DOI: 10.20953/2500-1027-2026-2-115-123

Бактериология, 2026, том 11, №2, с. 115–123
Bacteriology, 2026, volume 11, No 2, p. 115–123

Комплексный анализ рисков и управление качеством в производстве менингококковых вакцин

А.А.Белянкин, Т.Ф.Черных

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обзорная статья посвящена разработке вакцин с учетом рисков и их потенциального влияния на качество и безопасность продукта. Для эффективного управления рисками, возникающими при производстве менингококковых полисахаридных конъюгированных вакцин, необходимым условием является учет особенностей биотехнологических процессов при производстве. Риск-ориентированный подход при получении вакцин заключается в том, что все критические аспекты процесса планируются и контролируются. Подход к оценке рисков должен быть системным, с четко сформулированными целями и задачами. Такой подход к идентификации оценке рисков включает в себя критический анализ сырьевых материалов и исходных компонентов, анализ подготовки материалов и производственной среды, производственного цикл, технологического оборудования и персонала. На каждом этапе технологического процесса производства необходим тщательный контроль рисков от исходных материалов (живые штаммы культуры), микробиологический мониторинг производственной среды предприятий, человеческого фактора, квалификации персонала и контроля рисков.

Ключевые слова: риски, критические параметры, производственный процесс, персонал, контаминация, мониторинг

Для цитирования: Белянкин А.А., Черных Т.Ф. Комплексный анализ рисков и управление качеством в производстве менингококковых вакцин. Бактериология. 2026; 11(2): 115–123. DOI: 10.20953/2500-1027-2026-2-115-123

Comprehensive risk analysis and quality management in the production of meningococcal vaccines

A.A.Belyankin, T.F.Chernykh

Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

This review article focuses on the development of vaccines, taking into account the risks and their potential impact on the quality and safety of the product. To effectively manage the risks associated with the production of meningococcal polysaccharide conjugate vaccines, it is essential to consider the approach and specific features of the biotechnological processes involved. A risk-oriented approach to vaccine production involves planning and monitoring all critical aspects of the process. This approach should be systematic and aligned with specific goals and objectives. A systematic approach to risk identification and assessment includes: a critical analysis of raw materials and initial components, a critical analysis of material preparation and the production environment, the production cycle, technological equipment, and personnel. At each stage of the production process, careful risk control is necessary from the initial materials (live culture strains), microbiological monitoring of the production environment, human factors, staff qualifications, and risk control.

Key words: risks, critical parameters, production process, personnel, contamination, monitoring

For citation: Belyankin A.A., Chernykh T.F. Comprehensive risk analysis and quality management in the production of meningococcal vaccines. Bacteriology. 2026; 11(2): 115–123. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2026-2-115-123

Понятие «риск» в контексте биотехнологического производства менингококковых полисахаридных конъюгированных вакцин возможно трактовать как произведение вероятности наступления неблагоприятного события на степень его серьезности [1]. Данную универсальную формулировку возможно адаптировать в зависимости от специфики конкретной сферы применения. Нормативная документация Международного совета по гармонизации (ICH), посвя-

Для корреспонденции:

Белянкин Андрей Андреевич, аспирант ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, лит. А
ORCID: 0000-0002-9882-6198

Статья поступила 02.04.2026, принята к печати 30.06.2026

For correspondence:

Andrey A. Belyankin, Postgraduate Student of the Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Address: lit. A, 14 Prof. Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
ORCID: 0000-0002-9882-6198

The article was received 02.04.2026, accepted for publication 30.06.2026

щенная менеджменту рисков качества, детализирует указанную концепцию и обосновывает критическую важность внедрения риск-ориентированных стратегий для гарантии качества фармацевтических процессов. Понимание особенностей биотехнологических процессов является необходимым условием для эффективного управления рисками, возникающими при производстве менингококковых полисахаридных конъюгированных вакцин.

Риск-ориентированный подход в биотехнологической промышленности – это метод управления, который направлен на выявление, анализ, оценку рисков и разработку мероприятий по их снижению. Такой подход в производстве менингококковых вакцин помогает системно выявлять потенциальные проблемы и вводить превентивные меры для их предотвращения. Это обеспечивает высокие стандарты качества и безопасности готовой продукции, а также способствует непрерывному совершенствованию процессов. Риск-ориентированный подход в производстве вакцин, в т.ч. менингококковых, заключается в том, что все критические аспекты процесса планируются и контролируются с учетом их потенциального влияния на качество и безопасность продукта.

Актуальность исследования

Менингококковая инфекция представляет собой глобальную угрозу здравоохранению, затрагивая людей независимо от возраста и места проживания. Эта инфекция способна привести к смерти в течение 24 ч и оставить каждого пятого выжившего с необратимыми последствиями для здоровья. Из-за высокой резистентности менингококков к антибиотикотерапии эффективным методом борьбы с менингококковой инфекцией является вакцинация [2]. Инфекции, вызываемые патогенами-менингококками, распространены как в России, так и в мире. Наиболее часто заболевания вызываются серогруппами W и B, а также серогруппами A, C, Y [3]. На данный момент в России отсутствуют вакцины, защищающие от серогруппы B, что является летальной угрозой для населения и проблемой отечественного здравоохранения.

Значимость медицинских, социальных и экономических последствий менингококковой инфекции напрямую коррелирует со сложностью и ответственностью процесса ее профилактики, в частности производства вакцин. Современное производство иммунобиологических препаратов, к которым относятся вакцины, – это высокотехнологичный процесс, сопряженный с повышенными рисками, способными повлиять на качество, безопасность и эффективность конечного продукта. Для минимизации этих рисков и обеспечения стабильного выпуска безопасных и эффективных вакцин, в т.ч. в условиях необходимости импортозамещения, критически важно внедрение системного риск-ориентированного подхода.

Актуальность такого подхода обусловлена несколькими ключевыми факторами:

Обеспечение качества и безопасности на всех этапах жизненного цикла продукта. Производство менингококковых вакцин, как и других биопрепаратов, включает множество критических стадий – от получения и поддержания производственных штаммов до культивирования, инактивации, многоступенчатой очистки, формулирования и розлива. Каждый из этих этапов несет потенциальные риски, такие как контаминация, изменение генетических свойств микроорганизмов, неполное удаление примесей (например, эндотоксинов) или потеря антигенной активности. Риск-ориентированный подход позволяет идентифицировать критические контрольные точки и внедрить превентивные меры на самых ранних этапах разработки и производства.

Соответствие современным регуляторным требованиям. Внедрение риск-ориентированного мышления стало обязательным требованием международных и национальных стандартов в области надлежащей производственной практики (GMP). Регуляторные органы, в т.ч. в рамках Евразийского экономического союза, переходят к планированию фармацевтических инспекций именно на основе оценки рисков конкретного производства. Национальным стандартом, систематизирующим применение методологических инструментов в процессе управления рисками производственного процесса, является ГОСТ Р 58969-2020 «Менеджмент риска. Управление технико-производственными рисками промышленного предприятия».

Непрерывное совершенствование и повышение эффективности. Риск-ориентированный подход способствует не только предотвращению инцидентов, но и непрерывному совершенствованию производственных процессов. Он позволяет не просто реагировать на отклонения, но и прогнозировать их, накапливать данные для анализа, оптимизировать технологические параметры и в конечном итоге повышать стабильность и предсказуемость результатов. Это напрямую влияет на экономическую эффективность производства и укрепляет доверие к отечественной фармацевтической продукции.

Таким образом, системное применение риск-ориентированного подхода на всех этапах разработки и производства менингококковых вакцин является не просто методологической рекомендацией, а необходимым условием для выпуска качественного, безопасного и эффективного препарата, способного решить актуальную проблему здравоохранения – обеспечить защиту населения от этой тяжелой инфекции.

Цель настоящего исследования заключается в том, чтобы дать характеристику основным процессам производства менингококковых вакцин и оценить возможные риски, связанные с этими процессами, а также предложить новые методы контроля и управления рисками на основе оценки процессов.

Риск-ориентированный подход для производства менингококковых вакцин может быть охарактеризован как систематизированный подход к разработке препарата, инициируемый четко сформулированными целями и акцентирующий внимание на понимании и контроле производственного процесса на основе научных данных и управления рисками качества. В этом подходе важно выделить две ключевых цели.

1. Максимизация понимания продукта и процесса, что необходимо для достижения глубокого, научно-обоснованного понимания всех аспектов разработки и производства. Это подразумевает:

• детальное изучение технологии производства активной фармацевтической субстанции;

• анализ влияния технологических параметров на качественные характеристики;



Рисунок. **Основные риски производства менингококковых вакцин на диаграмме Исикавы.**
Fig. 1. ***The main risks of meningococcal vaccine production in the Ishikawa diagram.***

• исследование факторов стабильности и деградации активной фармацевтической субстанции.

2. Минимизация рисков для пациентов; основной целью является обеспечение максимальной безопасности потребителей через:

• систематическую идентификацию и управление рисками на всех этапах жизненного цикла продукта;

• создание робастных производственных процессов, устойчивых к вариациям;

• разработку комплексных стратегий контроля качества;

• обеспечение воспроизводимости терапевтических эффектов.

Активной фармацевтической субстанцией в контексте полисахаридных конъюгированных вакцин является конъюгированный капсульный полисахарид *Neisseria meningitidis*. Капсульные полисахариды различных серологических групп N. meningitidis отличаются по своей структуре и по физико-химическим свойствам, что определяет их свойства и устойчивость при хранении. Технология производства также влияет на свойства получаемой субстанции, так как может повлиять на сохранность эпитопов капсульного полисахарида, степень их ацетилирования, длину углеводородной цепи, способ связывания с белком носителем. Капсульные полисахариды, особенно серогрупп A и X, из-за своей структуры, более подвержены гидролизу, в связи с чем возникает больше рисков при хранении этих полисахаридов как промежуточных продуктов. Поэтому необходимо контролировать целостность углеводородных цепочек и оценивать возможное изменение их молекулярной массы в связи с гидролизом (в т.ч. в готовом продукте).

Систематический подход к идентификации и оценке рисков

При исследовании сложных проблем полезно разбивать их на подзадачи, структурировать подход к их решению. Для визуализации причинно-следственных связей самой проблемы и поиска путей ее решения часто используют диаграмму Исикавы, которую мы применили для нашего случая анализа рисков при производстве менингококковой вакцины (рисунок).

Критический анализ сырьевых материалов и исходных компонентов

При производстве менингококковых вакцин наиболее важно качество исходных материалов, которые включают в себя прежде всего живые штаммы *N. meningitidis* различных серогрупп (A, C, W, Y). Процесс характеристики данных материалов должен включать множественные уровни контроля.

На молекулярно-генетическом уровне необходимо проведение полногеномного секвенирования штаммов для подтверждения их видовой принадлежности и отсутствия нехарактерных генетических элементов. Фенотипическая характеристика включает определение серотипа штамма, а также оценку экспрессии ключевых антигенов. Генетическая стабильность производственных штаммов требует комплексного подхода:

Создание и поддержание банков клеток включает первичные банки (главную посевную культуру) и рабочие банки (рабочая посевная культура) с полной характеристикой и ограниченным числом пассажей. Ранее упомянутая генетическая стабильность штаммов должна включать анализ ключевых генов, кодирующих синтез капсульного полисахарида.

Для менингококков особенно важен контроль капсульного переключения (capsule switching) – явления, при котором бактерии могут терять способность к синтезу капсульного полисахарида или изменять его тип [4]. Это контролируется путем:

• фенотипического анализа банков на наличие капсульного полисахарида (проверки способности клеток экспрессировать капсульный полисахарид);

• генетического анализа локуса капсульных генов;

• серологического типирования культур;

• анализа стабильности при различных условиях культивирования.

Микробиологический контроль должен исключать присутствие контаминирующих микроорганизмов в образцах, включая бактерии, грибы, микоплазмы и вирусы.

Особое внимание следует уделить происхождению штаммов – они должны быть получены из авторитетных коллекций культур или исследовательских центров с полной документацией истории пассажей. Критически важным является контроль отсутствия контаминантов, которые могут включать компоненты питательных сред, продукты метаболизма других микроорганизмов или химические загрязнители из окружающей среды.

Критический анализ подготовки материалов и окружающей среды

Нахождение в окружающей среде (колбах для культивирования, воздухе производственных помещений), на поверхности оборудования, технических сред контаминантов может критически повлиять на всю производственную среду. Например, некачественная подготовка технических сред, материалов, объектов производства может вызывать контаминацию не только бактериями, но и фагами, которые могут встречаться повсеместно. Нахождение фагов в производственной среде может повлечь за собой непредсказуемые результаты производственных процессов. Фаги широко распространены [5, 6], поэтому необходимо поддерживать валидированные процессы подготовки производственной среды для работы с живой культурой менингококка.

Технологическое оборудование и производственные процессы

Производственный цикл менингококковых вакцин представляет собой сложную многоэтапную систему, каждый элемент которой требует тщательного контроля рисков.

Этап культивирования включает подготовку инокулята из банков рабочих культур, масштабирование от колб до промышленных биореакторов, поддержание оптимальных условий роста (температура, pH, содержание кислорода, концентрация питательных веществ). Риски на данном этапе включают контаминацию посторонними микроорганизмами (прежде всего из производственной среды и от персонала), генетическую нестабильность штамма (уже рассматривалась ранее в разделе об исходных материалах), невозможность поддерживать оптимальные условия культивирования, что приводит к снижению выхода антигена или даже изменению его свойств из-за стрессовых условий для культуры-продуцента.

Этап инактивации и лизиса предполагает использование физических (температура) или химических (формальдегид, фенол) методов для уничтожения жизнеспособных бактерий и высвобождения внутриклеточных антигенов. Риски связаны с неполной инактивацией, чрезмерным воздействием, приводящим к денатурации антигенов, например вследствие гидролиза, и высвобождением больших количеств эндотоксинов, что особенно важно в контексте того, что микроорганизм продуцент *N. meningitidis* является грамотрицательной бактерией.

Контроль эндотоксинов является критическим аспектом для грамотрицательных бактерий:

Менингококки как грамотрицательные бактерии содержат в клеточной стенке липополисахариды (ЛПС), которые являются сильными пирогенами. Наличие пирогенов представляет высокую угрозу для пациента. Последствия от наличия их в препарате очень высоки, поэтому необходимо свести к нулю вероятность их нахождения в препарате. Для этого должна применяться стратегия контроля уровня эндотоксинов, которая может включать:

• оптимизацию условий культивирования для минимизации лизиса клеток. Во время культивирования бактерий лизис микробных клеток может быть вызван сильным механическим воздействием, в частности сдвиговыми напряжениями при интенсивном перемешивании или прохождении по трубопроводам (во время перекачивания культуральной жидкости на следующие стадии технологического процесса). Изменение состава среды из гипертонической в гипотоническую приводит к осмотическому шоку, когда избыточный приток воды вызывает разрыв мембран. Резкие колебания температуры за пределами оптимального диапазона нарушают структуру мембранных липидов и клеточных белков, что также приводит к лизису клеток. Кроме того, накопление в замкнутой системе метаболитов – органических кислот, аммиака и других токсичных продуктов – создает неблагоприятные условия для клеток и способствует их самопроизвольному разрушению. Наконец, значительные отклонения pH от оптимальных значений (обычно 6–8) приводят к нарушению зарядовых взаимодействий в клеточной стенке и мембране, что также может завершиться лизисом. Этими рисками можно управлять при разработке питательных сред для культивирования, а также при поддержании оптимальных условий культивирования, не выходящих за пределы валидированных технологических процессов;

• использование мягких методов инактивации, не приводящих к высвобождению большого количества эндотоксинов. Нагрев клеток *N. meningitidis* вызывает так называемый «стресс внешней мембраны», приводящий к усиленному формированию и выбросу наружу мембранных везикул (OMV), обогащенных эндотоксином [7, 8]. Механизм разворачивается следующим образом. При повышении температуры (обычно до 42–56°C) ускоряется денатурация и неправильное сворачивание белков внешней мембраны и периплазмы. Накопление таких белков создает параплазматический гидростатический и химический стрессы. Одновременно снижается число поперечных сшивок между пептидогликаном и наружной мембраной, что ослабляет механическую связь между ними. В результате в участках повышенного давления возникает выпячивание мембраны с образованием «пузырьков», которые отщепляются от клетки в виде везикул. Поскольку в процессе образования OMV захватывается значительная часть липополисахаридов,

эти пузырьки действуют как естественный носитель эндотоксина;

• включение этапов удаления эндотоксинов в процесс очистки. Тангентальная потоковая фильтрация (TFF) является эффективным методом удаления эндотоксинов (ЛПС) из растворов белков, везикулярных препаратов и других биологических продуктов. Метод основывается на том, что раствор проходит вдоль поверхности мембраны, а не перпендикулярно ей, что снижает засорение пор и повышает селективность разделения по молекулярному весу или размеру агрегатов. В случае ЛПС агрегаты и остатки мембранных везикул обычно имеют эффективный размер от нескольких десятков до сотен нанометров, а их мономерные компоненты – молекулярную массу ~10–20 кДа. Один из способов усилить удаление эндотоксинов – предварительная обработка раствора этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). ЛПС в мембране внешней клеточной стенки грамотрицательных бактерий стабилизированы двухвалентными катионами Mg^{2+} и Ca^{2+}, которые связывают полифосфатные участки молекул. При добавлении ЭДТА (обычно в концентрациях 1–10 мМ, pH 7,0–8,0) происходит хелатирование этих ионов, что приводит к частичному «расшатыванию» липидного бислоя и образованию везикул, а также уменьшению агрегированности ЛПС. В результате образуются более мелкие фрагменты и мономеры ЛПС, легче удаляемые при прохождении через мембрану TFF [9, 10].

Еще одним эффективным этапом очистки от эндотоксинов является использование гидрофобной хроматографии. Молекулы эндотоксинов за счет больших гидрофобных участков особенно сильно связываются с сорбентом, таким образом можно добиться разделения капсульного полисахарида от эндотоксинов [11, 12];

• использование химических веществ для нейтрализации эндотоксинов [13];

• мониторинг уровня эндотоксинов на всех этапах производства для отслеживания уровня их снижения и оценки применяющихся мер по снижению уровня эндотоксинов.

Этот мониторинг играет ключевую роль в обеспечении безопасности и качества конечного продукта, особенно если речь идет о парентеральных препаратах и вакцинах. Для этого на каждом важном этапе технологического процесса (например, после культивирования, лизиса клеток, этапов очистки, перед и после финальной фильтрации) отбираются пробы для анализа содержания эндотоксинов, что позволяет своевременно обнаруживать критические точки возможного проникновения или накопления эндотоксинов, а также отслеживать эффективность каждого этапа очистки. Используются чувствительные и валидированные методы анализа, в первую очередь LAL-тест в различных вариантах исполнения. Важно применять такие методики, эффективность и точность которых проверена для каждого типа анализируемого материала, а также протестирована на возможные помехи от компонентов среды. Таким образом достигается достоверность результата на всех этапах. Мониторинг тесно связан с критически важными контрольными точками производственного процесса. Если на каком-либо этапе фиксируют превышение допуска по уровню эндотоксинов, незамедлительно принимаются меры коррекции: можно применить повторную или усиленную очистку, корректировку процесса фильтрации или изменение выбора очистки, если привести показатели в норму невозможно. Для оценки эффективности применяемых мер по снижению уровня эндотоксинов данные мониторинга анализируются в динамике. Изучаются показатели до и после таких процедур, как обработка ЭДТА, применение детергентов или добавление дополнительных фильтрационных этапов. Это позволяет не только контролировать качество, но и совершенствовать саму технологию производства, выявляя наиболее эффективные методики и своевременно их внедряя. Таким образом, система мониторинга эндотоксинов на всех этапах разработки производства позволяет не только контролировать процесс, но и анализировать, насколько действенны текущие меры по очистке, и при необходимости оперативно совершенствовать технологический цикл.

Этап очистки и концентрирования включает хроматографические методы, ультрафильтрацию, диафильтрацию для выделения целевых антигенов и удаления примесей. Потенциальные риски включают потерю антигенной активности, неполное удаление примесей, перекрестную контаминацию между партиями.

Ключевыми рисками процессов ультрафильтрации и хроматографической очистки при производстве фармацевтических субстанций являются потеря биологической активности целевого продукта, неполное удаление примесей и перекрестная контаминация. Потеря целевого продукта при ультрафильтрации может быть вызвана адсорбцией на материале мембраны, проскоком продукта через мембрану или локальным перегревом и потерями вследствие гидролиза. Контроль над этими рисками осуществляется составлением материального баланса и изучения его трендов, контроля нахождения целевого продукта в ретентате. Управление рисками включает корректный подбор мембраны, использование насосов с низким сдвиговым усилием (например, мембранных вместо перистальтических), контроль температуры и pH во время процессов и проведение предварительных тестов на адсорбцию целевого продукта на материал мембраны.

Другим критическим аспектом является неполное удаление примесей, таких как ионы, эндотоксины или низкомолекулярные белки, вследствие недостаточного объема диафильтрации, неоптимальных параметров буфера или низкого коэффициента отсечения мембраны. Контроль возможно проводить путем измерения проводимости и pH пермеата и ретентата в режиме реального времени, а также анализа на остаточные примеси. Стратегия минимизации риска включает расчет и валидацию необходимых объемов диафильтрации и строгий входной контроль качества буферных растворов. Кроме того, значительный риск представляет собой образование гелевого слоя и забивание мембраны из-за высокой концентрации капсульного полисахарида, что возможно контролировать во время процесса по падению потока пермеата. Управление данным процессом возможно за счет оптимизации параметров диафильтрации и регулярными (после каждого процесса) процедурами очистки мембран.

В хроматографической очистке одним из основных рисков, влияющих на качество и безопасность, выступает перекрестная контаминация между партиями, обусловленная неполной отмывкой или регенерацией сорбента. Для предотвращения такой контаминации для продуктов исполь-

зуются выделенные сорбенты, а для колонок и хроматографических систем разрабатываются процедуры очистки. Предотвращение контаминации оборудования достигается за счет использования валидированных протоколов очистки. Не менее важен риск неполного удаления примесей из целевого продукта, таких как белки клеток-продуцентов, остаточная ДНК, по причине неоптимальных условий хроматографии или деградации колонки. Для управления этим риском требуется анализ всех фракций, а в основе управления риском лежат тщательная разработка процесса и регулярный мониторинг эффективности колонки через тесты теоретических тарелок и асимметрии пика, проводимые перед хроматографической очисткой.

Важно отметить возможность внедрения автоматизации процессов диафильтрации и хроматографической очистки, прежде всего для минимизации человеческого фактора, использование валидированных протоколов очисток оборудования и систем, использование выделенных кассет и сорбентов для каждого продукта, а также поддержание высокого уровня компетенции персонала. Совокупность этих мер позволяет создать робастный и воспроизводимый производственный процесс, гарантирующий соответствие фармацевтической субстанции предъявляемым требованиям по качеству, безопасности и эффективности.

Этап формулирования предполагает смешивание очищенных антигенов с адъювантами, стабилизаторами, консервантами и буферными системами. Риски связаны с неправильным соотношением компонентов, нестабильностью готовой формулы, взаимодействием компонентов, приводящим к потере активности.

Этап формулирования (буферного обмена и компоновки) готовой лекарственной формы является критически важным для обеспечения стабильности, безопасности и эффективности конечной вакцины. Помимо очевидных рисков, таких как неправильное соотношение компонентов или нестабильность готовой формулы, существует комплекс более сложных и потенциальных проблем.

Потеря антигенной активности является центральным риском, выходящим за рамки простого химического взаимодействия. Она может быть вызвана агрегацией конъюгатов, индуцированной адъювантами. Солевые адъюванты на основе алюминия или масляные эмульсии могут создавать обширную границу раздела фаз, где происходит денатурация и последующая агрегация белка, что не только снижает иммуногенность, но и повышает реактогенность препарата. Аналогично, неоптимальный pH или ионная сила буферной системы могут катализировать процессы окисления, деамидирования или протеолиза, ведущие к постепенной деградации антигена. Этот риск усугубляется при масштабировании процесса, где параметры смешивания труднее контролировать, что может вызывать условия, приводящие к денатурации или преципитации [14].

Риск неполного удаления примесей, который мог быть недооцен на предыдущих этапах, непосредственно проявляется здесь. Остаточные, даже следовые, количества белков продуцента, остаточных ДНК или лигандов из хроматографических смол, использующихся при очистке, могут вступать в непредсказуемые взаимодействия с вспомогательными компонентами. Эти примеси могут катализировать деградационные процессы, способствовать агрегации или сами выступать в качестве нежелательных антигенов, изменяя профиль безопасности вакцины.

Риск перекрестной контаминации между партиями приобретает новое измерение на этапе формулирования. Если производственная линия используется для разных продуктов, остатки активных фармацевтических субстанций или адъювантов в оборудовании (смесительных емкостях, линиях розлива) могут загрязнить последующие партии. Это особенно критично для высокоактивных веществ, где даже следовые количества могут вызвать нежелательные эффекты.

Существенные риски связаны с гетерогенностью и неоднородностью конечной смеси. Неоптимальные условия смешивания (недостаточная скорость, неподходящая конструкция мешалки, слишком короткое время) могут привести к недостаточной дисперсии адъюванта, особенно если он представляет собой суспензию (гидроксид или фосфат алюминия). В результате формируется нестабильная, седиментирующая система, где доза антигена, адсорбированного на частицах адъюванта, будет варьироваться от флакона к флакону. Это напрямую влияет на эффективность и воспроизводимость иммунного ответа. Обратная ситуация – слишком интенсивное перемешивание – может разрушить адъювантные частицы или десорбировать антиген с их поверхности, а также привести к пенообразованию и денатурации антигена на границе раздела воздух–жидкость.

Белково-полисахаридные антигены, особенно в низких концентрациях, могут значительно адсорбироваться на материалах оборудования (стенки реактора, трубы) и первичной упаковки (стекло, резиновая пробка). Это приводит к неконтролируемой потере эффективной концентрации. Компоненты упаковки могут выщелачиваться (ионы цинка, серы из пробки) и взаимодействовать с формулой, выступая как катализаторы деградации или нежелательные вещества.

Микробиологический риск все еще остается актуальным. Неасептическое проведение процесса, нестерильность компонентов (некоторые адъюванты и суспензии нельзя стерилизовать фильтрацией) или недостаточная концентрация консерванта могут привести к контаминации на самой критичной финальной стадии. Микробиологическая контаминация остается наихудшим сценарием, поскольку продукт более не подвергается стерилизующей фильтрации. Риск возникает не только из-за нестерильного воздуха или нарушений персоналом асептических практик, но и из-за скрытых, трудно обнаруживаемых причин. К ним относятся микроперфорации шлангов и мембран насосов, через которые происходит подсос нестерильного воздуха, неэффективность стерилизующих фильтров-прекурсоров, установленных перед точкой розлива, или образование в труднодоступных частях оборудования биопленки, которая становится постоянным источником контаминации.

Неточность дозирования – это не просто риск недостатка вложения или переложения активного вещества, что напрямую влияет на эффективность препарата. Данная проблема может носить системный характер: постепенное отклонение калибровки насосов в течение длительной рабочей смены, образование пены в продукте из-за неправильной скорости розлива, что приводит к захвату пузырьков и недоливу, или даже адсорбция высокоактивного вещества на стенках тру-

бок и клапанов дозирующей системы, что искажает реальную концентрацию в первых дозах после запуска линии.

Этап розлива и укупорки является завершающим и одним из наиболее критичных в производстве. Любой инцидент на этой стадии может сделать всю предыдущую, идеально проведенную работу бесполезной, напрямую угрожая безопасности пациента.

Для комплексного управления этими рисками необходим холистический подход, включающий принципы «качества путем проектирования» (Quality by Design). Это предполагает тщательный подбор и совместимость компонентов на ранних стадиях разработки, оптимизацию и валидацию параметров смешивания и розлива (используя методы статистического планирования экспериментов), строгий контроль качества всех входящих материалов, проведение всесторонних исследований совместимости с первичной упаковкой и стабильности, а также валидацию процедур очистки всего многоразового оборудования для минимизации перекрестной контаминации.

Человеческий фактор и управление персоналом

Квалификация персонала в производстве биологических препаратов имеет критическое значение. Сотрудники должны проходить регулярное обучение по принципам GMP, микробиологии, асептическим техникам, использованию технологического оборудования.

Программа обучения должна включать теоретические знания о биологии менингококков, механизмах действия вакцин, критических точках контроля в производственном процессе. Практическая подготовка должна охватывать навыки работы в асептических условиях, использование защитного оборудования, процедуры деконтаминации, отбор проб для контроля качества.

Оборудование, с которым работает персонал, должно быть защищено от несанкционированного доступа, а также для всех производственных процессов должны быть введены методы «защиты от ошибок», а также большую часть процессов стоит сделать автоматизированными, чтобы уменьшить влияние оператора на них.

В контексте работы персонала с живым возбудителем, необходимо проводить медицинский контроль персонала. Эти мероприятия должны включать регулярные обследования на наличие инфекционных заболеваний, вакцинацию против менингококковой инфекции, мониторинг состояния здоровья при работе с потенциально опасными материалами.

После детального выявления и анализа потенциальных рисков на всех этапах производства, включая очистку, формулирование и розлив, критически важным этапом становится внедрение системы мер по управлению теми рисками, которые невозможно полностью устранить путем технической модернизации оборудования или организационных изменений. Это предполагает переход от их идентификации к фазе активного контроля и постоянного мониторинга.

В контексте современного биотехнологического производства, и в частности – производства менингококковых вакцин, наличие комплексной и эффективной программы контроля рисков является не просто рекомендацией, а обязательным условием. Такое производство характеризуется исключительной сложностью: использование живых микроорганизмов, многоступенчатые процессы очистки, высочайшие требования к асептике и стабильности готового препарата. Без всеобъемлющей системы управления рисками, включающей валидационные протоколы, статистический мониторинг процесса, автоматизированные системы контроля в реальном времени и планы корректирующих и предупреждающих действий, невозможно гарантировать стабильное качество, безопасность и эффективность каждой серии препарата. Система контроля рисков служит основным инструментом, обеспечивающим не только соответствие нормативным требованиям, но и защиту здоровья пациентов (таблица).

Таблица. **Стратегии контроля рисков**
*Table. **Risk control strategies***

Микробиологические риски / *Microbiological risks*	Риски примесей / *Microbiological risks*	Риски стабильности / *Stability risks*	Риски, связанные с процессом / *Process-related risks*
Валидация процедур стерилизации и дезинфекции / *Validation of sterilization and disinfection procedures*	Контроль остаточных инактивирующих агентов / *Monitoring residual inactivating agents*	Исследования стабильности в реальном времени и ускоренные тесты / *Real-time stability studies and accelerated testing*	Непрерывный мониторинг с системами сигнализации / *Continuous monitoring with alarm systems*
Регулярный мониторинг окружающей среды / *Regular environmental monitoring*	Контроль компонентов питательных сред / *Monitoring nutrient media components*	Анализ продуктов деградации / *Degradation product analysis*	Квалификация всего технологического оборудования / *Qualification of all process equipment*
Использование методов экспресс-детекции микроорганизмов (ПЦР) / *Use of rapid microbial detection methods (PCR)*	Контроль очистки хроматографических сорбентов / *Monitoring chromatographic sorbent purification*	Мониторинг агрегации и фрагментации / *Aggregation and fragmentation monitoring*	Использование систем автоматического контроля процесса / *Use of automatic process control systems*
Программы борьбы с биопленками / *Biofilm control programs*	Контроль буферных и вспомогательных растворов / *Monitoring buffer and auxiliary solutions*	Контроль окислительных процессов / *Oxidation process monitoring*	Статистически обоснованные планы отбора / *Statistically validated sampling plans*
Входной контроль качества поступающих материалов и сырья / *Incoming quality control of incoming materials and raw materials*	Контроль остаточных реагентов и примесей / *Monitoring residual reagents and impurities*	Контроль сорбции и десорбции / *Sorption and desorption monitoring*	Обучение персонала / *Staff training*

В современном фармацевтическом производстве, особенно при выпуске стерильных препаратов, контроль микробиологических рисков является критически важным элементом системы качества. Он обеспечивается не разрозненными мероприятиями, а комплексом взаимосвязанных стратегий, образующих многоуровневую защиту.

Основу предупреждения контаминации закладывает строгий входной контроль сырья и материалов. Каждая партия проверяется на соответствие микробиологическим спецификациям, что позволяет исключить проникновение контаминантов в процесс на самой ранней стадии. Для борьбы с уже существующими рисками необходимы валидированные процедуры стерилизации.

Внимание стоит уделять также и борьбе с устойчивыми биопленками, которые могут сформироваться в оборудовании и трубопроводах. Для этого применяется комплекс мер, включающий санитарный дизайн коммуникаций, регулярные промывки и химическую обработку для разрушения защитного матрикса. Эффективность всех этих процедур отслеживается через программу регулярного мониторинга окружающей среды. Систематический отбор проб воздуха и с поверхностей в чистых помещениях позволяет не только обнаруживать отклонения, но и анализировать тенденции, предотвращая потенциальные инциденты.

Для увеличения эффективности контроля рисков возможно ввести стратегию использования методов экспресс-детекции, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР). Они позволяют идентифицировать виды контаминантов за часы, а не дни, как в случае с традиционными микробиологическими контролями (инкубацией микроорганизмов), что критически важно для оперативного расследования отклонений. В совокупности эти стратегии образуют единый контур контроля, где валидация обеспечивает базу этого контроля, а мониторинг – обратную связь по эффективности принятых мероприятий.

Основные мероприятия контроля рисками

• Создание многоступенчатой системы контроля: от входного контроля сырья до детального анализа качества готовой вакцины.

• Четкая регламентация критических параметров и постоянный мониторинг (онлайн-анализ, регулярный отбор проб, контроль в реальном времени).

• Проектирование процесса с учетом рисков на стадии разработки, для сокращения вероятности ошибок на производстве.

• Дублирование критического оборудования (редундная система), резервные источники энергии, аварийные планы на случай отклонений от нормальных условий производства.

Регулярное обновление риска-анализа на основе полученных данных и новых научных и технологических достижений (применение новых методов анализа, внедрение автоматизации).

Заключение

Таким образом, риск-ориентированный подход в производстве менингококковых вакцин помогает системно выявлять потенциальные проблемы и вводить превентивные меры для их предотвращения. Это обеспечивает высокие стандарты качества и безопасности готовой продукции, а также способствует непрерывному совершенствованию процессов.

Использование риск-ориентированного подхода призвано внести большую системность к оценке качества каждого аспекта, задействованного в производстве менингококковых вакцин. Разработка производства в рамках риск-ориентированного подхода приводит к более глубокому пониманию процесса, что означает упрощение совершенствования методов и увеличение эффективности производства. При выборе стратегии разработки необходимо учитывать весь жизненный цикл производства, от лабораторного масштаба до промышленного производства. Эффективное применение такого подхода необходимо для получения его преимуществ, и для достижения этих цели от производителя требуется глубокий опыт и понимание процессов, чтобы лучше идентифицировать и управлять рисками и ошибками. Для существующих производств нужно более широкое внедрение статистических подходов, которые должны быть полностью ориентированы на оценку ошибок. Риск-ориентированный подход к производству менингококковых вакцин, могут быть применены в других производствах, имеющих отношение к производству других бактериальных вакцин.

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Funding

No funding was received for conducting this study and preparing the manuscript for publication.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Conflict of interest

The authors have no relationships, activities, or interests with third parties (commercial or non-commercial organizations) to declare that could have influenced the work reported in this paper in the last three years.

Вклад авторов

Черных Т.Ф. – сбор и анализ данных; редактирование текста, концепция и дизайн исследования; Белянкин А.А. – работа с литературными источниками; написание текста статьи.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Author contributions

Chernykh T.F. – data collection and analysis; text editing, study concept and design; Belyankin A.A. – literary review; article writing.

All authors have read and approved the final manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that

questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Генеративный искусственный интеллект

При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Generative artificial intelligence

No generative artificial intelligence technologies were used in the preparation of this article.

Литература / References

1. ICH Harmonised Guideline. Quality Risk Management Q9. Current Step 4 version, dated 9 November 2005. [Electronic resource]. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf (accessed 01.07.2024).
2. Rodriguez E, Tzeng Y-L, Berry I, Howie R, McNamara L, Stephens DS. Progression of antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. Clin Microbiol Rev. 2025 Mar 13;38(1):e0021524. DOI: 10.1128/cmr.00215-24
3. Королева МА, Грицай МИ, Чурилова НС, Королева ИС. Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023;22(4):67-74. / Koroleva MA, Gritsay MI, Churilova NS, Koroleva IS. Epidemiological features of purulent bacterial meningitis in the Russian Federation at the present stage. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(4):67-74. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-67-74 (In Russian).
4. Tzeng YL, Thomas J, Stephens DS. Regulation of capsule in *Neisseria meningitidis*. Crit Rev Microbiol. 2016 Sep;42(5):759-72. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1022507
5. Bille E, Ure R, Gray SJ, Kaczmarski EB, McCarthy ND, Nassif X, et al. Association of a bacteriophage with meningococcal disease in young adults. PLoS One. 2008;3(12):e3885. DOI: 10.1371/journal.pone.0003885
6. Bille E, Zahar JR, Perrin A, Morelle S, Kriz P, Jolley KA, et al. A chromosomally integrated bacteriophage in invasive meningococci. J Exp Med. 2005 Jun 20;201(12):1905-13. DOI: 10.1084/jem.20050112
7. Holst J, Martin D, Arnold R, Huergo CC, Oster P,O'Hallahan J, et al. Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. Vaccine. 2009; 27(Suppl 2):B3-12. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.04.071
8. McBroom AJ, Kuehn MJ. Release of outer membrane vesicles by Gram-negative bacteria is a novel envelope stress response. Mol Microbiol. 2007 Jan;63(2):545-58. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05522.x
9. Petsch D, Anspach FB. Endotoxin removal from protein solutions. J Biotechnol. 2000 Jan 21;76(2-3):97-119. DOI: 10.1016/s0168-1656(99)00185-6
10. Yamamoto C, Kim ST. Endotoxin rejection by ultrafiltration through high-flux, hollow fiber filters. J Biomed Mater Res. 1996 Nov;32(3):467-71. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4636(199611)32:3<467::AID-JBM21>3.0.CO;2-C
11. Hirayama C, Sakata M. Chromatographic removal of endotoxin from protein solutions by polymer particles. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 Dec 5;781(1-2):419-32. DOI: 10.1016/s1570-0232(02)00430-0
12. Ongkudon CM, Chew JH, Liu B, Danquah MK. Chromatographic Removal of Endotoxins: A Bioprocess Engineer's Perspective. International Scholarly Research Notices. 2012 (2012);1-9. DOI: 10.5402/2012/649746
13. Branston SD, Wright J, Keshavarz-Moore E. A non-chromatographic method for the removal of endotoxins from bacteriophages. Biotechnol Bioeng. 2015 Aug;112(8):1714-9. DOI: 10.1002/bit.25571
14. Shardlow E, Mold M, Exley C. Unraveling the enigma: elucidating the relationship between the physicochemical properties of aluminium-based adjuvants and their immunological mechanisms of action. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 Nov 7;14:80. DOI: 10.1186/s13223-018-0305-2

Информация о соавторе:

Черных Татьяна Фёдоровна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России
0009-0000-1539-8013

Information about co-author:

Tatyana F. Chernykh, PhD, DSc in Parmacentical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University
0009-0000-1539-8013

ИИ раскрывает скрытые механизмы иммунной защиты внутри бактерий



У бактерий есть разнообразные иммунные системы, защищающие их от вирусных инфекций, однако полная степень этого разнообразия остается неизвестной. Две группы исследователей независимо друг от друга разработали модели машинного и глубокого обучения, которые используют белковые последовательности и геномный контекст для масштабного прогнозирования антифаговых защитных систем. ДеВейртт (DeWeirdt) и соавторы разработали модель под названием DefensePredictor и применили ее к Escherichia coli, экспериментально подтвердив десятки ранее не охарактеризованных защитных систем. Мордрет (Mordret) и соавторы разработали несколько различных моделей и применили их к более чем 120 миллионам белков из бактериальных геномов, идентифицировав сотни тысяч потенциальных антифаговых семейств, многие из которых ранее не имели никаких аннотаций. Совместно эти исследования показывают, что бактериальный иммунитет гораздо обширнее, чем считалось ранее, и подчеркивают, как подобные открытия могут вдохновлять на создание мощных биотехнологий.

DeWeirdt PC, Mahoney EM, Laub MT.
DefensePredictor: A machine learning model to discover prokaryotic immune systems.
Science. 2026 Apr 2;392(6793):eadv7924. DOI: 10.1126/science.adv7924