

© Старцева О.Л., Курчева С.А., 2019

УДК 579.61:616-078

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ФЛЮОРЕСЦИРУЮЩИХ ТУЛЯРЕМИЙНЫХ СУХИХ

О.Л. Старцева, С.А. Курчева

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора,
ул. Советская, 13–15, г. Ставрополь, 355035, Россия

Описаны результаты изучения стабильности основных показателей качества медицинского изделия для диагностики *in vitro* – иммуноглобулинов диагностических флуоресцирующих туляремиальных сухих «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ», разработанного на базе ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, для обоснования срока годности и рекомендуемых условий хранения при использовании в масштабе реального времени и в ускоренных методах исследования. При этом одним из основных критериев изучения стабильности является ее исследование во время хранения образцов не только в первичной упаковке промышленного выпуска, но и после первого вскрытия упаковки, в период использования восстановленного препарата. На основании данных, полученных как в долгосрочных, так и в ускоренных испытаниях, рекомендован срок годности в течение трех лет. Экспериментально доказано, что в течение этого периода времени качественные показатели препарата остаются на уровне, соответствующем требованиям технической и эксплуатационной документации. В процессе применения восстановленного препарат характеризуется стабильностью своих биологических и физико-химических свойств в течение 5 суток при температуре хранения от 2 до 8 °С.

Ключевые слова: стабильность, срок годности, условия хранения, медицинские изделия для диагностики *in vitro*, метод флуоресцирующих антител, реакция иммунофлуоресценции, туляремия.

O.L. Startseva, S.A. Kurcheva □ **SHELF LIFE PREDICTION OF DIAGNOSTIC FLUORESCENT TULAREMIA DRY IMMUNOGLOBULINS** □ Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, 13–15 Sovetskaya Str., Stavropol, 355035, Russia.

We described the results of studying the stability of the main indicators of medical product quality for *in vitro* diagnostics - diagnostic fluorescent tularemia dry immunoglobulins RIF-Tul-StavNIPCHI, developed on the basis of Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor to justify the shelf life and recommended storage conditions when used on a real scale time and accelerated research methods. At the same time, one of the main criteria for the study of stability is its study during sample storage not only in the primary packaging of an industrial output, but also after the first opening of the package, during the use period of the reconstituted preparation. On the basis of data obtained in both long-term and accelerated trials, a shelf life of three years is recommended. It was experimentally proved that during this period of time, the quality indicators of the drug remain at a level one that complies with the requirements of technical and operational documentation. In the course of application the recovered product demonstrates stability of its biological and physical-and-chemical properties within 5 days at a storage temperature of 2 to 8 °C.

Key words: stability, shelf life, storage conditions, medical products for *in vitro* diagnostic, fluorescent antibody method, immunofluorescence test, tularemia.

Туляремия – зоонозная природно-очаговая инфекция, имеет широкое распространение на территории России, но по уровню регистрируемой заболеваемости занимает относительно скромное место в структуре инфекционной патологии человека. Вместе с тем актуальность проблемы определяется различными факторами и особенностями эпидемического проявления инфекции, возбудитель которой является одним из наиболее патогенных микроорганизмов [8, 10]. *Francisella tularensis* считается биологическим агентом «наивысшего приоритета» (категория «А» в соответствии с классификацией Centers for Disease Control and Prevention, CDC, США)¹, поэтому применение диагностических препаратов для быстрой его индикации необходимо не только для своевременного начала терапии, но и для наблюдения за эндемичными очагами [12]. Это свидетельствует о высокой потребности медицинских учреждений практического здравоохранения в доступных коммерческих препаратах для экспресс-диагностики [1, 3, 11].

К основным требованиям, предъявляемым к современным препаратам для экспресс-анализа, относится возможность выявления низких концентраций патогена в максимально короткие сроки и высокая специфичность.

В соответствии с методическим документом² одним из методов индикации возбудителя туляремии является метод флуоресцирующих антител (МФА). Этот метод является быстрым и весьма специфичным [9]. Для выполнения таких исследований специалистами ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора разработан экспериментальный препарат для диагностики *in vitro* «иммуноглобулины диагностические флуоресцирующие туляремиальные сухие» («РИФ-Тул-СтавНИПЧИ»). Препарат предназначен для исследования потенциально инфицированного материала. Область применения: клиническая лабораторная диагностика, диагностика инфекционных заболеваний, эпидемиологический надзор [2].

¹ О дополнительных мероприятиях, направленных на профилактику туляремии в Российской Федерации: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 14 февраля 2017 г. № 22.

² Bioterrorism Agents/Diseases. Available at: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp> (accessed: 12.08.2018).

³ МУ 3.1.2007–05 «Эпидемиологический надзор за туляремией», утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 09.09.2005.

Расширение номенклатуры и разработка новых коммерческих медицинских иммуно-биологических препаратов (МИБП) повышает требования к уровню их производства, прежде всего, с учетом современных правил валидации и стандартизации. Способность МИБП сохранять свои свойства в пределах, установленных нормативной документацией, в течение срока годности при соблюдении условий хранения и транспортировки обеспечивает надлежащее качество, диагностическую эффективность и безопасность МИБП на всех этапах жизненного цикла [5, 6].

Срок годности и условия хранения устанавливаются в ходе изучения стабильности препаратов для диагностики *in vitro* в масштабе реального времени и ускоренными методами исследования в соответствии с нормативными документами (ГОСТ Р ИСО 23640–2015⁴; ОФС.1.1.0009.15 [4]). При этом одним из основных критериев изучения стабильности является ее исследование во время хранения образцов не только в первичной упаковке промышленного выпуска, но и после первого вскрытия упаковки, в период использования восстановленного препарата.

Цель исследования – изучение стабильности основных показателей качества «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» для обоснования срока годности и рекомендуемых условий хранения при использовании.

Материалы и методы. Исследуемые препараты – экспериментальные серии медицинского изделия для диагностики *in vitro* «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ». Для каждого теста было использовано по три серии препарата.

При определении долговременной стабильности основных показателей качества «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» испытуемые образцы препарата хранили в холодильнике при температуре $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ в течение 48 месяцев.

«Ускоренное старение» препарата позволяет рассчитать сроки хранения при различных температурах и сделать прогноз срока годности готового изделия. Для этого образцы выдерживали при температурах, значительно превышающих температуру их хранения в процессе использования. Исследования методом «ускоренного старения» проводили при температуре $(27 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 174 суток, $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ – в течение 71 суток и $(47 \pm 1)^\circ\text{C}$ – в течение 30 суток. Для экспериментального хранения исследуемых образцов препарата в течение всего периода испытаний использовали термостат ТС-1/80 ОАО «Смоленское СКТБСПУ».

Для контроля использовали по три образца из каждой серии. За один образец принимали содержимое одной ампулы.

Критериями стабильности препарата служили его физико-химические (внешний вид, растворимость, pH, содержание белка, молярное соотношение ФИТЦ/белок) и биологические показатели (специфичность, специфическая активность).

Внешний вид и растворимость препарата определяли визуально при естественном освещении по ФС 42-3874–99 [7]. Показатели pH

оценивали потенциометрическим методом. Контроль потери в массе при высушивании проводили весовым методом. Для контроля использовали содержимое ампул в количестве 0,15–0,20 г. Определение содержания белка и молярное соотношение ФИТЦ/белок проводили спектрофотометрическим методом на двух длинах волн (280 и 495 нм).

Биологические показатели «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» определяли в реакции иммунофлуоресценции (РИФ) при исследовании мазков штаммов возбудителя туляремии *F. tularensis* 15 НИИЭГ, *F. tularensis* С-15 и штаммов гетерологичных микроорганизмов: *B. abortus* 19 ВА; *Y. enterocolitica* 383; *S. typhimurium* 9640; *E. coli* 113-3 с помощью флуоресцентного микроскопа серии MT6000 «Meiji Techno».

Степень яркости свечения бактерий оценивали по общепринятой 4-крестовой системе. Препарат в рабочем разведении должен обеспечивать специфическое свечение *F. tularensis* интенсивностью не менее чем на три креста. Свечение на 2-1 креста является неспецифическим и не учитывается.

Результаты исследования. Контрольные исследования при «ускоренном старении» проводили с интервалом 30 дней для температуры $(27 \pm 1)^\circ\text{C}$, 15 дней – для температуры $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ и каждые десять дней – для температуры $(47 \pm 1)^\circ\text{C}$ (для контроля использовано по три ампулы из каждой серии). Препарат стабильно сохранял все физико-химические показатели независимо от температуры и временного интервала во всех испытуемых сериях, полностью растворялся в течение 1 минуты при встряхивании. После растворения препарат представлял собой опалесцирующую жидкость желто-оранжевого цвета, без осадка. Количественные показатели pH, содержания белка и молярного соотношения ФИТЦ/белок соответствовали пределам значений, отраженных в нормативной документации (НД) медицинского изделия для диагностики *in vitro* «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ».

Результаты испытаний биологических показателей «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» показали, что выявление штаммов возбудителя туляремии составило 100 % независимо от условий и продолжительности хранения образцов, также была подтверждена высокая специфичность при отсутствии перекрестных реакций с штаммами гетерологичных микроорганизмов. Результаты исследования представлены в табл. 1–3.

В соответствии с ОФС.1.1.0009.15 [4] данные, полученные с использованием метода «ускоренного старения», должны быть подкреплены изучением стабильности в условиях долгосрочных испытаний в течение всего заявленного срока годности. Для этого контрольные исследования проводили через шесть месяцев в течение первого года хранения и ежегодно – на протяжении последующего периода испытаний (табл. 4).

⁴ Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Оценка стабильности реагентов для диагностики *in vitro*: ГОСТ Р ИСО 23640–2015. М.: Госстандарт. 2015. 7 с.

Таблица 1. Критерии стабильности аттестуемых показателей трех экспериментальных серий «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» при хранении в температурном режиме (27 ± 1) °C
Table 1. Stability criteria of certified indicators of the three experimental series «RIF-Tul-StavNIPCHI» when stored in a temperature mode (27 ± 1) °C

Критерии стабильности*	Периодичность контроля							
	при выпуске	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	7 мес.
Внешний вид	+	+	+	+	+	+	+	+
Растворимость	+	+	+	+	+	+	+	+
pH от 8,0 до 9,0	8,2 ± 0,1	8,1 ± 0,1	8,2 ± 0,1	8,2 ± 0,1	8,1 ± 0,1	8,2 ± 0,1	8,1 ± 0,1	8,2 ± 0,1
Содержание белка, % (1,2 ± 0,5)	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,3
Молярное соотношение ФИТЦ/белок (6,0 ± 2,5)	5,9 ± 0,3	5,9 ± 0,3	6,0 ± 0,1	5,9 ± 0,3	5,9 ± 0,3	5,9 ± 0,3	6,0 ± 0,1	5,9 ± 0,3
Специфическая активность не менее 3+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
Специфичность	+	+	+	+	+	+	+	+

* – средние показатели контроля трех серий.
«+» – критерий соответствует НД.
* – average control indicators of three series.
«+» – criterion complies with Regulatory Documentation

Таблица 2. Критерии стабильности аттестуемых показателей трех экспериментальных серий «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» при хранении в температурном режиме (37 ± 1) °C
Table 2. Stability criteria of certified indicators of the three experimental series «RIF-Tul-StavNIPCHI» when stored in temperature conditions (37 ± 1) °C

Критерии стабильности*	Периодичность контроля							
	при выпуске	2 нед.	4 нед.	4 нед.	8 нед.	10 нед.	12 нед.	14 нед.
Внешний вид	+	+	+	+	+	+	+	+
Растворимость	+	+	+	+	+	+	+	+
pH от 8,0 до 9,0	8,4 ± 0,1	8,4 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,4 ± 0,1	8,4 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,4 ± 0,1	8,4 ± 0,1
Содержание белка, % (1,2 ± 0,5)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3
Молярное соотношение ФИТЦ/белок (6,0 ± 2,5)	6,1 ± 0,1	6,1 ± 0,1	6,1 ± 0,1	6,0 ± 0,2	6,1 ± 0,1	6,0 ± 0,2	6,1 ± 0,1	6,0 ± 0,2
Специфическая активность не менее 3+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
Специфичность	+	+	+	+	+	+	+	+

* – средние показатели контроля трех серий.
«+» – критерий соответствует НД.
* – average control indicators of three series.
«+» – criterion complies with Regulatory Documentation

Таблица 3. Критерии стабильности аттестуемых показателей трех экспериментальных серий «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» при хранении в температурном режиме (47 ± 1) °C
Table 3. Stability criteria of certified indicators of the three experimental series «RIF-Tul-StavNIPCHI» when stored in temperature conditions (47 ± 1) °C

Критерии стабильности*	Периодичность контроля					
	при выпуске	10 сут.	20 сут.	30 сут.	40 сут.	50 сут.
Внешний вид	+	+	+	+	+	+
Растворимость	+	+	+	+	+	+
pH от 8,0 до 9,0	8,3 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,2 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,3 ± 0,1
Содержание белка, % (1,2 ± 0,5)	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
Молярное соотношение ФИТЦ/белок (6,0 ± 2,5)	6,1 ± 0,1	6,1 ± 0,1	6,0 ± 0,2	6,0 ± 0,2	6,1 ± 0,1	6,0 ± 0,2
Специфическая активность не менее 3+	4+	4+	4+	4+	4+	2+
Специфичность	+	+	+	+	+	+

* – средние показатели контроля трех серий.
«+» – критерий соответствует НД.
* – average control indicators of three series.
«+» – criterion complies with Regulatory Documentation

При хранении «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» при температуре от 2 до 8 °C испытуемые образцы сохраняли стабильность без изменения внешнего вида, растворимости, pH, содержания белка, молярного соотношения ФИТЦ/белок, специфичности и специфической активности в течение 48 месяцев наблюдения. По истечении времени хранения при указанной температуре во всех образцах наблюдалось изменение ин-

тенсивности специфического свечения бактериальной клетки до 3 (+++) крестов.

Результаты контроля «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» показывают, что после трех лет хранения при температуре от 2 до 8 °C качественные показатели препарата оставались в пределах установленных в нормативных документах интервалов. Биологическая активность также оставалась в пределах допустимых норм (рис. 1А).

Таблица 4. Критерии стабильности аттестуемых показателей трех экспериментальных серий «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» при различном временном хранении в температурном режиме от 2 до 8 °С

Table 4. Stability criteria of certified indicators of three experimental series «RIF-Tul-StavNIPCHI» at various temporary storage in a temperature range from 2 to 8 °C

Наименование показателя	Значения качественных показателей «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» при различном временном хранении				
	серия 01				
	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.
Внешний вид	+	+	+	+	+
Растворимость	+	+	+	+	+
pH от 8,0 до 9,0	8,2 ± 0,1	8,1 ± 0,1	8,1 ± 0,1	8,2 ± 0,1	8,2 ± 0,1
Содержание белка, % (1,2 ± 0,5)	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2
Молярное соотношение ФИТЦ/белок (6,0 ± 2,5)	5,9 ± 0,3	6,0 ± 0,1	5,9 ± 0,3	5,9 ± 0,3	6,0 ± 0,1
Специфическая активность не менее 3+	4+	4+	4+	4+	3+
Специфичность	+	+	+	+	+
серия 02					
Внешний вид	+	+	+	+	+
Растворимость	+	+	+	+	+
pH от 8,0 до 9,0	8,4 ± 0,1	8,5 ± 0,1	8,5 ± 0,1	8,5 ± 0,1	8,5 ± 0,1
Содержание белка, % (1,2 ± 0,5)	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
Молярное соотношение ФИТЦ/белок (6,0 ± 2,5)	6,1 ± 0,1	6,1 ± 0,1	6,0 ± 0,1	6,0 ± 0,1	6,1 ± 0,1
Специфическая активность не менее 3+	4+	4+	4+	4+	3+
Специфичность	+	+	+	+	+
серия 03					
Внешний вид	+	+	+	+	+
Растворимость	+	+	+	+	+
pH от 8,0 до 9,0	8,3 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,2 ± 0,1	8,3 ± 0,1
Содержание белка, % (1,2 ± 0,5)	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,2
Молярное соотношение ФИТЦ/белок (6,0 ± 2,5)	6,1 ± 0,1	6,1 ± 0,1	6,1 ± 0,1	6,0 ± 0,1	6,1 ± 0,1
Специфическая активность не менее 3+	4+	4+	4+	4+	3+
Специфичность	+	+	+	+	+
«+» – критерий соответствует НД. «++» – criterion complies with Regulatory Documentation					

Далее были проведены исследования по определению стабильности сохранения свойств препарата после вскрытия ампулы и приготовления рабочего разведения.

В исследованиях использована одна серия препарата с рабочим разведением 1 : 32. Содержимое ампул растворяли в 0,5 мл дистиллированной воды. После полного ресуспендирования готовили рабочее разведение препарата, используя фосфатно-солевой буфер (ФСБ).

Испытуемые образцы препарата после вскрытия ампул в процессе использования хранили в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в течение всего периода испытаний. Качество экспериментальной серии препарата оценивали по внешнему виду и биологическим показателям через каждые 24 ч хранения. Установлено, что все испытуемые образцы при температуре хранения от 2 до 8 °С сохраняли стабильность без изменения внешнего вида, специфичности и специфической активности в течение 5 суток наблюдения (рис. 1Б). По окончании 6 суток хранения при указанной температуре во всех образцах наблюдалось

снижение специфической активности, проявляющееся в изменении интенсивности специфического свечения бактериальной клетки до 2 (++) крестов.

По совокупности полученных результатов установлено, что рабочее разведение иммуноглобулинов диагностических флуоресцирующих туляремиальных сухих допускается хранить при температуре от 2 до 8 °С не более 5 суток.

Заключение. Таким образом, на основании данных, полученных как в долгосрочных, так и в ускоренных испытаниях, можно рекомендовать срок годности медицинского изделия для диагностики *in vitro* «РИФ-Тул-СтавНИПЧИ» в течение трех лет. Экспериментально доказано, что в течение этого периода качественные показатели препарата остаются на уровне, соответствующем требованиям нормативных документов. В процессе применения восстановленный препарат характеризуется стабильностью своих биологических и физико-химических свойств в течение 5 суток при температуре хранения от 2 до 8 °С.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 8–12 см. References)

1. Аленкина Т.В., Боцкарева Г.В., Саяпина Л.В. и др. Разработка и основные этапы внедрения препарата «Иммуноглобулины диагностические флуоресцирующие холерные О139» // Проблемы особо опасных инфекций. 2012. Вып. 113. С. 74–78.
2. Жарникова И.В., Курчева С.А., Жарникова Т.В. и др. Сравнительная характеристика методов диагностики возбудителей туляремии и бруцеллеза // Технологии живых систем. 2015. Т. 12 (1). С. 41–48.
3. Лобач Р.Н., Абдрашитова А.С., Саяпина Л.В. Испытания сибирезавенных флуоресцирующих иммуноглобулинов, предназначенных для выявления возбудителя сибирской язвы // Биопрепараты. 2013. № 4 (48). С. 29–34.
4. Общая фармакопейная статья «Сроки годности лекарственных средств»: ОФС.1.1.0009.15. М.: Минздрав России. 2015. 15 с.
5. Прокопов И.А., Ковалева Е.Л., Митькина Л.И., Шаназаров К.С. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 9. С. 198–202.
6. Тюменцева И.С., Афанасьев Е.Н., Курчева С.А. и др. Оптимизация системы контроля биотехнологии производства медицинских иммунобиологических препаратов, выпускаемых ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6: [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=16655> (дата обращения: 11.07.2018).
7. Фармакопейная статья «Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов» ФС 42-3874-99. М.: Минздрав России. 1999. 77 с.

REFERENCES

1. Alenkina T.V., Bochkareva G.V., Savapina L.V. et al. Razrabotka i osnovnye etapy vnedreniya preparata «Immunoglobuliny diagnosticheskie fluorestsiruvushchie kholernye O139» [Development and main stages of the drug introduction «Diagnostic fluorescent cholera O139 immunoglobulins»]. Problemy osobo opasnykh infektsii, 2012, Issue 113, pp. 74–78. (In Russ.)
2. Zharnikova I.V., Kurcheva S.A., Zharnikova T.V. et al. Sravnitel'naya kharakteristika metodov diagnostiki vozбудitelei tul'yaremi i brutselleza [Comparative characteristics of methods for the diagnosis of tularemia and brucellosis pathogens]. Tekhnologii zhivyykh system, 2015, vol. 12 (1), pp. 41–48. (In Russ.)
3. Lobach R.N., Abdrashitova A.S., Savapina L.V. Ispytaniya sibirezavennykh fluorestsiruvushchikh immunoglobulinov, prednaznachennykh dlya vvvavleniya vozбудitel'va sibirskoi vazvv [Tests of anthrax fluorescent immunoglobulins designed to identify the causative agent of anthrax]. Biopreparaty, 2013, no. 4 (48), pp. 29–34. (In Russ.)

4. Obshchaya farmakopeinaya stat'ya «Sroki godnosti lekarstvennykh sredstv»: OFS.1.1.0009.15 [General pharmacopoeial article «Duration of drugs»]. Moscow: Minzdrav Rossii Publ., 2015, 15 p. (In Russ.)
5. Prokopov I.A., Kovaleva E.L., Mit'kina L.I., Shanazarov K.S. Voprosy stabil'nosti lekarstvennykh sredstv, vzaimosvyaz' s pervichnoi upakovkoi [Issues of drug stability, the relationship with the primary packaging]. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2014, no. 9, pp. 198–202. (In Russ.)
6. Tyumentseva I.S., Afanas'ev E.N., Kurcheva S.A. et al. Optimizatsiya sistemy kontrolya biotekhnologii proizvodstva meditsinskikh immunobiologicheskikh preparatov, vvpuskaemykh FKUZ Stavropol'skii protivochumnvi institut Rospotrebnadzora [Optimization of the biotechnology control system for the production of medical immunobiological preparations manufactured by the Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya, 2014, no. 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=16655> (accessed: 11.07.2018). (In Russ.)
7. Farmakopeinaya stat'ya «Fiziko-khimicheskie, khimicheskie, fizicheskie i immunokhimicheskie metody kontrolya meditsinskikh immunobiologicheskikh preparatov» FS 42-3874-99 [Pharmacopoeial article «Physico-chemical, chemical, physical and immunochemical methods of monitoring medical immunobiological preparations» FS 42-3874-99]. Moscow: Minzdrav Rossii Publ., 1999, 77 p. (In Russ.)
8. Burnett M.W. Tularemia. J. Spec. Oper. Med. 2016, no. 16 (4), pp. 71–73.
9. Odell I.D., Cook D. Immunofluorescence Technique. Journal of Investigative Dermatology. 2013, no. 133, pp. 1–4. DOI: 10.1038/jid.2012.455
10. Ryan K.J., Ray C.J. Sherris Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases. 4th edn. New York, USA: McGraw-Hill. 2004, pp. 488–491. DOI: 10.1036/0838585299
11. Savitt A.G., Mena-Taboada P., Monsalve G., Benach J.L. Francisella tularensis Infection-Derived Monoclonal Antibodies Provide Detection, Protection, and Therapy. Clinical and Vaccine Immunology. 2009, no. 16 (3), pp. 414–422. DOI: 10.1128/cvi.00362-08
12. Splettstoesser W.D., Tomaso H., Dahouk S.A. et al. Diagnostic procedures in tularemia with special focus on molecular and immunological techniques. Journal Veterinary Medicine, Series B Infect Dis Vet Public Health. 2005, no. 52 (6), pp. 249–261. DOI: 10.1111/j.1439-0450.2005.00863.x

Контактная информация:

Старцева Ольга Леонидовна, кандидат биологических наук, зав. лабораторией биологического и технического контроля ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора
e-mail: stavnipchi@mail.ru

Contact information:

Startseva Olga, Candidate of Biology, manager. laboratory of biological and engineering supervision of Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor
e-mail: stavnipchi@mail.ru

