

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ТОКСИЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

(К 85-ЛЕТИЮ ФГБУН «ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ ФМБА РОССИИ»)

В.А. Кашуро, Р.К. Глушков

¹ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
ул. Бехтерева, д. 1, г. Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация,
+7 (812) 365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru.

Резюме. В статье рассмотрен актуальный вопрос лабораторной диагностики отравлений токсичными металлами. Основными методами анализа тяжелых металлов в биологическом материале являются инверсионная вольт-амперометрия (ИВА) и атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС). Точность и воспроизводимость токсикологического анализа обеспечена разработкой методик количественного определения металлов в цельной крови и моче. Для проведения контроля качества лабораторных исследований впервые в России разработаны стандартные образцы состава различных металлов в крови и моче.

Ключевые слова: токсичные металлы, отравления, методы анализа, стандартные материалы.

LABORATORY DIAGNOSTICS OF TOXIC METAL POISONING

V.A. Kashuro, R.K. Glushkov

¹ «*Institute of Toxicology*» of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg

Summary. The article deals with the actual issue of laboratory diagnostics of toxic metal poisoning. The main methods for the analysis of heavy metals in biological materials are inversion voltamperometry (IVA) and atomic absorption spectrometry (AAS). The accuracy and reproducibility of toxicological analysis is ensured by the development of methods for the quantitative determination of metals in whole blood and urine. For the first time in Russia, standard samples of the composition of various metals in blood and urine have been developed to control the quality of laboratory tests.

Key words: toxic metals, poisoning, methods of analysis, standard materials.

В 1997 г. в Институте токсикологии приказом Министра здравоохранения РФ была создана первая в России клинико-диагностическая поликлиника (КДП) токсикологического профиля, в составе которой была образована токсикологическая химико-аналитическая лаборатория (ТХАЛ), предназначенная для определения экзогенных токсикантов в биосредах человека. В 2012 г. лаборатория была переименована в клинико-диагностическую (КДЛ).

Основной задачей лаборатории явилось проведение специфической диагностики биологического материала пациентов для выявления воздействия тяжелых металлов на организм человека.

В соответствии с этими целями лаборатория должна была решать следующие задачи:

- анализ крови, мочи и других биоматериалов человека (ногти, волосы, зубы и т.п.) человека на содержание ионов тяжелых металлов (ртуть, свинец, медь, цинк, кадмий, таллий, марганец и др.);
- совершенствование методов лабораторной диагностики химической патологии;
- участие в научно-исследовательской работе института, связанной с анализом тяжелых металлов в биосредах человека.

Организация исследований токсичных металлов в амбулаторной токсикологии явилось достаточно новым и непростым делом в медицинской практике России. Необходимо было наладить высокочувствительные и точные методы анализа токсичных металлов и органических соединений на микроколичественном уровне в биосредах человека. В организации лаборатории приняли активное участие научные сотрудники института Р.К. Глушков, А.М. Малов, Г.В. Рутковский, О.С. Фомина и лаборанты Е.А. Бодренова, Т.И. Васильева, Т.С. Капустина, Г.М. Шипицина, Е.Б. Зернова. С 2002 по 2010 гг. обязанности руководителя лаборатории были возложены на доктора химических наук Г.В. Рутковского. С 2010 г. по настоящее время лабораторию возглавляет доктор медицинских наук В.А. Кашуро.

Предпосылками создания КДЛ, явились исследования металлокомплексного катализа разрушения иприта и ФОС в физико-химической лаборатории под руководством Р.К. Глушкова [1]. Для определения констант стабильности комплексов токсикантов с ионами металлов была использована ионсканирующая система ISS-820. Актуальность исследований в этой области породила возникновение интереса к диагностике воздействия токсичных металлов на различные группы населения. В 1992 г. сотрудники КДЛ начали разработки методик определения тяжелых металлов (Cd, Pb, Cu, Zn, Tl, Bi) в различных биосредах человека (кровь, моча, ногти, волосы, зубы). В 1993 г. было выполнено около 400 анализов волос школьников, 19 анализов крови из детского сада, по 100 анализов крови и волос женщин, работающих на аккумуляторном заводе. Важность задачи анализа биосред человека на содержание токсичных металлов была обусловлена также обращениями в Институт токсикологии в 1994 г. ряда

организаций, работающих с их повышенным содержанием в рабочей среде. С этого года начались активные экспериментальные работы по анализу биоматериала лабораторных крыс (кровь, моча, кал, печень, почки, кости) на наличие токсичных металлов и разработка методик их определения различными методами.

Основными методами анализа тяжелых металлов в биосредах являются инверсионная вольт-амперометрия (ИВА) и атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС). Они обладают такими преимуществами как высокая чувствительность, точность, избирательность, воспроизводимость результатов и достаточная быстрота измерений.

ИВА является среди электрохимических методов анализа одним из наиболее чувствительных. При этом методе на первом этапе происходит выделение металла на твёрдом или ртутном электроде. Затем определяется его концентрация при поляризации электрода, путем регистрации тока электрорастворения осадка или амальгамы. К достоинствам данного метода относятся высокая чувствительность метода и относительная легко доступность. Однако в случае использования этого метода время анализа сравнительно велико и инверсионная вольт-амперометрия не может быть использована для экспрессных методик. В 1996 г. были разработаны методики определения концентрации ртути, свинца, меди, цинка, таллия, кадмия и висмута в биосредах человека методом потенциометрического инверсионного анализа [2]. Особо следует отметить, что с помощью данной методики определение содержания металлов в крови, плазме и моче проводилось без предварительной пробоподготовки [3].

ААС основана на поглощении излучения оптического диапазона невозбужденными свободными атомами. Особенностью метода является необходимость перевода пробы из жидкого состояния в состояние «атомного пара», осуществляемое при нагреве пробы до температуры в несколько тысяч градусов. Образующиеся свободные атомы способны поглощать свет определенной длины волны. Оценка интенсивности спектральной линии дает возможность определить содержание элементов в пробе. Для перевода пробы в состояние «атомного пара» наиболее перспективным методом является электротермическая атомизация в графитовой печи. К достоинствам метода относятся, во-первых, резкое сокращение объема пробы, во-вторых, значительное повышение чувствительности определения, вследствие увеличения эффективности атомизации, которое связано с увеличением времени пребывания пробы в атомизаторе [4].

Основу кадров КДЛ составили химики-эксперты. Как уже отмечалось, необходимость микроколичественного анализа биосред человека на содержание токсикантов требует использования высокочувствительных приборов, таких как атомно-абсорбционных спектрометры и ионные детекторы, что, в свою очередь, обуславливает привлечения для работы в лаборатории квалифицированных химиков-аналитиков и биологов. В начале

существования лаборатория располагала всего 2 приборами: ион-сканирующей системой ISS-820 («Radiometer», Дания) для анализов свинца, кадмия, меди, цинка, таллия, висмута и анализатором ртути «Юлия-2». В 2000 г. был приобретен ртутный анализатор РА-915+, а в 2003 г. – вольт-амперметрический анализатор АВА-2 (НПО «Буревестник») и атомно-абсорбционный спектрометр МГА-915+ (ГК «Люмэкс»), что значительно расширило возможности лаборатории как в спектре анализируемых металлов, так и количестве анализов. В 2009 г. приобретен второй ртутный анализатор РА-915+, а в 2014 г. – вольт-амперметрический анализатор АВА-3. В настоящее время в КДЛ работают специалисты с высшим химическим, биологическим и медицинским образованием и средний медицинский персонал. Большой вклад в работу лаборатории внесли специалисты в области аналитической химии кандидаты химических наук Р.К. Глушков, А.А. Иваненко, Н.Б. Иваненко, Н.Д. Соловьев. При их непосредственном участии проходила разработка новых, более совершенных методик анализа металлов в биосредах человека. Обычные методы таких анализов предусматривают предварительную пробоподготовку биосред путем минерализации биоматериала. Это значительно увеличивает время анализа – до нескольких часов и вводит систематическую ошибку в результаты исследований из-за использования при минерализации химических реактивов. Сотрудниками лаборатории были разработаны методы химического анализа токсичных металлов в крови и моче без предварительной пробоподготовки на новых приборах.

Первым методом был внедрен в 2003 г. анализ ртути в моче без предварительной пробоподготовки. Он основан на восстановлении катионов ртути в пробах мочи до атомарного состояния щелочным раствором дихлорида олова и измерении оптической плотности в кювете зеемановского атомно-абсорбционного спектрометра – анализатора ртути РА-915+ (метод “холодного пара”) с использованием приставки РП-91. Содержание ртути в пробе определяется по величине интегрального аналитического сигнала, пересчитанного по предварительно установленному градуировочному коэффициенту. В результате исследований в КДЛ в короткое время были разработаны и утверждены в МЗ РФ пособия для врачей и методики определения токсичных металлов:

1. Лабораторная диагностика субхронических интоксикаций соединениями свинца, меди, цинка и марганца атомно-абсорбционным методом (пособие для врачей-лаборантов, 2002 г.).

2. Лабораторный токсикологический мониторинг содержания ртути и полихлорированных бифенилов в биосредах людей (пособие для врачей-лаборантов, 2002 г.)

3. Лабораторная диагностика субхронических интоксикаций соединениями свинца, меди, цинка и кадмия методом инверсионной вольтамперметрии (пособие для врачей-лаборантов, 2004 г.).

4. Методика выполнения измерений содержания селена в плазме крови методом инверсионной вольтамперометрии (пособие для врачей-лаборантов, 2005 г.).

5. Определение массовой концентрации мышьяка, селена и ртути в пробах мочи атомно-абсорбционным методом (пособие для врачей-лаборантов, 2005 г.).

Под руководством Иваненко А.А. и Иваненко Н.Б. были разработаны методы определения в цельной крови и плазме крови концентрации ртути, кадмия, таллия, марганца, алюминия, хрома и титана на приборе МГА-915. Все эти методики прошли аттестацию в Уральском научно-исследовательском институте метрологии (УНИИМ) – филиале ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева». Важным преимуществом всех этих методик является отсутствие пробоподготовки, что значительно увеличивает производительность выполнения исследований [5-7].

Важность разработки методик определения ртути в биосредах человека обусловлена тем, что данный металл является глобальным загрязнителем и относится к 1 классу опасности. Наличие ртути и её соединений в объектах окружающей среды представляет важную экологическую проблему. Возможность поступления в организм человека требуют постоянного контроля за содержанием этого опасного металла в окружающей среде. Сотрудниками лаборатории для оценки наличия ртути в окружающей среде г. Санкт-Петербурга были использованы два методических подхода. В первом случае использовано прямое определение содержания ртути в верхнем почвенном слое грунта. Во втором случае использован метод косвенной оценки содержания ртути в верхнем почвенном слое грунта по содержанию ртути в плодовых телах высших грибов [8]. Несмотря на то, что оба метода могут быть использованы для оценки загрязненности окружающей среды ртутью, было показано, что наиболее доступным и информативным является способ оценки контаминированности почвенного слоя (грунта) ртутью путём оценки ее содержания в плодовых телах макромицетов, включающих металл в свои обменные процессы. Установлено, что грибы аккумулировали ртуть из почвы. При этом макромицеты, произрастающие в импактной зоне, содержали большее количество металла, чем грибы из буферной и фоновой зон. Данные по содержанию ртути в базидиомицетах дают представление о контаминированности этим металлом почвы, на которой они произрастают, и позволяют оценить степень экологической безопасности в отношении ртути [9, 10]. Таким образом, население мегаполисов и промышленных городов подвергается угрозе воздействия ртути в дозах малой интенсивности в диапазоне концентраций между ПДК жилых помещений и ПДК рабочей зоны.

Токсикокинетические исследования показали дозо-зависимое распределение ртути в некоторых органах и тканях экспериментальных животных при отравлении ацетатом и нитратом ртути. Установлено, что коэффициенты распределения для ацетата ртути выше, чем

для нитрата ртути [11]. Наибольшие концентрации ртути зарегистрированы в почках и печени. Изучение молекулярных механизмов токсического действия показало, что интоксикация ртутью сопровождается выраженными изменениями состояния системы антиоксидантной защиты в эритроцитах отравленных животных (снижение концентрации восстановленного глутатиона, снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов) [12, 13]. Полученные результаты указывают на существенную значимость нарушений функционирования антиоксидантной системы в реализации последствий острых отравлений ртутью.

Обследование беременных женщин г. Санкт-Петербурга с различными сроками беременности показало, что в последний триместр происходит примерно 3-х кратное увеличение содержания ртути в крови женщин; в крови младенцев содержание ртути примерно в 2,35 раза больше, чем в крови матерей. Таким образом, около 28% беременных женщин могут иметь потенциально опасный для здоровья их будущих детей уровень ртути в крови, что вызывает необходимость внедрения в практику обследования женщин на начальных стадиях беременности на содержание ртути в крови [14, 15]. Проведенные исследования завершились разработкой новой методики определения ртути в биологическом материале человека, в том числе и материнском молоке [16].

Еще одним токсичным элементом, являющимся одной из главных проблем экологии и охраны здоровья населения, является свинец. Для развития свинцового отравления нет необходимости в массивном контакте со свинцом. Организм накапливает его в течение всей жизни, и даже малые ежесуточные дозы со временем могут вызвать интоксикацию. Сотрудниками КДЛ были разработаны методики определения концентрации свинца методами ИВА и ААС-ЭТА [17, 18]. Исследования токсикодинамики свинца выявили дозо-зависимый характер, описываемый полиномом 2-го порядка. Периоды полувыведения свинца из организма крысы составили от 62 до 71 суток в зависимости от дозы [19]. Проведенный биомониторинг беременных женщин установил связь потерь беременности на ранних сроках с содержанием свинца в их крови. Установлено, что у женщин, потерявших беременность, содержание свинца было выше на 25% по сравнению с контрольной группой [20]. Совместно с сотрудниками поликлиники института обобщен опыт в диагностике и лечении сатурнизма [21].

Пристальное внимание было уделено отравлениям соединениями кадмия, марганца и таллия, которые встречаются нечасто, однако дифференциальная диагностика и их лечение сложны [7, 22, 23]. В последние годы особую актуальность приобрели исследования токсичности бериллия и алюминия [24-26].

Важным разделом работы каждой КДЛ является контроль качества клинических лабораторных исследований, который детально регламентирован в основополагающем

международном стандарте ISO 15189:2012, устанавливающем требования к деятельности КДЛ, а также в аналогичном отечественном стандарте ГОСТ Р ИСО 15189-2015, приказах Минздрава России и других ГОСТах (ГОСТ Р 53022.1-2008, ГОСТ Р 53079.2-2008 и др.). Особенностью контроля качества в КДЛ амбулаторной токсикологии в отношении анализов тяжелых металлов в биосредах являются стандартные образцы мочи и крови, содержащие ионы этих металлов, которые в России до последнего времени не производились. В настоящее время сотрудники лаборатории совместно научными сотрудниками других лабораторий принимают активное участие в создании стандартных образцов (СО) состава различных металлов в крови и моче. Их усилиями созданы СО состава крови содержащей ртуть (свидетельство № 1579 от 11.11.2010 г., свидетельство № 4423 от 18.05.2015 г.), кадмий (свидетельство № 2823 от 12.10.2012 г., свидетельство № 5181 от 17.08.2015 г.), бериллий (свидетельство № 2824 от 12.10.2012 г., свидетельство № 5182 от 17.08.2017 г.), таллий (свидетельство № 3244 от 23.08.2013 г.), свинец (свидетельство № 3677 от 19.05.2014 г.) [27-34].

Все перечисленные методики постоянно используются в КДЛ для анализов биосред не только пациентов клинко-диагностической поликлиники (КДП) Института токсикологии. Среди обследованных жители Санкт-Петербурга, Ленинградской области, Северо-Западного региона, других областей России и ближнего зарубежья. Особенно тесное сотрудничество завязалось с Санкт-Петербургским НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе [35, 36]. За годы своего существования специалисты КДЛ выполнила более 100000 анализов. Сотрудники лаборатории передают свой опыт молодому поколению врачей и научных сотрудников. Научно-практическая деятельность сотрудников КДЛ нашла свое выражение в более чем в 50 публикациях журнальных статей и тезисов конференций различного уровня.

Литература:

1. Круглов А.С., Евстигнеев Э.И., Платонов А.Ю., Глушков Р.К., Фомина О.С. Способ обезвреживания органических галогенопроизводных. Патент на изобретение RU 2079477 С1, 20.05.1997.
2. Глушков Р.К., Фомина О.С. Лабораторная диагностика острых отравлений солями тяжелых металлов методом потенциометрического инверсионного анализа Методические рекомендации МР №96/215.

3. Рутковский Г.В., Глушков Р.К., Иваненко А.А. Практика физико-химического анализа токсичных металлов в биосредах человека в КДЛ института Токсикологии // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9. №1-2. С. 75-76.
4. Соловьев Н.Д., Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Кашуро В.А. Определение микроэлементов в биологических жидкостях методом ААС ЭТА с Зеемановской коррекцией фона // Вестник ОГУ. 2011. №15(134). С. 127-130.
5. Соловьев Н.Д., Иваненко А.А., Рутковский Г.В., Иваненко Н.Б., Носова Е.Б. Прямое определение ртути в крови на уровне токсической концентрации методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией // Микроэлементы в медицине. 2009. Т. 10. №1-2. С. 79-84.
6. Иваненко А.А., Рутковский Г.В., Александрова М.Л., и др. Прямое определение фоновых и токсических содержаний таллия в крови человека методом ААС с ЭТА // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9. №1-2. С. 35.
7. Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Соловьев Н.Д., и др. Определение Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se и Tl в цельной крови без предварительного разложения методом атомно-абсорбционной спектроскопии // Биомедицинская химия. 2014. Т. 60. №3. С. 378-388.
8. Малов А.М., Александрова М.Л. Антропогенное ртутное загрязнение городского грунта // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2011. Т. 12. №2. С. 536-545.
9. Малов А.М., Луковникова Л.В., Щеголихин Д.К. Макромицеты как биоиндикаторы ртутного загрязнения урбанизированной территории // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2018. Т. 19. №1. С. 321-330.
10. Малов А.М., Луковникова Л.В., Аликбаева Л.А., и др. Макромицеты как чувствительный объект оценки загрязнения территории Санкт-Петербурга ртутью В сборнике: Профилактическая медицина – 2019. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2019. С. 31-36.
11. Малов А.М., Сибиряков В.К., Семенов Е.В. Распределение ртути в некоторых органах и тканях крыс // Токсикологический вестник. 2009. №5(98). С. 9-14.
12. Малов А.М., Сибиряков В.К., Семенов Е.В. Влияние ртути на содержание свободных SH-групп в плазме крови крыс и человека // Токсикологический вестник. 2012. №3(114). С. 20-24.
13. Батоцыренова Е.Г., Вакуненко О.А., Золотоверхая Е.А., и др. Показатели антиоксидантной системы в отдаленный период после острого отравления нитратом ртути в эксперименте // Токсикологический вестник. 2020. №2(161). С. 36-41.

14. Малов А.М., Карпова Л.С., Петров А.Н., Семенов Е.В. Содержание ртути в крови женщин г.Санкт-Петербурга с различными сроками беременности // Токсикологический вестник. 2001. №5. С. 6-10.
15. Лодягина Н.С., Ливанов Г., Малов А.М., и др. Связь содержания тяжёлых металлов в биосредах беременных женщин и исходов беременности в Санкт-Петербурге // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9. №1-2. С. 58.
16. Малов А.М., Сибиряков В.К., Кашуро В.А., Шемаев М.Е., Щеголихин Д.К. Способ определения ртути в биологических материалах. Патент на изобретение RU 2696958 С1, 07.08.2019.
17. Алексеева Н.А., Глушков Р.К., Рутковский Г.В., Соколов М.А. Определение содержания кадмия, меди, свинца и цинка в биообъектах методом инверсионной вольтамперометрии // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. №9. С. 83а-83.
18. Иваненко А.А., Рутковский Г.В., Иваненко Н.Б., Наволоцкий Д.В. Определение содержания свинца и селена в крови и моче человека методом ААС с ЭТА и Зеемановской коррекцией фона // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9. №1-2. С. 36.
19. Шемаев М.Е., Малов А.М., Сибиряков В.К., Глушков Р.К. Особенности элиминации свинца у крыс при его парентеральном введении // Токсикологический вестник. 2019. №5(158). С. 45-48
20. Зубакина Е.А., Иваненко Н.Б., Столярова Н.В., и др. Прямое определение содержания ртути и свинца в крови беременных женщин и влияние их уровня на возникновение потерь беременности ранних сроков // Токсикологический вестник. 2019. №6(159). С. 56-61
21. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы / под ред. А.И. Карпищенко – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 696 с.
22. Елаева Н.Л., Иваненко А.А., Кашуро В.А., и др. Динамика накопления кадмия и содержания металлопротеинов в крови крыс при раздельном и совместном введении с солями свинца и ртути // Здоровье и окружающая среда. 2012. №21. С. 360-365.
23. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Остапенко Ю.Н., и др. Клиника, диагностика и лечение тяжелых отравлений соединениями таллия. Пособие для врачей / Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Санкт-Петербург, 2012.
24. Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Носова Е.Б., Соловьев Н.Д. Определение бериллия и никеля в крови атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией и Зеемановской модуляционной поляризационной коррекцией фона. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Физика и химия. 2011. №3. С. 96-102.

25. Дробышев Е.Ю., Дагаев С.Г., Иваненко Н.Б., Иванов М.Б., Кашуро В.А., Кубарская Л.Г., Носов А.В., Соловьев Н.Д. Способ моделирования интоксикации бериллием. Патент на изобретение RU 2641380 C1, 17.01.2018.

26. Drobyshev E.J., Solovyev N.D., Gorokhovskiy B.M., Kashuro V.A. Accumulation patterns of sub-chronic aluminum toxicity model after gastrointestinal administration in rats // Biological Trace Element Research. 2018. V.185. №2. С. 384-394.

27. Малов А.М., Нечипоренко С.П., Семенов Е.В., и др. Способ получения биологических референтных материалов для производства стандартных образцов состава этих материалов, содержащих токсичные металлы, и биологический материал, полученный этим способом (варианты). Патент на изобретение RU 2431665 C2, 20.10.2011.

28. Сибиряков В.К., Иваненко А.А., Малов А.М., Рутковский Г.В., Горяева Л.И. Разработка государственного стандартного образца состава крови, содержащей кадмий // Медицина экстремальных ситуаций. 2013. №4(46). С. 56-64

29. Малов А.М., Кашуро В.А., Муковский Л.А., Семенов Е.В., Сибиряков В.К. Стандартные материалы в токсикологических исследованиях // В сборнике: IV Съезд токсикологов России. Сборник трудов. Под редакцией Г.Г.Онищенко и Б.А.Курляндский. 2013. С. 307-308.

30. Сибиряков В.К., Иваненко А.А., Малов А.М., Муковский Л.А., Рутковский Г.В., Горяева Л.И. Разработка стандартного образца состава крови, содержащей бериллий // Медицина экстремальных ситуаций. 2014. №4(50). С. 73-81.

31. Малов А.М., Семенов Е.В., Сибиряков В.К., Елаева Н.Л. Способ получения биологического референтного материала для производства стандартных образцов состава крови, содержащих токсичный металл, и материал, полученный этим способом. Патент на изобретение RU 2567046 C1, 27.10.2015.

32. Малов А.М., Сибиряков В.К. Способ получения биологического референтного материала для производства стандартных образцов состава мочи, содержащих токсичный металл, и материал, полученный этим способом. Патент на изобретение RU 2567047 C1, 27.10.2015.

33. Сибиряков В.К., Малов А.М., Глушков Р.К., и др. Разработка стандартных образцов состава крови, содержащей токсичные металлы: свинец, ртуть, кадмий, бериллий и таллий // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. №4(62). С. 80-94.

34. Малов А.М., Сибиряков В.К., Глушков Р.К., Шемаев М.Е. Особенности технологии получения референтных материалов состава мочи, содержащей ртуть, кадмий и свинец // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2019. Т. 20. №1. С. 54-60.

35. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Остапенко Ю.Н., Шестова Г.В., Рутковский Г.В., Малыгин А.Ю. Особенности ранней диагностики и лечения острых отравлений соединениями таллия // Общая реаниматология. – 2013; №9 (3). С. 35-40.

36. Шилов В.В., Лукин В.А., Савелло В.Е., Пивоварова Л.П., Антонова А.М., Кашуро В.А., Глушков Р.К., Заев О.Э. Клиническое наблюдение пациента после внутривенного введения элементарной ртути с суицидной целью // Токсикологический вестник. – 2015. №4(133). С. 44-48.