

УДК 615.371:615.072

## ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ ОБЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МИКРОБНЫХ КЛЕТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ОТРАСЛЕВОГО СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА МУТНОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВЗВЕСЕЙ

**Фадейкина О.В., Касина И.В., Ермолаева Т.Н., Волкова Р.А., Давыдов Д.С.,  
Немировская Т.И., Климов В.И., Борисевич И.В., Мовсесянц А.А.**

*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,  
Москва, e-mail: Fadeikina@expmed.ru*

Оценка общей концентрации микроорганизмов является обязательным этапом стандартизации бактериальных взвесей как при производстве и контроле качества ряда иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП), так и при выполнении других работ в области микробиологии. Государственная Фармакопея РФ XIII издания при реализации визуального метода оценки общей концентрации микробных клеток в качестве стандартного образца допускает использование отраслевого стандартного образца мутности бактериальных взвесей (далее – ОСО мутности). В течение срока годности допускается в аттестованных пределах снижение его оптической плотности. Проведена оценка возможных колебаний значений общей концентрации микробных клеток во взвесах, доведенных до мутности 10 МЕ, с помощью ОСО мутности. На основе установленной промежуточной прецизионности метода микроскопии при определении общей концентрации микробных клеток и оценки концентрации жизнеспособных клеток показано, что изменение оптической плотности ОСО мутности на 10% не влияет на значение общей концентрации микробных клеток во взвесах, полученных методом визуального сравнения с ОСО мутности.

**Ключевые слова:** общая концентрация микробных клеток, отраслевой стандартный образец мутности бактериальных взвесей, кишечная палочка, бруцеллезный микроб, чумной микроб

## THE PROBLEMS OF ASSESSING THE TOTAL CONCENTRATION OF MICROBIAL CELLS WITH THE USE OF BRANCH STANDARD SAMPLE OF BACTERIAL SUSPENSIONS

**Fadeykina O.V., Kasina I.V., Ermolaeva T.N., Volkova R.A., Davidov D.S.,  
Nemirovskaya T.I., Klimov V.I., Borisevich I.V., Movsesyants A.A.**

*Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expertise of Medical Application Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: Fadeikina@expmed.ru*

The evaluation of the total concentration of microorganisms is a required step in the standardization of bacterial suspensions as in the production and quality control of a number of immunobiological medicinal products (ILP) as in performing any other work in the field of Microbiology. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII allows the use of branch standard sample (BSS) of bacterial suspensions opacity for the visual assessment of the total concentration of microbial cells. The decrease of optical density of BSS is permitted in certified limits during of the storage life. We evaluated the possible variations in the total concentration of microbial cells in suspensions, adjusted to a turbidity of 10 IU, with the help of BSS. Based on the intermediate precision of the method of microscopy in determining the total concentration of microbial cells and estimate the concentration of viable cells is shown that the change in optical density of BSS by 10% does not affect the value of the total concentration of microbial cells in suspensions obtained by visual comparison with BSS.

**Keywords:** total concentration of microbial cells, brunch standard sample (BSS) of bacterial suspensions opacity, *E. coli*, the plague, the brucellosis

Оценка общей концентрации микроорганизмов является обязательным этапом стандартизации бактериальных взвесей как при производстве и контроле качества ряда иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП), так и при выполнении других работ в области микробиологии. Определение общей концентрации микроорганизмов может быть проведено прямыми (подсчет в счетной камере) и непрямими (визуальный, нефелометрия) методами [4, 5]. Государственная Фармакопея РФ XIII издания при реализации визуального метода в качестве стандартного образца допускает использование Международно-

го стандартного образца (МСО) мутности ВОЗ (International Reference Preparation of Opacity 1976, NIBSC) и отраслевого стандартного образца мутности бактериальных взвесей (далее – ОСО мутности) (1976, ГИСК им. Л.А. Тарасевича; 2011, ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ) [4, 7].

Изучение стабильности материала ОСО мутности показало, что в течение срока годности (1 год) происходит уменьшение в пределах 10% значения оптической плотности, показателя, по которому стандартизуют ОСО мутности [9]. Изменение мутности стандартного образца может служить дополнительным источником ошибок при

визуальном определении общей концентрации микробных клеток и, в конечном итоге, влиять на качество препаратов.

Актуальность работы обусловлена тем, что ОСО мутности применяют для стандартизации АКДС вакцины, входящей в Национальный календарь профилактических прививок; чумной, туляремийной, бруцеллезной вакцин, входящих в календарь прививок по эпидемическим показаниям, а также препаратов группы бактериофагов (более 10 наименований). ОСО мутности используют также при аттестации отраслевых стандартных образцов (ОСО) для оценки специфической активности: чумной вакцины (ОСО 42-28-392), бруцеллезной вакцины (ОСО 42-28-396), туляремийной вакцины (ОСО 42-28-398), гистаминсенситизирующей (ОСО 42-28-87) и лейкоцитозстимулирующей (ОСО 42-28-89) активности коклюшной вакцины [1, 2, 3, 6, 8].

Цель исследования – оценить влияние допускаемых различий в пределах 10% оптической плотности ОСО мутности на результаты определения общей концентрации микробных клеток визуальным методом.

В процессе выполнения работы необходимо было решить следующие задачи:

– определить промежуточную прецизионность результатов подсчета клеток методом микроскопии в камере Горяева;

– оценить промежуточную прецизионность определения общей концентрации микробных клеток в бактериальных взвесах с использованием ОСО мутности и МСО мутности ВОЗ;

– определить общую концентрацию микроорганизмов в микробных взвесах, приготовленных с использованием ОСО мутности, а также экспериментальных образцов ОСО мутности, оптическая плотность которых соответствует предельно-допустимым (минимальному и максимальному) значениям оптической плотности, различными методами: микроскопии и высева на плотную питательную среду.

### Материалы и методы исследования

*Объекты исследования.* Для исследования использовали:

– ОСО мутности, разработанный в ГИСК им. Л.А.Тарасевича и производимый в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, по оптимизированной технологии [7];

– контрольный штамм *E. coli* 18 и вакцинные штаммы *B. abortus* 19 ВА, *Y. pestis* EV;

– МСО мутности ВОЗ: 5<sup>th</sup> International Reference Preparation of Opacity, 10 ME (5<sup>th</sup> IRP, 76/522).

*Подготовка микроорганизмов.*

Подготовку вакцинных штаммов *Y. pestis* EV и *B. abortus* 19 ВА проводили в соответствии с НД на соответствующие препараты [6].

Для подготовки штамма *E. coli* 18 в ампулы с лиофилизированной культурой пипеткой вносили по 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида, и после растворения высевали пипеткой в пробирку с бульоном Хоттингера. Посевы инкубировали при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение  $20 \pm 2$  ч. Затем бактериологической петлей высевали на чашку Петри с агаром Хоттингера. Посевы инкубировали при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение  $20 \pm 2$  ч.

Выросшие культуры смывали 0,9% раствором натрия хлорида. Полученные суспензии микроорганизмов визуальным методом [4] доводили до мутности, соответствующей 10 МЕ, используя ОСО мутности, экспериментальные образцы ОСО мутности и МСО мутности ВОЗ, затем разделяли на две части. Одну часть использовали для определения числа жизнеспособных клеток. Вторую часть – для подсчета общего числа клеток после инактивации.

*Инактивацию бактериальных взвесей* для подсчета в камере Горяева осуществляли в соответствии с СП 1.3.1285-03 «Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)».

*Для оценки общей концентрации микробных клеток* в исследуемых инактивированных бактериальных взвесах использовали разведение 1:100. Для этого из пробирки с исследуемой взвесью, мутность которой при визуальном сравнении довели до мутности 10 МЕ ОСО мутности, делали последовательные десятикратные разведения: отбирали 0,5 мл и добавляли 4,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида (разведение 1:10). Затем из этой пробирки отбирали 100 мкл исследуемой взвеси и добавляли 900 мкл 0,9% раствора натрия хлорида (разведение 1:100). Инактивированные исследуемые бактериальные взвеси перемешивали на магнитной мешалке для получения равномерного распределения клеток во взвеси.

Из пробирок с разведенными бактериальными взвесями отбирали 10 мкл, наполняли камеру Горяева и помещали в микроскоп Axio Scope A1 с фазово-контрастным устройством при 400-кратном увеличении (объектив 40, окуляр 10). Концентрацию микроорганизмов рассчитывали в соответствии с ОФС 1.7.2.0008.15 [4,6].

*Определение количества жизнеспособных микробных клеток методом высева на поверхность плотной питательной среды.* Взвеси микроорганизмов, доведенные до мутности 10 МЕ по соответствующим образцам ОСО мутности, последовательными десятикратными разведениями от  $10^{-1}$  до  $10^{-6}$ , доводили до разведения 1000 м.к./мл. Из последнего разведения высевали по 0,1 мл взвеси на 5 чашек Петри (расчетное число  $\approx 100$  м.к. на чашку) с соответствующими питательными средами, которые помещали в термостат при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

Учет результатов определения количества жизнеспособных клеток проводили: для бруцеллезного микроба – через 5 сут.; чумного микроба и кишечной палочки – через 4 сут.

Для расчета концентрации жизнеспособных микробных клеток среднее арифметическое количества колоний на чашке Петри ( $n = 5$ ) умножали на степень разведения культуры ( $\times 10^7$ ).

Общую концентрацию микробных клеток и концентрацию жизнеспособных клеток выражали в млрд. м.к./мл.

*Статистическую обработку* данных проводили, рассчитывая среднее арифметическое значение ( $\bar{X}_{sp}$ ), стандартное отклонение (S) и относительное

стандартное отклонение (коэффициент вариации, CV). Статистическую значимость различий экспериментальных данных оценивали с помощью критериев Стьюдента и Фишера.

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Определение промежуточной прецизионности результатов подсчета клеток в камере Горяева (метод микроскопии)

Для определения промежуточной прецизионности результатов подсчета клеток в камере Горяева были проведены определения количества клеток кишечной палочки (*E. Coli* 18) в пяти повторностях. Одна повторность – подсчет в 2-х сетках камеры Горяева. Подсчет проводили в один день двумя операторами, каждым из которых были подсчитаны по 5 полей зрения в каждой сетке камеры Горяева (всего 10 больших квадратов). Промежуточную прецизионность рассчитывали как относительное стандартное отклонение результатов измерений (коэффициент вариации). Результаты приведены в табл. 1.

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что коэффициент вариации количества подсчитанных операторами клеток в больших

квадратах сетки одной камеры составляет от 11 до 34%. Это означает, что исследуемая взвесь имеет неравномерное распределение микроорганизмов в поле камеры. Для обеспечения достоверности подсчета количества клеток с помощью камеры Горяева необходимо проводить подсчет не менее, чем в 10 больших квадратах одной камеры двумя операторами или не менее, чем в 20 больших квадратах одной камеры одним оператором [4].

Значения общей концентрации микробных клеток, рассчитанные для каждой повторности ( $(0,81 \pm 0,22) \cdot 10^9$  м.к./мл;  $(0,93 \pm 0,24) \cdot 10^9$  м.к./мл;  $(0,78 \pm 0,13) \times 10^9$  м.к./мл;  $(0,83 \pm 0,23) \cdot 10^9$  м.к./мл;  $(0,88 \pm 0,11) \cdot 10^9$  м.к./мл соответственно), принадлежат интервалу значений общей концентрации, установленному для кишечной палочки:  $(0,91 \pm 0,20) \cdot 10^9$  м.к./мл или (от 0,71 до 1,11)  $\cdot 10^9$  м.к./мл (см. табл. 2). При этом относительное стандартное отклонение находится в диапазоне от 12% до 28,2%. Коэффициент вариации среднего значения количества клеток в одном большом квадрате камеры Горяева каждой из 5 повторностей не превысил 7,2%, что свидетельствует об удовлетворительной точности определения количества микробных клеток в камере Горяева.

Таблица 1

Результаты подсчета клеток с целью оценки промежуточной прецизионности методики подсчета клеток в камере Горяева (метод микроскопии)

Номер повторности	Номер сетки	Результат подсчета количества клеток в одном большом квадрате камеры Горяева				$\bar{X}_{cp} \pm S$ , (n = 20); (CV, %)	$\bar{X}_{cp,общ} \pm S$ , (n = 5)	CV <sub>%общ.</sub>	Общая концентрация микробных клеток, млрд м.к./мл
		Оператор № 1		Оператор № 2					
		$X_{cp} \pm S$ , (n = 5)	CV, %	$X_{cp} \pm S$ , (n = 5)	CV, %				
1	1	28 ± 8,1	29	25 ± 4,5	17	32 ± 8,9; (CV = 27,8%)	34 ± 2,4	7,2	0,85 ± 0,06
	2	37 ± 8,3	22	38 ± 8,1	21				
2	1	33 ± 9,6	29	33 ± 11	34	37 ± 9,5; (CV = 25,7%)			
	2	42 ± 7,8	18	43 ± 7,9	19				
3	1	30 ± 5,8	19	27 ± 3,8	14	31 ± 5,1; (CV = 16,5%)			
	2	32 ± 4,8	15	35 ± 4	11				
4	1	27 ± 6,4	24	28 ± 6,5	23	33 ± 9,3; (CV = 28,2%)			
	2	39 ± 8,1	21	33 ± 7,3	22				
5	1	35 ± 4,2	12	36 ± 4,8	13	35 ± 4,2 (CV = 12%)			
	2	34 ± 3,9	11	37 ± 5,2	14				
		CV <sub>оп1</sub> = 20%		CV <sub>оп2</sub> = 19%					

Примечание:  $\bar{X}_{cp}$  – среднее количество клеток в одном большом квадрате камеры Горяева, рассчитанное для каждой повторности (n = 20);

$\bar{X}_{cp,общ}$  – среднее количество клеток в одном большом квадрате камеры Горяева, рассчитанное по объединенным данным (n = 5);

CV<sub>общ.</sub> – коэффициент вариации, характеризующий промежуточную прецизионность методики подсчета клеток в камере Горяева, рассчитанный по объединенным данным;

CV<sub>оп1</sub> – коэффициент вариации оператора № 1;

CV<sub>оп2</sub> – коэффициент вариации оператора № 2.

Таблица 2

Результат определения общей концентрации микробных клеток кишечной палочки во взвесах, соответствующих 10 МЕ по ОСО и МСО мутности ВОЗ

Количество микробных клеток <i>E. coli</i> 18 в одном большом квадрате камеры Горяева, м.к.				
Номер большого квадрата в камере Горяева	МСО мутности ВОЗ		ОСО мутности	
	оператор		оператор	
	1	2	1	2
1	30	25	49	24
2	53	31	30	32
3	34	21	29	26
4	30	30	31	34
5	27	38	42	23
6	37	40	36	51
7	40	36	38	42
8	41	31	39	35
9	57	48	55	30
10	40	37	41	35
$N_{cp}$ , шт.	38,9	33,7	39	33,2
$C \cdot 10^9$ , м.к./мл	0,979	0,849	0,989	0,839
$S \cdot 10^9$ , м.к./мл	0,24	0,21	0,21	0,19
CV, %	25	25	21	23
$C_{cpОСО, МСО}$ ( $C_{cp} \pm S$ ), м.к./мл	(0,91 ± 0,19) · 10 <sup>9</sup>		(0,90 ± 0,21) · 10 <sup>9</sup>	
$C_{cp}$ ( $C_{cp} \pm S$ ), м.к./мл	(0,91 ± 0,20) · 10 <sup>9</sup>			

Примечание:  $N_{cp}$  – среднее количество клеток в одном большом квадрате;  
 $C$  – концентрация микробных клеток, соответствующая 10 МЕ;  
 $S$  – стандартное отклонение;  
 $C_{cpОСО, МСО}$  – среднее значение концентрации микробных клеток, соответствующая 10 МЕ, по ОСО мутности и МСО мутности ВОЗ;  
 $C_{cp}$  – среднее значение концентрации микробных клеток, соответствующая 10 МЕ, по результатам всех испытаний.

*Оценка промежуточной прецизионности определения общей концентрации микробных клеток в бактериальных взвесах с использованием ОСО мутности и МСО мутности ВОЗ*

Испытания проводили в условиях промежуточной прецизионности по фактору «время» 2 оператора (2 блока измерений). Каждый оператор провел оценку дважды в один момент времени. Общее число измерений  $n = 4$ . Результаты определения общей концентрации микробных клеток во взвесах кишечной палочки приведены в табл. 2.

Значение  $t$ -критерия Стьюдента, рассчитанное по экспериментальным данным  $t_{экс} = 0,34$  для исследуемых взвесей кишечной палочки, не превышает табличное  $t_{табл} = 3,18$  для уровня доверительной вероятности  $P \geq 0,95$  и числа степеней свободы  $\nu = 3$ . Следовательно, различия статистически незначимы и мутность взвесей кишечной палочки, приготовлен-

ных с использованием серии ОСО, соответствует МСО мутности ВОЗ. Значение концентрации, рассчитанное по результатам измерений, составляет  $(0,91 \pm 0,20) 10^9$  м.к./мл. Относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышает 25 %.

*Оценка общей концентрации микробных клеток и жизнеспособных клеток во взвесах кишечной палочки, чумного и бруцеллезного микробов в зависимости от оптической плотности ОСО мутности*

В связи с тем, что для ОСО мутности в течение срока годности допускается уменьшение аттестованного значения оптической плотности (0,46), то необходимо экспериментально подтвердить отсутствие влияния изменения оптической плотности на 10% на результат визуального определения общей концентрации микробных клеток. Для этого провели подсчет в камере Горяева микробных клеток микроорга-

низмов во взвесах *E. coli* 18, *B. abortus* 19 ВА и *Y. pestis* EV, приготовленных с использованием серий ОСО мутности: сер S-4 (изг. 12.2013 г/) и двух экспериментальных серий ЭВ и ЭН, значения оптической плотности которых составляет  $\pm 5\%$  от установленного при метрологической аттестации значения (0,46) [11]. Значение оптической плотности серии ЭВ соответствует верхнему пределу (0,482), а серии ЭН – нижнему пределу (0,438) установленного диапазона значений оптической плотности ОСО мутности, т.е. разница по оптической плотности в образцах ЭВ и ЭН составляет 10%. Полученные результаты и их статистическая обработка приведены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, несмотря на некоторые различия средних значений общей концентрации микробных клеток, для всех микроорганизмов эксперимен-

тальное значение  $F_{\text{эксп}}$  критерия Фишера меньше табличного  $F_{\text{табл}}$ . Для всех исследованных микроорганизмов различие значений количества жизнеспособных клеток для трех вариантов приготовленных взвесей также статистически недостоверно. Различие значений общей концентрации микроорганизмов и количества жизнеспособных микробных клеток для всех исследованных взвесей, в том числе соответствующих максимально допустимой разнице значений оптической плотности ОСО мутности (10%), статистически незначимо с доверительной вероятностью  $P \geq 0,95$ . Это означает, что при приготовлении бактериальных взвесей с концентрацией, эквивалентной 10 МЕ, разница оптической плотности ОСО мутности, не превышающая 10%, не влияет на общую концентрацию микроорганизмов в приготовленных взвесах.

Таблица 3

Определение концентрации микробных клеток во взвесах кишечной палочки, чумного и бруцеллезного микробов, доведенных до мутности 10 МЕ с использованием ОСО мутности и экспериментальных образцов ОСО мутности методами микроскопии и высева на поверхность плотной питательной среды

Используемые ОСО мутности (значение оптической плотности)	Общая концентрация, (подсчет в камере Горяева) $X_{\text{ср}} \pm S$ , млрд. м.к./мл; (CV)	Концентрация жизнеспособных клеток (метод высева) (n = 5)		Результаты статистической обработки данных общей концентрации (P = 0,95, n = 10)	
		кол-во колоний на чашке, $X \pm S$ , КОЕ	концентрация жизнеспособных клеток, $X_{\text{ср}} \pm S$ , млрд. м.к./мл; (CV)	значение критерия Фишера, $F_{\text{эксп}}$	табличное значение критерия Фишера $F_{\text{табл}}$
<i>E. coli</i> 18					
ЭВ (ОП = 0,482)	0,59 ± 0,16 (CV = 27,1%)	64 ± 9	0,64 ± 0,09 (CV = 14%)	0,11	9,55
S-4, (ОП = 0,463)	0,83 ± 0,21 (CV = 25,1%)	77 ± 10	0,77 ± 0,1 (CV = 12,9%)		
ЭН (ОП = 0,438)	0,58 ± 0,09 (CV = 15,5%)	63 ± 10	0,63 ± 0,1 (CV = 15,6%)		
<i>B. abortus</i> 19 ВА					
ЭВ (ОП = 0,482)	1,99 ± 0,20 (CV = 10,1%)	Не высевали		0,89	9,55
S-4, (ОП = 0,463)	1,81 ± 0,30 (CV = 16,6%)	171 ± 27	1,71 ± 0,27 (CV = 15,8%)		
ЭН (ОП = 0,438)	1,44 ± 0,26 (CV = 18,1%)	Не высевали			
<i>Y. pestis</i> EV					
ЭВ (ОП = 0,482)	0,79 ± 0,14 (CV = 17,8%)	90 ± 4	0,9 ± 0,04 (CV = 4%)	0,17	9,55
S-4, (ОП = 0,463)	0,81 ± 0,14 (CV = 17,3%)	80 ± 8	0,8 ± 0,08 (CV = 10%)		
ЭН (ОП = 0,438)	0,75 ± 0,16 (CV = 21,3%)	67 ± 7	0,67 ± 0,07 (CV = 10,4%)		

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение оптической плотности ОСО мутности на 10 % не влияет на общую концентрацию микробных клеток во взвесах, полученных методом визуального сравнения с ОСО мутности, что необходимо для обеспечения достоверных результатов определения общей концентрации микроорганизмов при его использовании при проведении испытаний ИПП по показателям «специфическая активность», «концентрация микробных клеток», «процент живых микробных клеток».

### Список литературы

1. Алексеева И.А., Чупринина Р.П. Сравнительная характеристика отечественных стандартных образцов иммуногенной активности коклюшной вакцины // Стандартные образцы. – 2013. – № 3. – С. 31–36.
2. Борисевич И.В., Петухов В.Г., Волкова Р.А., Устинникова О.Б., Фадейкина О.В., Малкова В.И. Стандартные образцы как средство метрологического обеспечения аналитических методов контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. – 2010. – № 4 (40). – С. 8–10.
3. Борисевич И.В., Петухов В.Г., Мовсисянц А.А., Волкова Р.А., Фадейкина О.В. и др. Стандартные образцы для контроля качества медицинских иммунобиологических препаратов // Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней: тезисы Всерос. научно-практ. конф. – Москва, 2010. – С. 27–28.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание, том 2 – Москва, 2015 – 624-636. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML/#624](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#624) (дата обращения: 24.07.2015).
5. Гунар О.В., Доренская А.В., Колосова Л.В. Экспериментальная оценка некоторых методов определения концентрации микробных клеток // Фармация. – 2013. – № 4. – С. 14–17.
6. Касина И.В., Горяев А.А., Рашепкин Л.И., Фадейкина О.В., Немировская Т.И. и др. Аттестация и продление срока годности новой серии отраслевого стандартного образца специфической активности и иммуногенности вакцины туляремийной живой // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. – 2015. – № 4 (56). – С. 32–38.
7. Патент РФ RUS 2539783, 25.12.2013.
8. Фадейкина О.В., Виноградов И.Б., Волкова Р.А., Борисевич И.В., Бондарев В.П., Миронов А.Н. Способ получения стандартного образца мутности бактериальных взвесей, стандартный образец мутности бактериальных взвесей, его применение, набор содержащий стандартный образец мутности бактериальных взвесей // Бул. № 2-2015.
9. Фадейкина О.В., Петухов В.Г., Волкова Р.А. Отраслевые стандартные образцы мутности в системе обеспечения качества производства МИБП // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. – 2010. – № 3. – С. 13.
10. Фадейкина О.В. Аттестация стандартного образца мутности бактериальных взвесей // Стандартные образцы. – 2014. – № 2. – С.41-47.
11. Фадейкина О.В., Касина И.В., Алексеева С.А., Ковтун В.П., Бурдина Е.Н. и др. Применение отраслевого стандартного образца мутности бактериальных взвесей для определения общей концентрации микробных клеток в суспензиях сибиреязвенного, чумного и бруцеллезного микробов // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-8. – С. 1287–1290.