2.1.6.23. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЖИВЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ: ИСПЫТАНИЯ НА НАЛИЧИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

1. ВВЕДЕНИЕ

Испытания, описанные в данной общей фармакопейной статье, позволяют определять отсутствие или предельное содержание отдельных видов микроорганизмов в лекарственном средстве, содержащем живые микроорганизмы в качестве действующего (активного) вещества. Испытания могут применяться для подтверждения соответствия лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы, (далее – продукты) установленным требованиям по микробиологическому качеству.

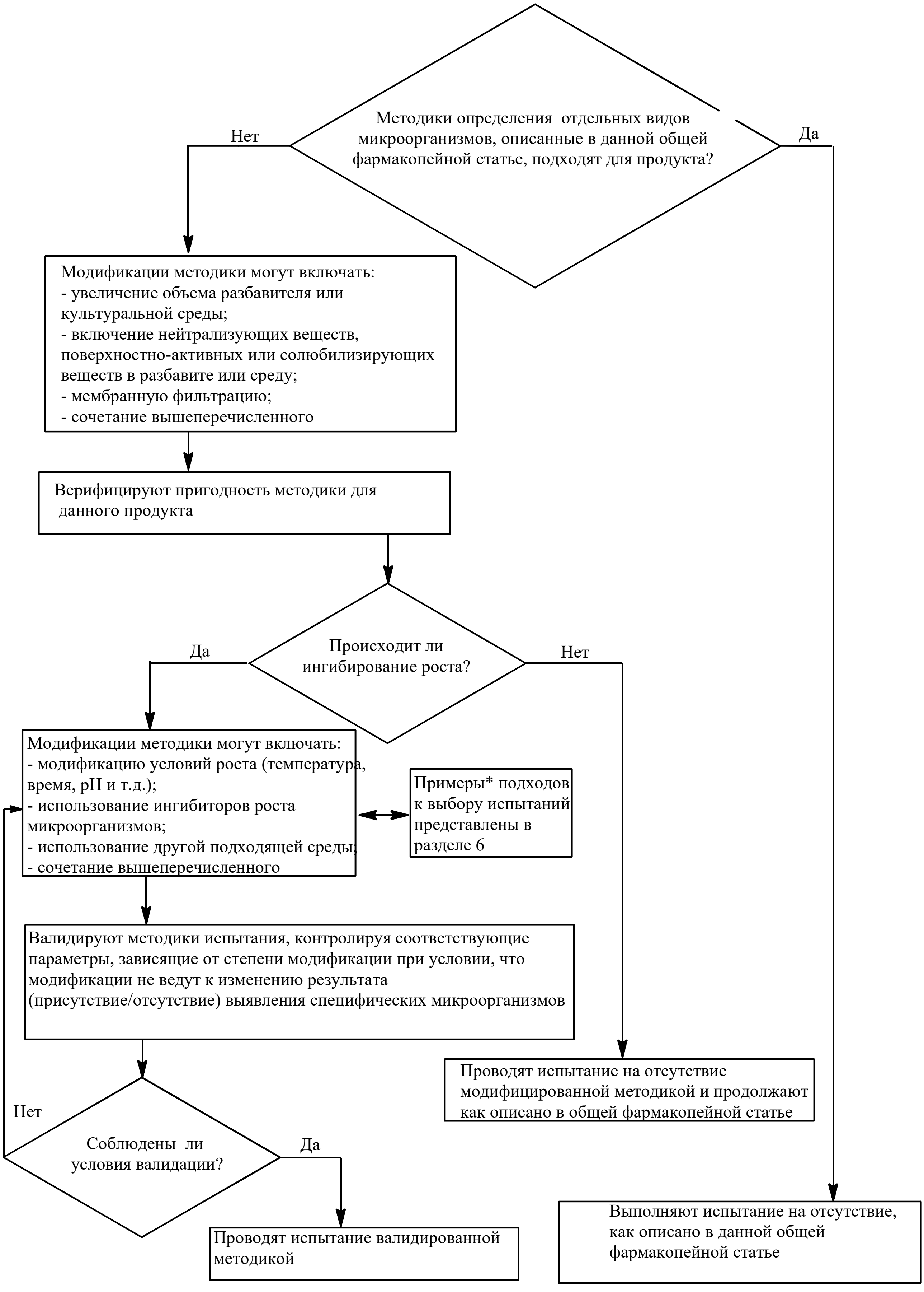
Альтернативные микробиологические методики, включая автоматизированные методы, могут быть использованы в том случае, если доказана их эквивалентность фармакопейной методике.

2. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Приготовление образцов осуществляют так, как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов.*

Если продукт препятствует выявлению контаминирующих микроорганизмов, то необходимо следовать схеме принятия решений, приведенной на рисунке 2.1.6.23.-1.

Если компоненты продукта, отличные от действующего (активного) вещества (т.е. микроорганизма), обладают ингибирующим действием, то его удаляют до такой степени, насколько это возможно, или нейтрализуют, как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*.



* Этот раздел является информационным. При соответствующем обосновании допускаются и иные подходы

Рисунок 2.1.6.23.-1. – *Схема принятия решений по методикам определения контаминирующих микроорганизмов*

Если для приготовления испытуемого образца используют поверхностно-активные вещества, то должно быть подтверждено отсутствие их токсичности для определяемых контаминирующих микроорганизмов и их совместимость с применяемыми инактиваторами как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*.

3. ИСПЫТАНИЯ РОСТОВЫХ (СПОСОБНОСТЬ ОБЕСПЕЧИВАТЬ РОСТ МИКРООРГАНИЗМОВ) И ИНГИБИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИГОДНОСТИ МЕТОДА, ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ КОНТРОЛИ

Возможность обнаружения контаминации отдельными видами микроорганизмов в присутствии продукта должна быть подтверждена. Пригодность методики должна быть подтверждена, если в процедуру испытания или в продукт вносят изменения, способные повлиять на проведение испытаний.

3.1. ПОДГОТОВКА ТЕСТ-ШТАММОВ

Используют стандартизованные стабильные суспензии тест-штаммов или готовят их как указано ниже. Посевные культуры при проведении испытания используют таким образом, чтобы жизнеспособные микроорганизмы для инокуляции были из пассажа, не превышающего пятого пассажа от главной посевной культуры.

3.1.1. Аэробные микроорганизмы

Отдельно выращивают каждый из тест-штаммов бактерий в соево-казеиновом бульоне или на соево-казеиновом агаре при температуре от 30 °С до 35 °С в течение от 18 ч до 24 ч. Тест-штаммы *Candida albicans* выращивают отдельно на агаре Сабуро с декстрозой или бульоне Сабуро с декстрозой при температуре от 20 °С до 25 °С в течение от двух суток до трех суток.

– *Staphylococcus aureus ATCC 6538*, *NCINB 9518*, *CIP 4.83* или *NBRC 13276*;

– *Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027*, *NCINB 8626*, *CIP 82.118* или *NBRC13275*;

– *Escherichia coli* такие как *ATCC 8739*, *NCINB 8545*, *CIP 53.126* или *NBRC 3972*;

– *Salmonella enterica* подвид *enterica* серотип *Typhimurium*, такие как *ATCC 14028* или как альтернативные *Salmonella enterica* подвид *enterica* серотип *Abony* такие как *NBRC 100797*, *NCTC 6017* или *CIP 80.39*;

– *Candida albicans* такие как *ATCC 10231*, *NCPF 3179*, *IP 48.72* или *NBRC 1594*.

Для приготовления суспензий используют натрия хлорида и пептона забуференный раствор с pH 7,0 или фосфатный буферный раствор с pH 7,2. Приготовленную суспензию используют в течение 2 ч или в течение 24 ч (в случае хранения при температуре от 2 °С до 8 °С).

3.1.2. Анаэробные микроорганизмы

Клостридии. Используют штаммы *Clostridium sporogenes* такие как *ATCC 11437* (*NBRC 14293*, *NCIMB 12343*, *CIP 100651*) или *ATCC 19404* (*NCTC 532* или *CIP 79.03*) или *NBRC 14293*. Тест-штамм клостридий выращивают в анаэробных условиях на обогащенной среде для клостридий при температуре от 30 °С до 35 °С в течение от 24 ч до 48 ч. В качестве альтернативы приготовлению и последующему разведению свежей суспензии вегетативных клеток *C. sporogenes*, для посева используют стабильную суспензию спор. Стабильная суспензия спор может храниться при температуре от 2 °С до 8 °С в течение всего периода времени, установленного при валидации.

3.2. ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

Для проверки условий испытания проводят отрицательный контроль с использованием выбранного растворителя (разбавителя) вместо испытуемого образца. Рост микроорганизмов наблюдаться не должен. Отрицательный контроль проводят также при испытании продукта как описано в разделе 4 данной общей фармакопейной статьи.

3.3. ПРОВЕРКА РОСТОВЫХ И ИНГИБИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

Проводят испытание ростовых свойств каждой серии готовой среды и каждой серии среды, приготовленной из сухой среды или из отдельных компонентов.

Проверяют пригодность свойств соответствующих питательных сред, как указано в таблице 2.1.6.23.-1.

3.3.1. Испытания ростовых свойств жидких питательных сред

Инокулируют ёмкости с порциями соответствующей питательной среды, такого же объема, что будет использоваться в испытании (см. разделы 3.4 и 4 данной общей фармакопейной статьи) небольшим количеством (не более 100 КОЕ) подходящих микроорганизмов. Инкубируют при определенной температуре в течение минимального времени, указанного в испытании. Жидкая питательная среда считается пригодной к использованию, если визуально отчетливо наблюдается рост микроорганизмов, сопоставимый с ростом, полученным в ранее проведенном испытании с использованием одобренной серии среды.

3.3.2 Испытания ростовых свойств плотных питательных сред

В испытании выполняют поверхностный посев, инокулируя каждую чашку Петри подходящими микроорганизмами в количестве не более 100 КОЕ. Инкубируют при определенной температуре в течение минимального времени, указанного в испытании. Плотная питательная среда считается пригодной к использованию, если рост микроорганизмов отличается не более чем в два раза от ранее определенного в испытании одобренной серии среды.

3.3.3. Испытания ингибирующих свойств жидких и плотных питательных сред

Инокулируют соответствующую среду подходящими микроорганизмами в количестве не менее 100 КОЕ. Инкубируют при определенной температуре в течение самого продолжительного периода времени, указанного в испытании. Не должен наблюдаться рост тест-микроорганизма.

Таблица 2.1.6.23.-1. – *Ростовые, ингибирующие и индикаторные свойства сред*

	Среда	**Свойство**	**Тест-штаммы**
Испытания на выявление грамотрицательных бактерий, толерантных к желчи	Бульон Мосселя для обогащения энтеробактерий	Ростовое	*E. coli* *P. aeruginosa*
		Ингибирующее	*S. aureus*
	Фиолетово-красный желчный агар с глюкозой	Ростовое и индикаторное	*E. coli* *P. aeruginosa*
Испытания на *Escherichia coli*	Бульон Мак-Конки	Ростовое	*E. coli*
		Ингибирующее	*S. aureus*
	Агар Мак-Конки	Ростовое и индикаторное	*E. coli*
Испытания на *Salmonella*	Соевый бульон Раппапорта-Вассилиадиса для обогащения *Salmonella*	Ростовое	*Salmonella enterica* серовар *Typhimurium* или *Salmonella enterica*

			серовар *Abony*
		Ингибирующее	*S. aureus*
	Ксилоза- лизин-дезоксихолатный агар	Ростовое и индикаторное	*Salmonella enterica* серовар *Typhimurium* или *Salmonella enterica* серовар *Abony*
Испытания на *Pseudomonas aeruginosa*	Цетримидный агар	Ростовое	*P. aeruginosa*
		Ингибирующее	*E. coli*
Испытания на *Staphylococcus aureus*	Маннитол-солевой агар	Ростовое и индикаторное	*S. aureus*
		Ингибирующее	*E. coli*
Испытания на *Clostridia*	Обогащенная среда для клостридий	Ростовое	*C. sporogenes*
	Колумбийский агар	Ростовое	*C. sporogenes*
Испытания на *Candida albicans*	Бульон Сабуро	Ростовое	*C. albicans*
	Агар Сабуро с декстрозой	Ростовое и индикаторное	*C. albicans*

3.3.4. Испытания на индикаторные свойства.

Выполняют методом поверхностного посева, инокулируя каждую чашку Петри микроорганизмами подходящего вида в количестве не более 100 КОЕ. Инкубируют при определенной температуре в течение минимального времени, указанного в испытании и установленного при валидации. Колонии сравнивают по внешнему виду и индикаторным реакциям с теми, что наблюдались для ранее испытанной и одобренной серии среды.

3.4. ПРИГОДНОСТЬ МЕТОДИКИ ИСПЫТАНИЯ

Для каждого испытуемого продукта осуществляют подготовку образца как описано в соответствующем разделе раздела 4 данной общей фармакопейной статьи. Инокулируют каждый из тест-штаммов по отдельности. В соответствующую среду добавляют каждый из тест-штаммов при перемешивании. Используют микроорганизмы в количестве, эквивалентном не более 100 КОЕ в испытуемом продукте. Инокулят не должен превышать 1 % от объема ростовой среды. Выполняют испытание как описано в разделе 4 данной общей фармакопейной статьи, используя на каждом этапе испытания наиболее короткий инкубационный период, указанный в испытании.

Отдельные виды микроорганизмов должны быть определены по внешнему виду и индикаторным реакциям, описанным в разделе 4. Если выявляются нехарактерные колонии и реакции, методика может быть по-прежнему пригодной при условии, что все типы колоний идентифицируются при выполнении испытания.

Любая ингибирующая активность продукта относительно определяемых микроорганизмов требует модификации методики испытаний (см. рисунок 2.1.6.23.-1) с подтверждением пригодности методики для продукта.

4. ИСПЫТАНИЕ ПРОДУКТА, СОДЕРЖАЩЕГО ЖИВЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

4.1. ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ, УСТОЙЧИВЫЕ К ЖЕЛЧИ

4.1.1. Подготовка образцов и предварительная инкубация

Подготавливают испытуемый образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого продукта в разведении 1:10, как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*, но в качестве разбавителя используют бульон на основе гидролизатов соевых бобов и казеина. Перемешивают и инкубируют при температуре от 20 °C до 25 °C в течение времени, достаточного для восстановления метаболизма бактерий, но недостаточного для размножения микроорганизмов (обычно два часа, но не более пяти часов).

4.1.2. Испытание на отсутствие бактерий

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, используют объем, соответствующий 1 г продукта, приготовленного как описано в разделе 4.1.1, для инокуляции в питательный бульон Мосселя для обогащения энтеробактерий. Инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 24 ч до 48 ч. Пересевают с использованием фиолетово-красного желчного агара с глюкозой. Инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 24 ч.

Продукт выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний.

4.2. ESCHERICHIA COLI

4.2.1. Подготовка образцов и предварительная инкубация

Подготавливают испытуемый образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого продукта в разведении 1:10, как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов* и используют 10 мл или количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого продукта для инокуляции в подходящее количество (как описано в разделе 3.4 данной общей фармакопейной статьи) соево-казеинового бульона с последующим перемешиванием. Инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 24 ч.

4.2.2. Селекция и пересев

Флакон встряхивают, переносят 1 мл соево-казеинового бульона в 100 мл бульона Мак-Конки и инкубируют при температуре от 42 °C до 44 °C в течение от 24 ч до 48 ч. Пересевают на агар Мак-Конки при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 72 ч.

4.2.3. Учет и интерпретация результатов

Рост колоний свидетельствует о возможном присутствии *E. coli*. Результат подтверждают идентификационными испытаниями.

Продукт выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

4.3. SALMONELLA

4.3.1. Подготовка образцов и предварительная инкубация

Подготавливают испытуемый образец испытуемого продукта как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов,* и используют количество, соответствующее не менее 10 г или 10 мл, для инокуляции в подходящее количество (как описано в разделе 3.4 данной общей фармакопейной статьи) соево-казеинового бульона, смешивают и инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 24 ч.

4.3.2. Селекция и пересев

Переносят 0,1 мл соево-казеинового бульона в 10 мл бульона Раппапорта Вассилиадиса для обогащения *Salmonella* и инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 24 ч. Пересевают на ксилоза-лизин-дезоксихолат агар. Инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 48 ч.

4.3.3. Учет и интерпретация результатов

На возможное присутствие *Salmonella* указывает рост хорошо развитых красных или красных с черным центром колоний. Присутствие *Salmonella* подтверждают идентификационными испытаниями.

Продукт выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний описанного типа, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

4.4. PSEUDOMOMAS AERUGINOSA

4.4.1. Подготовка образцов и предварительная инкубация

Подготавливают испытуемый образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого продукта в разведении 1:10, как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*, и используют 10 мл или количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого продукта для инокуляции в подходящее количество (как описано в разделе 3.4 данной общей фармакопейной статьи) соево-казеинового бульона с последующим перемешиванием. Инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 24 ч.

4.4.2. Выделение и пересев

Пересевают на цетримидный агар и инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 72 ч.

4.4.3. Учет и интерпретация результатов

На возможное присутствие *P. aeruginosa* указывает рост колоний. Присутствие *P. aeruginosa* подтверждают идентификационными испытаниями.

Продукт выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

4.5. STAPHYLOCOCCUS AUREUS

4.5.1. Подготовка образцов и предварительная инкубация

Подготавливают образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого продукта в разведении 1:10, как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*, и используют 10 мл или количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого продукта для инокуляции в подходящее количество (как описано в разделе 3.4 данной общей фармакопейной статьи) соево-казеинового бульона с последующим перемешиванием. Инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 18 ч до 24 ч.

4.5.2. Выделение и пересев

Пересевают на маннитно-солевой агар и инкубируют при температуре от 30 °С до 35 °С в течение от 18 ч до 72 ч.

4.5.3. Учет и интерпретация результатов

На возможное присутствие *S. aureus* указывает рост желтых или белых колоний, окруженных желтой зоной. Присутствие *S. aureus* подтверждают идентификационными испытаниями.

Продукт выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний описанного типа, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

4.6. CLOSTRIDIA

4.6.1. Подготовка образцов и предварительная инкубация

Подготавливают испытуемый образец из не менее 2 г или 2 мл испытуемого продукта в разведении 1:10 (с минимальным общим объемом 20 мл), как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22. *Микробиологические испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*. Разделяют образец на две порции, каждая не менее 10 мл. Одну порцию нагревают при 80 °С в течение 10 мин и быстро охлаждают. Вторую порцию не нагревают.

4.6.2. Выделение и пересев

Подходящее количество (определенное, как описано в разделе 3.4 данной общей фармакопейной статьи) обогащенной среды для клостридий инокулируют 10 мл или количеством, соответствующим 1 г или 1 мл обеих порций образца испытуемого продукта. Инкубируют в анаэробных условиях при температуре от 30 °С до 35 °С в течение 48 ч. После инкубации проводят пересев из каждого флакона на Колумбийский агар и инкубируют в анаэробных условиях при температуре от 30 °С до 35 °С в течение от 48 ч до 72 ч.

4.6.3. Учет и интерпретация результатов

Анаэробный рост палочек (с эндоспорами или без них), дающих отрицательную реакцию на каталазу, свидетельствует о возможном присутствии *Clostridia*. Присутствие *Clostridia* подтверждают идентификационными испытаниями.

Продукт выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний описанного типа, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

4.7. CANDIDA ALBICANS

4.7.1. Подготовка образцов и предварительная инкубация

Подготавливают испытуемый образец испытуемого продукта как описано в общей фармакопейной статье 2.1.6.22 *Микробиологические* *испытания лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов,* и используют 10 мл или количество, соответствующее не менее 1 г или 1 мл испытуемого продукта для инокуляции в 100 мл агара Сабуро с декстрозой с последующим перемешиванием. Инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от трех суток до пяти суток.

4.7.2. Выделение и пересев

Пересевают на агар Сабуро с декстрозой и инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C в течение от 24 ч до 48 ч.

4.7.3. Учет и интерпретация результатов

Рост колоний свидетельствует о возможном присутствии *C. albicans*. Результат подтверждают идентификационными испытаниями.

Продукт выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

5. ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЙ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Данный раздел представлен для информации. Возможно использование других подходов при наличии их обоснования.

Если обнаружение отдельного вида микроорганизма ингибируется продуктом, то его идентификация проводится в условиях, нейтрализующих ингибирование или ограничивающих рост микроорганизмов из продукта. Модифицированное испытание на отдельные виды микроорганизмов должно быть валидированно по соответствующим валидационным характеристикам, зависящим от степени внесенных изменений, при этом должен достигаться тот же результат (наличие или отсутствие) для отдельного вида микроорганизма.

Для устранения ингибирующего действия продукта и обнаружения отдельных видов микроорганизмов может быть использована подходящая комбинация антибиотиков. Например, если продукт содержат такие микроорганизмы, как *S. cerevisiae* тип *boulardii*, то для обнаружения контаминирующих *C. albicans* в предварительно обогащенные селективные среды (бульон Сабуро и агар Сабуро с декстрозой) могут быть добавлены хлорамфеникол и циклогексимид.

В качестве альтернативы могут использоваться предварительно обогащённая среда (например, для *Salmonella* – забуференная пептонная среда (*2.1.6.9*)), условия испытаний, среда и условия роста, поддерживающие рост определяемых микроорганизмов и одновременно ограничивающие рост микроорганизмов продукта.

Продукты, содержащие в качестве действующего (активного) вещества споры *Bacillus clausii*, испытывают на контаминацию бактериями группы, включающей в себя *Bacillus anthracis, Bacillus cereus sensu stricto, Bacillus mycoides, Bacillus pseudomycoides, Bacillus thuringiensis, Bacillus weihenstephanensis, Bacillus cytotoxicus, Bacillus toyonensis* на чашках с хромогенным селективным агаром. Время инкубации и температура зависят от конкретной среды.

Предлагаемый подход для обнаружения указанных видов бактерий рода *Bacillus* описан ниже.

Подготавливают испытуемый образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого продукта в разведении 1:10, и используют 10 мл или количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого продукта для инокуляции в подходящее количество соево-казеинового бульона. Перемешивают и инкубируют при температуре от 35 °C до 37 °C в течение от 18 ч до 24 ч. Пересевают на селективные среды (например, фиолетово-красный желчный агар с глюкозой для указанных видов бактерий рода *Bacillus*). Для каждого испытуемого продукта должны быть валидированы время и температура инкубации. Внешний вид колоний зависит от используемой среды. Продукт выдерживает испытание, если не выявлено колоний *Bacillus anthracis, Bacillus cereus sensu stricto, Bacillus mycoides, Bacillus pseudomycoides, Bacillus thuringiensis, Bacillus weihenstephanensis, Bacillus cytotoxicus, Bacillus toyonensis*.

Для продуктов, содержащих в качестве действующего (активного) вещества *E. coli*, используют *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* в качестве микробиологических индикаторов фекальной контаминации взамен испытания на отсутствие *E. coli.* Используют селективную или дифференцирующую хромогенную среду. Для каждого испытуемого продукта должны быть валидированы время и температура инкубации. Продукт выдерживает испытание, если не выявлено роста *Enterococcus spp*.

Поиск патогенных штаммов *E. coli* может быть осуществлен подходящими методами (например, молекулярными методами для обнаружения гена *stx* или *eae*) на основании оценки рисков.

6. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РАСТВОРЫ И ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Растворы и питательные среды, описанные в общей фармакопейной статье *2.1.6.7. Микробиологические испытания нестерильных продуктов: отдельные виды микроорганизмов* признаны подходящими для грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, *E. coli*, *P. aeruginosa, S. aureus, Clostridia, Salmonella* и *C. albicans*. Другие среды могут использоваться при условии, что их пригодность подтверждена и используемый аналитический метод валидирован в соответствии с валидационными параметрами.