

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES OF AGRICULTURAL SCIENCES

ISSN 2224-526X

Volume 6, Number 36 (2016), 31 – 37

A. B. Sagymbay, B. M. Khairullin, M. M. Kassenov, Ye. N. Volgin,
G. Zh. Sarsenbayeva, A. S. Nurpeisova, N. V. Bogdanov, T. E. Issagulov, R. T. Abitay,
K. K. Tabynov, N. N. Assanzhanova, Kh. B. Abeuov, A. R. Sansyzbay

RSE "Scientific Research Institute for Biological Safety Problems" CS MES RK, Gvardeyskiy village,
Kazakh National Agrarian University, Almaty

QUALITY CONTROL OF THE DOMESTIC ALLANTOIC INACTIVATED SPLIT VACCINE AGAINST SEASONAL INFLUENZA

Abstract. This paper presents the results of technological and biological quality control of each production phase of the first Kazakhstan split-vaccine against influenza. Quality control of the appearance, infectious and hemagglutinating activity, sterility, hemagglutinin concentration, total protein, bacterial endotoxins, residual contents of ovalbumin, sucrose was conducted in accordance with biological industry requirements for manufacturing and control of vaccines for health care. Quality control results showed that the vaccine complies with the requirements of the State Pharmacopeia of the Republic of Kazakhstan and European Pharmacopeia.

Keywords: flu, domestic vaccine, vaccinal, vaccine quality control.

УДК 615.371:615.076:615.077

A. Б. Сагымбай, Б. М. Хайруллин, М. М. Касенов, Е. Н. Волгин, Г. Ж.
Сарсенбаева, А. С. Нурпейсова, Н. В. Богданов, Т. Е. Исагулов, Р. Т. Абитай,
К. К. Табынов, Н. Н. Асанжанова, Х. Б. Абеуов, А. Р. Сансызбай

РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»
КН МОН РК, пгт. Гвардейский,
НАО «Казахский национальный аграрный университет» МСХ РК

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ АЛЛАНТОИСНОЙ РАСЩЕПЛЕННОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ СЕЗОННОГО ГРИППА

Аннотация. В работе представлены результаты технологического и биологического контроля качества каждого этапа производства первой отечественной сплит-вакцины против сезонного гриппа. Контроль качества внешнего вида, инфекционной и гемагглютинирующей активности, стерильности, концентрации гемагглютинина, общего белка, бактериальных эндотоксинов, остаточного содержания овальбумина, сахарозы проводился в соответствии с нормативами принятыми в биологической промышленности при производстве и контроле вакцин, предназначенных для здравоохранения. Результаты контроля качества показали, что приготовленные серии вакцины соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан и Европейской фармакопеи.

Ключевые слова: грипп, отечественная вакцина, вакцинопрофилактика, контроль качества.

Введение. Грипп – острое респираторное вирусное заболевание. Во время ежегодных эпидемий гриппа во всем мире происходит от трех до пяти миллионов тяжелых случаев заболевания и от 250 000 до 500 000 смертельных исходов [1]. Вакцинация против гриппа является важным направлением медицинской науки и практического здравоохранения. В контролируемых наблю-

дениях показано, что иммунизация современными вакцинами является единственным научно обоснованным эффективным способом массовой профилактики гриппа. Установлено, что при своевременной вакцинации можно предотвратить заболевание гриппом у 80-90 % детей и взрослых [2].

В настоящее время в Республике Казахстан отсутствует собственное производство вакцин против сезонного гриппа. Ежегодно для нужд здравоохранения в РК закупается более 2,0 миллионов доз трехвалентной вакцины против гриппа. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждая страна должна разрабатывать свою вакцину, так как в случае возникновения пандемии, профилактических препаратов для всего населения планеты не будет хватать, и особенно для государств, в которых отсутствует собственное производство вакцины против гриппа [3]. Поэтому целью Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности является обеспечение населения Казахстана качественной и эффективной отечественной вакциной против сезонного гриппа. На базе вышеуказанного института была разработана технология изготовления и проведен контроль качества инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против сезонного гриппа. Отработка технологических процессов и контроль качества вакцины осуществлялись путем усовершенствования и оптимизирования рекомендованных параметров ВОЗ.

Биологический контроль является важнейшей и определяющей частью при выпуске биопрепаратов. Качество инактивированных гриппозных вирусных вакцин гарантируется во всем мире правилами национальных контролирующих органов, которые единообразно основаны на «Требованиях к инактивированным гриппозным вакцинам» ВОЗ (WHO, 1991) [4]. Для обеспечения безопасности вакцин должны быть изучены и охарактеризованы свойства вакцинного штамма, клеточного субстрата, свойства полуфабриката и конечного продукта. В Европейской и отечественной фармакопее указаны практически все нормативные показатели каждого этапа производства инактивированной вакцины [5, 6]. Таким образом, качество вакцин обеспечивается комплексом мероприятий, учитывающих международные и национальные требования и рекомендации по производству и контролю качества. Целью данной работы является контроль качества всех параметров каждого этапа производства отечественной аллантоисной расщепленной вакцины против сезонного гриппа.

Материалы и методы исследований. Был проведен контроль следующих штаммов вируса гриппа (согласно рекомендации ВОЗ), их полуфабрикатов и готовых серий вакцины:

- рекомбинантный штамм NIBRG-121xp (NIBSCcod: 09/166), полученный в NIBSC (Великобритания) методом обратной генетики из штаммов A/California/7/2009 (H1N1)_v и A/PR/8/34 (H1N1), соотношение генов 6:2;

- рекомбинантный штамм NYMCX-217 (NIBSCcode: 12/100), полученный в NIBSC (Великобритания) методом обратной генетики из штаммов A/Victoria/361/2011(H3N2) и A/PR/8/34 (H1N1), соотношение генов 6:2, пассажный уровень 8, гемагглютинирующая активность (ГАА) 1:1024;

- рекомбинантный штамм NYMCBX-49 (NIBSCcode: 11/244), полученный в NIBSC (Великобритания) методом обратной генетики из штаммов B/Texas/06/2011 (Yamagatalineage) и BX-38-1P-1, соотношение генов 1:1:6, пассажный уровень 7, ГАА 1:512.

- вакцина гриппозная аллантоисная расщепленная инактивированная, серии 1-3.

Инфекционную активность вирусов определяли титрованием вируса в куриных эмбрионах [7].

Гемагглютинирующую активность (ГАА) вирусов определяли по общепринятой методике в реакции гемагглютинации (РГА) с использованием 1 % взвеси эритроцитов петуха [7].

Наличие вакуума и остаточную влажность лиофилизированного маточного вируса штаммов проверяли согласно ГОСТ 28083-12 и ГОСТ 24061-12.

Контроль концентрации водородных ионов проводили по ГФ РК I, том 1, 2.2.3.

Определение стерильности проводили в соответствии с ГФ РК I, т. 2, 2.6.1.

Специфическую безопасность проверяли согласно ГФ РК I, том 1, 2.6.9.

Определение концентрации гемагглютинина проводили методом одиночной радиальной иммунодиффузии (ОРИД) в соответствии с [7].

Содержания общего белка определяли методом Лоури с предварительным осаждением белка [8].

Определение овальбумина. Для определения содержания овальбумина использовали сертифицированный набор для иммуноферментного количественного определения овальбумина в раство-

рах Chicken egg Ovalbumin фирмы Elisa Kit Alpha diagnostic international (страна производитель – Соединенные Штаты Америки) согласно инструкции производителя.

Определение содержания сахарозы проводили антроновым методом [9].

Определения неонного детергента проводили фотоколориметрическим методом [10].

Испытания на бактериальные эндотоксины (ЛАЛ-тест) проводили гель-тромб методом в соответствии ГФ РК I, т. 1, 2.6.14.

Статистическая обработка. Определяют среднеарифметические значения исследуемых параметров, а также их стандартную ошибку. Достоверность различий между показателями определяют с использованием статистической программы GraphPadPrism 6 (GraphPadSoftware, Inc., LaJolla, CA, USA). Значение $P < 0,05$ считают значимым.

Результаты исследований и их обсуждение

1. *Контроль качества маточных и посевных раскладок штаммов вируса A/NIBRG-121xp, A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49.* Согласно рекомендациям ВОЗ для производства и контроля гриппозных инактивированных вакцин, контроль вакцины начинается с контроля маточного материала. Готовые серии лиофилизированного маточного вируса штаммов NIBRG-121xp, A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49 контролировали на внешний вид, наличие вакуума, растворимость, влажность, стерильность, подлинность, патогенность, гемагглютинирующую и инфекционную активность. Результаты контроля качества маточной раскладки указанных штаммов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты контроля качества маточной раскладки штаммов вируса A/NIBRG-121xp, A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49

Наименование параметров	Норма	Результаты		
		NIBRG-121xp	A/NYMCX-217	B/NYMC BX-49
Внешний вид	Ампулы с рыхлой таблеткой, светло-коричневого цвета без посторонней примеси	Соответствует		
Наличие вакуума	Должен быть вакуум	Соответствует		
Растворимость	Хорошо растворима в течении 1 мин.	Соответствует		
Массовая доля влаги	2÷4 %	3,54 ± 0,04	3,24 ± 0,08	3,24 ± 0,08
Стерильность	Должен быть стерильным	Соответствует		
Подлинность	Вирус взаимодействует с антисывороткой к гомологичному вирусу в РГА	Соответствует		
Патогенность	Не вызывает гибель куриных эмбрионов в течение срока инкубации	Соответствует		
ГАА, ГАЕ	≥ 1:128	1:256	1:512	1:128
Инфекционная активность $\log_{10}$ ЭИД ₅₀ /см ³	≥ 6,00	7,28 ± 0,08	7,45 ± 0,28	6,45 ± 0,14

Данные таблицы 1 показали, что приготовленные маточные материалы штаммов NIBRG-121xp, A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49 отвечают требованиям контроля качества.

2. *Контроль качества вирусной биомассы штаммов NIBRG-121xp (H1N1), A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49.* Следующий контроль проводился после стадии наработки вирусной биомассы штаммов. Результаты контроля приведены в таблице 2.

По результатам было установлено, что вирусные суспензии по стерильности, инфекционной и гемагглютинирующей активности пригодны для следующего этапа - очистки и концентрирования.

3. *Контроль качества очищенного вирусного концентрата штаммов NIBRG-121xp (H1N1), A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49.* После концентрирования и очистки вирусной биомассы, из концентрата были отобраны пробы для определения содержания белка, гемагглютинина (ГА) и титра в РГА (таблица 3).

Таблица 2 – Результаты контроля наработанного вирусного материала штаммов NIBRG-121xp, A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49 трех экспериментальных серий вакцины

Наименование параметров	Норма	Результаты								
		NIBRG-121xp			A/NYMCX-217			B/NYMC BX-49		
		1 сер	2 сер	3 сер	1 сер	2 сер	3 сер	1 сер	2 сер	3 сер
Гемагглютинирующая активность, ГАЕ	$\geq 1:128$	1:512	1:512	1:512	1:512	1:512	1:512	1:128	1:256	1:256
Инфекционная активность, $\log_{10}$ ЭИД ₅₀ /см ³	$\geq 6,00$	$8,5 \pm 0,14$	$8,8 \pm 0,14$	$8,5 \pm 0,14$	$8,2 \pm 0,14$	$8,2 \pm 0,14$	$8,2 \pm 0,14$	$7,5 \pm 0,14$	$7,5 \pm 0,14$	$7,5 \pm 0,14$
Стерильность	Стерильна	Стерильна								

Таблица 3 – Результаты контроля очищенного и концентрированного вирусного материала штаммов NIBRG-121xp (H1N1), A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49 трех экспериментальных серий вакцины

Наименование параметров	Норма	Результаты								
		NIBRG-121xp			A/NYMCX-217			B/NYMC BX-49		
		1 сер	2 сер	3 сер	1 сер	2 сер	3 сер	1 сер	2 сер	3 сер
Гемагглютинирующая активность, ГАЕ	$\geq 1:128$	1:32768	1:32768	1:32768	1:32768	1:32768	1:32768	1:4096	1:8192	1:8192
Общий белок, мкг/мл	≤ 600 мкг/мл на 100 мкг ГА	6970,4	640,0	660,5	2301,0	630,0	600,5	1120,0	570,0	920,3
ГА, мкг/мл	≥ 90 мкг/мл на вирусный штамм	1112,1	317,5	295,5	495,04	197,4	149,5	260,0	176,0	292,5

Контроль качества очищенного вирусного концентрата всех трех штаммов показал результаты отвечающим требованиям контроля, что позволило передать материал для следующего технологического этапа приготовления вакцины – инактивации.

4. *Контроль инаktivированной вирусной биомассы штаммов NIBRG-121xp (H1N1), A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49.* Контроль полноты инактивации очищенного концентрата вируса гриппа трех штаммов проводили методом двух последовательных слепых пассажей на развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ). Наличие живого вируса проверяли в РГА. В результате проведенных испытаний в РГА результаты были отрицательными, что свидетельствует об отсутствии в суспензии живого вируса. Также было установлено, что гемагглютинирующая активность вирусов NIBRG-121xp, A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49 после инактивации оставалась на исходном уровне.

5. *Контроль качества инаktivированного вирусного концентрата штаммов NIBRG-121xp (H1N1), A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49 после диафильтрации.* Контроль промежуточного продукта на данном этапе показал, что гемагглютинирующая активность вируса не изменилась в процессе диафильтрации, отмечалось некоторое снижение количества общего белка и гемагглютинина (таблица 4).

Остаточное содержание сахарозы для всех трех штаммов составило не более 0,6 мг/мл, с учетом показателей ГАА и содержания ГА, это позволило передать материал для следующего этапа.

6. *Контроль конечных моновалентных полуфабрикатов вакцины из штаммов NIBRG-121xp, A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49.* После получения конечных моновалентных полуфабрикатов вакцины проводили контроль их качества. Обобщенные данные качества полученного конечного моновалентного полуфабриката серий вакцин показаны в таблице 5.

Таблица 4 – Результаты контроля качества инактивированного вирусного концентрата штаммов NIBRG-121xp (H1N1), A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49 после диафильтрации трех экспериментальных серий вакцины

Наименование параметров	Норма	Результаты								
		NIBRG-121xp			A/NYMCX-217			B/NYMC BX-49		
		1 сер	2 сер	3 сер	1 сер	2 сер	3 сер	1 сер	2 сер	3 сер
Гемагглютинирующая активность, ГАЕ	$\geq 1:128$	1:65563	1:16384	1:16384	1:16384	1:16384	1:16384	1:4096	1:4096	1:4096
Общий белок, мкг/мл	≤ 600 мкг/мл на 100 мкг ГА	6041,0	635,0	640,5	2230,0	420,0	400,5	1010,0	515,0	835,5
ГА, мкг/мл	≥ 90 мкг/мл на вирусный штамм	990,3	276,0	276,0	376,0	200,0	134,2	248,0	175,0	278,5
Сахароза, мг на 100 мкг ГА	$\leq 0,4$ мг на 100 мкг ГА	0,06	0,21	0,18	0,02	0,14	0,13	0,05	0,28	0,18

Таблица 5 – Результаты контроля конечных моновалентных полуфабрикатов вакцины из штаммов NIBRG-121xp, A/NYMCX-217 и B/NYMC BX-49 трех экспериментальных серий вакцины

Наименование параметров	Норма	Результаты, $\bar{n}=3$								
		NIBRG-121xp			A/NYMCX-217			B/NYMC BX-49		
		1 сер	2 сер	3 сер	1 сер	2 сер	3 сер	1 сер	2 сер	3 сер
Общий белок мкг/доза	≤ 100 мкг на вирусный штамм	100,0	55,8	100,0	88,91	72,4	97,5	64,25	54,96	99,5
ГА, мкг/мл	≥ 90 мкг/мл на вирусный штамм	905,1	181,0	180,5	358,0	179,1	110,4	231,0	162,0	260,5
Эндотоксин, МЕ/мл	≤ 200 ЭЕ/мл	10,0	10,0	9,6	1,2	1,2	9,6	1,2	1,2	9,6
Детергенты, мкг/мл	≤ 1000 мкг/мл	495,2	499,1	715,0	498,2	431,2	450,0	475,0	475,0	565,0
Овальбумин, мкг/доза	≤ 1 мкг/дозу	0,96	0,8	0,2	1,14	0,75	0,21	0,46	0,66	0,19

Таблица 6 – Результаты контроля качества трех экспериментальных серий инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против сезонного гриппа

Наименование параметров	Норма	Результаты		
		1 серия	2 серия	3 серия
Описание	Прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость	Соответствует		
Специфическая активность, мкг/дозу NIBRG-121xp A/NYMC X-217 B/NYMC-BX49	От 12,0 до 18,75 мкг/дозу	15,5 14,9 16,0	16,1 15,7 15,8	15,4 15,0 14,3
pH	От 6,8 до 7,4	7,05	7,03	7,03
Стерильность	Должен быть стерильным	Соответствует		
Бактериальные эндотоксины, МЕ/доза	≤ 100 МЕ/доза	10	10	9,6
Белок, мкг/доза	≤ 300 мкг/доза	286,0	199,0	300
Овальбумин, мкг/доза	≤ 1 мкг/доза		0,1	
Детергенты (третон-X100), мкг/доза	≤ 500 мкг/доза	250	200	290
Специфическая безопасность	Не должен содержать живого вируса гриппа	Соответствует		

7. Контроль качества трех экспериментальных серий готовой инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против сезонного гриппа. С использованием конечных моновалентных полуфабрикатов вакцины из штаммов NIBRG-121xp (H1N1), A/NYMCX-217 (H3N2) и B/NYMC-BX49 приготовлены три экспериментальные серии инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против сезонного гриппа. Готовые серии вакцины после проверки показателя рН и подтверждения ее стерильности разливали во флаконы и маркировали. Результаты контроля качества готовой вакцины представлены в таблице 6.

Заключение. Проведен технологический контроль качества каждого этапа производства трех экспериментальных серий гриппозной аллантоисной расщепленной инактивированной вакцины против гриппа. Контроль качества проводился в соответствии с нормативами принятыми в биологической промышленности при производстве и контроле вакцин, предназначенных для здравоохранения. По результатам проведенных испытаний установлено, что экспериментальные серии вакцины гриппозной аллантоисной расщепленной инактивированной по качеству (внешний вид, инфекционная и гемагглютинирующая активность, содержание гемагглютинина, стерильность, общий белок, бактериальные эндотоксины, остаточное содержание овальбумина, сахарозы) удовлетворяют требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан и Европейской фармакопеи, и поэтому были рекомендованы для доклинических и клинических испытаний безопасности и иммуногенности препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Шаханина И. Грипп и острые респираторные заболевания – приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения // Сб. Вакцинопрофилактика гриппа. – 1998. – С. 10-16.
- [2] Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 591 с.
- [3] WHO. A review of production technologies for influenza virus vaccines, and their suitability for deployment in developing countries for influenza pandemic preparedness // Contributed by J. Hickling, E. D'Hondt. Initiative for Vaccine Research. – Geneva, Switzerland, 2006. – 76 p.
- [4] WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report // WHO technical report series; 927. Annex 3. Recommendations for the production and control of influenza vaccines (inactivated). – Geneva, Switzerland, 2003. – P. 99-135.
- [5] European Pharmacopoeia 5.0. – 2005. – P. 671.
- [6] Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Т. 1. – Алматы: Жібек жолы, 2008. – 592 с.
- [7] Методические указания МУ 3.3.2.1758-03 «Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа». – 2003. – 31 с.
- [8] ФС 42-344 ВС-90 Фармакопейная статья. Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов. Минздрав СССР. – 64 с.
- [9] Шорманов В.К., Питерская М.В., Ванина М.Д. Способ определения сахарозы [Электрон. ресурс]. – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/202/2023257.html> (дата обращения: 15.04.2014).
- [10] Spectrophotometric method for the determination of nonionic surfactant [Электрон.ресурс]. – URL: <https://dowac.custhelp.com/ci/fattach/get/15510/0/filename/UV+Colorimetric+Method.pdf> (дата обращения: 14.04.2014).

REFERENCES

- [1] Shakhaniina I. Flu and acute respiratory diseases – priority social and economic problem of a health service // Collection Vaccine prevention of influenza. 1998. P. 10-16.
- [2] Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. Manual for clinical vaccination. M.: GEOTAR - Media, 2006. 591 p.
- [3] WHO. A review of production technologies for influenza virus vaccines, and their suitability for deployment in developing countries for influenza pandemic preparedness // Contributed by J. Hickling, E. D'Hondt. Initiative for Vaccine Research. Geneva, Switzerland, 2006. 76 p.
- [4] WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report // WHO technical report series; 927. Annex 3. Recommendations for the production and control of influenza vaccines (inactivated). Geneva, Switzerland, 2003. P. 99-135.
- [5] European Pharmacopoeia 5.0. 2005. P. 671.
- [6] State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Vol. 1. Almaty: Zhibek zholy, 2008. 592 p.
- [7] Methodical manuals 3.3.2.1758-03 «Methods for determination of quality parameters of immunobiological preparations for the prevention and diagnosis of influenza». 2003. 31 p.
- [8] Pharmacopoeia manuscript 42-344 BC-90. Physico-chemical, chemical, physical and immunochemical methods for control of medical immunobiological preparations. USSR Health Service. 64 p.
- [9] Shormanov V.K., Piteriskaya M.V., Vanina M.D. Method for determination of sucrose [Electron data]. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/202/2023257.html> (data: 15.04.2014).
- [10] Spectrophotometric method for the determination of nonionic surfactant [Electron data]. URL: <https://dowac.custhelp.com/ci/fattach/get/15510/0/filename/UV+Colorimetric+Method.pdf> (data: 14.04.2014).

**А. Б. Сағымбай, Б. М. Хайруллин, М. М. Қасенов, Е. Н. Волгин,
Г. Ж. Сарсенбаева, А. С. Нурпейсова, Н. В. Богданов, Т. Е. Исагулов, Р. Т. Әбітай,
К. К. Табынов, Н. Н. Асанжанова, Х. Б. Абеуов, А. Р. Сансызбай**

РМК «Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты»,
ҒК БҒМ ҚР, Гвардейск қалашығы;
Қазақ Ұлттық аграрлық университеті, Алматы, Қазақстан

АЛЛАНТОИСТЫ ЫДЫРАТЫЛҒАН ИНАКТИВТЕЛГЕН МАУСЫМДЫҚ ТҰМАУҒА ҚАРСЫ ОТАНДЫҚ ВАКЦИНАНЫҢ САПАСЫН БАҚЫЛАУ

Аннотация. Аталмыш мақалада маусымдық тұмау вирусына қарсы үш валентті инактивтелген алғашқы отандық сплит-вакцина өндірісінің әр-бір сатысында сапаның технологиялық сараптама жұмыстары жүргізілді. Сыртқы сипаттамасы, инфекциялық және гемагглютинациялық активтілік, стерильділік, гемагглютинин концентрациясы, жалпы ақуыз, бактериалдық эндотоксин, овальбумин мен сахарозаның қалдық мөлшері сияқты сапалық көрсеткіштері денсаулық сақтау саласына арналған вакциналардың биологиялық өндіріс барысында дайындау мен сапасын қадағалау жөнінде қабылданған нормалары бойынша жүргізілді. Бақылау жұмыстары нәтижесінде, дайындалған вакцина серияларының сапасы Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы мен Еуропалық фармакопеяның талаптарына сай екендігі көрсетілді.

Түйін сөздер: тұмау, отандық вакцина, вакциналық алдын-алу, сапалық бақылау.