

*На правах рукописи*

ЧАХИРОВА ВИКТОРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**РАЗРАБОТКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ АДЬЮВАНТНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ  
ОТ ВЫСОКОПАТОГЕННОГО ВИРУСА ПТИЧЬЕГО ГРИППА**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Волгоград, 2026

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России)

**Научный руководитель:**

Доктор фармацевтических наук, доцент **Компанцев Дмитрий Владиславович**

**Официальные оппоненты:**

**Флисюк Елена Владимировна** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарственных форм, и. о. проректора по науке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Анурова Мария Николаевна** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А. П. Нелюбина федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.09 при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России по адресу: 357500, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Научной медицинской библиотеке ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России по адресу: 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1 и на сайтах: [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru), [www.vak2.ed.gov.ru](http://www.vak2.ed.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.005.09

доктор фармацевтических наук, доцент

**Елена Владимировна Ковтун**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время в России сложилась сложная ситуация с обеспечением критически важной отрасли сельского хозяйства: производства ветеринарных вакцин, обусловленная зависимостью от импорта как фармацевтических субстанций, так и вспомогательных веществ. Проведенный Россельхознадзором анализ рынка вакцин для профилактики инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных и птиц показал, что основными зарубежными поставщиками являются четыре компании, имеющие производственные площадки в США, Франции, Мексике, Нидерландах и Испании. Всё это привело к тому, что к началу 2022 года 297 (70 %) вакцин, используемых в России в птицеводстве, имели зарубежное происхождение. Одной из главных инфекционных угроз современности является птичий грипп типа А подтипа H5N1. В России к 2025 году зарегистрировано более 100 вспышек, что привело к многомиллионному уничтожению голов домашней птицы. Эффективной и экономически выгодной мерой по предотвращению вспышек пандемии может стать тотальная вакцинация всего поголовья домашней птицы в фермерских хозяйствах.

В качестве адьюванта в производстве вакцин против гриппа птиц чаще всего используются масляные адьюванты, среди которых лидирующую позицию занимают адьюванты Montanide™ ISA французской компании SEPPIC, поставки которого на сегодняшний день приостановлены в связи с санкционными ограничениями.

Отсутствие конкурентных отечественных адьювантов для производства инактивированных вакцин актуализирует необходимость разработки российских вакцин и адьювантов. Данная необходимость обусловлена современными реалиями политико-экономической ситуации и задачами импортозамещения препаратов зарубежного производства. Так как применение масляных адьювантов в качестве носителя антигенов имеет наибольшую востребованность отраслью, представляется актуальной разработка технологии противогриппозной вакцины на основе отечественного масляного адьюванта.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время доказана эффективность эмульсионных вакцин для профилактики вируса гриппа птиц типа А подтипа H5N1 и борьбы с ним. Современные вакцинные препараты требуют дальнейшей разработки с точки зрения улучшения адьювантных композиций, так как существующие масляные адьюванты вызывают ряд нежелательных воспалительных реакций в месте инъекции. Таким образом, разработка новых масляных адьювантов для эмульсионных противовирусных вакцин с использованием отечественных компонентов является актуальной.

### **Цель исследования**

Разработка состава и технологии масляных адьювантов на основе современных минеральных, синтетических масел и неионогенных эмульгаторов для создания отечественной вакцины от высокопатогенного вируса птичьего гриппа типа А подтипа H5N1.

### **Задачи исследования**

1. Подготовить аналитический обзор данных по степени изученности технологических, биофармацевтических, фармакологических аспектов и химических исследований адъювантов различного происхождения.
2. Обосновать выбор вспомогательных веществ и метода конструирования масляных адъювантных композиций на основании анализа обобщённой информации.
3. Провести оценку физико-химических свойств минеральных масел как основных компонентов масляных адъювантов.
4. Изучить влияние природы и концентрации вспомогательных веществ на основные фармако-технологические и физико-химические свойства масляных адъювантов и эмульсионной вакцины, полученные экспериментальные данные проанализировать, используя методы описательной статистики.
5. Разработать технологию масляных адъювантных композиций для производства инактивированной эмульсионной вакцины.
6. Разработать состав и технологию инактивированной эмульсионной вакцины против высокопатогенного вируса гриппа птиц типа А подтипа H5N1 и изучить её стабильность.
7. Оценить фармакологическую эффективность и безопасность применения разработанных масляных адъювантных композиций и эмульсионных вакцин на их основе.
8. На основании полученных фармако-технологических и физико-химических свойств полученной инактивированной эмульсионной вакцины установить показатели качества и подготовить проект нормативной документации.

### **Научная новизна исследования**

Впервые для отечественного фармацевтического рынка разработана оригинальная адъювантная композиция на основе минерального масла Rajol (производство ООО «Синтез-Ойл», Россия) и смеси неионогенных эмульгаторов (манитол моноолеат, Твин-80) с установленным соотношением компонентов (89 : 9 : 2), обеспечивающая формирование стабильных эмульсий обратного типа «вода в масле», при соотношении фаз антиген : адъювант 40 : 60.

Впервые установлено, что концентрация эмульгатора (фактор В) оказывает статистически значимое влияние на коллоидную стабильность эмульсии ( $p < 0,05$ ), тогда как тип эмульгатора (фактор А) преимущественно определяет вязкостные характеристики эмульсии, что подтверждено методом дисперсионного анализа ANOVA и критерием Тьюки.

Впервые экспериментально доказана возможность полного импортозамещения французского адъюванта Montanide™ISA-70 (Seppic) отечественной композицией без снижения иммуногенных свойств вакцины против высокопатогенного вируса гриппа птиц типа А подтипа H5N1.

### **Теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования**

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в расширении научных знаний о механизмах формирования и стабилизации

обратных эмульсий типа «вода в масле» на основе минеральных масел и неионогенных эмульгаторов; установлении количественных закономерностей влияния природы и концентрации компонентов адьювантной композиции на фармако-технологические свойства эмульсионных вакцин; развитии теоретических основ конструирования адьювантных композиций для инактивированных вакцин на основе отечественных минеральных масел и неионогенных эмульгаторов. Установлен адьювантный эффект разработанной масляной композиции на примере вакцины против высокопатогенного вируса гриппа птиц типа А подтипа H5N1, подтверждающий перспективность её использования в вакцинных препаратах.

Практическая значимость результатов исследования заключается в следующем: разработана технология масляных адьювантных композиций, формирующих обратный тип эмульсии, для производства безопасных, стабильных и высокоиммуногенных эмульсионных вакцинных препаратов против высокопатогенного гриппа птиц типа А подтипа H5N1 для парентерального введения. Впервые изучена стабильность при долгосрочном хранении и установлен срок годности (12 месяцев) инактивированной эмульсионной вакцины с разработанной адьювантной композицией при температуре  $(5 \pm 2) ^\circ\text{C}$  и влажности  $(60 \pm 5) \%$ . Создана рациональная технологическая схема производства инактивированной эмульсионной вакцины на основе разработанного масляного адьюванта. Достигнута импортнезависимость в процессе создания вакцины благодаря использованию отечественных компонентов (масло Rajol, эмульгаторы), что обеспечивает независимость от зарубежных поставок и снижает себестоимость производства вакцинных препаратов. Проведена фармакологическая оценка разработанного адьюванта, подтвердившая его эффективность (антителогенная активность состава № 1 –  $7,6 \log_2$ ) и безопасность (апирогенность, безвредность, слабая реактогенность) для использования в составе вакцинных препаратов. Разработан проект нормативной документации (ТУ) на инактивированную эмульсионную вакцину против гриппа птиц типа А подтипа H5N1 (на стадии согласования). В ходе выполнения данных исследований разработаны:

- лабораторный регламент на производство инактивированной эмульсионной вакцины против высокопатогенного гриппа птиц типа А подтипа H5N1;
- проект технических условий (ТУ) «Средства лекарственные для ветеринарного применения. Инактивированная эмульсионная вакцина против высокопатогенного гриппа птиц типа А подтипа H5N1» (на стадии согласования).

На предприятии ФКП «Ставропольская биофабрика» проведены испытания разработанных адьювантных композиций. Получены Акты внедрения (акты о внедрении от 09.01.2024, 23.01.2024).

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе в Пятигорском медико-фармацевтическом институте – филиале ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России на кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии в разделах дисциплин «Биотехнология» «Иммунобиотехнология. Производство вакцин», «Изготовление эмульсий».

Подготовлен материал к лекционным и практическим занятиям для студентов 4-го и 5-го курсов (акт внедрения от 30.06.2025).

### **Методология и методы исследования**

Методология разработки масляного адьюванта, состоящего из минеральных масел и неионогенных эмульгаторов, а также инактивированной эмульсионной вакцины на их основе, обоснована научной концепции, включающей взаимосвязанные теоретический, технологический, фармакологический и аналитический блоки, которые в полном объёме отражены в диссертационной работе.

В исследовании были использованы физико-химические, биотехнологические, технологические, биофармацевтические и аналитические методы, описанные в Государственной Фармакопее РФ XIV и XV изданий, Европейской фармакопее (2022 г.) и Фармакопее ЕАЭС (2022 г.). В работе использовались математические и статистические методы обработки данных при помощи пакета Microsoft Office Excel (версия 16.42) и программного обеспечения STATGRAPHICS Centurion XV (USA).

Работа была проведена на современном технологическом и аналитическом оборудовании, прошедшем аттестацию. Измерительные средства, используемые в исследованиях, имеют свидетельства о поверке.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Основные результаты и выводы диссертационной работы базируются на экспериментальных данных, выполненных и представленных в работе. Достоверность проведённых исследований подтверждена результатами лабораторных испытаний.

Основные положения диссертационной работы были доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Молодые учёные в решении актуальных проблем науки» (8–10 декабря, 2022, Владикавказ), 76-й и 77-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Во имя жизни и здоровья» (2022–2023, Пятигорск), IX международной научно-практической конференции «Биотехнология: взгляд в будущее» Россия» (30 марта 2023, Ставрополь, СтГМУ), Международной конференции «Фармацевтическая технология и её возможности в развитии фармацевтической промышленности» (26 апреля 2023 г., Казахстан, Шымкент), ежегодной XXIX научно-практической конференции с международным участием «Интеграция новых технологий в медицинскую науку и образование – основа современной подготовки кадров здравоохранения» (27 октября 2023 г., Душанбе).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Результаты анализа сведений из источников литературы, подтверждающих необходимость разработки отечественных масляных адьювантов.

2. Результаты изучения свойств минеральных масел и возможность их использования в составе масляного адьюванта при изготовлении противогриппозных вакцин.

3. Результаты изучения влияния природы и концентрации вспомогательных веществ на основные фармко-технологические и физико-химические свойства инактивированных эмульсионных вакцинных препаратов.

4. Технология масляных адъювантных композиций.
5. Результаты исследований по разработке инактивированной эмульсионной вакцины на основе полученных масляных адъювантов и изучения их стабильности.
6. Результаты изучения реактогенности, стимулирующих и эмульгирующих свойств разработанных масляных адъювантов отечественного производства.
7. Результаты исследований безвредности и эффективности полученных инактивированных эмульсионных вакцин.

#### **Связь задач с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Личный вклад автора**

Все приведенные в диссертации данные были получены автором на базе Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России и на предприятии ФКП «Ставропольская биофабрика». Доля участия в объеме проведённой работы составляет не менее 90 %.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам паспорта специальности:

1. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.
2. Исследование биофармацевтических лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация стабильности лекарственных средств.

#### **Публикации материалов исследования**

По теме диссертации имеется 14 научных работ, среди которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 1 статья в издании, включенном в международную базу Web of Science.

#### **Объём и структура диссертации**

Работа изложена на 182 страницах машинописного текста, содержит 58 таблиц и 36 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, четырёх глав экспериментальных исследований, заключения, приложений, списка цитируемой литературы, включающего 157 источников, из них 131 отечественный и 26 иностранных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Глава 1. Литературный обзор

В литературном обзоре подробно рассмотрена сложившаяся в настоящее время в России сложная ситуация на рынке и производстве химико-фармацевтических и ветеринарных препаратов из-за существенной зависимости от импорта как фармацевтических субстанций, так и вспомогательных веществ. Проведён анализ рынка вакцин для профилактики инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных и птиц, показано, что более 70 % вакцин, используемых в России в птицеводстве, имеют зарубежное происхождение. Приводятся современные данные, касающиеся вакцинации сельскохозяйственных животных и птиц. Анализ ассортимента вакцин против высокопатогенного птичьего гриппа типа А подтипа H5N1, показал, что в их производстве в основном используются масляные адьюванты Montanide™ ISA французской компании SEPPIC, поставки которого на сегодняшний день приостановлены на фоне санкций. Рассмотрены технологические аспекты создания эмульсионных вакцин, а также технологические факторы, оказывающие влияние на функциональные свойства вакцин. Информация о получении готовых масляных адьювантов (детальная технологическая схема и соотношение ингредиентов) в литературных источниках не раскрывается.

### Глава 2. Материалы и методы

**Объекты исследования:** минеральные масла (Rajol WP-60, MX-150, SN-80, МГД-9, Янос – производство России), синтетические масла (Marcol 52 – производство США), неионогенные эмульгаторы (манитол моноолеат, Твин-80, сорбитан олеат, моноолеат стеариновой кислоты, олеат ПЭГ – производство Россия и Китай) и антиген: вирусный клеточный отлив гриппа А штамма H5N1 инактивированный 1%-м формалином (производство ФКП «Ставропольская биофабрика»).

Подопытные животные: белые мыши массой 18–20 г, для контроля реактогенности масел и масляного адьюванта; кролики массой 2,0–2,5 кг, для определения пирогенности вакцин; куры: более 500 голов птиц в возрасте от 8 до 100 суток яичных кроссов «Хайсекс Браун» и «Хайсекс Белый».

#### Оборудование и методы исследования

Взвешивание компонентов масляных адьювантов проводили на весах аналитических Demcom DA-224 (Россия), весах лабораторных DL-63 (Россия – Италия). Смешивание компонентов адьюванта и вакцины проводили при помощи верхнеприводной мешалки STEGLER MB-6 (Германия), гомогенизатора DG-360 (Россия) и гомогенизатора Megatron MT 3100 S2 (Швейцария). Конструирование вакцины осуществляли в ламинарном боксе БАВ – «Ламинар-С» (Россия). Определение физико-химических и технологических свойств полученных образцов вакцин проводили с использованием рН-метра HANNA HI 2210 (США), микроскопа Альтами БИО (Россия), вискозиметра типа ВНЖ (Россия), лазерного анализатора частиц «Ласка – ТД» (Россия). Стерилизацию осуществляли в паровом автоклаве СПГА-100-1-НН (ТЗМОИ, Россия),

стерилизаторе вакуумном (Россия) и с помощью стерильного шприцевого фильтра с нейлоновой мембраной (поры 0,22 мкм, диаметр 33 мм).

Оценку качества масел, используемых в работе, проводили по показателям: плотность, вязкость, кислотное число, реактогенность. Оценку качества эмульсионных вакцин проводили по показателям: описание, стерильность, стабильность, вязкость, размер частиц, pH, безвредность, реактогенность, антигенность, пирогенность по ГФ РФ XIV и XV изданий и ГОСТ 33821-2016.

### **Глава 3. Разработка состава и технологии масляного адьюванта для конструирования эмульсионной вакцины**

На первом этапе исследований для создания адьювантов в качестве референтного образца для производства вакцин было использовано масло Marcol, которое входит в состав готового масляного адьюванта Montanide (Seppic); 17 эмульгаторов, из которых было приготовлено 18 адьювантных композиций. Эмульсии готовили в соотношении 40 : 60, где 40 – водный раствор антигена или вода, 60 – масляный адьювант (Таблица 1) описание технологического процесс представлено в главе 4. В результате были получены однородные эмульсии белого цвета, которые подвергались дальнейшему исследованию.

Для изучения влияния эмульгаторов на критические показатели качества и технологический процесс разрабатываемой эмульсии проведено предварительное исследование фармако-технологических и физико-химических свойств.

Оценка внешнего вида полученных эмульсий проведена:

- 1) сразу после диспергирования и гомогенизации;
- 2) после центрифугирования в течение 30 минут;
- 3) спустя 10 суток хранения при  $t +3...+5$  °С.

Установлено, что 6 составов, содержащих эмульгаторы № 2, 4, 7, 9, 11, 15, не образовывали стабильных эмульсий. Остальные составы соответствовали требованию ОФС «Эмульсии» сразу после гомогенизации, однако, после центрифугирования эмульсий в составах № 13, 16, 17 и 18 наблюдались недопустимые фазовые расслоения. После центрифугирования в течение 30 минут в эмульсиях четырёх составов № 1, 3, 6, 10 наблюдалось незначительное отделение в верхней части флакона слоя прозрачного масла, которое не превышало 10 мм<sup>3</sup>. Однако при хранении в холодильнике в течение 10 дней, три состава № 1, 10, 12 расслаивались, образуя кольцо расслоения на поверхности жидкости. Установлено, что стабильные эмульсии образовывали смеси Твин-80 с эмульгаторами манитол моноолеат, олеат ПЭГ, сорбитан олеат и моноолеат стеариновой кислоты, то есть стабильными оказались составы № 3, 5, 8, 14, содержащие неионогенные эмульгаторы растворимые в масляной фазе в сочетании с хорошо растворимым в воде Твин-80.

**Таблица 1** – Составы адьювантных композиций

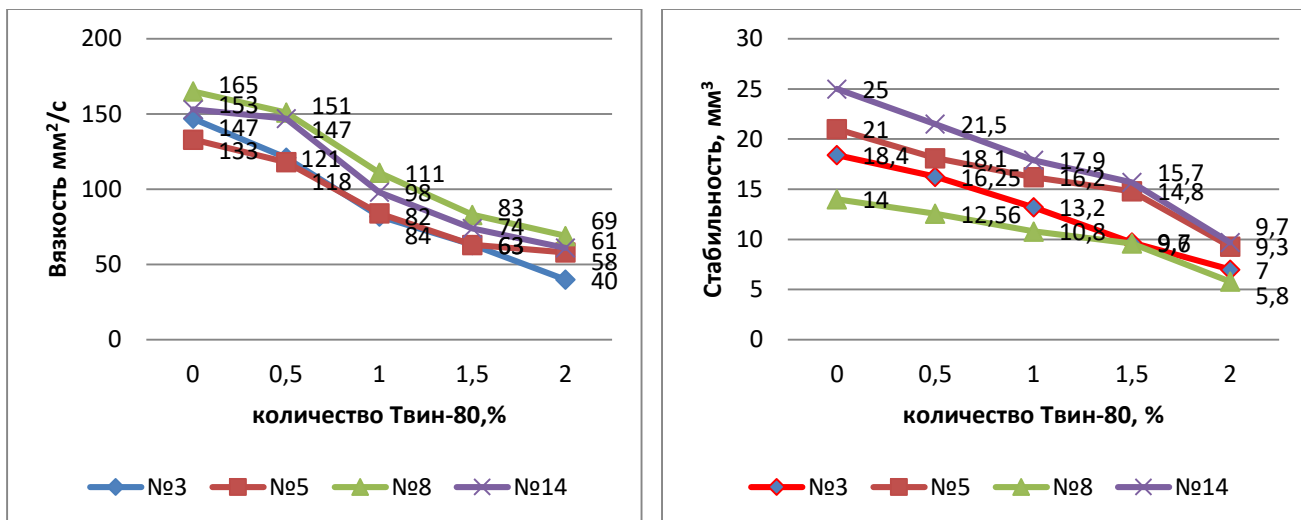
Компоненты	Составы адьювантных композиций																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Глицерололеат	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Манитол моноолеат	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Олеат ПЭГ-400	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Олеат ПЭГ-200	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сорбитан олеат	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Твин-80	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
Твин-20	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Аэосил	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ланолин	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Наноалмазы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
ТЭА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Сорбитан старарат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Моноолеат стеариновой кислоты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Диэтиленгликоль моноолеат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Триэтиленгликоль моноолеат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Ламесофт	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Планта М	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Монтанид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Масло Marcol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

*Референтный образец*

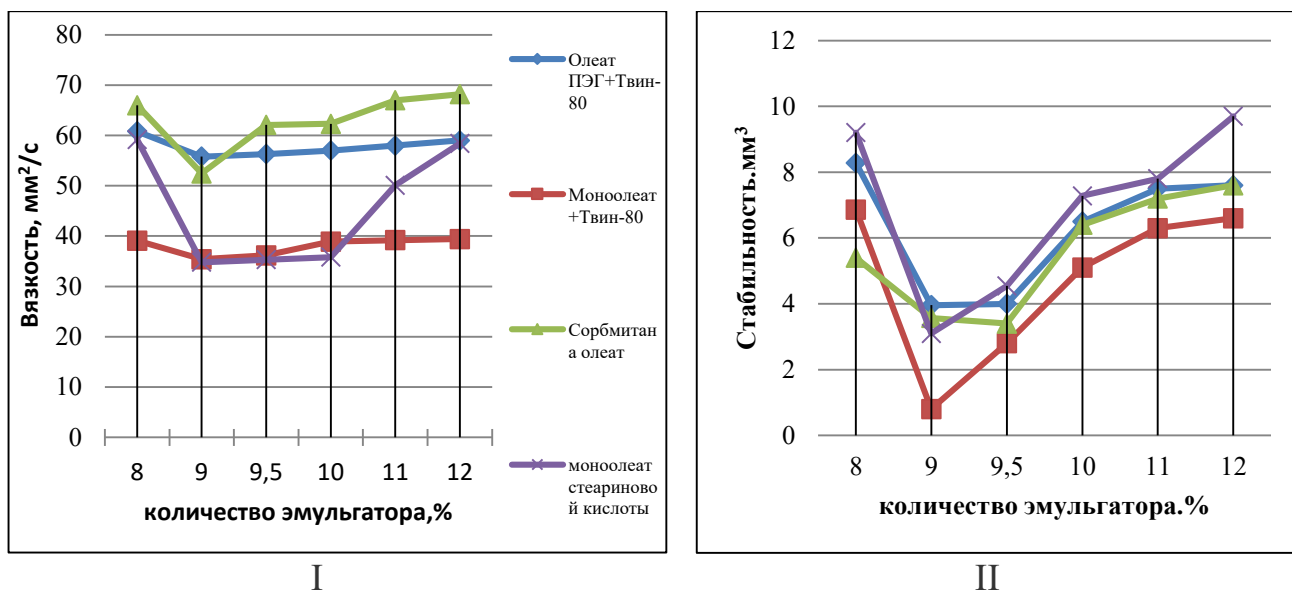
Стабильные сразу после диспергирования и гомогенизации.  
 Расслоились в первые сутки после диспергирования и гомогенизации.  
 Расслоились после центрифугирования.  
 В состоянии «ситтинг» – гравитационное разделение на две фракции после центрифугирования

Экспериментально доказано влияние количества Твин-80 на вязкость и стабильность эмульсии (Рисунок 1). Концентрация Твин-80 – 2 % обеспечивает как оптимальную вязкость (в пределах до 40 мм<sup>2</sup>/с), так и стабильность эмульсий (в пределах 5,8 мм<sup>3</sup>). Результаты представлены на рисунке 1.

Анализ ассортимента выпускаемых масляных адьювантов показал, что умеренно реактогенное воздействие на организм вакцинируемых, оказывают адьюванты если содержат 90–98 % минеральных и синтетических масел и 2–10 % эмульгаторов. В связи с чем было изучено влияние количественного содержания масла и смеси эмульгаторов на основные показатели качества готового продукта. Установлено, что образцы масляных адьювантов с содержанием масла 89 %, Твина-80 – 2 % и соэмульгаторов – 9 % образовывали менее вязкие и более стабильные эмульсии, по сравнению с остальными образцами (Рисунок 2).



**Рисунок 1** – Влияние Твин-80 на вязкость и стабильность эмульсии составов № 3, 5, 8, 14



**Рисунок 2** – Влияние количественного содержания смеси эмульгаторов в составе масляного адьюванта на вязкость (I) и стабильность эмульсий (II)

Для выбора марки минерального масла были определены основные показатели качества масел (Таблица 2). Установлено, что все марки масел соответствовали основным характеристикам масла Marcol 52, используемого в исследованиях в качестве референтного образца, в связи с чем могут быть использованы в дальнейшей работе.

При определении реактогенности масел установлено, что масло «Янос» оказалось наиболее реактогенным и поэтому в дальнейших исследованиях не использовалось (Таблица 3).

**Таблица 2** – Основные физико-химические свойства минеральных масел (*n*-3)

Показатель НТД / марка масла	Кинематическая вязкость, мм <sup>2</sup> /с, ОФС.1.2.1.0015 «Вязкость» ГОСТ 33, ГОСТ 19296258	Кислотное число, «ОФС 1.2.3.0004.15 Кислотное число», ГОСТ 5985, ГОСТ 11362	Температура застывания, ОФС.1.2.1.0012.15 Температура затвердевания ГОСТ 20287	Плотность при 20 °С, г/см <sup>3</sup> ОФС.1.2.1.0014 «Плотность» ГОСТ 3900, ГОСТ 51069
МХ-150	14,7 ± 1,1	0,040 ± 0,100	-9,0 ± 0,5	0,8902 ± 0,0020
МГД-9	27,7 ± 1,7	0,032 ± 0,200	-18 ± 1,0	0,8451 ± 0,0070
Янос	7,8 ± 0,8	0,041 ± 0,100	-48 ± 0,2	0,8477 ± 0,0040
RajolWP60	7,9 ± 1,2	0,020 ± 0,100	-12 ± 0,2	0,8416 ± 0,0020
SN-80	3,8 ± 0,7	0,008 ± 0,100	-15 ± 0,2	0,8804 ± 0,0020
Marcol-52	7,5 ± 1,0	0,022 ± 0,100	-6,0 ± 0,5	0,828 ± 0,0030

**Таблица 3** – Исследование реактогенности исследуемых образцов масел (*n* = 10)

Марка масла	Масса конечностей белых мышей после введения, г		Коэффициент реактогенности (КР%)
	Испытуемый образец ( <i>x</i> <sub>0</sub> )	Контроль ( <i>x</i> <sub>к</sub> )	
Rajol	1,80 ± 0,10	2,10 ± 0,10	-14,28 ± 0,03
SN-80	2,40 ± 0,10	2,00 ± 0,10	20,00 ± 0,12
МХ-150	2,15 ± 0,20	2,00 ± 0,10	7,50 ± 0,02
МГД-9	2,50 ± 0,30	2,20 ± 0,20	13,60 ± 0,06
Янос	3,40 ± 0,10	2,10 ± 0,30	61,90 ± 0,05

*Примечание.* Значение коэффициента реактогенности <24 – слабореактогенные, от 25 до 49 – умеренно реактогенные, от 50 до 99 – выражено реактогенные, >100 – сильно реактогенные.

При изучении влияния марки масел на вязкость приготовленных эмульсий с выбранными эмульгаторами (Таблица 1) установлено, что эмульсии, содержащие масло марки МГД-9, обладали более высокой вязкостью, по сравнению с другими маслами (Таблица 4), что позволило принять решение об исключении данной марки масла из дальнейших исследований.

**Таблица 4** – Влияние марки масла в составе масляного адьюванта на вязкость эмульсии

Эмульгатор	Вязкость, мм <sup>2</sup> /с	Марка масла			
		Rajol WP 60	SN-80	МХ-150	МГД-9
Манитол моноолеат + Твин-80		36,5 ± 0,3	89,3 ± 0,5	49,8 ± 0,3	94,8 ± 0,4
Олеат ПЭГ-400 + Твин-80		56,0 ± 0,1	162,4 ± 0,4	88,0 ± 1,1	210,5 ± 1,5
Сорбитан олеат + Твин-80		52,4 ± 0,2	143,5 ± 0,3	70,3 ± 0,6	185,4 ± 1,2
Моноолеат стеариновой кислоты + Твин-80		36,0 ± 0,1	124,8 ± 0,5	62,0 ± 0,6	138,8 ± 0,8

Оценка влияния марки масла на стабильность получаемых эмульсий проводилась в соответствии с ГОСТ 33821-2016 и ГОСТ 29188.3-91, предусматривающих несколько вариантов испытаний: центрифугирование, выдерживание образца при температуре  $(5 \pm 2)^\circ\text{C}$  в течение 12 месяцев, хранение при температуре  $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$  и  $(18 \pm 2)^\circ\text{C}$  в течение 10 дней.

Анализ данных стабильности модельных эмульсий позволил заключить, что базовый состав адьюванта, изготавливаемый в пропорции компонентов: масло минеральное (марок Rajol и МХ-150) – 89 %; смесь эмульгаторов в пропорции: манитол моноолеат или сорбитан олеат – 9 %, Твин-80 – 2 %, обеспечивает приемлемые показатели качества вакцины в независимости от используемого эмульгатора, при этом прогнозируемая вязкость получаемой вакцины находилась в диапазоне значений 38,01–63,04 мм<sup>2</sup>/с, что соответствует требованиям пункта № 6.6 ГОСТ 33821-2016.

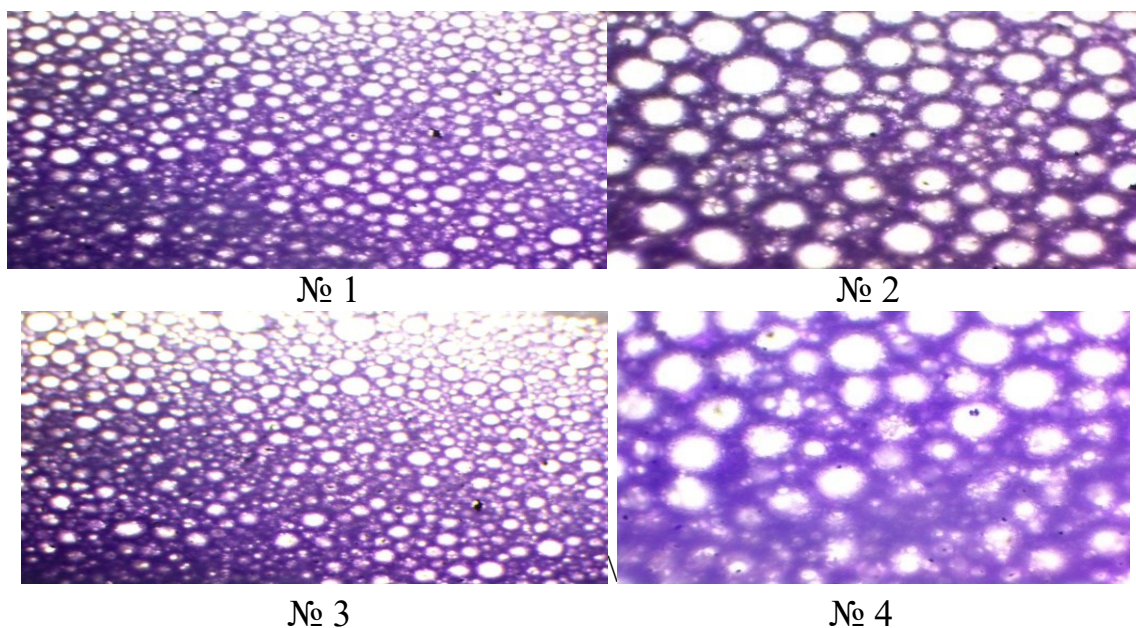
#### Глава 4. Конструирование инактивированной эмульсионной вакцины

Изготовление опытных образцов эмульсионной вакцины проводили используя вирусный отлив гриппа птиц типа А подтип H5 инактивированный формалином и стерильные масляные адьюванты (1–4).

<b>№ 1</b>		<b>№ 2</b>	
Масло Rajol WP-60	– 89,0	Масло МХ-150	– 89,0
Манитол моноолеат	– 9,0	Манитол моноолеат	– 9,0
Твин-80	– 2,0	Твин-80	– 2,0
<b>№ 3</b>		<b>№ 4</b>	
Масло Rajol WP-60	– 89,0	Масло МХ-150	– 89,0
Сорбитан олеат	– 9,0	Сорбитан олеат	– 9,0
Твин-80	– 2,0	Твин-80	– 2,0

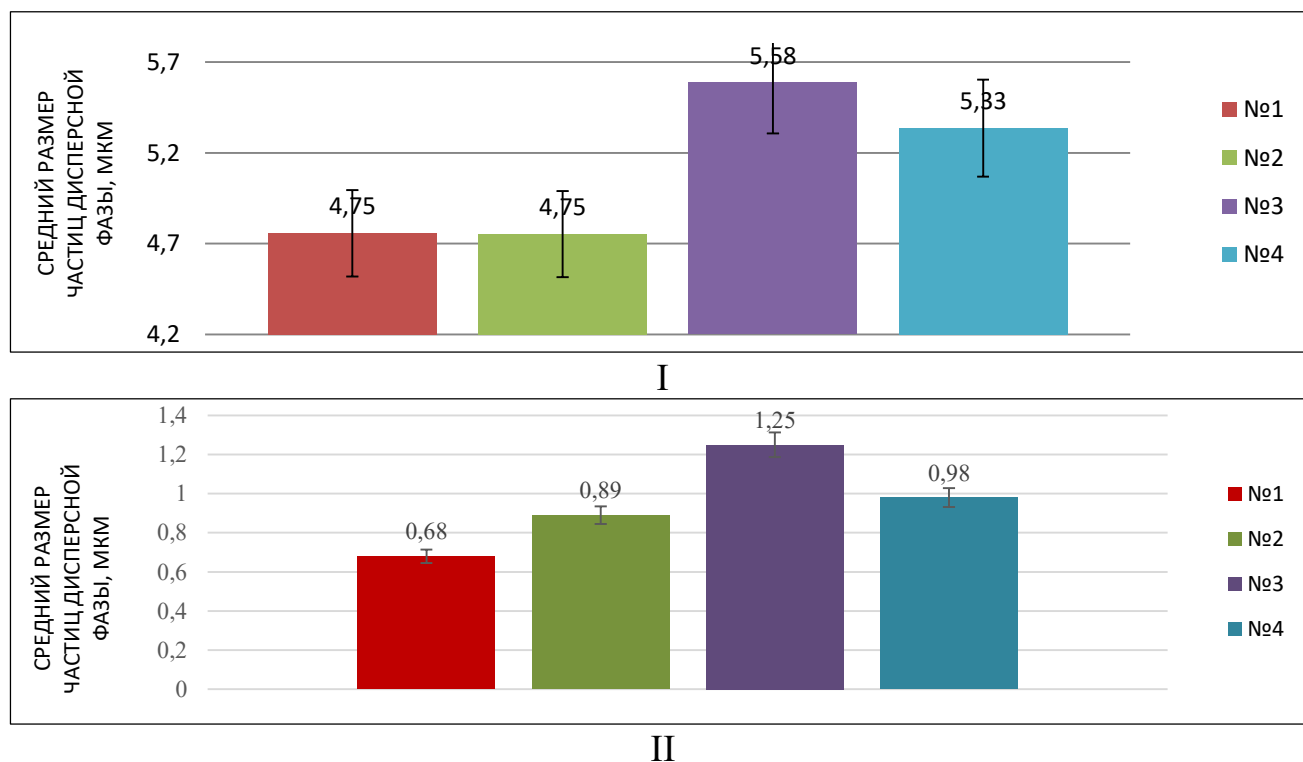
Для определения оптимальных условий гомогенизации эмульсии изменяли параметры времени и скорости перемешивания. Изготовление эмульсионной вакцины проводили в соотношении антиген: адьювант 40 : 60, в две стадии: *1-я стадия* – получение промежуточного продукта (предэмульсии); *2-я стадия* – изготовление эмульсии. Условия получения предэмульсии: температура 15–25 °С, время – 60 минут, гомогенизация 300–500 об./мин. Процесс осуществляли в герметичном реакторе из нержавеющей стали. На стадии получения эмульсии: температура от 15 до 25 °С, скорость – 8 000 об./мин, время – 30 минут.

Для оценки рисков и потенциала влияния типа эмульсии, размера частиц дисперсной фазы на технологические и фармакологические свойства вакцины проведены: микроскопические исследования (Рисунок 3), определён гранулометрический состав. Установлено, что исследуемые образцы относятся к обратному типу эмульсии, имеют средний размер частиц 4,75 мкм (Рисунок 4), что полностью соответствует требованиям нормативной документации, предъявляемым к эмульсионным вакцинам.



**Рисунок 3** – Результаты определения типа эмульсии в образцах эмульсионных вакцин (составы № 1–4). *Примечание.* Гидрофильный краситель окрасил водную фазу эмульсии, оставив неокрашенными капли масляной дисперсионной среды

Для интенсификации диспергирования с целью получения микрогетерогенной эмульсии был использован проточный гомогенизатор, что позволило получить микрогетерогенные эмульсии с размером частиц, не превышающих 1,25 мкм (Рисунок 4).



**Рисунок 4** – Средний размер частиц дисперсной фазы составов № 1–4:  
 I – диспергирование с помощью погружного гомогенизатора DG-360;  
 II – диспергирование с помощью проточного гомогенизатора MegatronMT 31002

На основании проведенных исследований разработана процессуальная схема производства эмульсионной вакцины против высокопатогенного гриппа птиц для выбранных составов масляных адъювантов (Рисунок 5). Технологический процесс конструирования вакцины включал стадии: санитарная подготовка производства, приготовление масляной фазы (адъюванта) при слабом нагревании, подготовка водной фазы (антигена), смешивание фаз с образованием предэмульсии, высокоскоростная окончательная гомогенизация, контроль качества и фасовка готового продукта.



**Рисунок 5** – Процессуальная схема производства вакцины от птичьего гриппа

Анализ этапов предложенного технологического процесса позволил выявить места возникновения потенциальных рисков, критические точки, для которых нами разработаны способы устранения и контроль рисков (Таблица 5).

**Таблица 5** – Критические точки технологического процесса конструирования эмульсионной вакцины против птичьего гриппа типа А подтипа H5N1

Наименование технологической операции	Вид контроля	Возможные риски	Способ устранения риска получения некачественного продукта
<b>1. Приготовление масляного адьюванта</b>			
1.1. Отвешивание минерального масла	Контроль массы. Визуальный контроль	Технические сбои или программные ошибки, приводящие к нарушению рецептуры	Использование закрытых ёмкостей, калибровка весового оборудования перед каждой серией. Электронное ведение досье серий
1.2. Отвешивание Твин-80			
1.3. Отвешивание эмульгаторов (манитол моноолеат, сорбитан олеат)		Образование масляного тумана	Ограничить предельно допустимую конц. масляных частиц в рабочей зоне 5 мг/м <sup>3</sup>
1.4. Смешивание при нагревании	Визуальный контроль – получение прозрачного раствора. Термоконтроль	Термическая дегградация компонентов	Гомогенизация строго при температуре не выше 50 °С
<b>2. Получение эмульсии</b>			
2.1. Приготовление предэмульсии	Визуальный контроль – получение однородной смеси белого цвета. Контроль температуры процесса	Возможность нагревания смеси при диспергировании и гомогенизации	Раствор антигена добавляют медленно при включенной мешалке (300–500 об./мин) со скоростью 100–110 л/ч. Смесь охлаждают подачей холодной воды в рубашку реактора
2.2. Приготовление эмульсии	Контроль массы. Визуальный контроль – получение однородной смеси белого цвета. Центрифугирование. Лазерная дифракционная гранулометрия, микроскопия	Риск расслоения эмульсии, образование нестабильной смеси	Для смешивания используют высокоскоростной гомогенизатор [скорость – 8 000 об./мин, время – 30 мин, с контуром охлаждения температура – (20 ± 2) °С]

Продолжение таблицы 5

Наименование технологической операции	Вид контроля	Возможные риски	Способ устранения риска получения некачественного продукта
<b>3. Фасовка и упаковка эмульсионной вакцины</b>			
3.1. Фасовка вакцины по 10 см <sup>3</sup> в стеклянные флаконы	Контроль объема. Погрешность фасовки для 1 флакона $\pm 5\%$ , для 10 флаконов $\pm 1,6\%$ (ГОСТ33821-2016)	Механические потери	Использование современных упаковочных линий, оснащенных видеокамерами, датчиками комплектности и др.
3.2. Укупорка, маркировка	Визуальный	Качество печати маркировочных стикеров	

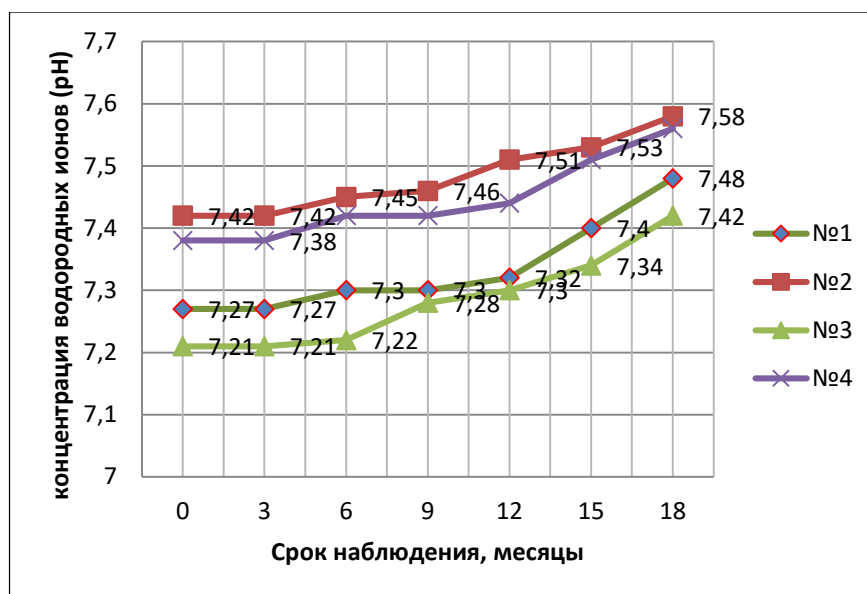
Для практического использования полученные вакцины должны быть стабильны в процессе хранения. С этой целью изучена стабильность полученных эмульсионных вакцин в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» в условиях долгосрочных испытаний при температуре  $(5 \pm 2)^\circ\text{C}$  и влажности  $(60 \pm 5)\%$  в течение 18 месяцев (Рисунок 6).

Вязкость и рН полученных образцов эмульсионных вакцин в течение 18 месяцев наблюдения сохранялась в пределах нормы (вязкость – не выше 200 мм<sup>2</sup>/с, рН – не более 7,0–7,6). В результате определения коллоидной стабильности установлено, что спустя 12 месяцев хранения наблюдались частичные расслоения эмульсии, которые легко восстанавливались при встряхивании. При этом только составы № 1 и 3 оставались стабильными в течение всего срока наблюдения (Рисунок 6).

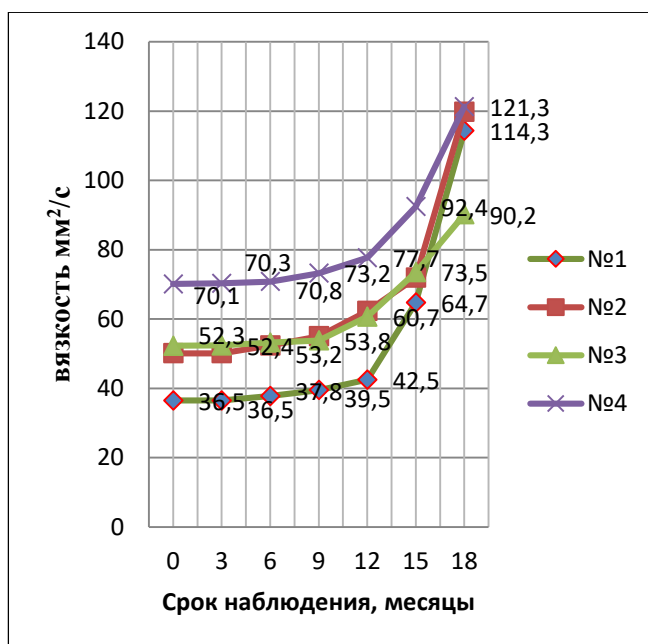
Для определения компонентов, оказывающих статистически значимое влияние на качество получаемой эмульсии, были использованы метод дисперсионного анализа (ANOVA) и критерий Тьюки (гл. 3 и 4).

Методом ANOVA обрабатывались показатели, полученные в ходе исследования различных свойств эмульсии (коллоидная стабильность и вязкость), фиксируемые при изменении как состава смеси эмульгаторов, так и содержания масла. Было установлено, что контролируемые факторы (концентрация Твин-80 и других эмульгаторов и марка масла) оказывают статистически значимое влияние как на коллоидную стабильность, так и на вязкость эмульсии с доверительной вероятностью 95,0 % (*P*-значения меньше 0,05). При обработке показателей методом ANOVA (коллоидная стабильность и вязкость), фиксируемые при изменении как содержания масла, так и состава смеси эмульгаторов, было установлено, что контролируемые факторы [фактор А – тип эмульгатора на четырех уровнях, фактор В – концентрация (в %) эмульгатора на шести уровнях] оказывают статистически значимое влияние как на коллоидную стабильность, так и на вязкость эмульсии. Полученные значения указывают на то, что конечная коллоидная стабильность эмульсии в наибольшей степени чувствительна к изменениям концентрации эмульгатора, чем к типу используемого эмульгатора. Таким образом, большую и значимую степень влияния на коллоидную

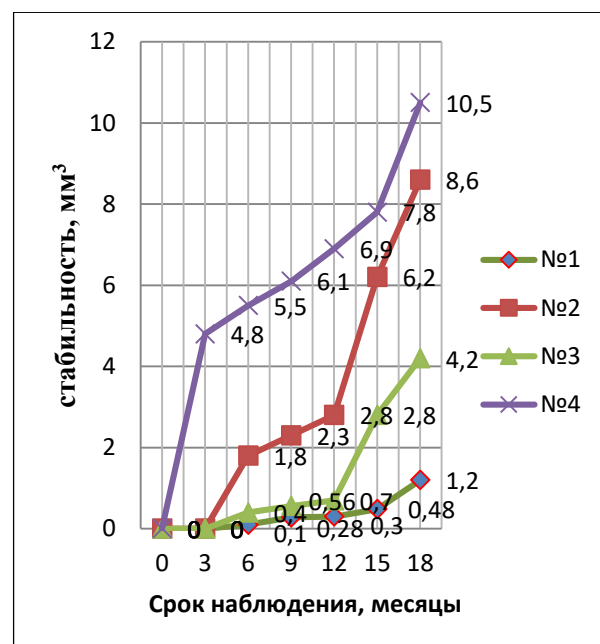
стабильность имеет фактор В – концентрация эмульгатора, при этом на вязкость в большей степени влияет тип эмульгатора фактор А, влияние концентрации оказалось меньше, но также значимым.



I



II



III

**Рисунок 6** – Результаты определения pH (I), кинематической вязкости (II) и стабильности (III) эмульсионных вакцин в процессе хранения

При анализе статистических данных полученных результатов оценки влияния марки масла на основные показатели качества эмульсии не выявлено влияния на вязкость фактора А «эмульгатор», но выявлено влияние фактора В «масло». При совместном применении двух факторов выявили значимое совместное влияние на вязкость.

Обработка фактических значений pH с использованием инструментов дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия Тьюки позволили выявить

статистически значимые изменения для состава № 1 на 15-м и 18-м месяцах наблюдения за величиной рН, в то время как показатели рН во временных точках с 0–12 месяцев не имели статистически значимых различий. При сравнении полученных значений рН оказались значимые отличия через 12, 15 и 18 месяцев для состава № 2.

Оценка статистической значимости различий кинематической вязкости эмульсионных вакцин во времени для образцов № 1 и № 2 указывает на то, что их кинематическая вязкость изменялась незначительно в течение 3, 6, 9, 12 месяцев, а через 15 и 18 месяцев хранения значительно изменилась в сторону увеличения.

Определение коллоидной стабильности эмульсионных вакцин, несмотря на статистически значимые различия между данными, полученными в процессе хранения, позволяет сделать вывод, что оптимальным сроком годности является 12 месяцев, так как полученные значения стабильности укладываются в нормы ГОСТа 33821-2016.

### **Глава 5. Фармакологические исследования инактивированной эмульсионной вакцины**

С целью установления эффективности и безопасности масляного адьюванта и эмульсионной вакцины изучена: безвредность, реактогенность, пирогенность и антигенная активность четырёх составов эмульсионных вакцин, выдерживающих срок хранения 12 месяцев (Таблица 6).

**Таблица 6** – Результаты проведения фармакологических исследований

Определяемый показатель / норма	Подопытные животные, методика определения	Результаты исследования
Безвредность (безвредна)	Цыплята возраста старше дозу объемом 0,5 см <sup>3</sup> .	Составы вакцины № 1 и 2 для цыплят были безвредны. Отсутствовали клинические признаки болезни. Состав № 3 вызывал гибель. Состав № 4 вызывал гибель до 20 % птиц
Пирогенность (апирогенная)	Кролики массой 2,0–2,5 кг	Составы № 1, 2, 3 апирогенные
Реактогенность (ареактогенная или слабо реактогенная)	Цыплята, белые мыши массой 18–20 г. Вводят терапевтическую дозу вакцины. Оценивают постпрививочную реакцию и степень осложнения	Составы вакцины № 1 и 2 – слабо реактогенные. Без видимых повреждений или легкое покраснение или повреждение тканей. Состав № 3 проявлял умеренную реактогенность
Антигенная активность. Титр антител к вирусу гриппа птиц через 21—28 суток после иммунизации у 90 % привитых цыплят: в РТГА, log <sub>2</sub> не ниже 6,0	Цыплята 8–10-дневного возраста. Оценивают уровень образования специфических антител в крови (РТГА)	Состав № 1 – 7,6. Состав № 2 – 6,8

Статистическая обработка результатов реакционной способности адьювантного состава в полной мере дала понять, что химическая природа масляной фазы играет ключевую роль потенциально влияя на безопасность и отсутствие реактогенности у целевых видов животных. При изучении безвредности в опытах *in vivo* установлено, что состав № 4 вызывал падеж 20 % птицы и в дальнейших исследованиях не использовался. Составы вакцин № 1, 2, 3 являются апирогенными. Составы № 1 и 2 были слабореактогенными. Состав № 1 показал более высокую антигенную активность, в связи с чем состав данной композиции был выбран для предлагаемой вакцины против гриппа птиц.

### **Глава 6. Обоснование норм качества инактивированной эмульсионной вакцины**

Для разработанной эмульсионной вакцины на основе масляного адьюванта, состоящего из масла Rajol и эмульгаторов манитол моноолеата и Твин-80, был предложен проект спецификации. Нормы качества и методики использованы в соответствии с ГОСТ 33821-2016 «Средства лекарственные для ветеринарного применения. Вакцина против гриппа птиц инактивированная эмульгированная», ОФС.1.7.1.0004.15 «Вакцины и анатоксины» и ФС.3.3.1.0028.20 «Вакцина гриппозная инактивированная». Составлена спецификация показателей качества разработанной эмульсионной вакцины против вируса гриппа птиц типа А подтипа H5N1 (Таблица 7).

**Таблица 7** – Проект спецификации показателей качества инактивированной эмульсионной вакцины против птичьего гриппа типа А подтипа H5N1

Определяемый показатель	Характеристика и норма
Описание	Однородная эмульсия белого или белого с розовым оттенком цвета. При хранении допускается незначительное расслоение эмульсии, однородность которой восстанавливается при взбалтывании
рН	–7,6
Коллоидная стабильность	Высота верхней прозрачной фракции не более 10 %
Кинематическая вязкость	Не более 200 мм <sup>2</sup> /с
Стерильность	Стерильна
Безвредность	Безвредна
Реактогенность	Слабая реактогенность
Пирогенность	Апирогенная
Антигенная активность	Титр антител к вирусу гриппа птиц через 21–28 суток после иммунизации у 90 % привитых цыплят: в РТГА, log <sub>2</sub> не ниже 6,0
Фасовка/упаковка	10 мл ± 5 % стеклянные флаконы
Срок хранения	12 месяцев

Оценка качества вакцины на основе разработанного масляного адьюванта показала полное соответствие ГОСТ 33821-2016 и фармакопейным требованиям, предъявляемым к вакцинам (ОФС.1.7.1.0004.15, ФС.3.3.1.0028.20).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе проведенного анализа литературного обзора установлено, что рынок иммунобиологических препаратов в России характеризуется высокой зависимостью от импорта, при этом птичий грипп H5N1 остается одной из главных инфекционных угроз современности, в связи с чем обоснована актуальность создания адъювантных композиций для производства отечественных инактивированных вакцин.

2. Для конструирования адъювантных композиций обоснован выбор минеральных масел и эмульгаторов. Проведено исследование фармако-технологических и физико-химических свойств 18 разработанных образцов масляных адъювантов с различными неионогенными эмульгаторами. Выявлено, что эмульгаторы манитол моноолеат, олеат ПЭГ, сорбитан олеат и моноолеат стеариновой кислоты в составе масляных адъювантов образуют стабильные эмульсии.

3. Определены и обоснованы критерии подбора оптимальных синтетических масел по физико-химическим показателям и фармакологическим свойствам. Оптимальными из выбранных оказались масла марок: Rajol WP 60, MX-150, SN-80 и МГД-9, которые обладали слабой ректогенностью, низкой вязкостью и образовывали стабильные эмульсии в соотношении антигена и адъюванта 40 : 60.

4. Изучено влияние природы и концентрации вспомогательных веществ на основные свойства полученных эмульсий. Установлено, что эмульгаторы манитол моноолеат, олеат ПЭГ, сорбитан олеат и моноолеат стеариновой кислоты в составе масляных адъювантов образуют стабильные эмульсии. Доказана совместимость и синергическая активность неионогенных эмульгаторов с Твин-80 в количестве 2 %. Определено влияние количественного содержания масла и смеси эмульгаторов на стабильность и вязкость эмульсионных вакцин, наиболее эффективные образцы масляных адъювантов с содержанием масла 89 %, Твин-80 – 2 % и соэмульгаторов – 9 %. Результаты подтверждены статистически значимыми различиями ( $p < 0,05$ ) методом дисперсионного анализа.

5. Предложена оригинальная адъювантная композиция, включающая синтетическое масло Rajol и эмульгаторы манитола моноолеат с Твин-80. Разработка масляного адъюванта данного состава позволяет отказаться от использования в производстве вакцин, дорогостоящего французского адъюванта Montanide ISA-70 (Seppic).

6. В ходе разработки состава и технологии эмульсионной вакцины изучена стабильность эмульсионных препаратов в условиях долгосрочного хранения при температуре  $(5 \pm 2) ^\circ\text{C}$  и влажности  $(60 \pm 5) \%$  в течение 18 месяцев, определён предполагаемый срок хранения – 12 месяцев.

7. Проведена оценка фармакологической эффективности и безопасности разрабатываемых инактивированных эмульсионных вакцин. Установлено в опытах *in vivo* на лабораторных и естественно-восприимчивых животных, что предлагаемая вакцина, на основе масляного адъюванта состоящего из масла Rajol и эмульгаторов манитолмоноолеата, Твин-80 является апиrogenной, безвредной, не проявляет реактогенных свойств и при этом обладает выраженной антигенной активностью.

8. Оценка качества инактивированной эмульсионной вакцины на основе разработанного масляного адьюванта показала соответствие НТД, предъявляемым к вакцинам. Разработан проект нормативного документа и проект спецификации показателей качества инактивированной эмульсионной вакцины против гриппа птиц, включающая: описание, рН, кинематическую вязкость, коллоидную стабильность, стерильность, пирогенность, безвредность, реактогенность, антигенную активность, упаковку, срок хранения.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Чахирова, В. А.** Оценка влияния технологических приёмов на основные показатели качества эмульсионной вакцины против вируса гриппа птиц типа А подтипа H5 / В. А. Чахирова, Д. В. Компанцев, А. А. Чахирова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2025. – Т. 27, № 8. – С. 106–111.

2. **Чахирова, В. А.** Технологический поиск адьювантной композиции для вакцины против птичьего гриппа / Д. В. Компанцев, В. А. Чахирова, А. А. Чахирова // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2025. – № 1 (47). – С. 50–53.

3. **Чахирова, В. А.** Оценка влияния наноструктурированных детонационных алмазов на иммунологическую реакцию на вакцину против гриппа птиц штамма H5N1 / В. А. Чахирова, Д. В. Компанцев, Л. С. Чахиров, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6S. – С. 157.

4. **Чахирова, В. А.** Использование манитолмоноолеата при изготовлении инактивированных вакцинных препаратов против вирусных инфекций птиц / Л. С. Чахиров, Д. В. Компанцев, В. А. Чахирова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6S. – С. 142–143.

5. **Чахирова, В. А.** Изучение безвредности и реактогенности инактивированной эмульсионной вакцины против птичьего гриппа / Л. С. Чахиров, Д. В. Компанцев, В. А. Чахирова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6S. – С. 136.

6. **Чахирова, В. А.** Влияние минерального масла на вязкость и стабильность эмульсионной вакцины / Л. С. Чахиров, В. А. Чахирова, Д. В. Компанцев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 108.

7. **Чахирова, В. А.** Поиск и реализация высокотехнологичных адьювантных композиций для создания стабильных эмульсионных вакцинных препаратов / Л. С. Чахиров, Д. В. Компанцев, В. А. Чахирова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 145.

8. **Чахирова, В. А.** Изучение возможности получения адьювантных композиций имеющих природу наночастиц / Д. В. Компанцев, В. А. Чахирова // Биотехнология. Взгляд в будущее : материалы IX Международной научно-практической конференции. – 2023. – С. 26–29.

9. **Чахирова, В. А.** Использование аэросилы при разработке эффективной вакцины, обеспечивающей длительный напряженный иммунитет у крупного рогатого скота, свиней, коз и овец против клостридиозов / В. А. Чахирова,

Д. В. Компанцев, А. А. Чахирова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 124.

10. **Чахирова, В. А.** Использование коллоидного диоксида кремния в качестве адьюванта для усиления иммунного ответа вакцин / А. А. Чахирова, Д. В. Компанцев, В. А. Чахирова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 124.

11. **Чахирова, В. А.** Изучение стабильности основных показателей качества эмульсионной вакцины против вируса гриппа H5N1 / В. А. Чахирова, Д. В. Компанцев, А. А. Чахирова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2024. – Т. 26, № 11. – С. 64–69.

12. **Чахирова, В. А.** Поиск перспективных адьювантных технологий в создании вакцинных препаратов / Д. В. Компанцев, В. А. Чахирова, А. А. Чахирова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2023. – № S. – С. 83–84.

13. **Chakhirova, V. A.** Development of adjuvant compositions for the creation of vaccine preparations / V. A. Chakhirova, A. A. Chakhirova, D. V. Kompantsev [et al.] // ArchivEuroMedica. – 2022. – Т. 12, № 5. – С. 6.

14. **Чахирова, В. А.** Технологический поиск адьювантной платформы для создания вакцин (Обзор) / В. А. Чахирова, Д. В. Компанцев, Л. П. Лежнева [и др.] // International Journal of Medicine and Psychology. – 2022. – Т. 5, №8. – С. 162–167.

Научное издание

Чахирова Виктория Анатольевна

РАЗРАБОТКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ АДЪЮВАНТНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ ОТ  
ВЫСОКОПАТОГЕННОГО ВИРУСА ПТИЧЬЕГО ГРИППА

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Подписано в печать \_\_.06.2026.

Формат 60×84/16. Печать цифровая. Бумага обычная.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № \_\_\_/2026.

Редакционно-издательская подготовка и печать:

Библиотечно-издательский центр ВолгГМУ

400006, г. Волгоград, ул. Дзержинского, д. 45

Тел.: (8442) 74-01-73