

Мониторинг качества отечественных вакцин для профилактики кори

А. С. Бинятова*, Т. Н. Юнасова, К. А. Саркисян, Д. С. Давыдов,
Т. Н. Ильясова, А. А. Мовсесянц

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Необходимость увеличения охвата прививками с целью элиминации кори в России и повышения уровня доверия населения к вакцинации обуславливает проведение постоянного мониторинга качества вакцин, используемых для профилактики кори. **Цель работы.** Анализ лабораторных параметров качества коммерческих серий вакцин для профилактики кори производства АО «НПО «Микроген», выпущенных с 2015 г. по 2020 г., в сравнении с сериями, выпущенными с 2002 г. по 2009 г. **Материалы и методы.** Объектом исследования была вакцина коревая культуральная живая и вакцина паротитно-коревая культуральная живая производства АО «НПО «Микроген». Анализ качества вакцин проводили по данным сводных протоколов производства и контроля 422 серий коревой вакцины и 855 серий паротитно-коревой вакцины, выпущенных в 2015–2020 гг., и 1043 серий коревой вакцины и 902 серий паротитно-коревой вакцины, выпущенных в 2002–2009 гг. **Результаты и обсуждение.** Показано, что качество изучаемых вакцин стабильно в течение 16 лет мониторинга. Существенно снизились сенсибилизирующие свойства обеих вакцин в течение последних 6 лет наблюдения благодаря уменьшению остаточного содержания антибиотика в прививочной дозе до уровня менее предела обнаружения, а также благодаря низкому содержанию гетерологичного белка (бычьего сывороточного альбумина). **Заключение.** Качество изучаемых коревой и паротитно-коревой вакцин соответствует требованиям ВОЗ, характеризуется стабильностью в течение 16 лет наблюдения и минимальными сенсибилизирующими свойствами. Сведения о качестве отечественных вакцин для профилактики кори являются важным аргументом для противодействия антипрививочному движению, которое является глобальной проблемой и признано ВОЗ одной из важных угроз состоянию здоровья населения мира.

Ключевые слова: коревая вакцина, паротитно-коревая вакцина, показатели качества, результативность вакцинации, стабильность качества, доверие к вакцинации, контрольные карты
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Бинятова А. С., Юнасова Т. Н., Саркисян К. А. и др. Мониторинг качества отечественных вакцин для профилактики кори. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(2): 58–67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-58-67>.

Monitoring the quality of domestic measles prevention vaccines

AS Binyatova**, TN Yunasova, KA Sarkisyan, DS Davydov, TN Ilyasova, AA Movsesyants
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

Abstracts

Relevance. The need to increase vaccination coverage in order to eliminate measles in Russia and increase public confidence in vaccination requires constant monitoring of the quality of vaccines used for measles prevention. **Aim.** Analysis of laboratory quality parameters of commercial series of vaccines for measles prevention produced by JSC NPO Microgen, issued from 2015 to 2020, in comparison with the series issued in the period from 2002 to 2009. **Materials and methods.** The object of the study was a live measles culture vaccine and a live mumps-measles culture vaccine produced by JSC «NPO «Microgen». The quality analysis of vaccines was carried out according to the consolidated production and control protocols of 422 series of measles vaccine and 855 series of mumps-measles vaccine issued in 2015–2020, and 1043 series of measles vaccine and 902 series of mumps-measles vaccine issued in 2002–2009. **Results and discussion.** It is shown that the quality of the studied vaccines is stable during 16 years of monitoring. The sensitizing properties of both vaccines significantly decreased during the last 6 years of follow-up due to a decrease in the residual content of the antibiotic in the vaccination dose to less than the detection limit, as well as due to the low content of heterogeneous protein (bovine serum albumin). **Conclusion.** The quality of domestic vaccines for the prevention of measles and mumps meets who requirements; it is characterized by stability over 16 years of follow-up and minimal sensitizing properties.

* Для переписки: Бинятова Анна Станиславовна, эксперт 2-й категории лаборатории вирусных вакцин ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. +7 (495) 625-43-48 доб. 65-41, Binyatova@expmed.ru. ©Бинятова А.С. и др.

** For correspondence: Binyatova Anna S., expert Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia. +7 (495) 625-43-48 доб. 65-41, Binyatova@expmed.ru. ©Binyatova AS et al.

Information about the quality of domestic vaccines for the prevention of measles is an important argument for countering the anti-vaccination movement, which is a global problem and is recognized by WHO as one of the most important threats to the health of the world's population.

Keywords: measles vaccine, mumps-measles vaccine, quality indicators, vaccination effectiveness, quality stability, confidence in vaccination, control cards

No conflict of interest to declare.

For citation: Binyatova AS, Yunasova TN, Sarkisyan KA, et al. Monitoring the quality of domestic measles prevention vaccines. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(2): 58–67 (In Russ.) <https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-2-58-67>.

Введение

Иммунопрофилактика признана важнейшим направлением политики государства в сфере охраны здоровья населения. Эффективность вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний доказана практикой. Благодаря планомерной массовой вакцинации в России стали управляемыми такие ранее широко распространенные инфекции как корь, эпидемический паротит, краснуха, полиомиелит, гепатит В и др. [1]. Результативность вакцинации наглядно подтверждается динамикой заболеваемости этими инфекциями. В 2019 г. заболеваемость эпидемическим паротитом и гепатитом В регистрировалась на уровне менее 1 на 100 тыс. населения. В 2019 г. Российская Федерация сохраняет статус страны, свободной от полиомиелита и от эндемичной краснухи. Поэтапная реализация программы ликвидации кори в РФ, проводящаяся с 2002 г., существенно изменила качественные и количественные характеристики эпидемического процесса этой инфекции. В 2007 г. показатель заболеваемости корью в стране приблизился к критерию элиминации и до 2010 не превышал 1,0 случая на 1 млн населения. Циркуляция эндемичного штамма вируса кори не определялась, что свидетельствовало о вступлении России в стадию элиминации. Однако с 2011 г. в России наблюдалось повышение заболеваемости корью. В 2012 г. показатель заболеваемости корью на 100 тыс. населения составил 1,49; в 2013 г. – 1,63; в 2018 – 1,73; в 2019 г. – 3,06 на 100 тыс. населения.

В течение последних нескольких лет эпидемиологическая ситуация по кори осложнилась во многих странах мира. С волной беженцев из стран Ближнего Востока и Северной Африки вирус проник в Европу. В 2019 г. самое большое количество случаев кори выявлено на Мадагаскаре – 151 032, Украине – 78 708, Филиппинах – 49 419, Индии – 36 251, Нигерии – 27 954, Бразилии – 18 927, Казахстане – 10 696, ДРК – 9245, Йемене – 9156, Таиланде – 7738. В странах Европейского региона за 10 мес. 2019 г. было зарегистрировано суммарно 101 280 случаев кори (в среднем 109 на 1 млн населения) [2].

Анализ зарегистрированных случаев кори в России в 2017–2019 гг. выявил тенденцию импортирования кори из сопредельных государств. В России в 2019 г. было зарегистрировано более

230 случаев заноса кори из 41 страны [3]. При высоком уровне популяционного иммунитета заносы кори не могли бы привести к росту заболеваемости. Недостаточный охват прививками, который является следствием беспрецедентного роста активности идейных противников вакцинации не только в нашей стране, но и во всем мире, по мнению экспертов ВОЗ, является главной причиной увеличения заболеваемости корью [4,5].

В связи с этим очень важно повышать квалификацию медицинских работников для формирования положительного отношения населения к вакцинопрофилактике в масштабах страны, особенно в группах населения, живущих в труднодоступных или удаленных регионах, что выразилось в конкретных указаниях, предусмотренных Постановлением Главного государственного врача РФ от 17 апреля 2013 г.

Необходимость высокого уровня популяционного иммунитета к кори, который обеспечивается только за счет иммунопрофилактики, требует наличия высококачественной коревой вакцины. В связи с этим возникает необходимость систематического мониторинга качества живой коревой вакцины для гарантированной защиты населения от заносов коревой инфекции. Нами ранее уже проводился анализ лабораторных параметров качества живой коревой вакцины, производящейся в Московском подразделении АО «НПО «Микроген» и в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» [6–8].

Тем не менее мониторинг качества профилактических препаратов, используемых в настоящее время в стране для вакцинации населения против кори, по-прежнему является актуальной задачей. Информация о качестве вакцин чрезвычайно важна также потому, что она обеспечивает медицинских работников знаниями, благодаря которым они могут уверенно рекомендовать вакцинацию населению. В частности, ЕРБ ВОЗ считает, что для достижения элиминации кори в странах Европейского региона следует повышать уровень доверия к вакцинации, в первую очередь, среди работников здравоохранения [9].

Цель настоящего исследования – анализ лабораторных параметров качества коммерческих серий вакцин для профилактики кори производства АО «НПО «Микроген», выпущенных с 2015 г. по 2020 г., в сравнении с сериями, выпущенными в 2002–2009 гг.

Материалы и методы

Объектом исследования была вакцина коревая культуральная живая (ЖКВ) и вакцина паротитно-коревая культуральная живая (ПКВ) производства АО «НПО «Микроген». Для производства ЖКВ и ПКВ используются производственные штаммы, приготовленные из аттенуированных вакцинных штаммов вируса кори Ленинград-16 и вируса паротита Ленинград-3.

Анализ качества вакцин проводили по данным сводных протоколов производства и контроля 442 серий ЖКВ и 855 серий ПКВ, выпущенных в 2015–2020 гг., и 1043 серий ЖКВ и 902 серий ПКВ, выпущенных в 2002–2009 гг. Были проанализированы такие показатели качества этих вакцин как: специфическая активность вируса кори и паротита; потеря в массе при высушивании; pH восстановленного препарата; содержание остаточного кислорода в ампулах с препаратом, запаянных в среде инертного газа; точность дозированного розлива; остаточное содержание бычьего сывороточного альбумина; остаточное содержание гентамицина сульфата. Для оценки качества препаратов по названным параметрам использовали методы, содержащиеся в актуальных версиях нормативных документов на вакцины соответствующего года исследования.

Полученные в ходе исследования средние значения обрабатывали с помощью методов медико-биологической статистики [10].

При анализе показателя качества ЖКВ «Точность розлива» были применены контрольные карты Шухарта индивидуальных значений (X-карта) и контрольные карты скользящих размахов (R_m -карта), построенные по паспортным данным предприятия за 2020 г. согласно ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 [11]. Была проверена и подтверждена нормальность распределения результатов оценки точности розлива путем статистического анализа коэффициента вариации массы сухого остатка 116 серий ЖКВ. Определение соответствия значений выборки нормальному распределению проводилось с применением коэффициента аппроксимации линейной зависимости при сортировке значений выборки. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием надстройки «Пакет анализа» Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Для профилактики кори в нашей стране более 50 лет используется ЖКВ производства АО «НПО «Микроген», с 1999 г. – коревая вакцина производства ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и с 2002 г. – комбинированная паротитно-коревая вакцина производства АО «НПО «Микроген». В мае 2020 г. в нашей стране на этом же предприятии начат коммерческий выпуск отечественной трехвалентной вакцины Вактивир для профилактики кори, паротита и краснухи.

Известно, что качество вакцин определяется надлежащими условиями производства. В мировой

практике одним из важнейших документов, определяющих требования к производству лекарственных средств, являются «Правила производства лекарственных средств» – Надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products – GMP). В России внедрен ГОСТ Р 52249-2009, идентичный Правилам производства лекарственных средств Европейского Союза (EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products), который обеспечивает производство отечественных вакцин на надлежащем уровне [12].

Требования к качеству отечественных препаратов для профилактики кори, содержащиеся в нормативной документации (НД) для их производства, соответствуют рекомендациям ВОЗ и Европейской Фармакопеи (ЕФ) 9 [13]. Уместно отметить, что отечественная живая коревая вакцина в конце 80-х годов прошлого столетия была направлена в ВОЗ для оценки качества ее по ряду лабораторных показателей. Качество отечественной коревой вакцины было подтверждено Национальной бактериологической лабораторией Швеции и Отделом контроля качества вакцин компании MSD (США).

Особо важное значение имеет генетическая стабильность вакцинных штаммов. Внедрение в практику здравоохранения вакцин для профилактики кори и эпидемического паротита, изготавливаемых из штамма вируса кори Ленинград-16 и вируса паротита Ленинград-3, относится к 1970 г. и к 1980 г., соответственно. Состояние столь длительно хранящихся вирусных штаммов, используемых для производства профилактических препаратов массового применения, безусловно требует пристального внимания. В связи с этим в Государственной фармакопее РФ в отношении ЖКВ и ПКВ введено требование контролировать генетическую стабильность производственных штаммов не реже 1 раза в 5 лет.

Изучение генетической стабильности вакцинного штамма вируса кори Ленинград-16 и вируса паротита Ленинград-3 подтвердило гомогенность и генетическую стабильность этих штаммов, а также производственных материалов, приготовленных из них в процессе изготовления вакцин, и готовых препаратов [14,15].

Нами был проведен анализ пассажной характеристики производственных материалов вируса кори и паротита за время выпуска вакцин: 2000–2009 гг. и 2015–2020 гг. Установлено, что стандартная пассажная характеристика производственных материалов – производственных штаммов и посевных вирусов кори и паротита – сохраняется в течение всего времени их выпуска и соответствует уровню 28 пассажей для коревой вакцины и 22 пассажей для паротитной вакцины. Контролируемая технология производства коревой и паротитно-коревой вакцин с помощью системы посевных вирусов исключает гиператтенуацию штаммов в производственных материалах

и обеспечивает сохранение высокой антигенной активности ЖКВ и ЖПВ, что в течение многих лет вплоть до 2011 г. подтверждалось результатами ежегодного контроля, проводившегося по этому показателю предприятием в соответствии с нормативной документацией.

Систематический анализ качества отечественных препаратов для профилактики кори является предметом постоянного внимания соответствующих служб здравоохранения. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения утвердила неукоснительно соблюдаемый порядок ввода в гражданский оборот иммунобиологических лекарственных препаратов для медицинского применения на территории РФ (Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»).

Известно, что существующие на мировом рынке коревые вакцины эффективны и взаимозаменяемы. Отечественные и зарубежные препараты сходны по показателям безопасности, но различаются по штаммам и производственным субстратам для накопления вируса [16,17]. Так, для производства отечественных живой коревой и паротитно-коревой вакцин используется уникальный субстрат для

накопления вируса – первично-трипсинизированная культура фибробластов эмбрионов перепелов (ФЭП). Эта клеточная система в значительной степени определяет безопасность вакцины, так как при применении отечественных вакцин нет риска возникновения анафилактических и анафилактоидных реакций гиперчувствительности немедленного типа на куриный белок, который имеет место при использовании зарубежных вакцин, субстратом для изготовления которых являются фибробласты куриных эмбрионов.

Есть еще один факт, свидетельствующий о большей безопасности культуры фибробластов перепелиных эмбрионов по сравнению с культурой фибробластов куриных эмбрионов, используемой в качестве производственного субстрата для накопления вируса кори и паротита в других странах. В докладе Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов было отмечено, что в живых вирусных вакцинах, приготовленных на клетках куриных эмбрионов, обнаружена ревертранскриптазная активность, обусловленная присутствием эндогенных птичьих ретровирусных последовательностей в этих клетках [18]. Таким образом, есть основания считать, что отечественная

Таблица 1. Показатели качества ЖКВ в 2015–2020 гг. (По данным сводных протоколов)

Table 1. LMV quality indicators in 2015–2020 (According to the summary protocols)

Годы (Кол-во исследованных серий) Years (Number of research series)	Потеря в массе при высушивании, % Weight loss during drying, % (X ± m) НД: не более 2% ND: no more than 2%	Точность розлива коэффициент вариации массы, % (X ± m) Filling accuracy mass variation coefficient, % (X ± m) НД: не более 10% ND: no more than 10%	рН раствора, (X ± m) pH of the solution, (X ± m) НД: 7,2–7,8 ND: 7,2–7,8	БСА, нг/0,5 мл (X ± m) BSA, ng/0.5 ml (X ± m) НД: не более 50 нг/0,5 мл ND: no more than 50 ng /0,5 ml	Остаточный кислород, % (X ± m) Residual oxygen, % (X ± m) НД: не более 1% ND: no more than 1%	Активность Ig ТЦД ₅₀ /дозе (X ± m) activity Ig TCD50 /dose (X ± m) НД: не менее 3,0 Ig ТЦД ₅₀ / дозе ND: at least 3.0 Ig TCD50 activity / dose
2015 (45)	0,8 ± 0,03	0,82 ± 0,05	7,68 ± 0,01	2,63 ± 0,26 (2)*	Нет данных No data available	4,10 ± 0,04
2016 (33)	0,65 ± 0,03	Нет данных No data available	7,63 ± 0,01	Отсутствует Absent	Нет данных No data available	4,57 ± 0,04
2017 (90)	0,61 ± 0,01	Нет данных No data available	7,64 ± 0,01	1,49 ± 0,03 (10)*	Нет данных No data available	4,62 ± 0,02
2018 (73)	0,67 ± 0,02	1,24 ± 0,09	7,56 ± 0,01	1,2 ± 0 (17)*	0,31 ± 0,01	4,63 ± 0,02
2019 (85)	0,54 ± 0,02	0,98 ± 0,04	7,46 ± 0,01	Отсутствует Absent	0,26 ± 0,01	4,39 ± 0,02
2020 (116)	0,55 ± 0,02	0,97 ± 0,04	7,5 ± 0,01	2,42 ± 0,14 (20)*	0,29 ± 0,01	4,43 ± 0,01

Примечание: X – средняя арифметическая; m – ошибка средней; в скобках указано количество исследованных серий. В графе «БСА» * в скобках указано кол-во серий, в которых выявлен БСА. «Отсутствует» – содержание БСА ниже предела обнаружения (менее 1,2 нг/дозе).

Note: X is the arithmetic mean; m – is the error of the mean; the number of series studied is indicated in parentheses. In the column «BSA»: * in parentheses, the number of series in which BSA is detected is indicated. «Absent» – the BSA content is below the detection limit (less than 1.2 ng/dose).

Таблица 2. Показатели качества ПКВ в 2015 – 2020 гг. (По данным сводных протоколов)
Table 2. PCV quality indicators in 2015-2020 (According to the summary protocols)

Годы Years	Потеря в массе при высушивании, % Weight loss during drying, % (X ± m) НД: не более 2% ND: no more than 2%	Точность розлива коэффициент вариации массы, % (X ± m) Filling accuracy mass variation coefficient, % (X ± m) НД: не более 10% ND: no more than 10%	pH, (X ± m) pH, (X ± m) НД: 7,2-7,8 ND: 7,2-7,8	БСА, нг/0,5 мл (X ± m) BSA, ng/0.5 ml (X ±) НД: не более 50 нг/0,5 мл ND: no more than 50 ng /0,5 ml	Содержание остаточного кислорода, % (X ± m) Residual oxygen content, % (X ± m) НД: не более 1% ND: no more than 1%	Активность паротитного компонента Ig TCD ₅₀ /дозе (X ± m) Activity of the mumps component Ig TCD ₅₀ /dose (X ± m) НД: не менее 4,3 Ig TCD ₅₀ /дозе ND: not less than 4.3 Ig TCD ₅₀ /dose	Активность коревого компонента Ig TCD ₅₀ /дозе (X ± m) Activity of the measles component Ig TCD ₅₀ /dose (X ± m) НД: не менее 3,0 Ig TCD ₅₀ /дозе ND: not less than 3,0 Ig TCD ₅₀ /dose	Средняя величина разности между титрами вирусов кори и паротита IgTCD ₅₀ /дозе (X ± m) The average difference between the titers of measles and mumps viruses IgTCD ₅₀ /dose НД: не менее 0,9 Ig TCD ₅₀ /дозе ND: not less than 0,9 Ig TCD ₅₀ /dose
2015 (138)	0,92 ± 0,01	0,55 ± 0,02	7,50 ± 0	1,69 ± 0,03 (42)*	Нет данных No data available	5,17 ± 0,01	3,87 ± 0,02	1,29 ± 0,02
2016 (140)	0,74 ± 0,01	0,57 ± 0,02	7,46 ± 0,01	2,91 ± 0,07 (135)*	Нет данных No data available	5,35 ± 0,01	4,23 ± 0	1,12 ± 0,02
2017 (150)	0,62 ± 0,01	0,63 ± 0,02	7,52 ± 0	3,96 ± 0,20 (150)*	Нет данных No data available	5,35 ± 0,01	4,25 ± 0,01	1,10 ± 0,01
2018 (147)	0,73 ± 0,01	0,68 ± 0,03 (133)	7,47 ± 0,01	5,91 ± 0,12 (147)*	0,24 ± 0 (132)	5,43 ± 0,01	4,34 ± 0,01	1,09 ± 0,01
2019 (142)	0,61 ± 0,02	0,54 ± 0,01	7,53 ± 0	5,82 ± 0,13 (142)*	0,24 ± 0	5,36 ± 0,01	4,18 ± 0,01	1,19 ± 0,01
2020 (138)	0,63 ± 0,01	0,60 ± 0,05	7,53 ± 0,01	4,36 ± 0,13 (138)*	0,23 ± 0	5,39 ± 0,01	4,17 ± 0,01	1,22 ± 0,01

Примечание: X – средняя арифметическая, m – ошибка средних; в скобках указано количество исследованных серий. В графе «БСА»
 *в скобках указано кол-во серий, в которых выявлен БСА.
 Note: X is the arithmetic mean, m is the error of the mean; the number of studied series is indicated in parentheses. In the column «BSA»
 *in parentheses, the number of series in which BSA is detected is indicated.

ЖКВ и ПКВ имеют гарантированный запас безопасности благодаря использованию для накопления вируса культуры фибробластов эмбрионов перепелов.

За исследуемые периоды времени качество ЖКВ и ПКВ было проанализировано по ряду показателей, названных выше. Результаты анализа представлены в таблицах 1 и 2.

Розлив вакцин на предприятии автоматизирован и производится на высокоточном валидованном оборудовании. Точность дозирования вакцин на предприятии практически аналогична точности дозирования референс-препаратов, контролируется весовым методом и оценивается по коэффициенту вариации массы сухого остатка в ампуле. В НД

регламентированный коэффициент вариации массы сухого остатка составляет 10%. Среднегодовые показатели коэффициента вариации массы сухого остатка в 2015–2020 гг. для ЖКВ варьировали от 0,82 до 1,24%, ПКВ – от 0,54 до 0,68%. Соблюдение нормативных требований к точности дозирования способствует стандартному содержанию вируса в каждой ампуле в пределах серии.

При анализе показателя качества ЖКВ «Точность розлива» были применены контрольные карты Шухарта, при помощи которых оценивали стабильность технологического процесса в части дозированного розлива препарата.

На рисунках 1 и 2 представлена контрольная карта индивидуальных значений коэффициента

Рисунок 1. X-карта для показателя «Точность розлива» коревой вакцины

Figure 1. X-map for the indicator «filling Accuracy» of measles vaccine

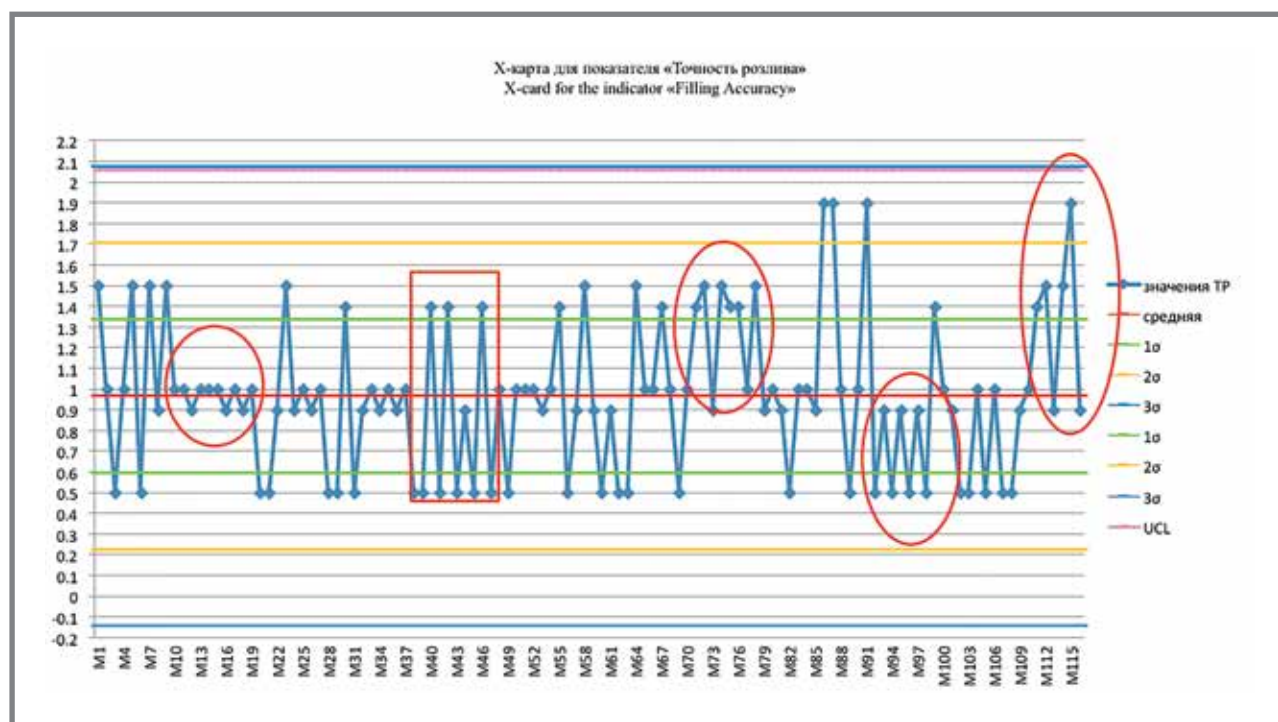
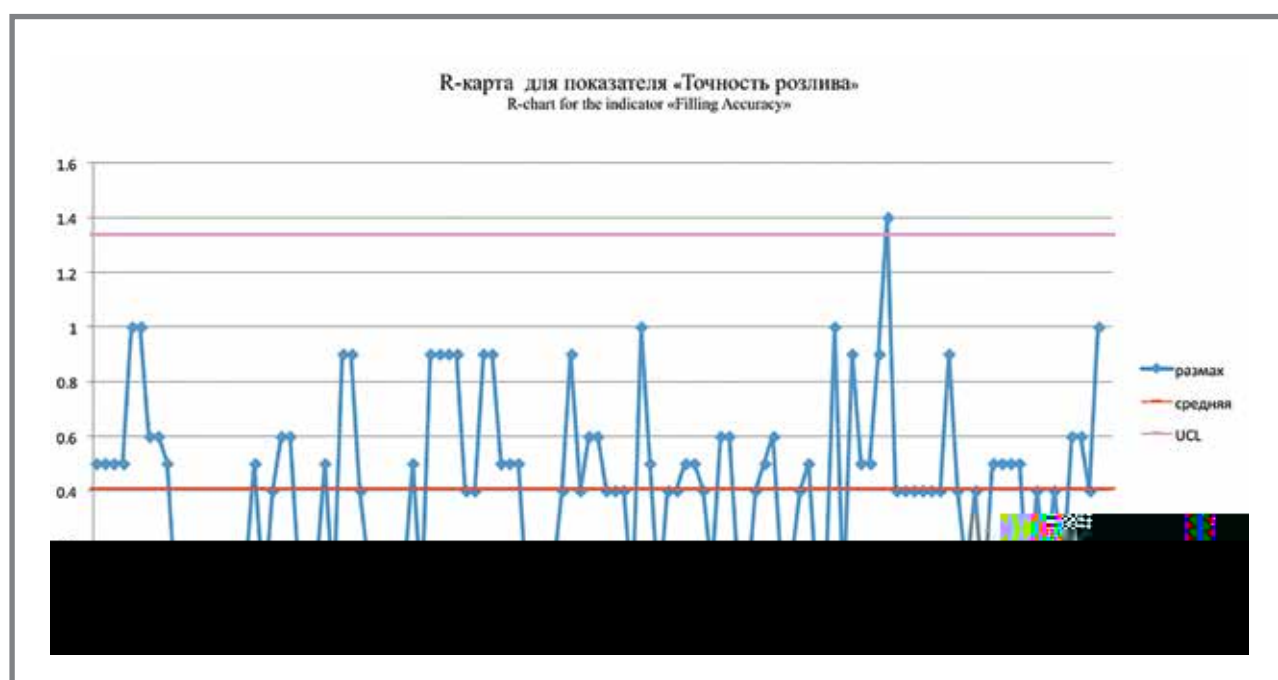


Рисунок 2. R-карта для показателя «Точность розлива» коревой вакцины

Figure 2. R-map for the measles vaccine «filling Accuracy» indicator



вариации массы сухого остатка серий ЖКВ, выпущенных в 2020 г. (X – карта), и контрольная карта скользящих размахов (R_m -карта). Анализ контрольных карт указывает на наличие ряда признаков неслучайных причин, определенных ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Об этом свидетельствует положение точек, соответствующих коэффициенту вариации массы сухого остатка для серий № M10-M19 (критерий 2), № M38-M49 (критерий 8), № M71-76, № M92-M98, № M111-M116 (критерий 6),

№ M86-M87 (критерий 5) (на рисунках обведены линиями). Важно подчеркнуть, что все цифровые показатели качества были стабильными в пределах требований НД в течение всех лет наблюдения и никогда не характеризовались нижней границей значения нормативного показателя. Как указывалось выше, значение коэффициента вариации массы сухого остатка в сериях ЖКВ в 2015–2020 гг. находилось в пределах от 0,82 до 1,24%. Однако, несмотря на соответствие всех серий

ЖКВ нормативным требованиям по показателю «Точность розлива», высокую дискретность измерений и соответствие величины $\pm 3\sigma$ диапазону нормативных значений, определенных фармакопейной статьей, статистический анализ результатов испытания вакцины за 2020 г. с помощью карт Шухарта выявил некоторую тенденцию к дестабилизации технологического процесса. И хотя эта тенденция не была критичной (среднегодовое значение коэффициента вариации массы сухого остатка в 2020 г. не превышало 0,97%, а нормативное требование – не более 10%) и не угрожала качеству вакцины, можно предполагать, что статистический анализ результатов испытания вакцины с помощью контрольных карт на производстве в режиме реального времени будет способствовать стабильности технологического процесса производства препарата.

Нормативное значение показателя качества «Потеря в массе при высушивании» в соответствии с НД – не более 2% [19,20]. Соблюдение нормативных требований по этому показателю способствует сохранению у вируса необходимой активности в ампулах в течение срока годности. Среднегодовое значение показателя «Потеря в массе при высушивании» при анализе качества ЖКВ в 2015–2020 гг. колебалось от 0,54 до 0,8%. Среднегодовое значение показателя «Потеря в массе при высушивании» при анализе качества ПКВ за тот же период находилась в интервале от 0,61 до 0,92%.

В таблицах 3 и 4 представлена сравнительная характеристика ЖКВ и ПКВ по результатам мониторинга качества их в 2000–2009 и в 2015–2020 гг. [7]. Из таблиц видно, что среднесуточное

значение по вышеуказанным показателям качества изучаемых вакцин значительно ниже регламентированного уровня и является стабильным в течение 16 лет мониторинга их качества.

ЖКВ и ПКВ герметизируют в среде инертного газа высокого качества. Допустимое количество остаточного кислорода в защитном газе в соответствии с требованиями НД – не более 1%. Низкое содержание кислорода в защитном газе обеспечивает стабильные условия для сохранения активности вируса в вакцине. Среднее многолетнее содержание остаточного кислорода в защитном газе в ампулах ЖКВ в 2018–2020 гг. колебалось от 0,26 до 0,31% и в среднем составляло 0,28%, в ампулах с ПКВ – 0,24% (табл. 1 и 2).

Стабильность действующего вещества и его способность к длительному хранению прямо зависят от значения pH. Нормативное значение водородного показателя (pH) для обеих вакцин составляет 7,2–7,8. Этот диапазон pH является оптимальным для сохранения физической стабильности препаратов. Среднесуточное значение pH при анализе 442 серий ЖКВ, выпущенных в течение 2015–2020 гг., колебалось в пределах 7,46–7,68; при анализе 855 серий ПКВ, выпущенных за тот же период времени, – 7,46–7,53.

Необходимо отметить, что стабильные значения таких показателей качества ЖКВ и ПКВ в течение указанных сроков наблюдения, как потеря в массе при высушивании, точность розлива, pH, содержание остаточного кислорода в среде герметизации обеспечивают стабильные условия для сохранения вируса в вакцине.

Анализ специфической активности ЖКВ, выпущенной в 2015–2020 гг., показал, что содержание

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей качества ЖКВ по результатам мониторинга в течение 2000–2009 гг. и 2015–2020 гг.

Table 3. Comparative characteristics of LMV quality indicators based on monitoring results during 2000–2009 and 2015–2020

Годы Years	Диапазон значений/(кол-во исследованных серий)			
	Потеря в массе при высушивании, % Weight loss during drying, % НД: не более 2 % ND: no more than 2 %	Точность розлива коэффициент вариации массы, % Filling accuracy mass variation coefficient, % НД: не более 10 % ND: no more than 10 %	Содержание антибиотика, мкг/дозе Antibiotic content, mcg/ dose НД: не более 20 мкг/ дозе (2000 –2009) ND: no more than 20 mcg/dose(2000– 2009) НД: не более 0,5 мкг/ дозе (2015–2020) ND: no more than 0,5 mcg/dose(2015–2020)	Активность Ig ТЦД ₅₀ /дозе activity Ig TCD ₅₀ /dose НД: не менее 3,0 Ig ТЦД ₅₀ /дозе ND: not less than 3,0 Ig ТЦД ₅₀ /dose
2000 –2009	0,78–1,14/(1043)	0,93–1,48/(976)	3,5 –5,86/(976)	3,72–4,82/(1043)
2015 –2020	0,54–0,80/(442)	0,82–1,24/(283)	менее предела обнаружения (менее 0,5)/ (397) less than the detection limit (less than 0.5)/(397)	4,1–4,63/(442)

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей качества ПКВ по результатам мониторинга в течение 2002–2009 гг. и 2015–2020 гг.

Table 4. Comparative characteristics MMV quality indicators based on monitoring results during 2002–2009 and 2015–2020

Годы Years	Диапазон значений/(кол-во исследованных серий) Range of values/(number of series studied)					
	Потеря в массе при высушивании, % Weight loss during drying, %	Точность розлива коэффициент вариации массы, % Filling accuracy mass variation coefficient, %	Содержание антибиотика, мкг/дозе Antibiotic content, mcg/dose	Активность коревого компонента Ig ТЦД ₅₀ /дозе Activity of the measles component Ig TCD ₅₀ /dose	Активность паротитного компонента Ig ТЦД ₅₀ /дозе Activity of the mumps component Ig TCD ₅₀ /dose	Δ между паротитным и коревым компонентом Δ between the mumps and the measles component
	НД: не более 2 % ND: no more than 2 %	НД: не более 10 % ND: no more than 10 %	НД (2002–2009): не более 25 мкг/дозе ND (2002–2009): no more than 25 mcg/dose НД (2015–2020): показатель отсутствует ND (2015–2020): the indicator is missing	НД: не менее 3,0 Ig ТЦД ₅₀ /дозе ND: not less than 3,0 Ig TCD ₅₀ /dose	НД: не менее 4,3 Ig ТЦД ₅₀ /дозе ND: not less than 4.3 Ig TCD ₅₀ /dose	НД: не менее 0,9 Ig ТЦД ₅₀ /дозе ND: not less than 0,9 Ig TCD ₅₀ /dose
2002–2009	0,68–1,25/ (778)*	0,63–1,17/ (902)	4,17–7,78/ (902)	3,36–3,97/ (902)	4,84–5,17/ (902)	1,06–1,54/ (902)
2015–2020	0,61–0,92/ (855)	0,54–0,68/ (841)	менее предела обнаружения (менее 0,5)/(855)	3,87–4,34/ (855)	5,17–5,43/ (855)	1,09–1,29/ (855)

Примечание: * данные за 2002–2007 гг. и 2009 г.

Note: * data for 2002–2007 and 2009

вируса в прививочной дозе соответствует требованиям НД, т.е. выше 3,0 Ig ТЦД₅₀/0,5 мл (см. табл. 1). Среднегодовое значение активности ЖКВ в Ig ТЦД₅₀/0,5 мл в течение указанного периода времени колебалось от 4,10 ± 0,04 до 4,63 ± 0,2. В течение 2000–2009 гг. среднегодовое значение активности ЖКВ находилась в интервале от 3,72 ± 0,03 до 4,82 ± 0,2 Ig ТЦД₅₀/0,5 мл (табл. 3). Таким образом, активность коммерческих серий коревой вакцины в 2015–2020 гг. характеризуется несколько меньшим разбросом значений титров вируса по сравнению с периодом 2000–2009 гг.

Анализ специфической активности ПКВ представлен в таблицах 2 и 4. В соответствии с НД в прививочной дозе ПКВ паротитный компонент должен преобладать над коревым не менее чем на 0,9 Ig ТЦД₅₀ [19]. Как видно из таблицы 2, активность коревого компонента в сериях ПКВ в течение изучаемого периода времени колебалась от 3,87 ± 0,02 до 4,34 ± 0,01 Ig ТЦД₅₀/0,5 мл; активность паротитного компонента – от 5,17 ± 0,01 до 5,43 ± 0,01 Ig ТЦД₅₀/0,5 мл; средняя величина разности между титрами вируса паротита и кори при анализе 855 коммерческих серий, выпущенных в 2015–2020 гг., колебалась от 1,09 ± 0,01 до 1,29 ± 0,02. Из таблицы 4 видно, что активность коревого и паротитного компонентов

в течение 2000–2009 гг. варьировала в более широких пределах. Однако в течение всего времени мониторинга ПКВ по активности соответствовала требованиям НД и по этому показателю.

Следующие два важных показателя качества ЖКВ и ПКВ – это остаточное содержание антибиотика и бычьего сывороточного альбумина. Эти два вещества по сути являются технологическими примесями, которые используются на начальных этапах технологического процесса при трипсинизации перепелиных эмбрионов и выращивании клеточной культуры. Антибиотик и бычий сывороточный альбумин могут быть причиной сенсibilизирующего действия вакцины.

В 2000–2009 гг. в НД на ЖКВ и ПКВ имел место показатель качества «Содержание гентамицина сульфата». Нормативное значение допустимого остаточного количества гентамицина сульфата в одной прививочной дозе ЖКВ составляло не более 20 мкг в одной прививочной дозе ПКВ – не более 25 мкг (см. табл. 3 и 4). С 2011 г. введено новое требование к допустимому количеству антибиотика в прививочной дозе вышеуказанных вакцин – не более 10 мкг/дозе. С 2016 г. показатель «Содержание гентамицина сульфата» изъят из нормативных документов на готовые вакцины. При этом контроль по этому показателю качества

постоянно проводится на предприятии, и результаты контроля отражаются в сводных протоколах производства и контроля. Как видно из таблиц 3 и 4, в сериях ЖКВ, производившейся в 2000–2009 гг., содержание антибиотика колебалось в пределах 3,50 – 5,86 мкг в дозе; в сериях ПКВ – 4,17–7,78 мкг в дозе, что гораздо ниже допускаемого НД значения. Однако технология производства изучаемых препаратов позволила обходиться минимальным количеством антибиотика в процессе изготовления препаратов и максимально уменьшить остаточное содержание гентамицина сульфата в прививочной дозе. Благодаря этому с 2015 г. в течение 6 лет антибиотик не выявляется в обеих вакцинах. При анализе сводных протоколов производства и контроля 397 серий ЖКВ и 855 серий ПКВ остаточное содержание гентамицина сульфата в прививочной дозе было менее предела обнаружения: менее 0,5 мкг (см. табл. 3 и 4). Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что на протяжении 16 лет обе вакцины содержат следовые количества антибиотика, и этот показатель стабилен.

Нормативное требование по показателю качества «Остаточное содержание бычьего сывороточного альбумина» (БСА) – не более 50 нг в прививочной дозе. Анализ ЖКВ и ПКВ, производившихся в 2015–2020 гг. установил, что БСА был выявлен только в 49 сериях ЖКВ (12,2%) из 400 исследованных. Среднее значение количества БСА колебалось от 1,2 до 2,63 нг/0,5 мл (см. табл. 1). При анализе 855 серий ПКВ в тот же период времени БСА был выявлен в 808 сериях. Среднее значение количества БСА в этих сериях колебалось от 1,69 до 5,91 нг/0,5 мл. Таким образом, содержание гетерологического белка, выявляемого при контроле и ЖКВ, и ПКВ, значительно ниже допускаемого НД [19,20]. При этом в подавляющем большинстве серий ЖКВ БСА вообще не выявлялся.

Материалы, полученные в результате многолетнего мониторинга качества ЖКВ и ПКВ, позволяют

сделать вывод о стабильности практически всех лабораторных показателей качества, мало того, содержание примесных веществ за последние 6 лет снизилось: остаточное содержание антибиотика в ЖКВ и ПКВ не выявляется, гетерологичный белок или не выявляется в большинстве серий ЖКВ или содержится в количествах, во много раз меньших регламентированного отечественными НД и ЕФ уровня.

Выводы

1. Качество изучаемых коревой и паротитно-коревой вакцин соответствует отечественным и международным требованиям.
2. Использование статистического анализа результатов испытаний ЖКВ по показателю «Точность розлива» с помощью контрольных карт показало целесообразность применения метода на предприятии и в испытательных лабораториях в целях надлежащего контроля за качеством выпускаемых в гражданский оборот препаратов.
3. Результаты систематического мониторинга качества отечественных вакцин для профилактики кори являются важным аргументом для противодействия антипрививочному движению, которое является глобальной проблемой и признано ВОЗ одной из важных угроз состоянию здоровья населения мира.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Литература

1. Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017;16(2): 4–9.
2. О ситуации по заболеваемости корью. Доступно на: http://10.rospotrebnadzor.ru/news/epidemiologicheskij_nadzor/o_situatsii_po_zabolevaemosti_korju_24_12_2019/
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». 2020. С. 172–175. Доступно на: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf.
4. Корь и всемирное помешательство // «Коммерсантъ Наука». 2019. №13. С. 11. Доступно на: <https://www.kommersant.ru/doc/3952324>.
5. Информационный бюллетень. Корь. 2019. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles>.
6. Попов В. Ф., Юрасова Т. Н., Гайдарова Л. А. и др. Анализ качества отечественной коревой вакцины на современном этапе вакцинопрофилактики кори. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2007;1(32): 25–27.
7. Гайдарова Л. А., Юрасова Т. Н., Шитикова О. Ю. и др. Пострегистрационная оценка отечественных и зарубежных вакцин для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2013. № 1(45). С. 16–22.
8. Гайдарова Л. А. Пострегистрационная оценка отечественных и зарубежных вакцин против кори, паротита и краснухи: Дис. канд. мед. наук. Москва; 2006.
9. Корь в Европе: рекордное число заболевших и рекордные показатели иммунизации, Копенгаген. 2019. Доступно на: <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized>.
10. Гланс С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999. С. 459.
11. ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта. Доступно по: <http://docs2.kodeks.ru/document/1200124585>.
12. ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200071754>.
13. Серия технических докладов ВОЗ 840, доклад 43, 1994.
14. Неверов А. А., Игнатьев Г. М., Юрасова Т. Н. и др. Изучение генетической стабильности и гомогенности вакцинного штамма Ленинград-3 вируса паротита // Биопрепараты. 2005. №4. С. 21–27.

15. Игнатъев Г. М., Отрашевская Е. В., Суханова Л. Л. и др. Молекулярно-генетическое исследование штамма Ленинград-16, используемого для производства вакцины кори. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2020. № 97 (2). С. 182–189. Доступно на: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-182-189>
16. Коревые вакцины: документ по позиции ВОЗ. Доступно на: https://www.who.int/immunization/WER_35_Measles_Position_paper_Russian_23Sep_09.pdf
17. Костин М. П. Иммунопрофилактика кори с применением комбинированных вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(4):57–62. Доступно на: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-57-62>
18. История создания эффективной живой коревой вакцины (ЖКВ). Общая иммунология и иммунизация. Доступно на: <http://allimmunology.org/kor/kor-novyy-etap-vakcinoprofilaktiki/istoriya-sozdaniya-effektivnoj-zhivoj-korevoj-vakciny-zhkv>
19. НД Р N000544/01-301219 «Вакцина паротитно-коревая культуральная живая».
20. НД ЛС-002140-190320 «Вакцина коревая культуральная живая»

References

1. Brico NI, Feldblum IV. Immunoprophylaxis of infectious diseases in Russia: condition and perspective of improvement. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16(2) (93):4–9 (In Russ.).
2. About the situation on the incidence of measles. Available at: http://10.rosptrebnadzor.ru/news/epidemiologicheskij_nadzor/o_situatsii_po_zabolevaemosti_koruyu_24_12_2019/
3. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019». Available at: https://www.rosptrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf. (In Russ.).
4. Measles and worldwide insanity. *Kommersant the science*. 2019;13:11 (In Russ.). Available at: <https://www.kommersant.ru/doc/3952324>. (In Russ.).
5. Newsletter. Measles. 2019. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles>.
6. Popov VF, Younasova TN, Gaiderova LA, et al. Analysis of the quality of domestic live measles vaccine at the current stage of measles vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2007;1(32):25–27 (In Russ.).
7. Gayderova LA, Younasova TN, Shitikova OY, et al. Post-approval evaluation of domestic and foreign vaccines for prophylaxis of measles, mumps and rubella. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2013;1(45):16–22 (In Russ.).
9. Gayderova LA. Post-registration evaluation of domestic and foreign vaccines against measles, mumps and rubella [dissertation]. Moscow; 2006 (In Russ.).
9. Measles in Europe: record number of both sick and immunized. Copenhagen, 2019. Available at: <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized>.
10. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. Moscow: Praktika; 1999. P. 459 (In Russ.).
11. GOST R ISO 7870-2-2015 Statistical methods. Control charts. Part 2. Shewhart's control charts. Available at: <http://docs2.kodeks.ru/document/1200124585>. Accessed: 01 december 2020 (In Russ.).
12. GOST R 52249-2009 Rules for the production and quality control of medicines. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200071754>.
13. WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations Forty-third report 840.
14. Neverov SN, Ignatyev GM, Unasova TN Study of genetic stability and homogeneity of the Leningrad-3 vaccine strain of mumps virus. *Biopreparaty*. 2005;4:21–27 (In Russ.).
15. Ignatyev GM, Atrasheuskaya AV, Sukhanova LL. et al. Molecular genetic analysis of the strain Leningrad-16 used for the production of measles vaccine // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(2):182–189. Available at: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-182-189> (In Russ.).
16. Measles vaccines: who position paper. Available at: https://www.who.int/immunization/WER_35_Measles_Position_paper_Russian_23Sep_09.pdf.
17. Kostinov MP. The Combination Vaccine against Measles. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(4):57–62. Available at: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-57-62>. (In Russ.).
18. History of creating an effective live measles vaccine (LMV). *General immunology and immunization*. Available at: <http://allimmunology.org/kor/kor-novyy-etap-vakcinoprofilaktiki/istoriya-sozdaniya-effektivnoj-zhivoj-korevoj-vakciny-zhkv> (In Russ.).
19. ND P N000544/01-301219 «Mumps-measles culture live vaccine» (In Russ.).
20. ND ЛС-002140-190320 «Measles vaccine is a live culture» (In Russ.).

Об авторах

- **Анна Станиславовна Бинятова** – эксперт 2-й категории лаборатории вирусных вакцин, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, г. Москва. +7 (495) 625-43-48 доб. 65-41, Binyatova@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3011-2030>.
- **Татьяна Николаевна Юнасова** – главный эксперт лаборатории вирусных вакцин, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, г. Москва. +7 (495) 625-43-48 доб. 65-47, Unasova@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-942X>.
- **Каринэ Арташевская Саркисян** – начальник лаборатории вирусных вакцин, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, г. Москва. +7 (495) 625-43-48 доб. 65-47 Sarkisyan@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0445-7086>.
- **Дмитрий Сергеевич Давыдов** – начальник лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, г. Москва. +7 (495) 625-43-48 доб. 64-13, Davydov@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1768-1362>.
- **Татьяна Николаевна Ильясова** – эксперт 1-й категории лаборатории вирусных вакцин, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, г. Москва. +7 (495) 625-43-48 доб. 65-43. Iliasova@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0905-3630>.
- **Арташес Авакович Мовсесянц** – начальник Научного центра экспертизы средств медицинского применения, г. Москва. +7 (499) 241-37-84 доб. 65-06, Movsesyants@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>.

Поступила: 31.01.2021. Принята к печати: 27.02.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anna S. Binyatova** – expert, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia. +7 (495) 625-43-48 + 65-41, Binyatova@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3011-2030>.
- **Tatyana N. Yunasova** – main expert, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia. +7 (499) 241-12-36 +65-42, Unasova@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-942X>.
- **Karine A. Sarkisyan** – head of the laboratory, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia. +7 (499) 241-12-36 +65-47. Sarkisyan@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0445-7086>.
- **Dmitriy S. Davydov** – head of the laboratory, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia. +7 (499) 241-12-36 +64-13, Davydov@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1768-1362>.
- **Tatyana N. Ilyasova** – expert of the laboratory, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia. +7 (499) 241-12-36 +65-43. Iliasova@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0905-3630>.
- **Artashes A. Movsesyants** – Head Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia. +7 (499) 241-37-84 +65-06, Movsesyants@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>.

Received: 31.01.2021. Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.