



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-131>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Анализ качества комбинированной отечественной вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита

Бинятова А.С., Юнасова Т.Н., Ильясова Т.Н., Саркисян К.А.,
Фадейкина О.В., Мовсесянц А.А.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва, Россия

Введение. Поддержание высокого уровня охвата населения вакцинацией против кори, краснухи и паротита в условиях увеличения риска вспышек заболеваемости вследствие нарушения тактики вакцинопрофилактики в связи с пандемией коронавирусной инфекции и неблагоприятной эпидемической обстановкой в сопредельных странах обуславливает целесообразность применения комбинированного препарата для одновременной профилактики трёх социально значимых инфекций.

Цель исследования. Анализ качества коммерческих серий новой отечественной комбинированной вакцины против кори, краснухи и паротита культуральной живой (ККП) за всё время её выпуска по всем показателям спецификации нормативной документации.

Материалы и методы. Объектом исследования была комбинированная вакцина ККП. Анализ качества препарата производился по 86 сводным протоколам производства выпущенных серий, а также по результатам контроля этих серий в Испытательном центре экспертизы качества ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России».

Результаты. Показано, что качество комбинированного препарата для профилактики кори, краснухи и паротита соответствует нормативной документации по всем изученным показателям. Препарат не содержит антибиотик. Бычий сывороточный альбумин, являющийся технологической примесью, выявляется в количествах, более чем в 5 раз ниже установленной нормы. Сравнение специфической активности вирусных компонентов новой комбинированной вакцины и компонентов дивакцины против кори и паротита, произведённой предприятием в 2019–2021 гг., показало, что разброс значений активности вирусных компонентов в новом препарате и в сериях паротитно-коревой вакцины был минимален, что позволило сделать вывод о стабильности технологии производства.

Заключение. Качество новой отечественной комбинированной вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита соответствует требованиям ВОЗ. Результаты проведённых исследований свидетельствуют о стабильности производства и стандартности качества препарата. Использование комбинированной вакцины против трёх актуальных инфекций обеспечит необходимый уровень охвата вакцинацией населения. Информация о результатах исследований может способствовать снижению количества отказов от вакцинации.

Ключевые слова: комбинированная вакцина для профилактики кори, краснухи и паротита; показатели качества; стабильность технологии; стандартность качества; коревая амнезия; вспышки паротита среди правильно привитых; отраслевой стандартный образец

Для цитирования: Бинятова А.С., Юнасова Т.Н., Ильясова Т.Н., Саркисян К.А., Фадейкина О.В., Мовсесянц А.А. Анализ качества комбинированной отечественной вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита. *Вопросы вирусологии.* 2022; 67(5): 414–422. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-131>

Для корреспонденции: Бинятова Анна Станиславовна, эксперт 1-й категории, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва, Россия. E-mail: Binyatova@exrmed.ru

Участие авторов: Бинятова А.С. – дизайн исследования, проведение исследований, анализ результатов, написание текста рукописи; Юнасова Т.Н. – дизайн исследования, анализ полученных результатов, критический пересмотр содержания рукописи; Ильясова Т.Н. – проведение испытаний качества препарата; Фадейкина О.В. – анализ и статистическая обработка результатов исследования; Саркисян К.А. – идея, концепция и дизайн исследования, консультативная помощь в анализе результатов; Мовсесянц А.А. – консультативная помощь в анализе результатов, окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

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

Поступила 15.07.2022
Принята в печать 04.10.2022
Опубликована 31.10.2022

ORIGINAL ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-131>

Quality analysis of a combined domestic vaccine for the prevention of measles, rubella and mumps

Anna S. Binyatova, Tatyana N. Unasova, Tatyana N. Iliasova, Karine A. Sarkisyan, Olga V. Fadeikina, Artashes A. Movsesyants

Scientific Center for Examination of Medical Devices, 127051, Moscow, Russia

Introduction. The need to maintain a high level of vaccination coverage against measles, rubella and mumps in conditions of an increased risk of outbreaks of infections due to violations of vaccination tactics associated with the pandemic of coronavirus infection and due to the unfavorable epidemic situation in neighboring countries determines the advisability of using a combined vaccine for the simultaneous prevention of these three socially significant infections.

The **aim** of the study: to analyze the quality of commercial series of a new domestic combined cultured live vaccine against measles, rubella and mumps (MRM) throughout the entire time of its manufacturing according to all specification indicators in regulatory documentation (RD).

Materials and methods. The object of the study was the combined cultured live vaccine against measles, rubella and mumps. The analysis of the quality of the drug was carried out according to 86 consolidated production protocols of manufactured series, as well as according to the results of control of these series in the Testing Center for Quality Expertise of the Federal State Budgetary Institution NCESMP of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. It is shown that the quality of the combined drug for the prevention of measles, rubella and mumps corresponds to the RD in all studied indicators. The drug does not contain an antibiotic. Bovine serum albumin, which is a technological impurity, is detected in quantities more than 5 times lower than the established norm. A comparison of the specific activity of the viral components of new combined domestic vaccine and the components of the bivalent vaccine against measles and mumps produced by the company in 2019–2021 showed that the spread of the activity values of the viral components in the new drug and in the series of mumps-measles vaccine was minimal, which allowed us to make a conclusion about the stability of the production technology.

Conclusion. The quality of the new domestic combined vaccine for the prevention of measles, rubella and mumps meets WHO requirements. The results of the conducted studies indicate the stability of production and the standard quality of the drug. The use of a combined vaccine against three significant infections will ensure the necessary level of vaccination coverage in the population. Information about the results of studies can help reduce the number of vaccination refusal.

Keywords: *combined vaccine for the prevention of measles, rubella and mumps; quality indicators; technology stability; quality standard; measles amnesia; outbreaks of mumps among properly vaccinated; industry standard sample*

For citation: Binyatova A.S., Unasova T.N., Iliasova T.N., Sarkisyan K.A., Fadeikina O.V., Movsesyants A.A. Quality analysis of a combined domestic vaccine for the prevention of measles, rubella and mumps. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(5): 414–422. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-131>

For correspondence: Anna S. Binyatova, 1st Category Expert, Scientific Center for the Examination of Medical Products, 127051, Moscow, Russia. E-mail: Binyatova@expmed.ru

Information about the authors:

Binyatova A.S., <https://orcid.org/0000-0003-3011-2030>

Unasova T.N., <https://orcid.org/0000-0002-1606-942X>

Iliasova T.N., <https://orcid.org/0000-0002-0905-3630>

Sarkisyan K.A., <https://orcid.org/0000-0003-0445-7086>

Fadeikina O.V., <https://orcid.org/0000-0002-8473-7442>

Movsesyants A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>

Contribution: Binyatova A.S. – research design, research, analysis of results, writing the text of the manuscript; Unasova T.N. – research design, analysis of the results obtained, critical revision of the content of the manuscript; Iliasova T.N. – conducting drug quality tests; Fadeikina O.V. – analysis and statistical processing of research results; Sarkisyan K.A. – idea, concept and design of the study, advisory assistance in analyzing the results; Movsesyants A.A. – advisory assistance in analyzing the results, final approval of the manuscript version for publication.

Funding. The work was carried out within the framework of the state task of the Federal State Budgetary Institution NCESMP of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00001-22-00 for conducting applied scientific research (state registration number NIR 121022000147-4).

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Received 15 July 2022

Accepted 04 October 2022

Published 31 October 2022

Введение

Корь, краснуха и эпидемический паротит – широко распространённые социально значимые инфекции вирусной этиологии, управляемые средствами специфической профилактики. До внедрения вакцинопрофилактики кори в практику здравоохранения во всём мире от этого заболевания ежегодно умирали 2,6 млн человек, в основном дети [1]. Краснуха – тератогенное заболевание, что обуславливает особую важность вакцинопрофилактики этой инфекции. Эпидемический паротит не характеризуется столь высокой заболеваемостью и смертностью, как корь, или фатальными осложнениями развития плода у беременных, как краснуха, но может привести к нейросенсорной глухоте, вирусному менингиту, орхиту, оофориту и бесплодию. Для профилактики этих инфекций используются комбинированные вакцины, благодаря чему заболеваемость вышеназванными инфекциями, включая эпидемический паротит, значительно снизилась [2].

Возможность элиминации кори и краснухи с помощью специфической вакцинопрофилактики была подтверждена теоретическими данными, в основе которых лежат стойкий иммунитет после заболевания, отсутствие вирусоносительства и других резервуаров этих вирусов в природе, кроме человека, наличие безопасных и эффективных вакцин, а также кардинальными изменениями эпидемического процесса названных инфекций [1, 3]. Это позволило Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработать стратегический план глобальной ликвидации кори и краснухи в Европейском регионе [4].

С 2002 г. наша страна проводит работу по элиминации кори и краснухи, основанную на стратегическом плане ВОЗ. В 2007–2010 гг. в соответствии с индикативными критериями элиминации (заболеваемость менее 1 человека на 1 млн жителей, охват вакцинацией не менее 95% населения декретированного возраста, отсутствие циркуляции эндемичного вируса) Россия вступила в стадию элиминации кори [5]. По состоянию на конец 2018 г. 35 стран Европейского региона приобрели или сохраняли статус элиминации кори.

После устойчивого глобального прогресса по элиминации кори в ряде стран происходил постепенный рост заболеваемости. Четыре страны Европейского региона (Албания, Чехия, Греция, Соединённое Королевство Великобритании и Северной Ирландии) в 2018 г. утратили статус стран, победивших коревую инфекцию [6]. В 2000 г. было объявлено о полной ликвидации кори в США, ликвидирована циркуляция эндемичной кори в Японии, Монголии, Бразилии [7].

В 2019 г. показатели заболеваемости корью во всём мире достигли самого высокого уровня за 23 года [8]. По данным эпидемиологического мониторинга инфекционной заболеваемости, в 2019 г. в России было зарегистрировано 3705 случаев коревой инфекции. В результате Россия вошла в пятёрку стран с высоким уровнем заболеваемости корью после Украины, Казахстана, Грузии и Израиля. В 2019 г. также были зарегистрированы 22 вспышки коревой инфекции

и более 1200 заболевших в США, что угрожало статусу этого государства как страны, достигшей элиминации кори [9].

По итогам анализа вспышек кори в мире было установлено, что распространение инфекции и рост смертности отмечались преимущественно у невакцинированного населения; главной причиной роста заболеваемости считается несвоевременная вакцинация детей двумя дозами моно- или ассоциированных вакцин с коревым компонентом [8].

При анализе причин повышения заболеваемости корью в нашей стране установлена отрицательная роль отказов от вакцинации, а также многочисленных долгосрочных, а нередко и необоснованных медицинских отводов. Примечательно, что отказывались от вакцинации в первую очередь работники медицинских организаций, торговли, образовательных учреждений и студенты средних и высших учебных заведений [2, 9]. Определённую роль играет риск завоза коревой инфекции из сопредельных стран с неблагоприятной эпидемической ситуацией и низким охватом населения вакцинацией.

Нельзя не отметить, что в 2020 г. повсеместно произошёл спад заболеваемости корью, в России показатель заболеваемости составил 0,83 на 100 тыс. населения, что в 3,6 раза ниже уровня 2019 г. [2]. Важно подчеркнуть, что спад заболеваемости корью в мире произошёл на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, начавшейся в конце декабря 2019 г., и был обусловлен, по всей вероятности, карантинными мероприятиями, проводившимися для ограничения распространения этого заболевания. Кроме того, в связи с пандемией произошло нарушение схем и объёма плановой вакцинации. Как сообщалось в докладе ВОЗ, из-за пандемии COVID-19 были перенесены 24 кампании вакцинации против кори, запланированные на 2020 г. в 23 странах мира, что усугубило глобальные пробелы в иммунизации и подвергло риску инфицирования более 93 млн человек. Таким образом, пандемия COVID-19 привела к опасному снижению охвата иммунизацией, в результате чего увеличился риск вспышек кори [10–12].

В 2021 г. продолжился наметившийся в 2020 г. спад заболеваемости корью, обусловленный ограничительными мероприятиями по COVID-19. В России в течение года был зарегистрирован 1 случай кори; показатель заболеваемости составил 0,0007 на 100 тыс. населения.

Охват своевременной вакцинацией против кори в 2021 г. в Российской Федерации составлял 98,8%. Вспышки кори на Украине, в Казахстане, Таджикистане обуславливают необходимость сохранять высокий уровень охвата иммунизацией против кори населения нашей страны, включая иностранцев [13].

Следует особо подчеркнуть, что две особенности вируса кори создают серьёзную угрозу для здоровья. Первая – это исключительная контагиозность вируса, вторая – способность поражать иммунные клетки и нарушать иммунную память организма, вызывая так называемую иммунную амнезию. По мнению

профессора Гарвардской медицинской школы генетика С. Элледжа, одного из исследователей феномена иммунной амнезии, вызываемой вирусом кори у больных, угроза, которую корь представляет для людей, намного больше, чем предполагалось ранее [14]. В результате проведённых исследований получены убедительные доказательства того, что вирус кори вызывает изменения в иммунной системе больного корью. Получены данные, описывающие процессы, лежащие в основе иммунной амнезии у переболевших. Угнетение иммунитета, вызванное коревой инфекцией, снижает способность противостоять даже таким инфекциям, к которым в организме уже ранее сформировался иммунитет, постинфекционный или поствакцинальный. Иммуносупрессия может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет [6, 15, 16].

Очень важными также являются исследования, в которых представлены доказательства того, что вакцинация против кори, защищающая от инфицирования, предотвращает потерю организмом иммунной памяти и сохраняет его устойчивость к другим инфекциям в долгосрочной перспективе [15–18]. Результаты этих исследований обеспечивают убедительную мотивацию для вакцинопрофилактики кори. Использование таких научных данных в просветительских целях может способствовать снижению отказов от вакцинации.

С 2017 г. Российская Федерация признана Европейским региональным бюро ВОЗ территорией, свободной от эндемичной краснухи [19]. Показательная статистика её заболеваемости: в 2017 г. в России было выявлено 6 случаев краснухи, в 2018 – 5, в 2019 г. – ни одного. В 2020 г. в РФ выявлено 3 случая краснухи, показатель заболеваемости составил 0,002 на 100 тыс. населения [20]. В 2021 г. зарегистрирован один случай краснухи на территории РФ: заболел человек, не привитый против этой инфекции. Случаев синдрома врождённой краснухи, как и летальных, на территории Российской Федерации не зарегистрировано. Уровень охвата вакцинацией против краснухи детей второго года жизни в стране в 2021 г. составляет более 97%. В стране продолжает сохраняться период элиминации краснухи [13].

В 2021 г. в Российской Федерации показатель заболеваемости эпидемическим паротитом составил 0,19 на 100 тыс. населения, что в 1,6 раза меньше, чем в 2020 г. (0,3 на 100 тыс. населения). Эпидемический процесс эпидемического паротита поддерживается за счёт непривитых и лиц с неизвестным прививочным анамнезом, на долю которых приходилось 81,1% заболевших. Однократно привитые болели в 13,5% случаев, двукратно привитые – в 5,4%, что свидетельствует об эффективности вакцинопрофилактики [13].

Несмотря на эффективность вакцинопрофилактики, эпидемический паротит продолжает привлекать внимание исследователей, которые отмечают увеличение количества его вспышек с акцентом на взрослое население даже при высоком уровне охвата вакцинацией, в том числе среди правильно привитых [21–23]. Исследователи пришли к выводу, что в ус-

ловиях уменьшения циркуляции дикого вируса эпидемического паротита не происходит бустеризации поствакцинального иммунитета, а существующие штаммы вируса паротита, входящие в комбинированные вакцины с паротитным компонентом, вероятно, не обеспечивают полной невосприимчивости к циркулирующим диким штаммам вируса паротита, что, по-видимому, и приводит к вспышечной заболеваемости среди правильно привитых. Таким образом, появилась необходимость углублённого изучения состояния и продолжительности иммунитета у привитых против паротита [23, 24]. При этом исследователи отмечают, что вакцинация против паротита полезна, потому что, по их наблюдениям, даже если вакцинация против паротита не устраняет риск заражения у всех привитых, то защищает их от тяжёлых клинических проявлений заболевания и осложнений [25].

В связи с существующим риском завоза коревой, краснушной и паротитной инфекции из сопредельных стран очевидно, что защитить население России от названных инфекций можно с помощью максимального охвата вакцинацией, для обеспечения которой необходимы профилактические препараты регламентированного качества [26].

Облегчает работу по увеличению охвата населения прививками применение комбинированной вакцины против кори, паротита и краснухи. В РФ в настоящее время зарегистрирован препарат культуральной живой комбинированной вакцины против кори, краснухи и паротита. Новая трёхвалентная вакцина успешно прошла полный цикл доклинических и клинических испытаний по оценке безопасности, реактогенности и иммуногенности. Первые коммерческие серии препарата поступили в гражданский оборот в конце 2020 г.

В свете выполнения программы по элиминации вышеназванных инфекций важен и необходим анализ качества новой отечественной комбинированной вакцины.

Цель исследования – анализ качества коммерческих серий нового отечественного препарата культуральной живой комбинированной вакцины против кори, краснухи и паротита за время её выпуска с ноября 2020 по март 2022 г.

Материалы и методы

Образцы комбинированной вакцины были представлены АО «НПО Микроген». Анализ качества препарата производился по сводным протоколам производства 86 коммерческих серий и по результатам контроля этих серий в Испытательном центре экспертизы качества ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (далее ИЦ). Испытания всех серий были проведены по показателям спецификации методами, строго соответствующими нормативной документацией (НД) и Государственной фармакопее Российской Федерации:

- подлинность;
- специфическая активность;

- термостабильность;
- pH раствора;
- потеря в массе при высушивании;
- остаточное количество бычьего сывороточного альбумина (БСА);
- содержание гентамицина сульфата [27].

По материалам сводных протоколов производства также сделан анализ качества вакцины по таким показателям, по которым контроль вакцины проводят в процессе производства, а именно: точность розлива и содержание остаточного кислорода в ампулах с препаратом, запаянных в среде инертного газа.

При каждом проведении контроля специфической активности вакцины для подтверждения приемлемости получаемых результатов на предприятии и в ИЦ использовали актуальные серии (сер.) аттестованных отраслевых стандартных образцов (ОСО):

- ОСО активности живой коревой вакцины (ОСО 42-28-347-2017 сер. 10), годен до 01.12.2022;
- ОСО активности живой паротитной вакцины (ОСО 42-28-348-2019 сер. 5), годен до 16.08.2024;
- ОСО активности вакцины против краснухи (ОСО 42-28-426-2018, сер. 1), годен до 13.06.2023;
- ОСО активности вакцины против краснухи (ОСО 42-28-426-2021, сер. 2), годен до 15.03.2026.

При испытаниях активности краснушного компонента вакцины ККП в ИЦ в 5 опытах была использована сер. 1 ОСО и в 12 опытах – сер. 2. ОСО. На предприятии в указанных целях использована сер. 1 ОСО.

С 1 июля 2021 г. перечисленные отраслевые стандартные образцы включены в Реестр фармакопейных стандартных образцов Государственной фармакопеи Российской Федерации в соответствии с пунктами 2 и 3 Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 марта 2020 г. № 202 [28].

При каждом проведении контроля специфической активности вирусных компонентов вакцины одну ампулу ОСО каждого наименования титровали трижды. Для оценки приемлемости получаемых результатов проводили расчёт доверительного интервала (ДИ) среднего значения титра ОСО, определённого при трёхкратном титровании 1 ампулы. Результаты определения активности вирусных компонентов вакцины считались действительными, если:

1) диапазон ДИ ($P = 0,95$) среднего значения титра ОСО каждого наименования, определённого при трёхкратном титровании 1 ампулы, не превышал $\pm 0,3 \lg \text{ТЦД}_{50}$ (тканевых цитопатогенных доз);

2) активность ОСО каждого наименования не выходила за пределы доверительных границ средней геометрической титра, установленного при его аттестации.

Указанные критерии приемлемости результатов определения активности вируса в вакцине содержатся в НД и соответствуют Европейской фармакопее 10.0 [29].

Статистическую обработку полученных результатов (расчёт среднеарифметического значения (M), стандартного (среднеквадратического) отклонения (SD) и ДИ) проводили общепринятыми методами [30] с помощью программы Microsoft Excel 2007.

Результаты

Препарат для профилактики кори, краснухи и паротита представляет собой лиофилизированную смесь жидких полуфабрикатов коревой, паротитной и краснушной вакцин. Для изготовления вакцины использованы аттенуированные штаммы вируса кори Ленинград-16, вируса паротита Ленинград-3 и вируса краснухи RA 27/3. На основе этих штаммов предприятие производит моновалентные вакцины против кори и паротита с 1967 и 1980 г. соответственно, ассоциированную паротитно-коревую вакцину – с 2002 г.; вакцину против краснухи предприятие производит с 2008 г.

В исследованиях, проведённых нами ранее, мы сообщали о всестороннем изучении названных штаммов и их генетической стабильности, об особенностях технологии производства отечественных вакцин против кори и паротита и о результатах шестнадцатилетнего мониторинга качества вакцин против кори и паротита, а также о результатах пятилетнего мониторинга качества вакцины против краснухи отечественного производства. Результаты этих исследований свидетельствовали о стабильности качества препаратов и технологии их производства за время наблюдения [31, 32].

Материалы анализа коммерческих серий новой вакцины по ряду показателей представлены в **табл. 1**. Точность дозирования вакцины контролируется на производстве и оценивается по коэффициенту вариации массы сухого остатка в ампуле, который в анализируемых сериях колебался от 0,1 до 0,7%. Среднее значение коэффициента вариации массы сухого остатка 86 серий по данным сводных протоколов предприятия составило $0,43 \pm 0,10\%$, при нормативном требовании к этому показателю – не более 10%. Высокая точность розлива препарата обеспечивает равномерное распределение действующего вещества по массе препарата, в том числе равноценное содержание вируса в каждой ампуле серии.

Качество инертного газа, в атмосфере которого производится герметизация препарата, оценивается по количеству остаточного кислорода, которое не должно превышать 1%. Контроль этого показателя осуществляет предприятие при герметизации каждой серии. Среднее содержание остаточного кислорода в азоте, который используется при герметизации вакцины ККП, по данным сводных протоколов предприятия составляло $0,53 \pm 0,11\%$ при колебании числового показателя от серии к серии от 0,4 до 0,8%.

Анализ качества новой вакцины по показателю потери в массе при высушивании показал, что среднее значение, полученное при испытании 86 серий на предприятии, составило $0,76 \pm 0,17\%$, при испытании этих серий в ИЦ – $0,79 \pm 0,23\%$, нормативное требование к этому показателю качества – не более 2%.

Нормативные требования к значению водородного показателя pH восстановленного раствора вакцины – 7,3–7,9. Среднее значение pH 86 серий при контроле на предприятии составило $7,63 \pm 0,05$, при контроле в ИЦ – $7,62 \pm 0,04$. Колебания значений pH при контроле на предприятии и в ИЦ находились в диапазоне 7,5–7,8.

Таблица 1. Показатели качества 86 серий вакцины ККП по данным сводных протоколов предприятия и испытательного центра, M ± SD
Table 1. Quality indicators of 86 series of MRM vaccine according to the summary protocols of manufacturer and tests in the test center, M ± SD

Данные Data	Потеря в массе при высушивании, % Weight loss during drying, %	Точность розлива, % Filling accuracy, %	pH	БСА, нг / 0,5 мл BSA, ng / 0.5 ml	Остаточный кислород, % Residual oxygen, %
	НД: не более 2% ND: not more than 2%	НД: не более 10% ND: not more than 10%	НД: 7,3–7,9 ND: 7,3–7,9	НД: не более 50 нг / 0,5 мл ND: not more than 50 ng / 0.5 ml	НД: не более 1% ND: not more than 1%
Паспортные Passport	0,76 ± 0,17 (0,5–1,0)	0,43 ± 0,10 (0,1–0,7)	7,63 ± 0,05 (7,5–7,8)	6,01 ± 1,80 (2,4–10,4)	0,53 ± 0,11 (0,4–0,8)
Испытательного центра Test center	0,79 ± 0,23 (0,2–1,3)	–	7,62 ± 0,04 (7,5–7,8)	2,23 ± 0,61 (1,2–3,8)	–

Примечание. НД – нормативная документация; прочерк (–) – не определяли. В скобках указан диапазон значений.

Note. ND – normative documentation; dash (–) – not determined. The range of values is given in parentheses.

Таблица 2. Характеристика 86 серий вакцины ККП по активности вирусных компонентов по данным сводных протоколов и испытательного центра, M ± SD

Table 2. Characteristics of 86 series of MRM vaccine on the activity of viral components according to the summary protocols of manufacturer and tests in the test center

Данные Data	Активность компонента в lg ТЦД ₅₀ / 0,5 мл Activity in lg TCD ₅₀ / 0.5 ml			Снижение активности компонента в тесте термостабильности lg ТЦД ₅₀ / 0,5 мл Reduced activity in the thermal stability test lg TCD ₅₀ / 0.5 ml		
	короьевого The measles	краснушного The rubella	паротитного The mumps	короьевого The measles	краснушного The rubella	паротитного The mumps
	НД: не менее 3 lg ТЦД ₅₀ в дозе ND: not less than 3 lg TCD ₅₀ in dose	НД: не менее 3 lg ТЦД ₅₀ в дозе ND: not less than 3 lg TCD ₅₀ in dose	НД: не менее 4,3 lg ТЦД ₅₀ в дозе ND: not less than 4.3 lg TCD ₅₀ in dose	НД: снижение титра не более чем на 1 lg ND: reduction of the titer by no more than 1 lg		
Паспортные Passport	4,30 ± 0,15 (3,87–4,57)	4,09 ± 0,20 (3,73–4,2)	5,32 ± 0,10 (5,1–5,47)	0,54 ± 0,15	0,27 ± 0,14	0,58 ± 0,15
Испытательного центра Test center	4,23 ± 0,19 (3,87–4,7)	3,84 ± 0,19 (3,53–4,43)	5,44 ± 0,16 (5,03–5,73)	0,56 ± 0,16	0,25 ± 0,16	0,71 ± 0,47

Примечание. НД – нормативная документация. В скобках указан диапазон значений.

Note. ND – normative documentation. The range of values is given in parentheses.

Стабильные значения вышеназванных показателей качества препарата, определённые как на предприятии, так и в ИЦ, свидетельствуют о том, что условия для сохранения активности вирусных компонентов обеспечиваются технологией производства.

Результаты анализа специфической активности корьевого, паротитного и краснушного компонента в вакцине представлены в **табл. 2**. Нормативное требование к содержанию вируса кори и краснухи в прививочной дозе – не менее 3,0 lg ТЦД₅₀ / 0,5 мл; к содержанию вируса паротита – не менее 4,3 lg ТЦД₅₀ / 0,5 мл. Как видно из таблицы, среднее значение активности корьевого компонента 86 серий вакцины ККП на предприятии составляло 4,3 ± 0,15, при испытаниях в ИЦ – 4,3 ± 0,19, краснушного компонента: на предприятии – 4,09 ± 0,20, в ИЦ – 3,84 ± 0,19; паротитного компонента: на предприятии – 5,32 ± 0,10, в ИЦ – 5,44 ± 0,16. Таким образом, все анализируемые серии по данным контроля специфической активности вирусных компонентов как на предприятии, так и в ИЦ соответствовали нормативным требованиям; актив-

ность вирусных компонентов во всех сериях была выше минимального регламентированного уровня.

Одновременно с определением специфической активности вирусных компонентов в вакцине, хранившейся в регламентированных условиях, была определена специфическая активность компонентов в тесте термостабильности, т. е. после семидневного выдерживания вакцины при температуре 37 ± 1 °С. По нашим данным, средняя арифметическая величина титра каждого вируса в образцах всех серий вакцины после прогревания снижалась не более чем на 1 lg ТЦД₅₀ / 0,5 мл (**табл. 2**), что соответствовало требованиям НД.

Приемлемость результатов определения активности вирусных компонентов в вакцине подтверждали, анализируя результаты исследования активности вируса кори, паротита и краснухи в ОСО каждого наименования. Аттестованные значения ОСО указаны в **табл. 3**. Как видно из таблицы, активность вируса в ОСО каждого наименования при определении на предприятии и в ИЦ не выходила

за пределы доверительных границ среднего значения титра, установленного при его аттестации, и отличалась от аттестованного значения менее чем на $0,5 \lg \text{TCD}_{50} / 0,5 \text{ мл}$. При расчёте ДИ среднего значения титра ОСО каждого наименования, определённого при трёхкратном титровании 1 ампулы, было установлено, что диапазон ДИ ($P = 0,95$) среднего значения титра ОСО колебался в пределах $\pm 0,3 \lg \text{TCD}_{50}$. Таким образом, данные определения активности вируса в ОСО каждого наименования свидетельствовали об их соответствии критериям приемлемости, указанным в НД, и позволили считать результаты определения активности вирусных компонентов в вакцине достоверными.

В НД на препарат есть ещё два показателя, которые имеют большое значение для качества вакцины. Это остаточное количество БСА и остаточное содержание антибиотика гентамицина сульфата.

Нормативное требование к содержанию БСА – не более 50 нг в одной прививочной дозе. Во всех образцах 86 серий вакцины ККП значение БСА при определении как на предприятии, так и в ИЦ находилось в диапазоне от 1,2 до 9 нг / 0,5 мл, что более чем в 5 раз ниже установленной нормы.

Нормативное требование к содержанию гентамицина сульфата – не более 0,5 мкг в одной прививочной дозе. При испытаниях препарата по этому показателю на предприятии и в ИЦ установлено, что антибиотик не был выявлен ни в одной серии вакцины. В результате анализа показано, что содержание гентамицина сульфата во всех сериях было менее 0,5 мкг в дозе, т. е. меньше предела обнаружения.

Обсуждение

Результаты, полученные при оценке нового отечественного комбинированного препарата для профилактики кори, паротита и краснухи по всем

показателям качества, свидетельствуют о соответствии всех изученных серий препарата, выпущенных с ноября 2020 г. по март 2022 г., требованиям НД, а также требованиям Европейской фармакопеи и ВОЗ [33].

Важно отметить, что БСА и гентамицина сульфат являются технологическими примесями. Полученные нами данные, указывающие на следовое количество или полное отсутствие этих веществ в исследованных препаратах, свидетельствуют о том, что при использовании новой комбинированной вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита минимизирован риск сенсibilизации привитых этими веществами. Аналогичные результаты мы отмечали ранее при многолетнем мониторинге качества моновакцин против кори, паротита и краснухи и паротитно-коревой вакцины, производимых в АО «НПО» Микроген» [31, 32]. Все полученные данные свидетельствуют о стабильности показателей качества названных препаратов в течение многих лет.

Было проведено сравнение результатов контроля специфической активности компонентов нового препарата и компонентов дивакцины против кори и паротита, произведённой предприятием в течение трех лет в 2019–2021 гг., при этом вакцинные штаммы и технология производства этих препаратов были одинаковыми. Из табл. 4, в которой представлены результаты этого исследования, видно, что разброс значений активности вирусных компонентов в новом препарате и в сериях паротитно-коревой вакцины, производящейся в период с 2019 по 2021 г., был минимален и не превышал ± 2 стандартных отклонения, что может свидетельствовать как о валидности методов определения специфической активности вируса кори, краснухи и паротита, так и о стабильности технологии производства препаратов. Значения титров вирусных компонентов этих вакцин, полученные при

Таблица 3. Активность вируса кори, краснухи и паротита в отраслевых стандартных образцах активности живой коревой вакцины, живой паротитной вакцины и вакцины против краснухи, используемых при контроле активности компонентов вакцины ККП, $M \pm SD$

Table 3. Activity of measles virus, rubella and mumps in the in industry standard samples of activity of live measles vaccine, live mumps vaccine and rubella vaccine used in the control of the activity of the MRM vaccine components, $M \pm SD$

Титр вируса кори в ОСО 42-28-347-2017 активности живой коревой вакцины сер. 10, аттестованное значение в $\lg \text{TCD}_{50} - 4,63 \pm 0,5$ The titer of the measles virus in OSO 42-28-347-2017 activity of live measles vaccine ser. 10, certified value in $\lg \text{TCD}_{50} - 4.63 \pm 0.5$		Титр вируса краснухи в ОСО 42-28-426-2018 активности вакцины против краснухи сер. 1, аттестованное значение: в $\lg \text{TCD}_{50} - 4,63 \pm 0,5$ The titer of the rubella virus in OSO 42-28-426-2018 activity of the rubella vaccine ser. 1, certified value: in $\lg \text{TCD}_{50} - 4.63 \pm 0.5$		Титр вируса краснухи в ОСО 42-28-426-2021 активности вакцины против краснухи сер. 2, аттестованное значение: в $\lg \text{TCD}_{50} - 4,60 \pm 0,5$ The titer of the rubella virus in OSO 42-28-426-2021 activity of the rubella vaccine ser. 2, certified value: in $\lg \text{TCD}_{50} - 4.60 \pm 0.5$		Титр вируса паротита в ОСО 42-28-348-2019 активности живой паротитной вакцины сер. 5, аттестованное значение: в $\lg \text{TCD}_{50} - 5,8 \pm 0,5$ The titer of the mumps virus in OSO 42-28-348-2019 activity of live mumps vaccine ser. 5 certified value: in $\lg \text{TCD}_{50} - 5.8 \pm 0.5$	
Предприятие Company	Испытательный центр Test center	Предприятие Company	Испытательный центр Test center	Испытательный центр Test center	Предприятие Company	Испытательный центр Test center	
4,58 ± 0,13 (45)	4,62 ± 0,14 (17)	4,89 ± 0,16 (45)	4,84 ± 0,16 (5)	4,67 ± 0,20 (12)	5,71 ± 0,13 (45)	5,74 ± 0,18 (17)	

Примечание. ОСО – отраслевые стандартные образцы. В скобках указано количество определений.

Note. OSO – industry standard samples. Numbers in parentheses indicate the number of test repetitions.

Таблица 4. Специфическая активность компонентов вакцины ККП и паротитно-коревой вакцины в Ig TCD₅₀ / 0,5 мл по паспортным данным предприятия и данным испытательного центра, M ± SD

Table 4. Specific activity of the components MRM vaccine and mumps-measles vaccine in Ig TCD₅₀ / 0.5 ml according to the passport data of the manufacturer and the data of the test center, M ± SD

Год Year	Вакцина паротитно-коревая культуральная живая Mumps-measles cultured live vaccine				вакцина ККП MRM vaccine					
	Коревой компонент The measles component		Паротитный компонент Mumps component		Коревой компонент The measles component		Паротитный компонент Mumps component		Краснушный компонент The rubella component	
	ПД PD	ИЦ TC	ПД PD	ИЦ TC	ПД PD	ИЦ TC	ПД PD	ИЦ TC	ПД PD	ИЦ TC
2019	4,18 ± 0,13 (142)	4,21 ± 0,17 (57)	5,51 ± 0,10 (142)	5,55 ± 0,11 (57)	–	–	–	–	–	–
2020	4,17 ± 0,13 (138)	4,21 ± 0,19 (138)	5,39 ± 0,10 (138)	5,57 ± 0,13 (138)	–	–	–	–	–	–
2021	4,3 ± 0,10 (64) [4,14–4,4]	4,39 ± 0,14 (64) [4,07–4,63]	5,39 ± 0,09 (64) [5,17–5,54]	5,55 ± 0,11 (64) [5,17–5,8]	4,30 ± 0,15 (86) [3,87–4,57]	4,23 ± 0,19 (86) [3,87–4,7]	5,32 ± 0,10 (86) [5,1–5,47]	5,44 ± 0,16 (86) [5,03–5,73]	4,09 ± 0,20 (86) [3,73–4,2]	3,84 ± 0,19 (86) [3,53–4,43]

Примечание. ПД – паспортные данные; ИЦ – испытательный центр; прочерк (–) – не определяли. В круглых скобках указано количество исследованных серий, в квадратных – диапазон значений.

Note. PD – passport data; TC – testing center; dash (–) – not determined. The number of studied series is indicated in round brackets, the range of values is indicated in square brackets.

испытании на предприятии, воспроизводились при контроле в ИЦ. Активность вирусных компонентов новой отечественной комбинированной вакцины была сопоставима с активностью компонентов паротитно-коревой вакцины в течение последних 3 лет.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высоком качестве нового отечественного комбинированного препарата для профилактики кори, краснухи и паротита, применение которого поможет решить задачу, поставленную Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации на период с 2020 по 2035 г. по элиминации кори и краснухи во всех регионах страны [2].

Выводы

1. Качество нового отечественного комбинированного препарата против кори, краснухи и паротита соответствует национальным и международным требованиям.

2. Материалы, полученные при анализе качества нового препарата, свидетельствуют о стабильности технологии его производства и стандартности качества.

3. Доступность информации о результатах анализа качества нового комбинированного препарата может способствовать снижению количества медицинских отводов, отказов от вакцинации и увеличению охвата населения иммунизацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноздрачева А.В., Семенов Т.А. Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2020; 97(5): 445–57. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-7>
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М.; 2021.
3. Болотовский В.М. Корь. В кн.: Покровский В.И., ред. *Руководство по эпидемиологии и инфекционным болезням. Том 2. Частная эпидемиология*. М.: Медицина; 1993: 210–21.
4. Orenstein W.A., Hinman A., Nkowane B., Olive J.M., Reingold A.

- Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020: midterm review. *Vaccine*. 2018; 36(Suppl. 1): A1–34. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.026>
5. О программе «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации (2016–2020 гг.)». Available at: http://25.rospotrebnadzor.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6j/content/id/336749
6. Plemper R.K. Measles resurgence and drug development. *Curr. Opin. Virol.* 2020; 41: 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.02.007>
7. Wang H., Zhang Y., Mao N., Zhu Z., Cui A., Xu S., et al. Molecular characterization of measles viruses in China: Circulation dynamics of the endemic H1 genotype from 2011 to 2017. *Plos One*. 2019; 14(6): e0218782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218782>
8. ВОЗ. Показатели смертности от кори во всем мире в период с 2016 по 2019 г. возросли на 50%, и в 2019 г. эта болезнь унесла более 207 500 жизней 12 ноября 2020 г.; 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/12-11-2020-worldwide-measles-deaths-climb-50-from-2016-to-2019-claiming-over-207-500-lives-in-2019>
9. Сагова Д.И., Медведева П.С., Степанова А.В., Халтурина Е.О. Актуальность нерешенной проблемы кори. В кн.: *XIII Международная студенческая научная конференция Студенческий научный форум – 2020*. Available at: <https://scienceforum.ru/2020/article/2018020442>
10. ВОЗ. COVID-19 по-прежнему затрудняет оказание основных услуг здравоохранения в 90% стран; 2021. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/23-04-2021-covid-19-continues-to-disrupt-essential-health-services-in-90-of-countries>
11. РИА. В ВОЗ обеспокоены возросшим риском вспышек кори; 2021. Available at: <https://ria.ru/20211110/kor-i-1758475953.html>
12. Семенов Т.А., Ноздрачева А.В. Анализ и перспективы развития эпидемиологической ситуации по кори в условиях пандемии COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20(5): 21–31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31>
13. Программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016 – 2020 гг.). Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/bcf/programma_elyuminatsii_kori_i_krasnuhi_v_rf_2016_2020_gg.pdf
14. Dutchen S. *Inside Immune Amnesia*. Harvard: Harvard Medical School News & Research; 2019.
15. Mina M.J., Kula T., Leng Y., Li M., de Vries R.D., Krip M., et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019; 366(6465): 599–606. <https://doi.org/10.1126/science.aay6485>
16. Petrova V.N., Sawatsky B., Han A.X., Laksono B.M., Walz L., Parker E., et al. Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles. *Sci. Immunol.* 2019; 4(41): eaay6125. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay6125>
17. ScienceNews. Sanders L. Measles erases the immune system's memory; 2019. Available at: <https://www.sciencenews.org/article/measles-immune-system-memory-infection>
18. CNN Health. Yeung J. Measles wipe immune system's memory of other illnesses, studies find. Available at: <https://edition.cnn.com/2019/11/01/health/measles-amnesia-study-intl-hnk-scli-scn/index.html>
19. Распоряжение Правительства РФ № 2390-р. Стратегия развития

- иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года. М.; 2020.
- Naked Science. Краснеть не придется: как в России победили краснуху; 2020. Available at: <https://naked-science.ru/article/column/krasnet-ne-pridetsya-kak-v-rossii-pobedili-krasnuhu>
 - Семериков В.В., Юминова Н.В., Постановова Н.О., Софронова Л.В., Контаров Н.А. Эпидемический паротит в России: эпидемическая ситуация, основные задачи и пути решения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18(6): 75–80. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-75-80>
 - Connell A.R., Connell J., Leahy T.R., Hassan J. Mumps outbreaks in vaccinated populations – is it time to re-assess the clinical efficacy of vaccines? *Front. Immunol.* 2020; 11: 2089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02089>
 - Тураева Н.В., Фролов Р.А., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г. Характеристика эпидемиологической ситуации по эпидемическому паротиту в мире на современном этапе. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20(2): 74–82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-74-82>
 - Marshall H.S., Plotkin S. The changing epidemiology of mumps in a high vaccination era. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19(2): 118–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30541-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30541-3)
 - Ramanathan R., Voigt E.A., Kennedy R.B., Poland G.A. Knowledge gaps persist and hinder progress in eliminating mumps. *Vaccine*. 2018; 36(26): 3721–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.067>
 - СвободнаяПресса. Сачивко С. Подхватили заразу: В России начинается эпидемия кори; 2019. Available at: <https://svpressa.ru/health/article/225140/>
 - НД ЛП-005859-171019. ВАКТРИВИР Комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита культуральная живая.
 - Приказ МЗ РФ № 202 «О метрологической службе министерства здравоохранения российской федерации в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения». М.; 2020.
 - Вакцина для профилактики кори, паротита и краснухи (живая). Европейская фармаколея; 2019.
 - Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
 - Бинятова А.С., Юнасова Т.Н., Саркисян К.А., Давыдов Д.С., Ильясова Т.Н., Мовсесянц А.А. 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>
 - Юнасова Т.Н., Бинятова А.С., Фадейкина О.В., Саркисян К.А., Мовсесянц А.А., Игнатъев Г.М. и др. Анализ качества отечественной вакцины для профилактики краснухи. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(2): 90–6. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-90-96>
 - Серия технических докладов ВОЗ № 840. Доклад 43; 1994. Available at: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/91309/WHO_TRS_840_part1_rus.pdf
 - evance of the unresolved measles problem. In: *XII International Student Scientific Conference Student Scientific Forum – 2020 [XII Mezhdunarodnaya studencheskaya nauchnaya konferentsiya Studencheskiy nauchnyy forum – 2020]*. Available at: <https://scienceforum.ru/2020/article/2018020442> (in Russian)
 - WHO. COVID-19 continues to disrupt essential health services in 90% of countries; 2021. Available at: <https://www.who.int/news/item/23-04-2021-covid-19-continues-to-disrupt-essential-health-services-in-90-of-countries>
 - RIA. WHO concerned about increased risk of measles outbreaks. Available at: <https://ria.ru/20211110/kor-1758475953.html> (in Russian)
 - Semenenko T.A., Nozdracheva A.V. Analysis and outlook for the development of measles epidemic situation during the Covid-19 pandemic. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2021; 20(5): 21–31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31> (in Russian)
 - The program «Elimination of measles and rubella in the Russian Federation» (2016-2020). Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/bcf/programma_elyuminatsii_kori_i_krasnukhi_v_rf_2016_2020_gg.pdf (in Russian)
 - Dutchen S. *Inside Immune Amnesia*. Harvard: Harvard Medical School News & Research; 2019.
 - Mina M.J., Kula T., Leng Y., Li M., de Vries R.D., Knip M., et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019; 366(6465): 599–606. <https://doi.org/10.1126/science.aay6485>
 - Petrova V.N., Sawatsky B., Han A.X., Laksono B.M., Walz L., Parker E., et al. Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles. *Sci. Immunol.* 2019; 4(41): eaay6125. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay6125>
 - ScienceNews. Sanders L. Measles erases the immune system's memory; 2019. Available at: <https://www.sciencenews.org/article/measles-immune-system-memory-infection>
 - CNN Health. Yeung J. Measles wipe immune system's memory of other illnesses, studies find. Available at: <https://edition.cnn.com/2019/11/01/health/measles-amnesia-study-intl-hnk-scli-scn/index.html>
 - Decree of the Government of the Russian Federation № 2390-R. Strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035. Moscow; 2020. (in Russian)
 - Naked Science. You don't have to blush: how rubella was defeated in Russia; 2020. Available at: <https://naked-science.ru/article/column/krasnet-ne-pridetsya-kak-v-rossii-pobedili-krasnuhu> (in Russian)
 - Semerikov V.V., Yuminova N.V., Postanogova N.O., Sofronova L.V., Kontarov N.A. Epidemic mumps in Russia: Epidemic situation, key challenges and solutions. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2019; 18(6): 75–80. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-75-80> (in Russian)
 - Connell A.R., Connell J., Leahy T.R., Hassan J. Mumps outbreaks in vaccinated populations – is it time to re-assess the clinical efficacy of vaccines? *Front. Immunol.* 2020; 11: 2089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02089>
 - Turaeva N.V., Frolov R.A., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G. Characteristics of the epidemiological situation of mumps in the world at the present stage. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2021; 20(2): 74–82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-74-82> (in Russian)
 - Marshall H.S., Plotkin S. The changing epidemiology of mumps in a high vaccination era. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19(2): 118–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30541-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30541-3)
 - Ramanathan R., Voigt E.A., Kennedy R.B., Poland G.A. Knowledge gaps persist and hinder progress in eliminating mumps. *Vaccine*. 2018; 36(26): 3721–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.067>
 - SvobodnayaPressa. Sachivko S. Caught an infection: A measles epidemic begins in Russia. Available at: <https://svpressa.ru/health/article/225140/> (in Russian)
 - ND LP-005859-171019. ВАКТРИВИР Комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита культуральная живая. (in Russian)
 - Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 202 «On the Metrological Service of the Ministry of Health of the Russian Federation in the field of circulation of medicines for medical use». Moscow; 2020. (in Russian)
 - Vaccine for the prevention of measles, mumps and rubella (live). European Pharmacopoeia; 2019.
 - Glanz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.
 - Binyatova A.S., Yunasova T.N., Sarkisyan K.A., Davydov D.S., Il'yasova T.N., Movsesyants A.A. Monitoring the quality of domestic measles prevention vaccines. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2021; 20(2): 58–67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-58-67> (in Russian)
 - Yunasova T.N., Binyatova A.S., Fadeykina O.V., Sarkisyan K.A., Movsesyants A.A., Ignat'ev G.M., et al. Analysis of the quality of national vaccine against rubella. *Voprosy virusologii*. 2018; 63(2): 90–6. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-90-96> (in Russian)
 - WHO technical report series № 840. Report 43; 1994. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_\(part1\).pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part1).pdf)

REFERENCES