

## **Определение мертиолята в несорбированных ИЛП методом атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара (ААС-ХП) по ионам ртути.**

### **Часть 1: отработка методики и оценка статистической значимости различий результатов определения ионов ртути колориметрическим методом и методом ААС-ХП**

*О.Н. Колесникова, О.Б. Устинникова, О.Б. Рунова, В.П. Бондарев*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

## **Determination of thimerosal in non-adsorbed immunobiological preparations by cold vapor atomic absorption spectroscopy (CV AAS) for the ions of mercury. Part 1: method development and evaluation of statistical significance of differences in the results of mercury ions determination by colorimetric method and cold vapor atomic absorption spectroscopy method**

*O.N. Kolesnikova, O.B. Ustinnikova, O.B. Runova, V.P. Bondarev*

*Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Center on Expertise of Medical Application Products»  
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

**В статье представлены материалы по отработке условий количественного определения содержания мертиолята в несорбированных иммунобиологических препаратах (ИЛП) методом атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара (ААС-ХП), а также проведена оценка статистической значимости различий результатов определения мертиолята традиционным колориметрическим методом в комплексе с дитизоном и методом ААС-ХП: использован однофакторный дисперсионный анализ с применением критерия Фишера (F-критерия).**

**Ключевые слова:** мертиолят; количественная оценка; атомно-абсорбционная спектроскопия холодного пара; статистически значимые различия.

**Библиографическое описание:** Колесникова ОН, Устинникова ОБ, Рунова ОБ, Бондарев ВП. Определение мертиолята в несорбированных ИЛП методом атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара (ААС-ХП) по ионам ртути. Часть 1: отработка методики и оценка статистической значимости различий результатов определения ионов ртути колориметрическим методом и методом ААС-ХП. Биопрепараты 2015; (2): 59–63.

**The article describes development of methods of quantitative determination of thimerosal in non-adsorbed immunobiological preparations by cold vapor atomic absorption spectroscopy as well as an estimation of the statistical significance of differences in the results determination of thimerosal conventional colorimetric method in combination with dithizone and CV AAS using one-way analysis of variance with Fisher's exact test (F-test).**

**Key words:** thimerosal; quantitative evaluation; assessment atomic absorption spectroscopy; statistical significance of differences.

**Bibliographic description:** Kolesnikova ON, Ustinnikova OB, Runova OB, Bondarev VP. Determination of thimerosal in non-adsorbed immunobiological preparations by cold vapor atomic absorption spectroscopy (CV AAS) for the ions of mercury. Part 1: method development and evaluation of statistical significance of differences in the results of mercury ions determination by colorimetric method and cold vapor atomic absorption spectroscopy method. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (2): 59–63.

Несмотря на общие тенденции отказа от консервантов, их использование остается актуальным, особенно для препаратов мультidosовой формы выпуска. В докладе Всемирной организации здравоохранения от октября 2011 г. отмечено, что «ВОЗ выступает за продолжение использования тиомерсала в качестве

инактивирующего агента и консерванта для вакцин, поскольку отсутствуют свидетельства, подтверждающие риск для здоровья человека», также вывод о безопасности применения тиомерсала в качестве консерванта в составе вакцин был подтвержден в докладе на конференции ВОЗ в 2012 г. [1, 5].

На сегодняшний день, мертиолят – основной консервант, применяемый при производстве вакцин: в Российской Федерации зарегистрированы около 25 наименований иммунобиологических лекарственных препаратов, содержащих его в своем составе.

Мертиолят – ртутьорганическое соединение с брутто-формулой  $C_9H_5SO_2HgNa$  и молекулярной массой 404,8147 г/моль. Содержание ртути в мертиоляте – 49,5%. Полное химическое название в соответствии с правилами ИЮПАК – этил(2-меркаптобензоато-(2-)-O,S)меркурат(1-) натрий. Название по тривиальной номенклатуре: орто-этилртутиоэтилсалицилат натрия. Мертиолят также имеет целый ряд других названий-синонимов: тиомерсал, тимеросал, элицид, эстивин, меркуротиолят, мерфамин, мерфол, мерсептил, мерторган, мерзонин, ноземак.

Мертиолят – высокотоксичное соединение: средняя смертельная доза ( $LD_{50}$ ) для мышей – 66 мг/кг при подкожном введении и 45 мг/кг – при внутривенном. Токсичность проявляется при ингаляции, пероральном и парентеральном введении, а также при контакте с кожей, так, например, при пероральном введении  $LD_{50}$  составляет 75 мг/кг для крыс и 91 мг/кг для мышей [5].

Таким образом, количественная оценка мертиолята в составе ИЛП остается одной из важных составляющих оценки качества препарата, поскольку его содержание в установленных пределах гарантирует отсутствие бактериальной контаминации с одной стороны и безопасность применения – с другой.

Все существующие на сегодняшний день методы количественного определения мертиолята основаны на определении ионов ртути с последующим пересчетом на исходное вещество из расчета 49,55 частей ртути на 100 частей мертиолята.

Согласно современной практике анализа медицинских препаратов на содержание ртути, основанной на требованиях ведущих мировых фармакопей, такой анализ производится методом атомно-абсорбционной спектроскопии [3, 4]. Однако разнообразие аппаратной базы и состава исследуемых препаратов предполагают отработку методики в каждом конкретном случае с последующей ее валидацией, т.е. оценкой пригодности предложенной процедуры для выполнения данных конкретных задач.

В Российской Федерации определение мертиолята в ИЛП традиционно проводят колориметрическим методом, основанном на определении ионов ртути (II), образующихся в результате окисления мертиолята перманганатом калия, в виде окрашенного комплекса с дитизионом [2].

Таким образом, введение в повседневную практику метода атомно-абсорбционной спектроскопии в нашей стране является актуальной задачей, поскольку при этом обеспечивается гармонизация международной и отечественной методических баз, повышается точность, производительность и селективность измерений.

Однако при внедрении новых, более селективных и точных методов, взамен традиционно используемых, представляется целесообразной оценка статистической значимости различий результатов определения заданного вещества, получаемых «старым» и «новым» методами. В данном случае наличие или отсутствие статистически значимых различий может служить основанием для пересмотра требований как к номинальному значению содержания определяемого вещества, так и к его допустимым границам.

Цель исследования: отработка оптимальных условий определения мертиолята в несорбированных ИЛП методом ААС-ХП и оценка статистической значимости различий результатов определения мертиолята традиционным колориметрическим методом в комплексе с дитизионом и методом ААС-ХП.

## Материалы и методы

### Материалы

В качестве стандартов использовали:

- стандартный раствор для атомной спектрометрии, фирмы «Perkin Elmer» с содержанием ртути 10 мг/л в 5% растворе  $HNO_3$ . Стандартные растворы готовили при разбавлении основного стандартного раствора смесью, состоящей из равных объемов

2% раствора азотной кислоты и 2% раствора серной кислоты до требуемых концентраций;

- государственный стандартный образец (ГСО) содержания ионов ртути 9К-1 (Паспорт ГСО 8004-93 ГДВИ.410408.009 ПС).

В качестве исследуемых образцов использовали:

- вакцину гриппозную тривалентную полимер-субъединичную жидкую Гриппол производства ФГБУ «НПО Микроген»;

- вакцину гриппозную инактивированную расщепленную Ультрикс производства ФГУП «Санкт-Петербургский НИИВС и предприятия по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства.

### Методы

Для определения мертиолята методом атомно-абсорбционной спектроскопии (холодного пара) был использован атомно-абсорбционный однолучевой спектрометр с высокоинтенсивным источником излучения (ртутной лампой низкого давления) FIMS 400 Perkin Elmer, оснащенный кварцевой абсорбционной ячейкой, проточно-инжекционной системой и программным обеспечением AA WinLab.

Принцип работы прибора заключается в измерении поглощения парами ртути излучения, длиной волны 253,7 нм, которое генерируется лампой прибора. Перенос образца в измерительную ячейку осуществляется потоком газа-носителя (аргон). Количественный анализ проводится методом измерения атомной абсорбции при длине волны 253,7 нм, что соответствует максимуму поглощения элемента – ртути (Hg), ширине щели 0,7 нм; расходе аргона 70–100 мл/мин, времени измерения – 20 с. Полученное поглощение пересчитывается на количество ртути по калибровочному графику.

Для определения мертиолята колориметрическим методом в реакции с дитизионом был использован спектрофотометр СФ-46, длина волны при определении 597 нм. Метод основан на выделении из мертиолята ртути в виде свободных ионов и последующем колориметрическом определении дитизионата ртути [2].

## Результаты

### 1. Выбор рабочего диапазона методики и оценка его линейности

Рабочий диапазон методики зависит от чувствительности конкретного оборудования и содержания анализируемого вещества в исходном образце. Чувствительность атомно-абсорбционного спектрометра FIMS 400 Perkin Elmer составляет около 1 нг/мл ионов ртути. Концентрация мертиолята в исследуемых препаратах находится в диапазоне 85–115 мкг/мл (соответствует содержанию ртути 43–57 мкг/мл), что свидетельствует о необходимости значительного разведения исходного исследуемого образца. Таким образом, рабочий диапазон методики не должен смещаться в область слишком низких или более высоких концентраций, с целью сохранения линейной зависимости поглощения от концентрации ионов ртути.

В процессе определения рабочего диапазона методики были проанализированы стандартные растворы, с концентраций ртути 2, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 70 и 100 нг/мл. Стандартные растворы готовили путем разведения ГСО раствором, содержащим 2% азотной и 2% серной кислот, разбавленных в объемном соотношении [6]. Результаты показаны на рис. 1.

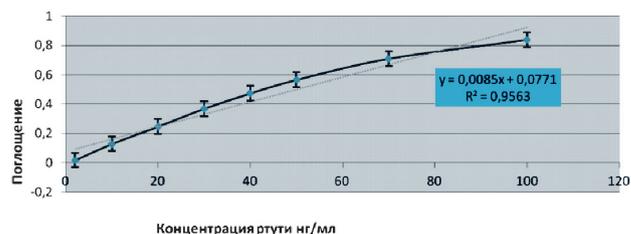


Рис. 1. Зависимость поглощения от концентрации ионов ртути в пределах от 2 до 100 нг/мл. Для каждой концентрации RSD в трех повторностях составляет менее 0,5%. Коэффициент корреляции 0,95.

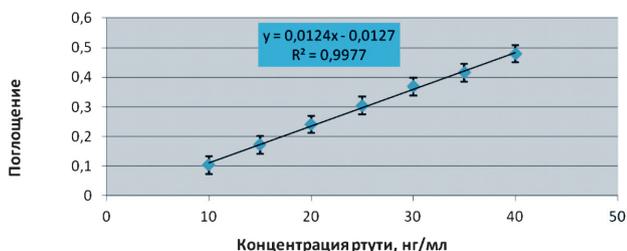
Из рисунка 1 следует, что зависимость поглощения от концентрации в области от 2 до 100 нг/мл носит нелинейный характер, коэффициент корреляции ниже 0,99. Для выбора диапазона концентрации калибровочной кривой были заранее установлены следующие критерии приемлемости результатов:

- зависимость поглощения при длине волны 253,7 нм от концентрации образца должна быть визуально линейна;
- коэффициент корреляции должен быть не менее 0,991;
- коэффициент вариации, характеризующий отклонение выявленной величины от номинальной, должен быть не более 3%.

В ходе эксперимента, был определен рабочий диапазон методики, отвечающий установленным критериям приемлемости результатов в отношении линейности. Результаты представлены в таблице 1 и на рис. 1.

**Таблица 1. Диапазон концентраций стандартного раствора ртути, отвечающий требованиям линейности**

№ п/п	Концентрация стандартного раствора ртути, нг/мл	Поглощение при 253,7 нм	Определенная концентрация ртути, нг/мл	Коэффициент вариации, %
1	10	0,1045	9,077	0,84
2	15	0,1718	14,597	0,59
3	20	0,2409	20,264	0,85
4	25	0,3047	25,489	0,44
5	30	0,3679	30,669	0,64
6	35	0,4159	34,605	0,11
7	40	0,4791	39,788	0,28

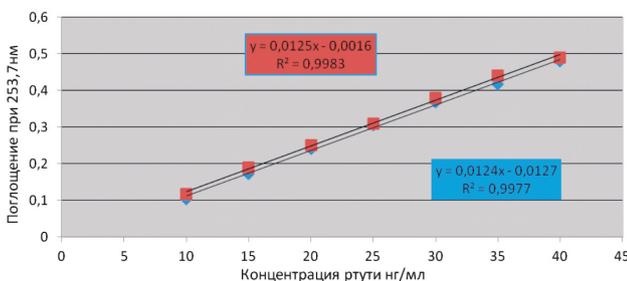


**Рис. 2. Зависимость поглощения при 253,7 нм от концентрации ионов ртути.**

Как видно из таблицы 1 и рис. 2 представленный диапазон отвечает установленным критериям пригодности:

- график визуально линейен;
- коэффициент корреляции 0,998;
- коэффициент вариации менее 3%.

Для определения воспроизводимости калибровочной характеристики сравнивали графики, построенные с использованием разных стандартных образцов: стандартного раствора для атомной спектроскопии фирмы «Perkin Elmer» и ГСО. Результаты приведены на рисунке 2 и в таблице 2.



**Рис. 3. Калибровочные характеристики растворов ГСО ртути и стандарта Perkin Elmer.**

**Таблица 2. Оценка линейности. Коэффициент корреляции**

Наименование стандарта	Уравнение линейной регрессии	Коэффициент корреляции (аппроксимации)
ГСО ртути	$Y=0,0124x-0,0127$	0,999
Стандартный раствор «Perkin Elmer»	$Y=0,0125x-0,0026$	0,998

Как видно из рисунка 3 и таблицы 2, графики зависимости поглощения при 253,7 нм от концентрации ртути визуально линейны, а коэффициенты корреляции (вычисленные путем извлечения корня квадратного из коэффициентов аппроксимации  $R^2$ , указанных на рисунке 2) выше 0,991, что подтверждает линейность зависимости в диапазоне концентраций ртути 10–40 мкг/мл. Коэффициенты наклона и сдвига линий регрессии отличаются на 0,0001. Таким образом, сравнительная оценка двух калибровочных характеристик, свидетельствует о возможности их использования для определения концентрации ртути в образцах методом ААС ХП.

## 2. Определение мертиолята в исследуемых образцах. Отработка методики пробоподготовки

Мертиолят является сложным металлоорганическим соединением ртути ароматического ряда. Для количественного определения ртути, содержащейся в мертиоляте методом атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара необходима пробоподготовка, обеспечивающая получение ионов ртути для последующего их переноса аргоном в измерительную кювету. Пробоподготовка заключается в минерализации анализируемых материалов. Существует несколько способов минерализации: нагреванием с серной и азотной кислотами [9], серной кислотой и перекисью водорода [7, 8], серной кислотой и перманганатом [9, 10], озонированием растворов [11].

В составе вакцин помимо мертиолята, как правило, содержатся соли, белки и различные вспомогательные вещества, которые могут неспецифически влиять на правильность количественного определения мертиолята.

Предлагаемый вариант пробоподготовки основан на методике, используемой при колориметрическом определении мертиолята в комплексе с дитизоном [2] со следующими изменениями:

- объем пробы уменьшен в 2 раза;
- перед стадией нейтрализации окислителя проба разводится до необходимой концентрации раствором 2% азотной и 2% серной кислот.

### 2.1 Оптимизация пробоподготовки

Оптимальное разведение образца подбирали, исследуя образцы трех серий вакцины Гриппол в различных разведениях. Определения проводилось в различные дни, различными операторами. Результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Результаты определения мертиолята в вакцине Гриппол методом атомно-абсорбционной спектроскопии (холодного пара)**

№ образца	Кратность разведения	Поглощение при 253,7 нм		Концентрация мертиолята в исходном препарате, мкг/мл	
		Дата: 30.10.13	Дата: 31.10.13	Дата: 30.10.13	Дата: 31.10.13
Образец 1	в 2500 раз	0,2563	0,2499	109,5	106,9
	в 2000 раз	0,3199	0,3164	108,2	106,9
	в 1500 раз	0,3992	0,4368	100,5	110,0
Образец 2	в 2500 раз	0,2654	0,2488	113,0	106,5
	в 2000 раз	0,3151	0,3137	106,6	106,5
	в 1500 раз	0,3774	0,4312	95,4	108,4
Образец 3	в 2500 раз	0,2482	0,2421	106,0	103,4
	в 2000 раз	0,3469	0,2973	115	100,9
	в 1500 раз	0,4187	0,4500	105	113,0

Как видно из таблицы 3, результаты определения мертиолята в исследуемых образцах соответствуют требованиям нормативной документации (от 85 до 115 мкг/мл), для дальнейших исследований было выбрано разведение 2000 раз, при котором значения поглощения находятся ближе к середине линейной области графика зависимости поглощения от концентрации ионов ртути, благодаря чему снижается ошибка измерения.

Процесс пробоподготовки предусматривает стадию количественного переноса, которая, учитывая высокую чувствительность метода, является нежелательной, так как потенциально может влиять на воспроизводимость и правильность результатов определения.

Для исключения этой стадии необходимо уменьшить конечный объем реакционной смеси, что, кроме того, упрощает утилизацию ртутьсодержащих отходов и имеет экономическую выгоду. Однако минимальное количество вещества ограничено способностью ртути к адсорбции и, критичное уменьшение конечного объема, а, следовательно, и уменьшение количества вещества, может существенно влиять на результат в сторону его занижения.

Исследуемый образец отбирали в количестве 0,025 и 0,01 мл (конечный объем проб соответственно 50 и 20 мл) и, в соответствии с исходной методикой, 0,1 мл препарата (конечный объем пробы 200 мл). Реагенты добавлялись в объемах, уменьшенных пропорционально объему испытуемого образца. Кратность разведения исходного образца, таким образом, во всех пробах составила 2000 раз. Результаты испытаний представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Результаты определения мертиолята в вакцине Гриппол с объемом пробы 20, 50 и 200 мл**

Вакцина Гриппол	Количество препарата, взятое на испытание, мкл	Конечный объем разведения пробы, мл	Поглощение при 253,7 нм	Концентрация мертиолята в образце, мкг/мл
Образец 1	0,1	200	0,2552	93,91
			0,2689	98,09
	0,025	50	0,2637	96,27
			0,2697	98,57
			0,2581	93,87
Образец 2	0,1	200	0,2481	90,25
			0,2586	94,29
	0,025	50	0,2673	97,64
			0,2792	102,27
			0,2823	103,4
0,01	20	0,2579	94,05	
		0,2578	94,02	

Как видно из таблицы 4, минимальный разброс полученных значений концентраций соответствует пробе с конечным объемом реакционной смеси 50 мл. Дополнительные исследования, уточняющие линейный диапазон калибровочного графика, выбор степени разведения и конечного объема реакционной смеси планируются к проведению в рамках валидации метода и к публикации во второй части статьи.

На текущий момент, пробоподготовку проводили следующим образом: 0,025 мл препарата помещали в мерную колбу объемом 50 мл, добавляли 0,15 мл серной кислоты, концентрации 50%, разбавленной по объему, 0,7 мл раствора перманганата калия 5%, перемешивали, выдерживали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 0,2 мл раствора гидросульфата сульфата 20%, перемешивали. Содержимое колбы доводили до 50 мл раствором, содержащим 2% азотной и 2% серной кислот, разведенных по объему.

Количество мертиолята рассчитывали по формуле (1):

$$C = \frac{X \times A \times 100}{N \times 49,55 \times 1000} \quad (1)$$

где:

C – концентрация мертиолята, мкг/мл;

X – концентрация ионов ртути, рассчитанная по графику, мкг/мл;

N – объем препарата, взятый на испытание, мкл;

A – конечный объем реакционной смеси, мл;

1000 – пересчет концентрации в мкг/мл,

100/49,55 – коэффициент пересчета концентрации ртути на мертиолят.

3. Оценка статистической значимости различий результатов определения мертиолята колориметрическим методом и методом атомно-абсорбционной спектроскопии (холодного пара)

Результаты определения мертиолята колориметрическим методом и методом ААС-ХП представлены в таблицах 5 и 6 соответственно.

Как видно из таблицы 5, среднее значение содержание мертиолята в исследуемом образце составило 106,2 мкг/мл, дисперсия S<sup>2</sup> – 27,0 мкг/мл.

**Таблица 5 Содержание мертиолята в препарате Ультрикс, полученное колориметрическим методом определения ртути в комплексе с дитизионом**

№ п/п	Содержание мертиолята в препарате, мкг/мл	Среднее значение содержания мертиолята в препарате, мкг/мл	Дисперсия S <sup>2</sup> , мкг/мл
1	108,6	106,2	27,0
2	111,5		
3	111,8		
4	105,7		
5	108,0		
6	101,1		
7	102,8		
8	99,7		
9	108,6		
10	104,1		
11	112,6		
12	115		
13	98,0		
14	110,8		
15	103,6		
16	100,8		
17	107,8		
18	114,8		
19	112,0		
20	107,9		
21	99,6		
22	103,0		
23	99,5		
24	101,0		
25	105,8		
26	102,7		
27	113,4		
28	111,7		
29	100,9		
30	103,0		

**Таблица 6. Содержание мертиолята в препарате Ультрикс, полученное методом ААС-ХП**

№ п/п	Содержание мертиолята в препарате, мкг/мл	Среднее значение содержания мертиолята в препарате, мкг/мл	Дисперсия S <sup>2</sup> , мкг/мл
1	111,1	106,5	18,0
2	102,1		
3	101,0		
4	99,8		
5	110,6		
6	100,1		
7	109,9		
8	104,1		
9	105,5		
10	112,0		
11	109,8		
12	105,5		
13	111,5		
14	106,2		
15	107,4		
16	110,2		
17	112,1		
18	105,7		
19	108,1		
20	107,2		
21	103,5		
22	111,5		
23	111,6		
24	100,7		
25	102,0		
26	100,1		
27	102,3		
28	107,4		
29	111,8		
30	103,0		

Как видно из таблицы 6, среднее значение содержание мертиолята в исследуемом образце составило 106,5 мкг/мл, дисперсия S<sup>2</sup> – 18,0 мкг/мл.

Для оценки статистической значимости различий между двумя группами значений содержания мертиолята, полученных разными методами, использовали однофакторный дисперсионный

анализ. Отсутствие значимых различий определяли с помощью расчета критерия Фишера (F-критерия), значение которого не должно быть больше критически значимого (табличного).

F-критерий вычисляли по формуле (3):

$$F = \frac{S^2_{\text{меж}}}{S^2_{\text{вну}}} \quad (2)$$

где:  $S^2_{\text{меж}}$  – межгрупповая дисперсия;

$S^2_{\text{вну}}$  – внутригрупповая дисперсия.

Расчетное значение F-критерия для двух групп полученных значений составило величину 0,02, в то время как  $F_{\text{крит}}$  при доверительной вероятности 0,95 и заданных числах степеней свободы равно 4,0. Таким образом, между исследуемыми группами значений нет статистически значимых различий.

## Заключение

В результате проведенных исследований была отработана методика определения мертиолята в несорбированных ИЛП методом ААС-ХП: определен рабочий диапазон метода, подтверждена его линейность, выбраны и оптимизированы условия пробоподготовки исследуемого образца. Проведено сравнительное определение мертиолята колориметрическим методом и методом ААС-ХП, в ходе которого выявлено отсутствие статистически значимых различий результатов, полученных разными методами, что позволяет использовать метод ААС-ХП для оценки содержания мертиолята в несорбированных ИЛП без изменения требований нормативной документации к его содержанию.

## Литература:

1. Иммунизация, вакцины и биологические препараты. Тиомерсал. ВОЗ; 2011.
2. Волкова РА, Гавриленкова ВЮ, Каргина ТМ, Штанчаева СМ, Конду ЭИ, Эльберт ЕВ, Рунова ВФ, Блоха ВВ, Черняховская ИВ. Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов. Фармакопейная статья. ФС 42-3874-99. М.; 1999.
3. *British Pharmacopoeia* 2013, Mercury A84, Atomic Absorption Spectrometry A171.
4. *European Pharmacopoeia*. 7th edition, 2.2.23. Atomic Absorption Spectrometry.
5. *Thiomersal in vaccines*. Extract from report of GACVS meeting 6–7 June 2012. Published WHO Weekly Epidemiological Record, 27 July 2012.
6. *Material Safety Data Sheet*. *Thiomersal MSDS*. Joint Commission on Accreditation and Healthcare Organization (JCAHO)
7. *Perkin Elmer Corporation*, 2012. WinLab32 for AA program. User Manual.
8. *Veda Dzeti*. *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem Sect.* 1971; 92: 418.
9. *Wolf GK*. *Kerntechnik*, 1965; 7: 122; С.А., 66, 81337с (196)
10. *Hirai M, Hagatsu R*. *1 Pharmac Soc Japan* 1950; 70: 670.
11. *Ldutard J, Pateau L*. *Chim analyt.* 1956; 38: 158.
12. *Lopez-Escobar L, Hume DN*. *Analyt. Letters* 1973; 6: 343.

## References

1. *Immunization, Vaccines, and Biologicals*. *Thiomersal*. WHO; 2011 (in Russian).
2. *Volkova RA, Gavrilenkova Vyu, Kargina TM, Shtanchaeva SM, Kondu EI, Elbert EV, Runova WF, Bloha BB, Chernyahovskaya IV*. *Physico-chemical, chemical, physical and immunochemical methods of control of medical immunobiological preparations*. *Pharmacopoeia article*. FS 42-3874-99. Moscow; 1999 (in Russian).
3. *British Pharmacopoeia* 2013, Mercury A84, Atomic Absorption Spectrometry A171.
4. *European Pharmacopoeia*. 7th edition, 2.2.23. Atomic Absorption Spectrometry.
5. *Thiomersal in vaccines*. Extract from report of GACVS meeting 6–7 June 2012. Published WHO Weekly Epidemiological Record, 27 July 2012.
6. *Material Safety Data Sheet*. *Thiomersal MSDS*. Joint Commission on Accreditation and Healthcare Organization (JCAHO)
7. *Perkin Elmer Corporation*, 2012. WinLab32 for AA program. User Manual.
8. *Veda Dzeti*. *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem Sect.* 1971; 92: 418.
9. *Wolf GK*. *Kerntechnik*, 1965; 7: 122; С.А., 66, 81337с (196)
10. *Hirai M, Hagatsu R*. *1 Pharmac Soc Japan* 1950; 70: 670.
11. *Ldutard J, Pateau L*. *Chim analyt.* 1956; 38: 158.
12. *Lopez-Escobar L, Hume DN*. *Analyt. Letters* 1973; 6: 343.

## Authors:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre on Expert Evaluation of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

*Kolesnikova ON*. 2st category expert of Laboratory of Biochemistry of medical immunobiological preparations of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

*Ustinnikova OB*. Head of Laboratory of Biochemistry of medical immunobiological preparations of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

*Runova OB*. Leading expert of Laboratory of Biochemistry of medical immunobiological preparations of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Chemical Sciences.

*Bondarev VP*. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

## Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

*Колесникова Оксана Николаевна*. Эксперт 2-й категории лаборатории биохимии МИБП Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

*Устинникова Ольга Борисовна*. Начальник лаборатории биохимии МИБП Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

*Рунова Ольга Борисовна*. Ведущий эксперт лаборатории биохимии МИБП Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. хим. наук.

*Бондарев Владимир Петрович*. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

**Адрес для переписки:** Колесникова Оксана Николаевна; Kolesnikova@expmed.ru

Поступила 23.10.2014 г.  
Принята 20.05.2015 г.



**Мая Сергеевна  
Воробьева**  
**(к 80-летию со дня  
рождения)**

**Maya Sergeevna  
Vorobiova**  
**(on the 80<sup>th</sup> birth  
anniversary)**

13 июня 2015 года исполнилось 80 лет со дня рождения доктора медицинских наук профессора Воробьевой Майи Сергеевны.

Мая Сергеевна Воробьева родилась в 1935 году в Москве. В 1958 году окончила Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова. После окончания института работала в должности клинического ординатора в инфекционной клинике Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. В 1962 году окончила аспирантуру по специальности «Вирусология» Института экспериментальной медицины и биологии СО АН СССР. После защиты диссертации в 1965 году на соискание ученой степени кандидата медицинских наук работала младшим научным сотрудником лаборатории бешенства этого института.

С февраля 1968 года последовательно работала старшим научным сотрудником лаборатории стандартизации и контроля препаратов для профилактики бешенства и оспы ГИСК им. Л.А. Тарасевича, старшим научным сотрудником лаборатории вирусов-контаминантов, а с 1973 года – заведующим лабораторией стандартизации и контроля препаратов против арбовирусных инфекций и риккетсиозов ГИСК им. Л.А. Тарасевича, которую возглавляла до 2011 года. В 1978 году Воробьевой Мае Сергеевне было присвоено ученое звание «Старший научный сотрудник».

После реорганизации в 2011 году ГИСКА им. Л.А. Тарасевича назначена на должность главного эксперта Управления экспертизы противовирусных МИБП, где работает по настоящее время.

В 1986 году защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Принципы стандартизации и совершенствование методов контроля вакцин против клещевого энцефалита». В 1992 году ей было присвоено ученое звание «Профессор».

Основные научные труды М.С. Воробьевой посвящены проблемам клещевого энцефалита, других арбовирусов, ВИЧ-

инфекции, герпесвирусной инфекции, ряду особо опасных вирусных инфекций, вопросам стандартизации и совершенствования методов лабораторного контроля актуальных для Российской Федерации вирусных заболеваний. М.С. Воробьева участвовала в разработке методов контроля, апробации и внедрении новых производственных штаммов вакцин против клещевого энцефалита, Венесуэльского энцефаломиелимита, вируса герпеса простого. Участвовала в экспедиционных выездах для организации и проведения клинических исследований вакцины клещевого энцефалита в Хабаровске и Забайкалье. За участие в исследованиях по внедрению в практику новой вакцины против клещевого энцефалита в составе группы авторов ей в 1984 году была присуждена Премия Совета Министров СССР, а в 1998 году в составе группы авторов за участие в исследованиях по изучению вакцинного штамма и разработку системы контроля новой вакцины против Венесуэльского энцефаломиелимита лошадей, созданной по современной технологии, присуждена Премия Правительства Российской Федерации.

С момента возникновения проблемы ВИЧ/СПИД в России М.С. Воробьева принимала активное участие в апробации, оценке качества и внедрении в практику первых отечественных тест-систем для ИФА и ПЦР. Впервые под руководством М.С. Воробьевой совместно с НПО «Вектор» и ЗАО «МБС» были разработаны стандартные панели сывороток, содержащих и не содержащих антитела, антиген р24 ВИЧ-1.

По вышеуказанным проблемам М.С. Воробьевой опубликовано более 200 научных статей, 2 монографии. Она имеет 4 авторских свидетельства и 4 патента РФ. Мая Сергеевна Воробьева является членом Проблемной комиссии «Арбовирусы», членом Проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты». Под руководством М.С. Воробьевой защищено 6 кандидатских и 2 докторские диссертации.