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>.
- **Ирина Алексеевна Алексеева** – эксперт 1 категории лаборатории биохимии Научного центра экспертизы средств медицинского применения. +7 (495) 625-43-48 доб. 64-20, AlekseevaA@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-7441>.
- **Марина Витальевна Абрамцева** – главный эксперт лаборатории бактериальных вакцин Научного центра экспертизы средств медицинского применения. +7 (499)241-12-36 доб. 65-97, Abramtseva@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0714-1303>.
- **Татьяна Ивановна Немировская** – к. м. н., начальник лаборатории бактериальных вакцин Научного центра экспертизы средств медицинского применения. +7(499)241-12-36 доб. 65-97, Nemirovskaya@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0848-7306>.
- **Арташес Авакович Мовсесянц** – д. м. н., профессор, начальник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. +7 (499) 241-37-84 доб. 65-06, Movsesyants@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>.

Поступила: 13.08.2020. Принята к печати: 06.09.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga B. Ustinnikova** – Cand. Sci. (Biol.), head of the laboratory of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8 Petrovsky Boulevard, building 2, Moscow, 127051, Russian Federation. +7 (495) 625-43-48 + 64-16, Ustinnikova@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>.
- **Irina A. Alekseeva** – expert of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, +7 (495) 625-43-48 + 64-20, AlekseevaA@expmed.ru/ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-7441>.
- **Marina V. Abramtseva** – main expert of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. +7 (499)241-12-36 +64-88, Abramtseva@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0714-1303>.
- **Tatiana I. Nemirovskaya** – Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. +7 (499)241-12-36 (65-97), Nemirovskaya@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0848-7306>.
- **Artashes A. Movsesyants** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. +7 (499)241-37-84 +65-06, Movsesyants@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>.

Received: 13.08.2020. Accepted: 06.09.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.