

Шемаев М.Е., Малов А.М., Глушков Р.К., Краснов К.А., Щеголихин Д.К., Лапина Н.В.

## Исследование влияния альгинат-пектинового сорбента на элиминацию кадмия из организма крыс

ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Тяжёлые металлы оказывают серьёзную токсическую нагрузку на организм человека. Наличие адекватных моделей элиминации токсикантов и испытание на их основе энтеросорбентов позволит улучшить качество терапии отравлений.

**Материал и методы.** Для оценки эффективности сорбента использована формализованная модель, основанная на данных о кумулятивном выведении кадмия с мочой и калом в течение 20 сут. Внутримышечное введение ацетата кадмия осуществляли в течение первых трех дней эксперимента в суточной дозе 3 мг/кг, энтеросорбент в ходе исследования вводили перорально в дозе 100 мг/кг. Содержание кадмия в биосредах определяли методом инверсионной вольтамперометрии.

**Результаты.** В течение эксперимента у животных обеих групп выведено не более 3% вводимого токсиканта. Энтеросорбент в условиях эксперимента не изменял количество выведенного кадмия, но влиял на перераспределение между ренальным и интестинальным потоками элиминации.

**Ограничения исследования.** Оценка влияния препарата на элиминацию токсиканта проведена на ограниченном промежутке времени. Дополнительные эксперименты с более длительными сроками наблюдений и, возможно, с другими металлами и их дозировками позволили бы детальнее раскрыть полезные свойства изучаемого препарата.

**Заключение.** Отмечено значительное влияние энтеросорбента на содержание кадмия в печени. Возможно вторичное поступление кадмия в кровь из кишечника и негативное действие этого процесса на почки.

**Ключевые слова:** кадмий; крысы; элиминация; моча; кал

**Соблюдение этических стандартов.** Исследования соответствовали принципам гуманности, изложенных в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU).

**Для цитирования:** Шемаев М.Е., Малов А.М., Глушков Р.К., Краснов К.А., Щеголихин Д.К., Лапина Н.В. Исследование влияния альгинат-пектинового сорбента на элиминацию кадмия из организма крыс. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(1): 24-29. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-24-29>

**Для корреспонденции:** Шемаев Михаил Евгеньевич, младший научный сотрудник ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург. E-mail: shemaevm@mail.ru

**Участие авторов.** Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Поступила в редакцию: 01 июля 2022 / Принята в печать: 2023 / Опубликовано: 28 февраля 2023

Shemaev M.E., Malov A.M., Glushkov R.K., Krasnov K.A., Shchegolihin D.K., Lapina N.V.

# Research of the alginate-pectin sorbent influence on the elimination of cadmium from the body of rats

Federal State budgetary institution «Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency», Saint-Petersburg, 192019, Russian Federation

**Introduction.** Heavy metals have a serious toxic effect on the human body. The availability of adequate models for the elimination of toxicants and the testing of enterosorbents based on them will improve the quality of poisoning therapy.

**Material and methods.** To assess the effectiveness of the sorbent, a formalized model based on data on the cumulative excretion of cadmium in urine and feces for 20 days was used. Intramuscular priming with cadmium acetate was carried out during the first three days of the experiment at a daily dose of 3 mg/kg, the enterosorbent was administered orally at a dose of 100 mg/kg during the study. The cadmium content in the biological media was determined by methods of inversion voltammetry.

**Results.** During the experiment, no more than 3% of the injected toxicant was removed from the animals of both groups. The enterosorbent in the conditions of the experiment did not change the amount of cadmium excreted, but affected the redistribution between the renal and intestinal elimination streams. A significant effect of the enterosorbent on the cadmium content in the liver was noted.

**Limitations.** Evaluation of the effect of the drug on the elimination of the toxicant was carried out for a limited period of time. Additional experiments with longer observation periods and other metals and their dosages would allow to reveal in more detail the beneficial properties of the studied drug.

**Conclusion.** A significant effect of the enterosorbent on the cadmium content in the liver was noted. There may be a secondary intake of cadmium into the blood from the intestine and a negative effect of this process on kidneys.

**Keywords:** *cadmium; rats; elimination; urine; feces*

**Compliance with ethical standards.** The study was carried out according to the principles of humanity set out in the Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union (2010/63/EU).

**For citation:** Shemaev M.E., Malov A.M., Glushkov R.K., Krasnov K.A., Shchegolihin D.K., Lapina N.V. Research of the alginate-pectin sorbent influence on the elimination of cadmium from the body of rats. *Toxicologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(1): 24-29. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-24-29> (in Russian)

**For correspondence:** *Mikhail E. Shemaev*, Junior Researcher of Federal State budgetary institution «Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency», 192019, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: [shemaevm@mail.ru](mailto:shemaevm@mail.ru)

## Information about authors:

Shemaev M.E., <https://orcid.org/0000-0001-6062-0437>

**Author contribution.** All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest

**Acknowledgments.** The study was carried out within the framework of the state task of Federal State budgetary institution «Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov Federal Medical and Biological Agency».

Received: July 1, 2022 / Accepted: January 2023 / Published: February 28, 2023

## Введение

Кадмий, один из приоритетных неорганических экотоксикантов, находит применение в различных сферах человеческой деятельности [1]. Персистентность и кумулятивные свойства кадмия как ядовитого вещества стимулируют исследования, посвященные этому металлу, особенно в части поиска соответствующих сорбентов как средств патогенетической терапии.

Отравление кадмием внесено в МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) отдельной нозологической формой. Наиболее известный случай острого массового отравления этим металлом (в префектуре Тояма, Япония) описан как болезнь «итай-итай» («ох-ох»). Её проявление сопровождается широким спектром метаболических нарушений и может приводить к смерти [1, 2]. Как при остром, так и при хроническом действии кадмия более других структур организма страдают печень и почки [3, 4].

Основные пути поступления токсиканта в организм – пероральный (с пищей, водой) и ингаляционный (курение) [5]. Считается, что степень абсорбции кадмия в кишечнике составляет около 3% [1]. Токсическое действие соединений металла определяется именно катионом и мало зависит от формы аниона, хотя поступление в организм и распределение по органам и тканям зависит именно от последнего [6]. Кадмий задерживается в печени, почках, трубчатых костях и селезёнке; неорганическая форма токсиканта прежде всего накапливается в печени, тогда как, например, кадмий в виде тиольного комплекса в большей мере абсорбируется почками [1]. Основной путь выведения кадмия из организма – ренальный. Высокие уровни металла в моче наблюдаются у курильщиков [1, 3–5], по-видимому, за счёт высокого уровня абсорбции в кровь. Биологические функции кадмия не установлены.

При хроническом действии кадмий обнаруживается в печени, сердце, мышечной ткани, почках, селезёнке, лёгких человека, особенно сильно повреждает почечные канальцы [6–8]. Несмотря на наличие достаточно эффективных, штатных средств антидотной терапии кадмиевых отравлений на основе тиоловых соединений – унитиол, окситиол, а также соединений другого класса –  $\alpha$ -пеницилламин, диэтиленаминпентаацетат, циклогександиаминтетраацетат, диэтилентриаминпентаметилфосфоновая кислота, и другие [9], не ослабевают попытки использовать для этих целей более мягкие средства из разряда

энтеросорбентов, менее токсичных, обладающих большей терапевтической широтой и избирательностью действия [9, 10].

В настоящий момент энтеросорбенты достаточно распространены как средства коррекции метаболических процессов и нормализации элементного статуса организма при отравлении тяжёлыми металлами. Они проявляют высокую адгезивность к слизистым оболочкам кишечника и обладают хорошей переносимостью [11].

В рамках исследований, проведённых во ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, было показано, что разумным подходом для улучшения сорбционных свойств энтеросорбентов в отношении катионов тяжёлых металлов может стать использование рецептур на основе смеси двух или более сорбентов анионогенного типа. Идея реализована путём разработки комбинированного энтеросорбента, включающего соли альгиновой кислоты и низкоэтерифицированного пектина [9, 10].

Ранее было показано, что формализованный подход на основе разработанной кумулятивной модели выведения токсиканта экономит средства и время, даёт возможность оценивать сорбционные свойства препаратов, их пригодность в качестве терапевтических средств при интоксикации тяжёлыми металлами [12].

*Цель работы* – исследование влияния альгинат-пектинового сорбента на процесс элиминации кадмия у крыс.

## Материал и методы

В качестве модельного объекта использованы половозрелые крысы (самцы) линии Вистар с примерной массой тела 250 г. Исследования соответствовали принципам гуманности, изложенных в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU) [13].

Животные были разделены на три группы (по 6 особей в каждой):

- 1-я – группа «Кадмий»;
- 2-я – группа «Кадмий + Энтеросорбент»;
- 3-я (контрольная) – группа «Биологический контроль».

Схема эксперимента представлена в следующем:

- 1–3-й день – внутримышечное введение раствора ацетата кадмия  $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (суточная доза по кадмию – 3 мг/кг.) на физиологическом растворе Рингер–Локка для теплокровных двум опытным группам крыс. Контрольной группе внутримышечно вводили только физиологический раствор.

- 3-, 4-, 8-, 11-, 15- и 19-й день – пероральное введение животным группы «Кадмий + Энтеросорбент» 1% раствора энтеросорбента в суточной дозе 100 мг/кг.
- 5-, 9-, 12-, 16- и 20-й день – получение биоматериалов (моча и кал) животных при высадке их парами в обменные клетки.

В интервалах между суточными сборами биоматериала крыс содержали в стационарных условиях вивария. При высадке животных в обменные клетки в пары подбирали одних и тех же крыс. По окончании эксперимента у животных для анализа на содержание кадмия были взяты цельные органы – почки и печень.

Основу вводимого препарата составили соли альгиновой кислоты и низкоэтерифицированного пектина (альгинат-пектиновый сорбент). Энтеросорбент готовили разведением смеси 1 г альгината натрия и 1 г пектина низкоэтерифицированного в 200 мл воды (использовали в течение 1 сут). Низкоэтерифицированный пектин содержал не менее 97% свободных карбоксильных групп (степень этерификации не более 3%).

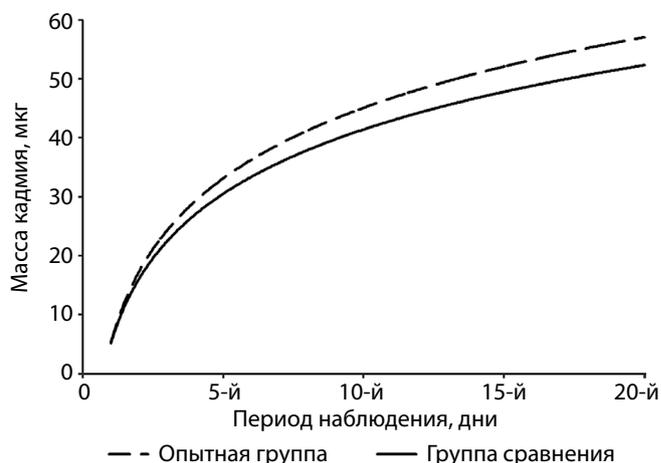
В полученных биологических материалах (моча, кал, печень и почки) определяли содержание кадмия методом инверсионной вольтамперометрии на анализаторе АВА-3 [14], для контроля качества анализа был использован стандартный образец ГСО 6077-91.

По результатам проведенных исследований определена концентрация кадмия в моче, кале, тканях печени и почек (мкг/дм<sup>3</sup> или мкг/кг). На основании данных об объемах выделенной мочи, массах печени, почек и кала были рассчитаны массы кадмия в этих биосубстратах и остаточное количество металла в организме животного.

Полученные результаты обработаны стандартным пакетом прикладных программ Office 2007 ОС Windows 7 (Microsoft, США). Данные представлены средними арифметическими значениями с ошибкой среднего. Оценка различий полученных данных производилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни [15]. Статистическая значимость различий оценивалась на уровне  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На основании данных о концентрации кадмия в моче, кале и объёме этих биоматериалов получали значение суточного выделения кадмия ренальным и интестинальным путями, а также его долю (в процентах) от введённого парентерально кадмия. Кумулятивные зависимости элиминации кадмия хорошо описываются логарифмическими



Динамика выведения кадмия в опытной группе («Кадмий») и группе сравнения («Кадмий+Энтеросорбент»).

Dynamics of cadmium excretion in the experimental («Cadmium») and comparison group («Cadmium+Enterosorbent»).

функциями, что позволило рассчитать некоторые кинетические характеристики процесса.

Графически процесс элиминации кадмия у крыс в двух группах подопытных животных представлен на рисунке.

Приведены кумулятивные данные по количеству выводимого кадмия у крыс на 20-е сутки эксперимента (табл. 1).

Применение сорбента привело к перераспределению потоков кадмия, он стал больше выводиться ренально, через почки и меньше с калом, хотя, исходя из понимания механизма действия энтеросорбента, следовало бы ожидать, как минимум, противоположного эффекта. Интересно отметить, что в результате применения энтеросорбента в целом масса выведенного кадмия практически не изменилась. Для обеих экспериментальных групп крыс рассчитан период полувыведения токсиканта ( $T_{1/2}$ ). В группе «Кадмий» этот показатель равен 276 дням, а в группе «Кадмий + Энтеросорбент» – 299. Расчёты показывают, что на 20-е сутки эксперимента у животных обеих групп выведено не более 3% вводимого токсиканта, что соответствует установленным величинам времени его выведения [3, 4].

Массы почек и печени как цельных органов во всех трех группах статистически не отличались друг от друга, что позволило определить массу содержащегося в этих органах кадмия на 20-е сутки наблюдения (табл. 2).

Сопоставительный анализ данных табл. 1 и 2 на первый взгляд приводит к противоречивым выводам относительно действия энтеросорбента. Увеличенное содержание кадмия в печени должно было бы приводить к соответствующему росту выведения кадмия с калом под действием

Таблица 1 / Table 1

**Массы выделенного кадмия (мкг) ренальным и интестинальным путями у крыс ( $n = 8$ ) к 20-м суткам эксперимента, представлены абсолютные данные в виде  $M \pm SE$**

**The masses of cadmium (mcg) isolated by renal and intestinal pathways in rats ( $n = 8$ ) by the 20<sup>th</sup> day of the experiment, absolute data are presented in the form of  $M \pm SE$**

Биоматериал	Экспериментальные группы животных		
	Биологический контроль	Кадмий	Кадмий + Энтеросорбент
Моча	1,1 ± 0,3	8,3 ± 1,2*	18,1 ± 3,7*
Кал	6,7 ± 0,8	46,8 ± 7,1**	33,4 ± 5,3**

Примечание. \*, \*\* – различия между соответствующими значениями достоверны по критерию Манна–Уитни при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2 / Table 2

**Масса кадмия (мкг) в печени и почках крыс ( $n = 8$ ) на 20-е сутки эксперимента, представлены абсолютные данные в виде  $M \pm SE$**

**The mass of cadmium (mcg) in the liver and kidneys of rats ( $n=8$ ) on the 20<sup>th</sup> day of the experiment, absolute data are presented in the form of  $M \pm SE$**

Группы животных	Почки	Печень
Биологический контроль	0,029 ± 0,01	0,291 ± 0,03
Кадмий	65,1 ± 2,1*	352,2 ± 27,9#
Кадмий + Энтеросорбент	89,2 ± 9,1*	92,3 ± 4,46#

Примечание. Различия достоверны ( $p \leq 0,05$ , критерий Манна–Уитни) между группами «Кадмий» и «Кадмий + Энтеросорбент» по содержанию кадмия: \* – в почках; # – в печени.

энтеросорбента, но этого не происходит, при этом установлено значительное повышение ренального выхода кадмия. Разрешением такого противоречия мог бы стать вывод о вторичном всасывании токсиканта в кровь из кишечника и, таким образом, увеличении его поступления в почки. Подтверждением вывода служит рост содержания кадмия в почках в условиях применения энтеросорбента.

Помимо фундаментального значения действия энтеросорбента на процесс выделения кадмия, полученные результаты имеют прикладной аспект, а именно – энтеросорбент увеличивает токсическую нагрузку на почки, за счёт реабсорбции обеспечивая длительную циркуляцию, что может негативно сказываться на состоянии организма [10].

## Заключение

Таким образом, в экспериментах *in vivo* показано, что комбинированный препарат на основе соли альгиновой кислоты и низкоэтерифицированного пектина обладает сорбционными свойствами в отношении кадмия. Он значительно перераспределяет потоки этого металла между ренальным и интестинальным путями выведения. Высказано предположение о механизме этого перераспределения, основанного на вторичном поступлении кадмия в кровь из просвета кишечника. Это явление может играть негативную роль в конечном результате применения препарата. Не исключено проведение дополнительных исследований, включающих определение концентрации кадмия в крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Р.С. Кадмий. (Серия «Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ»). Под общ. ред. чл.-корр. АМН СССР Н.Ф. Измерова. М.: Центр международных проектов ГНТ: ВИНТИ; 1984: 60.
2. Erdem H., Kinay A., Ozturk M., Tutus Y. Effect of cadmium stress on growth and mineral composition of two tobacco cultivars. *Journal of Food, Agriculture & Environment*. 2012; 10(1): 965–9.
3. Малов А.М., Сибиряков В.К., Иваненко А.А. Накопление кадмия в некоторых органах и тканях крыс. *Биомедицинский журнал Medline.ru*. 2013; 14(22): 228–40.
4. Красовкий Г.Н., Юрасова О.И., Чарыев О.Г., Скрыпников А.И., Кретов Л.Г. К вопросу о распределении кадмия в организме. *Гигиена и санитария*. 1996; 10: 10–4.
5. Островская С.С. Токсические эффекты кадмия. *Вісник проблем біології і медицини (Вестник проблем биологии и медицины)*. 2014; 3(109)(2): 33–7. <https://vpbm.com.ua/vpbm-2014-02-3/6003>
6. Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals. *Nephron Physiol*. 2006; 104 (3): 107–14.
7. Jung K., Pergande M., Graubaum H.J., Fels L.M., Endl U., Stolte H. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium. *Clin. Chem*. 1993; 39: 757–65.
8. Murphy V. Cadmium: Acute and chronic neurological disorders. *Mineral and Metal Neurotoxicology. Boca Raton, FL: CRC Press*. 2000; 229–40.
9. Ивницкий Ю.Ю., Краснов К.А., Рейнюк В.Л., Лапина Н.В., Мелихова М.В., Головки А.И., Краснова А.А. Пектины в профилактике острых отравлений. *Токсикологический вестник*. 2020; (2): 30–5.
10. Борисов В.П., Салецкая Л.И., Скоморохова Т.Н. Оценка эффективности антидотов при интоксикации кадмием. *Гигиена и санитария*. 1982; 10: 82–4.
11. Фомичев А.В., Сосюкин А.Е., Мальшева Е.В., Литвинцев Б.С., Лапина Н.В., Пимбурский В.Ф., Чухарев А.Е. Настоящее и будущее применения энтеросорбентов в профилактике и лечении неблагоприятного воздействия соединений тяжелых металлов. *Токсикологический вестник*. 2020; (2): 42–7.
12. Сибиряков В.К., Семенов, Е.В., Малов, А.М., Глушков Р.К. Изучение детоксицирующих свойств различных пектинсодержащих препаратов при хронической затравке крыс ацетатом свинца. *Здоровье и окружающая среда: сборник научных трудов*. Минск: Республиканский научно-практический центр гигиены. 2008; Вып.11.
13. Шемаев М.Е., Малов А.М., Краснов К.А., Сибиряков В.К., Глушков Р.К. Влияние препарата лигноуминовых кислот ГК-01 на элиминацию свинца из организма крыс. В кн.: «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации: сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 29 ноября 2019 г.». В 2 томах, под общ. ред. С.Г. Марданлы, В.В. Помазанова, В.А. Киселевой. Орехово-Зуево: ГГТУ; 2019: 229–36.
14. Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (Соответствует требованиям Европейской экономической зоны) от 22 сентября 2010 года. Пер. с англ. СПб.: НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» (Rus-LASA); 2012: 48.
15. Методика выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди, цинка в биологических объектах (кровь, моча) методом инверсионной вольтамперометрии. Свидетельство о метрологической аттестации № 36–03 от 04.12.2003 г. Федеральный реестр Госстандарта (код регистрации – ФР1.31.2004.01314). <https://refdb.ru/look/1825407.html>
16. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ., М: Практика; 1999: 459.

## REFERENCES

1. Vorobyova R.S. Cadmium. (Series "Scientific reviews of Soviet literature on the toxicity and danger of chemicals"). Under the general ed. chl.-corr. AMN of the USSR N.F. Izmerova [Kadmij. (Seriya "Nauchnye obzory sovetskoy literatury po toksichnosti i opasnosti himicheskikh veshchestv"). Pod obshch. red. chl.-korr. AMN SSSR N.F. Izmerova]. Moscow: Center for International Projects GNT: VINITI; 1984: 60. (in Russian)
2. Erdem H., Kinay A., Ozturk M., Tutus Y. Effect of cadmium stress on growth and mineral composition of two tobacco cultivars. *Journal of Food, Agriculture & Environment*. 2012; 10 (1): 965–9.
3. Malov A.M., Sibiriyakov V.K., Ivanenko A.A. Accumulation of cadmium in some organs and tissues of rats. *Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru*. 2013; 14: 228–40. (in Russian)
4. Krasovkiy G.N., Yurasova O.I., Charyyev O.G., Skrypnikov A.I., Kretov L.G. On the question of the distribution of cadmium in the body. *Gigiyena i sanitariya*. 1996; 10: 10–4. (in Russian)
5. Ostrovskaya S.S. Toxic effects of cadmium. *Вісник проблем біології і медицини (Vestnik problem biologii i meditsiny)*. 2014; 3(109)(2): 33–7. <https://vpbm.com.ua/vpbm-2014-02-3/6003> (in Russian)
6. Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals. *Nephron Physiol*. 2006; 104 (3): 107–14.
7. Jung K., Pergande M., Graubaum H.J., Fels L.M., Endl U., Stolte H. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium. *Clin. Chem*. 1993; 39: 757–65.
8. Murphy V. Cadmium: Acute and chronic neurological disorders. *Mineral and Metal Neurotoxicology. Boca Raton, FL: CRC Press*. 2000; 229–40.
9. Ivnitkiy Yu.Yu., Krasnov K.A., Reynyuk V.L., Lapina N.V., Melikhova M.V., Golovko A.I., Krasnova A.A. Pectins in the prevention of acute poisoning. *Toksikologicheskij vestnik*. 2020; (2): 30–5. (in Russian)
10. Borisov V.P., Saletskaya L.I., Skomorokhova T.N. Evaluation of the effectiveness of antidotes for cadmium intoxication. *Gigiyena i sanitariya*. 1982; 10: 82–4. (in Russian)
11. Fomichev A.B., Sosyukin A.E., Malysheva E.V., Litvintsev B.S., Lapina N.V., Pimburskiy V.F., Chukharev A.E. The present and future use of enterosorbents in the prevention and treatment of adverse effects of heavy metal compounds. *Toksikologicheskij vestnik*. 2020; (2): 42–7. (in Russian)
12. Sibiriyakov V.K., Semenov, E.V., Malov, A.M., Glushkov R.K. The study of detoxifying properties of various pectin-containing drugs in chronic rat priming with lead acetate. *Health and the environment: a collection of scientific papers. [Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik nauchnykh. Trudov]*. Minsk: Resp. nauch.-prakt. centr gigieny. 2008; Vol. 11 (in Russian)
13. Shemaev M.E., Malov A.M., Krasnov K.A., Sibiriyakov V.K., Glushkov R.K. The effect of the preparation of lignohumic acids GC-01 on the elimination of lead from the body of rats. In: "Prospects for the introduction of innovative technologies in medicine and pharmacy: a collection of materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, November 29, 2019." In 2 volumes, under the general eds. S.G. Mardany, V.V. Pomazanova, V.A. Kiseleva [Perspektivy vnedreniya innovatsionnykh tekhnologiy v medicinie i farmacii: sbornik materialov VI Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, 29 noyabrya 2019 g.]. V 2 tomah, pod obshch. red. S.G. Mardany, V.V. Pomazanova, V.A. Kiselevoy]. Orekhovo-Zuyevo: GGTU; 2019: 229–36. (in Russian)
14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes (Meets the requirements of the European Economic Area) of September 22, 2010. Translated from the English. St. Petersburg: Association of specialists in working with laboratory animals (Rus-LASA, Russian Laboratory Animal Science Association); 2012: 48. (in Russian)
15. The method of measuring the content of cadmium, lead, copper, zinc in biological objects (blood, urine) by inversion voltammetry [Metodika vypolneniya izmerenij soderzhaniya kadmija, svintsya, medi, tsinka v bioob'ektah (krov', mocha) metodom inverzionnoj vol'tamperometrii]. Certificate of metrological certification No. 36-03 dated 04.12.2003. Federal Register of Gosstandart (registration code – FR.1.31.2004.01314). <https://refdb.ru/look/1825407.html> (in Russian)
16. Glants S. *Biomedical statistics. Translated from English [Medico-biologicheskaya statistika. Per. s angl.]*. Moscow: Praktika; 1999: 459. (in Russian)

## ОБ АВТОРАХ:

**Шемаев Михаил Евгеньевич (Shemaev Mikhail Evgen'evich)**, младший научный сотрудник ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: shemaevm@mail.ru

**Малов Александр Михайлович (Malov Alexandr Mikhajlovich)**, кандидат биол. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: malexmish@rambler.ru

**Глушков Рудольф Константинович (Glushkov Rudolf' Konstantinovich)**, кандидат хим. наук, химик-эксперт ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: institute@toxicology.ru

**Краснов Константин Андреевич (Krasnov Konstantin Andreevich)**, кандидат хим. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: krasnov\_tox@mail.ru

**Щеголихин Дмитрий Константинович (Shchegolihin Dmitrij Konstantinovich)**, младший научный сотрудник ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: shchegolihin@gmail.com

**Лапина Наталия Вадимовна (Lapina Natalia Vadimovna)**, кандидат мед. наук, заведующий отделом токсикологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: lapina2005@inbox.ru