

**ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ ПРОИЗВОДСТВА
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
С ПОМОЩЬЮ КОНТРОЛЬНЫХ КАРТ ШУХАРТА***

Ксения Александровна Котегова^{1,2}, аспирант
Алексей Дмитриевич Забережный¹, член-корреспондент РАН, профессор
Лариса Анатольевна Неминущая¹, доктор биологических наук
Татьяна Анатольевна Скотникова¹, доктор биологических наук
Владимир Иванович Еремец¹, доктор биологических наук, профессор
Евгения Владимировна Маркова¹, кандидат сельскохозяйственных наук
Светлана Анатольевна Гринь¹, член-корреспондент РАН, профессор
Вера Михайловна Попова¹, доктор биологических наук

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт биологической промышленности»,
Московская обл., Россия

²Федеральное казенное предприятие «Шелковский биокомбинат», Московская обл., Россия
E-mail: kotegovaka@biocombinat.ru

Аннотация. Согласно действующим правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, принципы управления рисками для качества производимой продукции необходимо применять ко всем аспектам производства и использования лекарственных средств медицинского и ветеринарного назначения. Рекомендованный регуляторными органами метод управления рисками для качества – карты Шухарта. Контрольные карты, предложенные в 1924 году У. Шухартом, – графический инструмент применения статистических принципов для управления процессами. Контрольные карты используют для сбора данных в ходе непрерывной регистрации характеристик качества производимой продукции. В результате постоянного анализа информации они помогают выявить необычные вариации данных и принять предупреждающие меры для их устранения и повышения стабильности процесса. Использование карт Шухарта ведет к более подробному пониманию процесса и способствует обнаружению способов для улучшений. Цель работы – оценка стабильности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения с помощью контрольных карт Шухарта. В качестве модельного объекта рассмотрен иммунобиологический препарат Оралрабивак, производимый на ФКП «Шелковский биокомбинат». В работе использованы контрольные карты индивидуальных значений (X-карта), скользящих размахов (Rm-карта) и карты средних значений (X̄-карта), выборочных стандартных отклонений (s-карта). Оценка стабильности производства препарата Оралрабивак с помощью контрольных карт Шухарта продемонстрировала, что в течение двух циклов производства (2021 и 2022 годы) технологический процесс находился в состоянии статистической управляемости. Для его улучшения и обеспечения качества готовой продукции специалистами предприятия предприняты превентивные меры. Методология контрольных карт позволила визуализировать и детально изучить новый для предприятия производственный процесс для более глубокого понимания его особенностей и дальнейшего улучшения.

Ключевые слова: иммунобиологические лекарственные средства, производство ветеринарных препаратов, карты Шухарта

**STABILITY ASSESSMENT
OF IMMUNOBIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS MANUFACTURING
FOR VETERINARY USE WITH SHEWHART CONTROL CHARTS**

К.А. Kotegovaya^{1,2}, PhD Student
A.D. Zaberezhniy¹, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
L.A. Neminushchaya¹, Grand PhD in Biological Sciences
T.A. Skotnikova¹, Grand PhD in Biological Sciences
V.I. Eremets¹, Grand PhD in Biological Sciences, Professor
E.V. Markova¹, Grand PhD in Agricultural Sciences
S.A. Grin¹, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
V.M. Popova¹, Grand PhD in Biological Sciences

¹All-Russian Scientific Research and Technological Institute of Biological Industry, Moscow Region, Russia

²FKP “Shchelkovsky Biological Plant”, Moscow Region, Russia

E-mail: kotegovaka@biocombinat.ru

Abstract. According to the current Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union, the principles of risk management for product quality must be applied to all aspects of the production and use of medicines for medical and veterinary purposes.

* Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «ВНИТИБП» на проведение НИР по направлению фундаментальных и поисковых научных исследований 4.3.1 – Ветеринария, тема № FGGS-2022-0004 (раздел 3) / The work was carried out within the framework of the state task of the VNITIBP Federal State Budgetary Institution for conducting research in the direction of fundamental and exploratory scientific research 4.3.1 – Veterinary Medicine, topic No. FGGS-2022-0004 (section 3).

The recommended quality risk management method used by regulators is the Shewhart Chart. Control charts, proposed in 1924 by W. Shewhart, are a graphical tool for applying statistical principles to process control. Statistical process control is a methodology for establishing and maintaining production at an acceptable and stable level, providing the required product quality. Control charts are used to collect data during the continuous recording of the characteristics of the quality of manufactured products. As a result of continuous analysis of information, control charts help to identify unusual patterns of data variation and take preventive measures to eliminate them and increase process stability. The use of Shewhart maps leads to a more detailed understanding of the process and helps to discover ways for valuable improvements. The purpose of the work is to assess the stability of the production of immunobiological medicinal products for veterinary use using Shewhart's control charts. The immunobiological drug "Oralrabivak" produced at the Schelkovo Biokombinat FKP was used as a model object. We used control charts of individual values (X-chart) and moving ranges (Rm-chart) and maps of mean values (\bar{X} -chart) and sample standard deviations (s-chart). The assessment of the stability of the production of Oralrabivak using Shewhart's control charts showed that during two production cycles (2021 and 2022) the technological process was in a state of statistical controllability. To improve the process and ensure the quality of the finished product, the specialists of the enterprise have taken preventive measures. The methodology of control charts made it possible to visualize and study in detail a new production process for the enterprise for a deeper understanding of its features by the specialists of the enterprise and further improvement.

Keywords: immunobiological medicinal products, production of veterinary drugs, Shewhart charts

Бешенство — одна из вакциноконтролируемых вирусных инфекций, по которой ситуация в мире остается напряженной. [11, 14, 15] Наличие и распространение этого вируса в дикой фауне представляет мировую проблему, актуальную для эпидемиологии, эпизоотологии и экологии. [12] Важный этап в борьбе с бешенством — оральная вакцинация диких и безнадзорных домашних плотоядных животных с использованием приманок. [5]

В 2021 году на ФКП «Щелковский биокombинат» введен в эксплуатацию новый производственный участок для промышленного выпуска вакцины Оралрабивак, предназначенной для профилактики бешенства у диких плотоядных животных (лисица, енотовидная собака, волк, барсук, енот). Вакцина изготовлена на основе культурального живого аттенуированного вируса бешенства (штамм РВ-97), полученного на культуре клеток ВНК-21. Вирус расфасован в стик-пакеты из ПВХ-пленки, которые находятся внутри брикета-приманки. Приманка включает продукты, съедобные для плотоядных животных, с добавлением 0,6% тетрациклина гидрохлорида на один брикет в качестве маркера ее поедаемости.

В рамках действия региональных программ ликвидации бешенства лесных животных вакцину поставляли в 18 регионов страны: Москва, Брянская, Кемеровская, Курская, Липецкая, Тверская, Тульская, Рязанская, Иркутская, Новосибирская, Омская, Челябинская, Еврейская автономная область, Республика Алтай, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Забайкальский край, Красноярский край, Республика Саха (Якутия), Республика Тыва.

Систематическое применение оральной вакцинации с использованием малой авиации из расчета 20...30 брикетов/км² позволяет в течение шести лет перевести территорию в разряд благополучных. [10] При этом вакцина должна соответствовать самым высоким стандартам качества и безопасности, за которые несет ответственность предприятие-производитель, согласно Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза «производитель должен производить лекарственные средства так, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье или протоколу клинического исследования и исключить риск, связанный с не-

удовлетворительными безопасностью, качеством, эффективностью».

Надежную стратегию контроля, позволяющую избежать производства несоответствующей продукции, предложил У. Шухарт. [8, 9] Она предполагает сбор данных, их анализ и, при необходимости, проведение мероприятий по улучшению процесса. Один из основных инструментов сбора и анализа информации о процессе — контрольные карты, предложенные в 1924 году У. Шухартом, как графический инструмент применения статистических принципов для управления процессами. Это методология установления и поддержания процесса на приемлемом и стабильном уровне, обеспечивающем требуемое качество продукции. Контрольные карты применяют для сбора данных в ходе непрерывной регистрации характеристик качества производимой продукции. Карты Шухарта помогают понять процесс и обнаружить способы для ценных улучшений. Их используют в различных отраслях промышленности и деятельности. [1, 4, 9] Накоплен опыт работы с контрольными картами в фармацевтической промышленности, производящей медицинские лекарственные средства. [2, 3, 6–8] В России эта методология недостаточно широко апробирована и внедрена для выпуска ветеринарных препаратов.

Цель работы — оценка стабильности производства иммунобиологических лекарственных средств (ИБЛС) для ветеринарного применения с помощью контрольных карт Шухарта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве модельного объекта взят иммунобиологический препарат Оралрабивак, производимый на ФКП «Щелковский биокombинат» (Московская область).

Карты Шухарта построены на основе данных протоколов поэтапного контроля предприятия. Критические показатели качества, которые обеспечивают необходимую эффективность ИБЛС при вакцинации животных, — «Инфекционная активность» и «Извлекаемый объем». Инфекционную активность оценивали согласно стандарту организации на ИБЛС (СТО 00482915-0009-2015. «Вирус-вакцина для оральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства Оралрабивак»), извлекаемый объем — в соответствии с общей фар-

макопейной статьёй (ОФС.1.4.2.0002.18. Извлекаемый объем). Исследования проведены в соответствии с действующими государственными стандартами (ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта. ГОСТ Р ИСО 22514-2-2015. Управление процессами. Часть 2. Оценка пригодности и воспроизводимости процесса на основе модели его изменчивости во времени).

Карты для количественных данных описывают состояние процесса с помощью показателей разброса и положения среднего процесса, поэтому их применяют и анализируют парами: карта положения (стабильность) и изменчивости (однородность) процесса. Построение карты осуществляется посредством нанесения на график по оси ординат значений данных, абсцисс – номера подгруппы (серия продукции). На карте отмечают контрольные границы – центральная линия (CL), верхняя (UCL или UNPL) и нижняя (LCL или LNPL). Они могут быть заданы в соответствии с требованиями к положению центра и вариации процесса, определяются по стандартизованным значениям в регламентирующей документации предприятия (спецификация, СТО, ОФС), целевым значениям или оценкам параметров, полученным на основе данных за длительный период времени, когда процесс находился в статистически управляемом состоянии и представляют собой пределы допуска (UCL и LCL). Контрольные границы могут быть не заданы, тогда они устанавливаются по данным самого процесса, отраженным на контрольной карте в виде естественных пределов (UNPL и LNPL).

Показатель «Инфекционная активность» определяют как индивидуальное значение для каждой серии вакцины (проба из трех стик-пакетов объединяется в одну), поэтому для оценки управляемости процесса использованы контрольные карты индивидуальных значений (X-карта) и скользящих размахов (Rm-карта), где X-карта находит расположение среднего значения процесса и его стабильность, Rm-карта отражает однородность.

Показатель «Извлекаемый объем» устанавливают на основе нескольких репрезентативных выборок по десять стик-пакетов при фасовке вакцины, включая начало, середину и окончание. Управляемость процесса на основе объема выборки данных оценивали с помощью карт средних значений (\bar{X} -карта) и выборочных стандартных отклонений (s-карта), где \bar{X} -карта определяет расположение среднего значения процесса и его стабильность, s-карта отражает однородность.

Сначала анализируют карту изменчивости процесса, так как она обеспечивает обоснование оценки стандартного его отклонения. Полученная оценка может быть использована при установлении контрольных границ карты положения.

Процесс считают стабильным и предсказуемым, если точки на контрольных картах расположены вокруг центральной линии случайным образом и находятся внутри контрольных границ. Такое состояние позволяет сделать достоверный прогноз будущих вариаций значений по общему тренду показателя. Изменчивость статистически управляемого процесса обусловлена случайными,

постоянно присутствующими естественными причинами (температура, влажность, колебания электрического и магнитного полей, вибрация). Каждая из них формирует незначительную долю общей изменчивости, но их совокупность измерима. Для исключения или уменьшения случайных причин всегда требуются фундаментальное изменение процесса или системы и управленческие решения по выделению ресурсов.

Процесс становится статистически неуправляемым, если точки выходят за пределы контрольных границ или выстраиваются в необычные структуры вариаций данных (циклы, тренды). Для объяснения типовых структур на картах средних и индивидуальных значений существует набор критериев (ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015): а) 1 (одна точка вне зоны $\pm 3\delta$) указывает на присутствие особой причины; б) 2 (семь или более последовательных точек расположены по одну сторону от центральной линии) – среднее или изменчивость процесса сместилось от центральной линии; в) 3 (тренд – семь последовательно возрастающих или убывающих точек) – наличие систематического линейного тренда процесса; д) 4 – присутствие неслучайного или циклического участка изменчивости процесса.

Вариабельность процесса становится малопредсказуемой, если он нестабилен, и на него действуют неслучайные причины изменчивости (неоднородность сырья и материала, поломка инструмента, неправильная работа оборудования, необученный персонал, изменение производственных условий). Это может привести к выходу показателей за нормативные значения и потере качества продукции. Каждое выявленное с помощью карт несоответствие (информация о воздействии на процесс неслучайной причины) расследуют для поиска наиболее вероятной первопричины. Затем разрабатывают план корректирующих мероприятий для устранения и предупреждения повторения данной неслучайной причины несоответствия, при этом воздействовать на «особые» причины возможно, не изменяя сам процесс. Своевременное обнаружение несоответствий позволяет не только выявлять отклонения, но и поддерживать процесс в стабильном состоянии, таким образом, обеспечивать повторяемость его результатов.

Оценка распределения, как и статистическая обработка данных, проведена в программе Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно стандарту (ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015) рекомендуется применять не менее 25 подгрупп для обеспечения достоверных оценок изменчивости процесса (\bar{S} или \bar{R}_m) и, следовательно, контрольных границ. В связи с тем, что процесс производства новый, мы использовали данные первых 14 промышленных серий (2021 и 2022 годы).

В стандарте (ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015) предполагается нормальное распределение значений анализируемого показателя, коэффициенты вычисления контрольных границ выведены для нормального распределения характеристик, небольшие их отклонения не должны быть препятствием в ис-

пользовании таких карт, как эмпирической процедуры принятия решений.

В случае нормального распределения изучаемого показателя качества и при условии, что процесс находится в статистически управляемом состоянии, контрольные границы, определенные как $\pm 3\sigma$, указывают на то, что около 99,7% значений попадут в эти пределы. При этом существует риск (0,3%), что нанесенная точка окажется вне контрольных границ, когда процесс стабилен. Такое событие (три на тысячу случаев) – маловероятно. Но У. Шухарт выбрал число три для определения контрольных границ и в случае других видов распределения данных, отличных от нормального, поскольку при числе три вероятности близки к единице. [13] Поэтому для карт размахов и стандартных отклонений также определяют границы на расстоянии $\pm 3\sigma$ вместо точных вероятностных пределов, при этом расчеты приближительны.

Таким образом, когда наносимое на карту значение выходит за любую из контрольных границ или значения образуют необычные структуры, состояние статистической управляемости (стабильность) процесса подвергается сомнению, и он снова будет готов к продолжению изготовления годной продукции, при условии восстановления стабильности, исключив неслучайные (специальные, особые) причины. У. Шухарт подчеркивал, что контрольные карты – это инструмент, предназначенный для практического использования и определения отклонений процесса от состояния статистической управляемости, поэтому углубляться в вероятностную интерпретацию карт не следует. [13]

Получены эмпирические доказательства того, что контрольные карты Шухарта применимы для анализа разных технологических процессов, в том числе и тех, в которых нормальность распределения показателя не подтверждается. [3, 4, 9]

Все вышеприведенные аргументы позволили использовать карты Шухарта для оценки нового производственного процесса с дальнейшим пополнением данных в режиме реального производства при непрерывной верификации.

Для определения границ X- и \bar{X} -карт применяли нормативные значения из внутренних спецификаций для данных показателей качества (дополнительные требования к готовой продукции): «Инфекционная активность» – $10^6 \dots 10^{10}$ МЛД50/см³ и «Извлекаемый объем» – 2,0...2,12 см³. При этом контрольные границы 3σ приняты как «уровень действий», а 2σ – «уровень тревоги». Поскольку контрольные границы заданы, то такие карты при анализе позволяют определить, отличаются ли наблюдаемые значения от соответствующих нормативных больше, чем можно ожидать при действии только случайных причин.

Анализ Rm- и X-карт, построенных по значениям показателя «Инфекционная активность», не выявил необычных структур, сигнализирующих о действии особых причин, приводящих к нарушению стабильности технологического процесса (рис. 1, 4-я стр. обл.).

Вычисленные для процесса естественные пределы $10^{3,5} \dots 10^{10}$ МЛД50/см³ оказались шире поля допу-

ска $10^6 \dots 10^{10}$ МЛД50/см³. Это сигнализирует о том, что процессу не хватает «жизненного пространства». Если один или оба естественных предела выходят за границы допуска, то считается, что процесс находится в пороговом состоянии: он управляем, однако гарантировать, что и дальше вся продукция будет годной, невозможно. Такой процесс стабилен, но невоспроизводим. В этом случае, необходимо или снижать внутреннюю вариацию процесса, обусловленную случайными причинами, изменяя критические параметры, или расширять границы допуска, изменяя значения показателей качества продукции. Решение, которое принято специалистами предприятия, исходило из сравнения данных инфекционной активности промежуточной (на стадии культивирования вируса) и готовой продукции и состояло в ужесточении показателя качества для промежуточной продукции. Эффективность принятых мер требуется проверить при дальнейшем сборе данных, чтобы добиться воспроизводимости процесса.

Анализ s- и \bar{X} -карт, построенных по средним значениям подгрупп показателя «Извлекаемый объем», не выявил необычных структур, сигнализирующих о действии особых причин, приводящих к нарушению стабильности технологического процесса (рис. 2, 4-я стр. обл.).

Вычисленные естественные пределы и пределы допуска совпали: UNPL = UCL = 2,12 см³ и LNPL = LCL = 2,00 см³. Это значит, что процесс протекает идеально (стабилен, воспроизводим) и в дальнейшем необходимо поддерживать такое же его состояние.

На основании успешно проведенных исследований в ходе непрерывной верификации процесса производства нами установлено, что на ФКП «Щелковский биокомбинат» можно производить вакцину Оралрабивак с надлежащим качеством продукции.

Выводы. Проведенная оценка стабильности производства ИБЛС Оралрабивак с помощью контрольных карт Шухарта показала, что в течение двух циклов производства (2021 и 2022 годы) технологический процесс находился в состоянии статистической управляемости. Для улучшения процесса и обеспечения качества готовой продукции специалистами предприняты превентивные меры.

Как показал наш опыт, контрольные карты в режиме реального времени помогают выявить отклонения в технологическом процессе и с помощью своевременных мер можно предотвратить их накопление и воздействие на качество готовой продукции. Организованный мониторинг в ходе непрерывной верификации процесса – неотъемлемая часть статистического управления производством, направленного на снижение его вариабельности и обеспечение выпуска более однородной и качественной продукции.

Таким образом, статистическая система управления качеством позволяет предприятию повышать производительность труда, объемы выпускаемой продукции и свою конкурентоспособность.

Авторы выражают благодарность специалистам ФКП «Щелковский биокомбинат» за помощь в сборе информации для проведения исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Адлер Ю.П., Жулинский С.Ф., Шпер В.Л. Проблемы применения методов статистического управления процессами на отечественных предприятиях // Методы менеджмента качества. 2009. № 8. С. 36–40.
2. Алексеева И.А., Перельгина О.В., Кольшклина Е.Д. Оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины по показателям Инфекционной активности и специфической безопасности с использованием карт Шухарта // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. № 18 (4) С. 243–248. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-243-248>
3. Алексеева И.А., Перельгина О.В., Кольшклина Е.Д. Оценка стабильности производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины с помощью контрольных карт Шухарта // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021. № 21 (4). С. 256–265. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-256-265>
4. Васин Л.А., Нечаев Ю.В. Проблемы применения метода Шухарта для мониторинга технологических процессов. // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2013. № 5. С. 133–140.
5. Дейкин А. Бомбардировка. Как работает российская программа вакцинации диких животных с воздуха // Коммерсантъ Наука. 2019. № 47. С. 14 <https://www.kommersant.ru/doc/4134733>
6. Кольшкин В.М., Васильев А.В. Оценка стабильности производства коревой вакцины // Биотехнология. 2008. № 1. С. 57–63.
7. Кольшкин В.М., Васильев А.В. Оценка стабильности производства ассоциированной паротитно-коревой вакцины // Биотехнология. 2008. № 4. С. 64–68.
8. Кольшкин В.М., Васильев А.В. Оценка стабильности производства паротитной вакцины // Биотехнология. 2008. № 5. С. 68–75.
9. Максимова О.В., Шпер В.Л. Исследование эффективности работы контрольных карт Шухарта // Методы менеджмента качества. 2010. № 12. С. 40–45.
10. Мельник Р.Н. Методы борьбы с бешенством диких животных с использованием малой авиации. Ветеринарный врач. 2020. № 4. С. 25–29. DOI: 10.33632/1998-698X.2020-4-25-30.
11. МЭБ 2021. www.oie.int бешенство (дата обращения 16.06.2022)
12. Нуратинов Р.А. Экологическая дивергенция вируса бешенства. // Юг России: экология, развитие. 2013. № 8(4). С. 62–72.
13. Shewhart W.A. Statistical method from the viewpoint of quality control New York: Dover Publ., Inc. 1986.
14. WHO expert consultation on rabies: Third Report. TRS N°1012-2018 (дата обращения 16.06.2022)
15. WHO, 2018. Zero by 30: the global strategic plan to end human deaths from dog-mediated rabies by 2030. <http://apps.who.int/handle/10665/272756>

REFERENCES

1. Adler Yu.P., Zhulinskij S.F., Shper V.L. Problemy primeneniya metodov statisticheskogo upravleniya processami na otechestvennyh predpriyatiyah // Metody menedzhmenta kachestva. 2009. № 8. S. 36–40.
2. Alekseeva I.A., Perelygina O.V., Kolyshkina E.D. Ocenka stabil'nosti proizvodstva koklyushnogo komponenta AKDS-vakciny po pokazatelyam Infekcionnoj aktivnosti i specificheskoy bezopasnosti s ispol'zovaniem kart Shuharta // BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2018. № 18(4) S. 243–248. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-243-248>
3. Alekseeva I.A., Perelygina O.V., Kolyshkina E.D. Ocenka stabil'nosti proizvodstva koklyushnogo, difterijnogo i stolbnyachnogo komponentov AKDS-vakciny s pomoshch'yu kontrol'nyh kart Shuharta // BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2021. № 21 (4). S. 256–265. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-256-265>
4. Vasin L.A., Nechaev Yu.V. Problemy primeneniya metoda Shuharta dlya monitoringa tekhnologicheskikh processov. // Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Tekhnicheskie nauki. 2013. № 5. S. 133–140.
5. Dejkin A. Bombardirovka. Kak rabotaet rossijskaya programma vakcinirovaniya dikih zhivotnyh s vozduha // Kommersant" Nauka. 2019. № 47. S. 14. <https://www.kommersant.ru/doc/4134733>
6. Kolyshkin V.M., Vasil'ev A.V. Ocenka stabil'nosti proizvodstva korevoj vakciny // Biotekhnologiya. 2008. № 1. S. 57–63.
7. Kolyshkin V.M., Vasil'ev A.V. Ocenka stabil'nosti proizvodstva associirovannoj parotitno-korevoj vakciny // Biotekhnologiya. 2008. № 4. S. 64–68.
8. Kolyshkin V.M., Vasil'ev A.V. Ocenka stabil'nosti proizvodstva parotitnoj vakciny // Biotekhnologiya. 2008. № 5. S. 68–75.
9. Maksimova O.V., Shper V.L. Issledovanie effektivnosti raboty kontrol'nyh kart Shuharta // Metody menedzhmenta kachestva. 2010. № 12. S. 40–45.
10. Mel'nik R.N. Metody bor'by s beshenstvom dikih zhivotnyh s ispol'zovaniem maloj aviatsii. Veterinarnyj vrach. 2020. № 4. S. 25–29. DOI: 10.33632/1998-698X.2020-4-25-30.
11. MEB 2021. www.oie.int beshenstvo (data obrashcheniya 16.06.2022)
12. Nuratinov R.A. Ekologicheskaya divergenciya virusa beshenstva. // Yug Rossii: ekologiya, razvitie. 2013. № 8 (4). S. 62–72.
13. Shewhart W.A. Statistical method from the viewpoint of quality control New York: Dover Publ., Inc. 1986.
14. WHO expert consultation on rabies: Third Report. TRS N°1012-2018 (data obrashcheniya 16.06.2022).
15. WHO, 2018. Zero by 30: the global strategic plan to end human deaths from dog-mediated rabies by 2030. <http://apps.who.int/handle/10665/272756>

Поступила в редакцию 17.04.2023

Принята к публикации 01.05.2023