

Определение критериев качества кандидата в стандартный образец содержания антител антирезус Rh₀(D)

Е.Н. Калинина, Н.С. Вильданова, Е.С. Кормщикова, А.В. Йовдий, М.В. Смольникова

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

Резюме

Контроль качества лекарственных средств – неотъемлемая часть технологического цикла, обязательная для выпуска продукции в гражданский оборот. Как в России, так и за рубежом при выполнении лабораторного тестирования препаратов предписано использовать референсные материалы – аттестованные стандартные образцы. В настоящее время для российской фарминдустрии актуально обеспечение методик оценки специфической активности антирезусного иммуноглобулина человека отечественным стандартным образцом. Его производство невозможно без изготовления стабилизированного концентрата анти-D-антител и проверки пригодности каждой партии к реализации. Для этого необходимо установить спецификационные требования и разработать нормативную документацию. Цель исследования – определить критерии качества кандидата в стандартный образец содержания антител антирезус Rh₀(D). **Материал и методы.** Проанализированы отечественная и зарубежная нормативные базы в области контроля качества препаратов крови, изготовления и применения биологических эталонов лекарственных средств. Получены три серии лиофилизированного концентрата антител антирезус Rh₀(D) и проведено лабораторно-экспериментальное изучение их свойств. **Результаты и их обсуждение.** По итогам проделанной работы утверждены технические условия, включающие в себя перечень потребительских характеристик, описание методик их оценки и соответствующие нормы. **Заключение.** Установленные требования могут стать основой для выпускающего контроля качества кандидата в стандартный образец содержания антител антирезус Rh₀(D) при его серийном производстве.

Ключевые слова: иммуноглобулин человека антирезус Rh₀(D), специфическая активность, антитела антирезус Rh₀(D), стандартный образец.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Калинина Е.Н., e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Для цитирования: Калинина Е.Н., Вильданова Н.С., Кормщикова Е.С., Йовдий А.В., Смольникова М.В. Определение критериев качества кандидата в стандартный образец содержания антител антирезус Rh₀(D). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):90–100. doi: 10.18699/SSMJ20230611

Determination of quality criteria for candidate standard for anti-D immunoglobulin

E.N. Kalinina, N.S. Vildanova, E.S. Kormshchikova, A.V. Yovdiy, M.V. Smolnikova

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya st., 72

Abstract

Quality control of medicines is an integral part of the technological cycle, obligatory for the release of products into public distribution. Both in Russia and abroad, when carrying out laboratory testing of the preparations, it is prescribed to use the reference materials – the certified standard samples. Currently, it is important for the Russian pharmaceutical industry to provide the methods for evaluating the specific activity of human anti-D immunoglobulin with a national standard sample. Its production is impossible without the production of stabilized concentrate of anti-D antibodies and verifying the suitability of each batch for sale. This requires the establishment of specification requirements and the development of regulatory documentation. Aim is to define the quality criteria for candidate standard for anti-D immunoglobulin. **Material and methods.** The national and foreign normative bases in the field of quality control of blood products, manufacturing and application of biological standards of medicines were analyzed. Three series of

lyophilized concentrate of anti-D antibodies were obtained and a laboratory-experimental study of their properties was carried out. **Results and discussion.** As a result of the work done, technical specifications were approved, including a list of consumer characteristics, a description of the methods for their assessment and relevant norms. **Conclusions.** The established requirements can become the basis for the releasing quality control of the candidate standard for anti-D immunoglobulin during its serial production.

Key words: human anti-D immunoglobulin, specific activity, anti-D antibodies, standard sample.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Kalinina E.N., e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Citation: Kalinina E.N., Vildanova N.S., Kormshchikova E.S., Yovdiy A.V., Smolnikova M.V. Determination of quality criteria for candidate standard for anti-D immunoglobulin. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):90–100. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230611

Введение

В современных реалиях стимулирование развития российской фармацевтической промышленности – ключевая составляющая отраслевого планирования, направленная на создание инфраструктурных и технологических условий для осуществления такого рода деятельности, включая обеспечение действующих и строящихся предприятий доступным сырьем. Сегодня этому уделяется особое внимание на государственном уровне. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 09.02.2023 № 291-р перед Федеральным медико-биологическим агентством, курирующим отечественную службу крови, поставлена задача увеличения заготовки донорской плазмы для производства лекарственных препаратов, в том числе иммуноглобулинов человека. Их выпуск в достаточном объеме является важнейшим фактором оперативного и полноценного снабжения медикаментами российских лечебных учреждений, что способствует повышению качества оказания медицинской помощи. Кроме того, расширение присутствия отечественных производителей на фармацевтическом рынке позволит решить проблему зависимости российского здравоохранения от импорта лекарственных средств из-за рубежа [1].

Одним из наиболее востребованных препаратов крови специального назначения является иммуноглобулин человека антирезус Rh₀(D). Он считается незаменимым средством профилактики иммунизации беременных женщин с отрицательным резус-фактором, гемолитической болезни новорожденных и перинатальной смертности [2–8]. Антирезусный иммуноглобулин также может использоваться при лечении пациентов с первичной тромбоцитопенией [9–11].

Безопасность и эффективность терапии зависит от качества лекарственного препарата. В настоящее время как отечественным, так и зарубежным фармпроизводителям предписано осуществлять оценку соответствия готовой продукции спецификационным нормам [12–16].

Фармакологическое действие иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D) обусловлено его специфической активностью, которая количественно выражается содержанием анти-D-антител [2, 3, 8, 17]. Эта характеристика подлежит обязательной проверке при выпуске препарата и на этапе государственной экспертизы [18–20].

Основополагающий принцип лабораторного тестирования – обеспечение точности и метрологической прослеживаемости получаемых данных. С целью повышения достоверности и воспроизводимости результатов контроля качества лекарственных средств ВОЗ, Международным советом по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для медицинского применения (International Council for Harmonization – ICH), Международной организацией по стандартизации (International Organization for Standardization – ISO), Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии, Государственной Фармакопеей Российской Федерации регламентировано использование аттестованных стандартных образцов (СО) в качестве референсных материалов [21–26]. В 2020 г. в нашей стране создана метрологическая служба, регулирующая разработку СО и снабжение ими производителей лекарственных средств [27].

В настоящее время в реестр фармакопейных стандартных образцов (ФСО), действующий на базе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, включен ФСО 3.2.00452 «Стандартный образец активности иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D) (содержание анти-D-антител IgG)». Но на сегодняшний день существует потребность в восполнении его запаса. Для этого необходимо наладить выпуск кандидата в СО (стабилизированного концентрата анти-D-антител), который после метрологической аттестации может использоваться как референсный материал. Национальным Институтом Биологических Стандартов и Контроля Великобритании (National Institute for Biological

Standards and Control – NIBSC) выпускается международный стандартный образец (МСО) анти-D иммуноглобулина человека [21, 28, 29]. Однако его ввоз в нашу страну ограничен трудностями логистики, связанными с необходимостью транспортировки при отрицательных температурах в авторефрижераторах, преодоления больших расстояний и пересечения государственных границ. Это привело к тому, что в Российской Федерации МСО практически недоступен для заказа и имеет чрезвычайно длительные сроки поставки и, как следствие, высокую стоимость. Кроме того, его аттестуемая характеристика приводится без указания статистической неопределенности, что не соответствует российским требованиям к разработке биологических эталонов лекарственных средств [22, 29–33].

Таким образом, перед отечественной фармацевтикой остро встал вопрос об импортозамещении и организации внутреннего производства СО содержания антител антирезус Rh₀(D). Это в свою очередь влечет за собой необходимость разработки нормативных требований к кандидату в СО, поскольку от его состава и свойств зависит точность результатов оценки специфической активности лекарственных препаратов антирезусного иммуноглобулина, а значит, и эффективность терапии.

Цель исследования – определить критерии качества кандидата в стандартный образец содержания антител антирезус Rh₀(D).

Материал и методы

В ходе изучения нормативной базы в сфере контроля качества препаратов крови, получения и применения биологических эталонов лекарственных средств проанализированы технические доклады ВОЗ, руководства ИСН, российская и европейская фармакопеи, отечественные санитарные нормы и правила охраны труда для медицинских организаций, национальные, межгосударственные и международные стандарты. Объектами лабораторных исследований были три экспериментальные партии лиофилизированного концентрата анти-D-антител, которые изготавливали по оригинальной валидированной технологии, разработанной в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ФМБА России. За основу взяли регламент производства иммуноглобулинов человека, так как одним из ключевых требований к референсным материалам является их близость по составу и свойствам к стандартизуемым лекарственным средствам [21, 22].

Анализ испытуемых образцов проводили по основным показателям качества иммуноглобулиновых препаратов, за исключением тех, которые определяют безопасность их клинического применения. Внешний вид оценивали визуально. Остаточную влажность определяли путем высушивания в вакуумном сушильном шкафу Ulab UT-4630V (Ulab, Китай) точной навески испытуемого образца до постоянной массы [34]. Время растворения фиксировали по секундомеру СОПр-2а3-000 (ПАО «Златоустовский часовой завод», Россия) при восстановлении лиофилизата очищенной водой. Показатели прозрачности и цветности измеряли спектрофотометрически на колориметре фотоэлектрическом КФК-2 УХЛ4.2 (АО «Загорский оптико-механический завод», Россия, далее – колориметр) при длине волны 540 и 400 нм соответственно в кюветах с толщиной оптического слоя 3 мм, концентрацию водородных ионов (рН) – потенциометрически на анализаторе жидкости Эксперт-001-3 (НПП «Эко-никс-Эксперт», Россия) [35, 36]. Содержание белка определяли колориметрическим методом с биуретовым реактивом, используя колориметр [37]. Электрофоретическую однородность исследовали посредством электрофореза на мембранах из ацетатцеллюлозы с применением устройства УЭФ-01-«АСТРА», укомплектованного программой «Анализ фракций сыворотки крови» (ООО «НПЦ «Астра», Россия), и набора реагентов «КлиниТест-ЭФ» (НПЦ «Эко-Сервис», Россия) [38].

Молекулярные параметры анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью системы Agilent 1200 с диодно-матричным детектором (Agilent Technologies Inc., США) и колонки BioSep-SEC-s4000 (Phenomenex, США) при следующих условиях: подвижная фаза 0,1М фосфатный буферный раствор, скорость элюции 0,5 мл/мин, длина волны 280 нм [39]. Хроматограммы обрабатывали в программе ChemStation, поставляемой с оборудованием. Фракционный состав оценивали путем проведения иммуноэлектрофореза в агаровом геле на приборе ПЭФ-3 (ОАО «Физприбор», Россия) с применением набора реагентов «Поли-ИЭФ» (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России) [40]. Испытание на стерильность осуществляли методом прямого посева на тиогликолевую питательную среду и бульон Сабуро (ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Россия) [41].

Специфическую активность устанавливали по отношению к международному стандарту Reference Reagent Anti-D immunoglobulin lyophilized (NIBSC, Великобритания) в реакции непрямой

агглютинации со стандартными эритроцитами человека ID-DiaCellIP-IP-IP papainized фенотипа OR₂R₂ в гелевых картах ID Coombs Anti-IgG (DiaMed GmbH, Швейцария), используя центрифугу ID-Centrifuge L (Bio-Rad Laboratories, Франция) и термостат-инкубатор Memmert IN75 (Mettler, Германия) [42]. Вирусную безопасность проверяли посредством выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С (HCV), вирусу иммунодефицита человека первого и второго типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и антигена р24 ВИЧ-1 в иммунохемилюминесцентном анализе (ИХЛА) на аппарате Cobas e 411 (Roche Diagnostics International Ltd., США) и наборов реагентов Elecsys HBsAg II, Elecsys Anti-HCV II, Elecsys HIV combi PT того же производства. Исследование выполняли согласно инструкциям по применению тест-систем. Результаты верифицировали с помощью стандартных панелей и контрольных материалов PreciControl HBsAg II, PreciControl Anti-HCV, PreciControl HIV.

Результаты и их обсуждение

В рамках исследования проведена оценка соответствия экспериментальных партий лиофилизованного концентрата анти-D-антител требованиям, предъявляемым к иммуноглобулинам

человека и остаточной влажности СО, определен размах варьирования содержания основного компонента [20, 21, 43]. Данные лабораторного тестирования приведены в табл. 1.

Опытные образцы имели вид аморфной пористой массы белого цвета в форме таблетки, плотно прилегающей к стенкам флакона. После высушивания показатель остаточной влажности не превышал 1 %. Сухие препараты растворялись в воде очищенной менее чем за 1 минуту. Восстановленные лиофилизаты представляли собой бесцветные прозрачные растворы со значением рН, близким к нейтральному, количеством белка более 20 г/л и специфической активностью не ниже 30 МЕ/мл. При этом размах варьирования уровня целевых антител в пределах одной серии не выходил за рамки 1,5-кратного шага титрования. Протеиновая фракция более чем на 98 % состояла из молекул IgG, практически полностью представленных мономерами и димерами с незначительным присутствием фрагментов (менее 5 %). Изготовленные концентраты анти-D-антител признаны стерильными, не содержащими маркеров гемотрансмиссивных инфекций. В целом все испытываемые партии соответствовали основным критериям качества иммуноглобулиновых препаратов крови и требованиям к оста-

Таблица 1. Результаты лабораторного анализа концентрата анти-D-антител

Table 1. Results of laboratory analysis of the concentrate of anti-D antibodies

Наименование показателя	Результаты анализа		
	Партия 1	Партия 2	Партия 3
Описание	Аморфная пористая масса белого цвета		
Остаточная влажность, %	0,58	0,69	0,70
Время растворения, мин	0,60	0,75	0,50
Прозрачность, D ($\lambda = 540$ нм, $h = 3$ мм)	0,005	0,005	0,005
Цветность, D ($\lambda = 400$ нм, $h = 3$ мм)	0,006	0,005	0,005
рН, ед. рН	6,58	6,52	6,59
Содержание белка, г/л	24,7	25,4	25,1
Фракционный состав	Интенсивная линия преципитации IgG		
Относительное содержание фракции γ -глобулинов (IgG), %	98,31	99,08	98,03
Относительное содержание фракций (молекулы IgG): момеры и димеры, % полимеры и агрегаты, % фрагменты, %	95,6	95,2	95,7
	0,0	0,0	0,0
	4,4	4,8	4,3
Стерильность	Стерильно		
Содержание антител антирезус Rh ₀ (D) ($n = 6$), МЕ/мл	39,6–59,4 (Me = 59,4)	39,6–59,4 (Me = 39,6)	39,6–59,4 (Me = 39,6)
Антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и антиген р24 ВИЧ-1	Отсутствуют		
HBsAg	Отсутствует		
Антитела к HCV	Отсутствуют		

Примечание: D – оптическая плотность; λ – длина волны; h – толщина оптического слоя; Me – медиана; n – количество определений.

точной влажности биологических эталонов лекарственных средств [20, 21, 43].

На основании анализа российских и зарубежных нормативных документов, а также результатов тестирования опытных образцов установили спецификационные требования к кандидату в СО. Перечень потребительских характеристик сформировали, исходя из общепринятой практики контроля качества иммуноглобулинов человека, выбрав те параметры, которые определяют эффективность и безопасность применения биоматериала в лабораторных условиях. Такие показатели, как вирусная безопасность (антитела к вирусу иммунодефицита человека и антиген р24, антитела к вирусу гепатита С, поверхностный антиген вируса гепатита В), стерильность, прозрачность, цветность, рН, фракционный состав, молекулярные параметры и электрофоретическая однородность нормировали, следуя указаниям ФС.3.3.2.0007.15 [43]. Требования к специфической активности, потере в массе при высушивании, времени растворения, содержанию белка сформулировали исходя из собственных эмпирических данных и рекомендаций ВОЗ [21]. Методы контроля описали с учетом инструкций производителей оборудования и тест-систем, а также положений общих фармакопейных статей [34–42]. Порядок маркировки, упаковки, транспортирования и хранения кандидата в СО изложили, отталкиваясь от рекомендаций ФС.3.3.2.0007.15 и ОФС.1.8.1.0001.15 [43, 44]. При выборе первичной упаковки остановились на зарегистрированных материалах, используемых в современной фарминдустрии. Первоначальный срок годности установили по аналогии с известными в настоящее время лиофилизированными иммуноглобулиновыми препаратами. Спецификация «Кандидат в стандартный образец содержания антител антирезус $Rh_0(D)$ » представлена в табл. 2.

Исходя из предназначения кандидата в СО, основным показателем его качества является концентрация анти-D-антител. Ее минимально допустимый уровень (30 МЕ/мл) установлен исходя из верхней границы аналитической области иммуноферментного анализа, поскольку эта методика, наравне с реакцией непрямой агглютинации и проточной цитофлуориметрией, может использоваться при метрологической аттестации СО и отличается наибольшими значениями определяемого параметра в пределах диапазона применения [42, 45, 46]. Размах варьирования специфической активности в разных флаконах характеризует внутрисерийную однородность. О чистоте и гомогенности основного компонента можно судить по содержанию белка, фракцион-

ному составу, электрофоретической однородности и молекулярным параметрам. Подлинность (видоспецифичность) биоматериала не включена в перечень контролируемых характеристик, так как она подтверждается в ходе анализа фракционного состава. Внешний вид, остаточная влажность и растворимость порошка, прозрачность и цветность регидратированного лиофилизата позволяют оценить эффективность удаления влаги, от чего во многом зависит стабильность высушенного биоматериала. Обязательно измерение рН, поскольку кислотность среды оказывает значительное влияние на функциональные свойства и устойчивость IgG. Отсутствие маркеров вирусов гепатита В и С, иммунодефицита человека исключает риск инфицирования оператора в ходе лабораторных исследований и гарантирует безопасность применения кандидата в СО, изготовленного из плазмы крови человека. Испытание на стерильность дает возможность предотвратить микробиологическую порчу продукта при хранении и обеспечить его сохранность в течение установленного срока годности.

Полученные литературные и экспериментальные данные послужили базой для разработки ТУ 21.20.23-001-01966992-2022 (далее – технические условия) – нормативной документации производителя, содержащей установленные спецификационные требования. При этом руководствовались ГОСТ Р 1.3-2018, в котором изложены общие правила оформления такого рода документов [47]. Поскольку получение концентрата анти-D-антител связано с заготовкой донорской плазмы, которая может осуществляться только в условиях учреждения службы крови, предусмотрели соблюдение правил охраны труда, регламентированных для медицинских организаций. Требования безопасности привели со ссылкой на Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 и Приказ Минтруда России от 18.12.2020 № 928н [48, 49]. Также сочли возможным применить утвержденные правила обращения с медицинскими отходами [50]. Разработанные технические условия утверждены и введены в действие в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ФМБА России.

Заключение

Впервые проведено исследование стабилизированного концентрата анти-D-антител по основным показателям качества иммуноглобулинов человека и установлены требования к кандидату в СО. Его полное соответствие принятым нор-

Таблица 2. Спецификация «Кандидат в стандартный образец содержания антител антирезус $Rh_0(D)$ »

Table 2. Specification «Candidate standard for anti-D immunoglobulin»

Наименование показателя	Норма	Метод анализа
Описание	Аморфная пористая масса белого цвета	Визуальная оценка цвета и консистенции
Потеря в массе при высушивании	Не более 5 %	Гравиметрический анализ, ОФС.1.2.1.0010.15 (способ 3)
Время растворения	Не более 15 мин	Фиксация времени по секундомеру
Прозрачность	D ($\lambda = 540$ нм, $h = 3$ мм) не более 0,050	Спектрофотометрия, ОФС.1.2.1.1.0003.15
Цветность	D ($\lambda = 400$ нм, $h = 3$ мм) не более 0,150	Спектрофотометрия, ОФС.1.2.1.1.0003.15
pH	От 5,0 до 7,4	Потенциометрия, ОФС.1.2.1.0004.15
Белок	Не нормируется	Колориметрический метод с биуретовым реактивом, ОФС.1.8.2.0010.18 (метод А)
Фракционный состав	Интенсивная дуга преципитации IgG и не более четырех дополнительных линий	Иммуноэлектрофорез в агаровом геле, ОФС.1.8.2.0002.15
Электрофоретическая однородность	Относительное содержание фракции γ -глобулинов не менее 95 % от общего белка	Электрофорез на пленках из ацетата целлюлозы, ОФС.1.8.2.0009.15
Молекулярные параметры	Относительное содержание фракций: мономеры, димеры – не менее 85 %, полимеры, агрегаты – не более 10 %, фрагменты – не нормируются	Эксклюзионная ВЭЖХ, ОФС.1.8.2.0006.15
Специфическая (антирезусная) активность	Содержание антирезус $Rh_0(D)$ антител не менее 30 МЕ/мл, размах варьирования не более 1,5-кратного шага титрования	Непрямая агглютинация в гелевых картах, ОФС.1.8.2.0004.15, по отношению к МСО
Антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и антиген р24 ВИЧ-1	Отсутствуют	ИХЛА
HBsAg	Отсутствует	ИХЛА
Антитела к HCV	Отсутствуют	ИХЛА
Стерильность	Стерильно	Метод прямого посева, ОФС.1.2.4.0003.15
Упаковка	Лиофилизат во флаконе для лекарственных средств, укупоренном пробкой резиновой, медицинской, зафиксированной колпачком алюминиевым	
Маркировка	Этикетка на внешней поверхности флакона с указанием наименования производителя, наименования препарата, номера серии, даты изготовления, срока годности, условий хранения	
Хранение	При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте	
Транспортировка	Всеми видами крытого транспорта при температуре от 2 до 8 °С	
Срок годности	3 года	

Примечание: D – оптическая плотность; λ – длина волны; h – толщина оптического слоя.

мам позволит обеспечить максимальную близость состава и свойств референсного материала к испытуемым лекарственным препаратам. Предложенный способ оценки внутрисерийной однородности может использоваться в ходе метрологической аттестации СО, что даст возможность определять не только аттестованное значение, но и его статистическую неопределенность. Это станет существенным преимуществом от-

ественного СО перед зарубежным аналогом, для которого в документации производителя приводится одна характеристика – специфическая активность без указания допустимых пределов варьирования.

Благодаря определению критериев качества кандидата в стандартный образец содержания антител антирезус $Rh_0(D)$ стало возможным осуществление его выпускающего контроля при

массовом производстве в Российской Федерации. Это будет способствовать увеличению выпуска отечественного СО и полноценному снабжению им российских производителей лекарственных средств, что в значительной мере поможет реализации национальной стратегии импортозамещения в сфере фарминдустрии и здравоохранения.

Список литературы

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 09.02.2023 № 291-р «Об утверждении Концепции увеличения заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов учреждениями Службы крови Федерального медико-биологического агентства и субъектов Российской Федерации на период до 2030 года и плана мероприятий («дорожной карты») по увеличению заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов учреждениями Службы крови Федерального медико-биологического агентства и субъектов Российской Федерации». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_439556/
2. Оловникова Н.И., Николаева Т.Л., Эршлер М.А. Иммунопрофилактика резус-иммунизации: перспектива создания моноклонального иммуноглобулина для предупреждения гемолитической болезни новорожденных. *Иммунология*. 2018;39(1):74–80. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-74-80
3. Павлова Н.Г. Анти-D-иммунопрофилактика. *Ж. акушерства и жен. болезней*. 2015;64(3):52–57. doi: 10.17816/JOWD64352-57
4. Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш., Воробей Л.Г., Плоцкий Р.А. Анализ показателей деятельности службы крови Российской Федерации в 2019 году. *Трансфузиология*. 2020; 21(3):200–210.
5. Silver R.M. RhD immune globulin: over 50 years of remarkable progress! *BJOG*. 2016;123(8):1347. doi: 10.1111/1471-0528.13868
6. Pegoraro V., Urbinati D., Visser G.H.A., di Renzo G.C., Zipursky A., Stotler B.A., Spitalnik S.L. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh₀(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235807. doi: 10.1371/journal.pone.0235807
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763/
8. Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н., Ветров В.В., Иванов Д.О., Куклина Л.В. Профилактика гемолитической болезни новорожденного и ее тяжелых форм при резус-конflikте (обзор литературы). *Детская медицина Северо-Запада*. 2015;6(3):42–48.
9. Зотова И.И., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. Первичная иммунная тромбоцитопения. Современный взгляд на патогенез и лечение. *Вестн. гематол.* 2017;13(4):48–64.
10. Song F., Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): a review on current guidance and experience from clinical practice. *J. Blood. Med.* 2021;12:653–664. doi: 10.2147/JBM.S259101
11. El-Habil M.K. Anti-D immunoglobulin versus immunoglobulin G for the treatment of acute immune thrombocytopenia in children: a 10-year retrospective study. *Lancet*. 2021;398(Sup.1):S25. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01511-7
12. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/
13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/
14. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. Guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 1. Manufacturing of sterile medicinal products. Brussels: European Commission, 2022. 58 p.
15. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products. Annex 2. WHO good manufacturing practice for pharmaceutical products: Main principles. In: *WHO Technical Report Series*. No. 986, 2014. P. 77–135.
16. United States Food and Drug Administration. Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. In: *Code of Federal Regulations (CFR)*. Title 21. Chapter I. Part 211. White Oak Maryland, 2022. P. 158–179.
17. Шведова Е.В., Кудашева Э.Ю., Климов В.И. Методы оценки специфической активности препаратов иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D): современное состояние проблемы. *Иммунология*. 2020;41(3):256–261. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-256-261
18. Human Anti-D Immunoglobulin. In: *European Pharmacopoeia*. 10 ed. Supp. 10.7. Strasbourg, 2022. P. 6661.
19. Human Anti-D Immunoglobulin for intravenous administration. In: *European Pharmacopoeia*. 10 ed. Supp. 10.7. Strasbourg, 2022. 6661.

20. ОФС.1.8.1.0003.15 «Иммуноглобулины человека». В кн.: *Государственная фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М., 2018. С. 3084–3089.
21. WHO expert committee on biological standardization. Annex 2. Recommendation for the preparation, characterization, and establishment of international and other biological reference standards. In: *WHO Technical Report Series*. No. 932. Geneva, 2006. P. 73–131.
22. ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 1. М., 2018. С. 185–202.
23. Validation of analytical procedures: Text and Methodology. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Q2(R1). Geneva: ICH, 2005. 15 p.
24. ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. Amsterdam: European Medicines Agency, 2023. 45 p.
25. International standard ISO 5725-4:2020 «Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 4: Basic method for the determination of the trueness of a standard measurement method». Available at: <https://www.iso.org/ru/standard/69421.html>
26. Государственный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 5725-4-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений». Режим доступа: <https://internet-law.ru/gosts/gost/6143/>
27. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.03.2020 № 202 «О метрологической службе Министерства здравоохранения Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_353452/
28. Меркулов В.А., Саканян Е.И., Волкова Р.А., Климов В.И., Шемерянкина Т.Б., Яшкир В.А. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. *Хим.-фармац. ж.* 2016;50(4):40–43. doi: 10.30906/0023-1134-2016-50-4-40-43
29. Вильданова Н.С., Кормщикова Е.С., Калинина Е.Н., Воробьев К.А., Парамонов И.В., Кудашева Э.Ю. Этапы стандартизации препаратов антирезусного иммуноглобулина человека по показателю «Специфическая активность». *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(3):241–248. doi: 10.30895/2221-996X-2022-22-3-288-295
30. Межгосударственный стандарт ГОСТ 8.315-2019 «Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения». Режим доступа: <https://internet-law.ru/gosts/gost/72205/>
31. Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Климов В.И., Саканян Е.И., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Мовсисянц А.А., Бондарев В.П., Борисевич И.В., Шведов Д.В. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(4):229–236.
32. Фадейкина О.В., Волкова Р.А. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. *Хим.-фармац. ж.* 2017;51(8):44–50. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-44-50
33. Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Устинникова О.Б., Саканян Е.И., Меркулов В.А., Мовсисянц А.А., Бондарев В.П., Олефир Ю.В. Современные проблемы стандартных образцов лекарственных средств в Российской Федерации. *Фармация*. 2020;69(2):5–11. doi: 10.29296/25419218-2020-02-01
34. ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 1. М., 2018. С. 567–569.
35. ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 1. М., 2018. С. 749–758.
36. ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 1. М., 2018. С. 532–541.
37. ОФС.1.8.2.0010.18 «Количественное определение белка колориметрическим методом с биуретовым реактивом в препаратах крови человека и животных». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М., 2018. С. 3198–3200.
38. ОФС.1.8.2.0009.15 «Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М., 2018. С. 3193–3197.
39. ОФС.1.8.2.0006.15 «Определение молекулярных параметров иммуноглобулинов методом ВЭЖХ». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М., 2018. С. 3167–3170.
40. ОФС.1.8.2.0002.15 «Иммуноэлектрофорез в агаровом геле». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 2. М., 2018. С. 3130–3135.
41. ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 1. М., 2018. С. 1201–1222.
42. ОФС.1.8.2.0004.15 «Испытание на анти-D-антитела в лекарственных препаратах

иммуноглобулинов человека». В кн.: Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М., 2018. С. 3158–3162.

43. ФС.3.3.2.0007.15 «Иммуноглобулин человека нормальный». В кн.: Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М., 2018. С. 5758–5763.

44. ОФС.1.8.1.0001.15 «Лекарственные препараты из плазмы крови человека». В кн.: Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М., 2018. С. 3079–3083.

45. Assay of Human Anti-D Immunoglobulin. In: *European Pharmacopoeia*. 11 ed. Supp. 11.0. Strasbourg, 2022. 2.7.13.

46. Oviedo S.A., Vitali S., Zarzur J. Design, optimization and validation of a flow cytometry assay for quantitation of IgG-anti-D (rho) in the industrial process control of the anti rho-gamma globulin production. *Global Journal of Biology, Agriculture and Health Sciences*. 2019;8(1):1–11. doi: 10.24105/2319-5584.100004

47. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 1.3-2018 «Стандартизация в Российской Федерации. Технические условия на продукцию. Общие требования к содержанию, оформлению, обозначению и обновлению». Режим доступа: <https://internet-law.ru/gosts/gost/72476/>

48. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377388/

49. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 18.12.2020 № 928н «Об утверждении правил по охране труда в медицинских организациях». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373020/

50. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 3 «Об утверждении СанПиН 2.1.3684-21 “Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий”». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_376166/

References

1. Decree of the Government of the Russian Federation of February 09, 2023 No. 291-p “On approval

of the Concept of increasing of the harvesting of blood plasma for the production of medicines by blood service institutions of the Federal Medical Biological Agency and subjects of the Russian Federation for the period to 2030 and the action plan to increase of the harvesting of blood plasma for the production of medicines by blood service institutions of the Federal Medical Biological Agency and subjects of the Russian Federation”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_439556/ [In Russian].

2. Olovnicova N.I., Nicolaeva T.L., Ershler M.A. Immunization of rhesus immunization: the prospect of a monoclonal immunoglobulin to prevent haemolytic disease of the newborn. *Immunologiya = Immunology*. 2018;39(1):74–80. [In Russian]. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-74-80

3. Pavlova N.G. Anti-D-immunoprophylaxis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(3):52–57. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD64352-57

4. Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Grigoryan M.Sh., Vorobey L.G., Plotsky R.A. Analysis of the activity indicators of the Blood Service of the Russian Federation in 2019. *Transfuziologiya = Transfusiology*. 2020; 21(3):200–210. [In Russian].

5. Silver R.M. RhD immune globulin: over 50 years of remarkable progress! *BJOG*. 2016;123(8):1347. doi: 10.1111/1471-0528.13868

6. Pegoraro V., Urbinati D., Visser G.H.A., di Renzo G.C., Zipursky A., Stotler B.A., Spitalnik S.L. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh₀(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235807. doi: 10.1371/journal.pone.0235807

7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 20, 2020 No. 1130n «On approval of the procedure for providing medical care on the profile “obstetrics and gynecology”». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763/ [In Russian].

8. Ozhereleva M.A., Kravchenko E.N., Vetrov V.V., Ivanov D.O., Kuklina L.V. Prevention of Rh immunization in Russia and foreign countries. *Detskaya meditsina Severo-Zapada = Children's medicine of the North-West*. 2015;6(3):42–48. [In Russian].

9. Zotova I.I., Gritsaev S.V., Bessmeltsev S.S. Primary immune thrombocytopenia. The current understanding of the pathogenesis and treatment. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2017;13(4):48–64. [In Russian].

10. Song F., Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): a review on current guidance and experience from clinical practice. *J. Blood. Med*. 2021;12:653–664. doi: 10.2147/JBM.S259101

11. El-Habil M.K. Anti-D immunoglobulin versus immunoglobulin G for the treatment of acute immune

thrombocytopenia in children: a 10-year retrospective study. *Lancet*. 2021;398(Sup.1):S25. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01511-7

12. Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of June 14, 2013 No. 916 «On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ [In Russian].

13. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 03, 2016 No. 77 «On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/ [In Russian].

14. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. Guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 1. Manufacturing of sterile medicinal products. Brussels: European Commission, 2022. 58 p.

15. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products. Annex 2. WHO good manufacturing practice for pharmaceutical products: Main principles. In: *WHO Technical Report Series*. No. 986, 2014. P. 77–135.

16. United States Food and Drug Administration. Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. In: *Code of Federal Regulations (CFR)*. Title 21. Chapter I. Part 211. White Oak Maryland, 2022. P. 158–179.

17. Shvedova E.V., Kudasheva E.Yu., Klimov V.I. Methods for evaluating the specific activity of preparations of human antirhesus Rh₀(D): current status of the problem. *Immunologiya = Immunotology*. 2020;41(3):256–261. [In Russian]. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-256-261

18. Human Anti-D Immunoglobulin. In: *European Pharmacopoeia*. 10 ed. Supp. 10.7. Strasbourg, 2022. P. 6661.

19. Human Anti-D Immunoglobulin for intravenous administration. In: *European Pharmacopoeia*. 10 ed. Supp. 10.7. Strasbourg, 2022. 6661.

20. OFS.1.8.1.0003.15 «Human immunoglobulin». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 3084–3089. [In Russian].

21. WHO expert committee on biological standardization. Annex 2. Recommendation for the preparation, characterization, and establishment of international and other biological reference standards. In: *WHO Technical Report Series*. No. 932. Geneva, 2006. P. 73–131.

22. OFS.1.1.0007.18 «Standard samples». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 185–202. [In Russian].

23. Validation of analytical procedures: Text and Methodology. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Q2(R1). Geneva: ICH, 2005. 15 p.

24. ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. Amsterdam: European Medicines Agency, 2023. 45 p.

25. International standard ISO 5725-4:2020 «Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 4: Basic method for the determination of the trueness of a standard measurement method». Available at: <https://www.iso.org/ru/standard/69421.html>

26. National standard of the Russian Federation GOST R ISO 5725-4-2002 «Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 4. Basic method for the determination of the trueness of a standard measurement method». Available at: <https://internet-law.ru/gosts/gost/6143/> [In Russian].

27. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 20, 2020 No. 202 «On the Metrological Service of the Ministry of Health of the Russian Federation in the sphere of circulation of medicines for medical use». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_353452/ [In Russian].

28. Merkulov V.A., Sakanyan E.I., Volkova R.A., Klimov V.I., Shemeryankina T.B., Yashkir V.A. Pharmacopoeia standard samples and their practical application in the national drug standardization system. *Pharm. Chem. J*. 2016;50:258–261. [In Russian]. doi: 10.1007/s11094-016-1433-y

29. Vildanova N.S., Kormshchikova E.S., Kalinina E.N., Vorobiev K.A., Paramonov I.V., Kudasheva E.Yu. Human anti-D immunoglobulin preparations: potency standardization milestones. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(3): 241–248. [In Russian]. doi: 10.30895/2221-996X-2022-22-3-288-295

30. Interstate standard GOST 8.135-2019 «State system for ensuring the uniformity of measurements. Reference materials of composition and properties of substances and materials. Basic principles». Available at: <https://internet-law.ru/gosts/gost/72205/> [In Russian].

31. Volkova R.A., Fadeikina O.V., Klimov V.I., Sakanyan E.I., Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Movsesyants A.A., Bondarev V.P., Borisevich I.V., Shvedov D.V. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(4):229–236. [In Russian].

32. Fadeikina O.V., Volkova R.A. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. *Pharm. Chem. J*. 2017;51:716–721. [In Russian]. doi: 10.1007/s11094-017-1680-6

33. Volkova R.A., Fadeikina O.V., Ustinnikova O.B., Sakanyan E.I., Merkulov V.A., Movsesyants A.A., Bondarev V.P., Olefir Yu.V. Current problems with the standard samples of medicines in the Russian Federation. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2020;69(2):5–11. [In Russian]. doi: 10.29296/25419218-2020-02-01

34. OFS.1.2.1.0010.15 «Weight loss at drying». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 567–569. [In Russian].

35. OFS.1.2.1.1.0003.15 «Spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions». In: *State Phar-*

macropoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 749–758. [In Russian].

36. OFS.1.2.1.0004.15 «Ionometry». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 532–541. [In Russian].

37. OFS.1.8.2.0010.18 «Quantitative determination of protein by colorimetric method with biuret reagent in human and animal blood preparations». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 3198–3200. [In Russian].

38. OFS.1.8.2.0009.15 «Determination of the homogeneity of medicinal preparations from human and animal blood serum by electrophoresis on cellulose acetate films». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 3193–3197. [In Russian].

39. OFS.1.8.2.0006.15 «Determination of molecular parameters of immunoglobulin by HPLC». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 3167–3170. [In Russian].

40. OFS.1.8.2.0002.15 «Immunoelectrophoresis in agar gel». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 3130–3135. [In Russian].

41. OFS.1.2.4.0003.15 «Sterility». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 1201–1222. [In Russian].

42. OFS.1.8.2.0004.15 «Testing for anti-D antibodies in medicinal preparations of human immunoglobulin». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 3158–3162. [In Russian].

43. FS.3.3.2.0007.15 «Immunoglobulin human normal». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 4. Moscow, 2018. P. 5758–5763. [In Russian].

44. OFS.1.8.1.0001.15 «Medicinal preparations from human blood plasma». In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 3079–3083. [In Russian].

45. Assay of Human Anti-D Immunoglobulin. In: *European Pharmacopoeia*. 11 ed. Supp. 11.0. Strasbourg, 2022. 2.7.13.

46. Oviedo S.A., Vitali S., Zarzur J. Design, optimization and validation of a flow cytometry assay for quantitation of IgG-anti-D (rho) in the industrial process control of the anti rho-gamma globulin production. *Global Journal of Biology, Agriculture and Health Sciences*. 2019;8(1):1–11. doi: 10.24105/2319-5584.100004

47. National standard of the Russian Federation GOST R 1.3-2018 «Standardization in the Russian Federation. Technical specifications for the products. General requirements for content, design and designation and updating». Available at: <https://internet-law.ru/gosts/gost/72476/> [In Russian].

48. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of January 28, 2021 No. 4 «On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 “Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases”». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377388/ [In Russian].

49. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of December 18, 2020 No. 928n «On approval of the rules for labor protection in medical organizations». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373020/ [In Russian].

50. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of January 28, 2021 No. 3 «On approval of sanitary rules and norms SanPiN 2.1.3684-21 “Sanitary and epidemiological requirements for the maintenance of territories of urban and rural settlements, for water bodies, drinking water and drinking water supply, atmospheric air, soils, residential premises, operation of industrial, public premises, organization and implementation of sanitary and anti-epidemic (preventive) measures”». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_376166/ [In Russian].

Сведения об авторах:

Калинина Елена Николаевна, ORCID: 0000-0001-9754-5522, e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Вильданова Наталия Сергеевна, ORCID: 0000-0002-0791-0571, e-mail: vildanova@niigpk.ru

Кормщикова Елена Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8158-8445, e-mail: kormschikova@niigpk.ru

Йовдий Анна Васильевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2496-0308, e-mail: yovdiy@niigpk.ru

Смольникова Мария Викторовна, ORCID: 0000-0002-3423-5700, e-mail: smolnikova@niigpk.ru

Information about the authors:

Elena N. Kalinina, ORCID: 0000-0001-9754-5522, e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Nataliya S. Vildanova, ORCID: 0000-0002-0791-0571, e-mail: vildanova@niigpk.ru

Elena S. Kormschikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8158-8445, e-mail: kormschikova@niigpk.ru

Anna V. Yovdiy, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2496-0308, e-mail: yovdiy@niigpk.ru

Maria V. Smolnikova, ORCID: 0000-0002-3423-5700, e-mail: smolnikova@niigpk.ru

Поступила в редакцию 02.05.2023

После доработки 23.06.2023

Принята к публикации 19.07.2023

Received 02.05.2023

Revision received 23.06.2023

Accepted 19.07.2023