

Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах растительных препаратов российского фармацевтического рынка

В. М. Шукин*, Н. Е. Кузьмина, Ю. Н. Швецова, А. И. Лутцева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Введение в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) требований по отдельному определению мышьяка, кадмия, ртути и свинца, а также современных способов пробоподготовки требует актуализации существующих норм по содержанию элементных токсикантов в лекарственном растительном сырье (ЛРС) и лекарственных растительных препаратах (ЛРП) на его основе. **Цель работы:** анализ данных по содержанию элементных токсикантов, полученных при проведении экспертизы качества ЛРП (трав, сборов, экстрактов и настоек) с помощью современных методов анализа и пробоподготовки, а также сравнение полученных результатов с отечественными и зарубежными данными научной и специальной литературы. **Материалы и методы:** собственные экспериментальные данные по содержанию нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах лекарственных растительных препаратов, полученные методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с использованием в качестве пробоподготовки разложения в закрытых сосудах, сравнивались с данными других авторов. **Результаты:** установлено, что содержание свинца, кадмия и ртути во всех исследованных образцах не превышает установленных в ГФ РФ норм и соответствует проанализированным данным литературы. Содержание мышьяка в ряде ЛРП превышает российские нормативы, но удовлетворяет менее жестким нормам Европейской фармакопеи и Фармакопеи США для ЛРС. Изучена зависимость содержания элементных токсикантов от места сбора и морфологических частей растений. Отмечена особенность накопления отдельных элементов различными видами лекарственных растений. Определено содержание нормируемых элементов в экстрактах и настойках. Сделано предположение, что различие содержания элементных токсикантов в отечественных и зарубежных требованиях связано со способом получения экспериментальных данных, которые являются основой нормирования. **Выводы:** проведенные исследования позволяют сделать выводы о пригодности существующих норм содержания элементных токсикантов в ЛРП. Обоснована необходимость пересмотра существующих требований по содержанию мышьяка в ЛРП.

Ключевые слова: лекарственные растительные препараты; лекарственное растительное сырье; экстракты; настойки; содержание тяжелых металлов; нормирование; мышьяк; кадмий; свинец; ртуть; элементные токсиканты; масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

Для цитирования: Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Швецова ЮН, Лутцева АИ. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах растительных препаратов российского фармацевтического рынка. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):41–50. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-41-50>

***Контактное лицо:** Шукин Виктор Михайлович; schukin@expmed.ru

Comparative Analysis of Heavy Metal and Arsenic Content in Various Herbal Dosage Forms Marketed in Russia

V. M. Shchukin*, N. E. Kuz'mina, Yu. N. Shvetsova, A. I. Luttseva

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The inclusion of requirements for independent determination of arsenic, cadmium, mercury, and lead, and the current sample preparation techniques into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (Ph. Rus.) requires the revision of the existing limits for elemental toxicants in herbal substances and herbal medicinal products produced from them. **The aim of the study** was to analyse the data on elemental toxicant content obtained during quality control of herbal substances (herbs, medicinal herb mixtures, extracts, and tinctures) using current test methods and sample preparation techniques, and to compare the obtained results with the Russian and foreign scientific and specialist literature. **Materials and methods:** the internal data on the content of critical heavy metals and arsenic in different dosage forms of herbal medicinal products, which were obtained by inductively coupled plasma mass spectrometry after sample preparation by decomposition in closed vessels, were compared with literature data. **Results:** it was demonstrated that the content of lead, cadmium, and mercury in all the test samples did not exceed the Ph. Rus. limits and was consistent with the analysed literature. The arsenic content in some herbal medicinal products was higher than the established Ph. Rus. limits, but complied with the less stringent Ph. Eur. and USP requirements for herbal substances. The authors investigated the link between the content of elemental toxicants and the place of collection and the part of the plant being tested. It was shown that different types of medicinal plants had a tendency to accumulate particular elements. The authors determined the content of the elements to be controlled in extracts and tinctures. The differences in the Russian and foreign requirements for the

content of elemental toxicants may be attributed to the method of obtaining experimental data that form the basis for the setting of limits. **Conclusions:** the results of the study confirm the validity of the existing limits for elemental toxicants in herbal medicinal products. The authors demonstrated the need to revise the existing limits for arsenic in herbal medicinal products.

Key words: herbal medicinal products; herbal substances; extracts; tinctures; heavy metal content; setting limits; arsenic; cadmium; lead; mercury; elemental toxicants; inductively coupled plasma mass spectrometry

For citation: Shchukin VM, Kuz'mina NE, Shvetsova YuN, Luttseva AI. Comparative analysis of heavy metal and arsenic content in various herbal dosage forms marketed in Russia. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):41–50. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-41-50>

*Corresponding author: Victor M. Shchukin; schukin@expmed.ru

В XX веке синтетические лекарственные средства заметно потеснили в лечебной и в профилактической практике исторически применяемые лекарственные препараты на растительной основе. Многим синтетическим сильнодействующим препаратам присущи различные нежелательные, даже опасные побочные эффекты, в то время как для лекарственных растительных препаратов (ЛРП) характерны достаточно высокая безопасность при заметной эффективности, простота приготовления и возможность длительного применения. Таким образом, в настоящее время возрождается интерес к лечебно-профилактическим лекарственным растительным препаратам и наблюдается тенденция роста рынка ЛРП как в национальном, так и в общемировом масштабе [1–3].

Одним из важнейших факторов риска применения ЛРП является потенциальная возможность загрязнения лекарственного растительного сырья (ЛРС), используемого для производства ЛРП, элементными токсикантами: мышьяком, кадмием, ртутью и свинцом (в качестве сырья в Российской Федерации в основном используются дикорастущие растения) [4, 5]. Совершенствование методов элементного анализа и рост объема экспериментальных данных, полученных в ходе изучения антропогенного воздействия на ЛРС, привели к изменению требований нормативной документации, регламентирующей контроль качества ЛРС и ЛРП по показателю «содержание тяжелых металлов и мышьяка» [6]. В первую очередь это касается замены методик суммарного определения содержания элементов в ЛРС и ЛРП калориметрическим методом на методики их селективного определения спектральными методами (атомно-абсорбционной спектроскопией, атомно-эмиссионной спектроскопией с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС), масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС)). Шагом вперед

стало включение в отечественную фармакопею способа микроволнового разложения образцов в закрытых сосудах в качестве метода пробоподготовки для арбитражного контроля¹. Данный метод пробоподготовки ЛРП включен в Европейскую фармакопею (Ph. Eur.)², Фармакопею США (USP)³ и проект фармакопеи ЕАЭС⁴. Государственной фармакопеей Российской Федерации (ГФ РФ) XIII изд. (ОФС.1.5.3.0009.15) были впервые введены нормы по предельной допустимой концентрации (ПДК) мышьяка, кадмия, свинца и ртути в ЛРС и ЛРП без учета лекарственной формы ЛРП, вида и морфологической части ЛРС, используемого для их получения.

Нормы, приведенные в ГФ РФ XIV изд., основаны на требованиях СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [7] и установлены с помощью методик, использующих открытые методы пробоподготовки образцов для анализа⁵. Использование таких методик, согласно многочисленным исследованиям, не позволяет правильно оценить общее содержание целевых элементов в препаратах из-за существенных потерь при сжигании [8, 9].

В связи с этим актуально проведение сравнительного анализа содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах ЛРП, определенного современными фармакопейными методами с использованием процедуры пробоподготовки, исключающей искажение результатов измерения. Такой анализ важен для критической оценки приведенных в ГФ РФ XIV изд. норм по содержанию элементных токсикантов в ЛРП⁶.

Цель работы — анализ собственных экспериментальных данных по содержанию нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах лекарственных растительных препаратов и сравнение их с данными литературы.

¹ ОФС.1.5.3.0009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т. 2. 2015.

² Heavy metals analysis in herbal drugs and herbal drug preparations. General Chapter 2427. European Pharmacopoeia, 9th ed., Supplement 9.2. 2017.

³ Articles of Botanical Origin. General Chapters 561. United State Pharmacopeia, 40th ed. 2017.

⁴ ОФС.2.4.27. Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах (проект). Фармакопея Евразийского экономического союза.

⁵ ГОСТ 26929-94. Сырье и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов. М.: Издательство стандартов; 1994.

⁶ ОФС.1.5.3.009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 2. 2018.

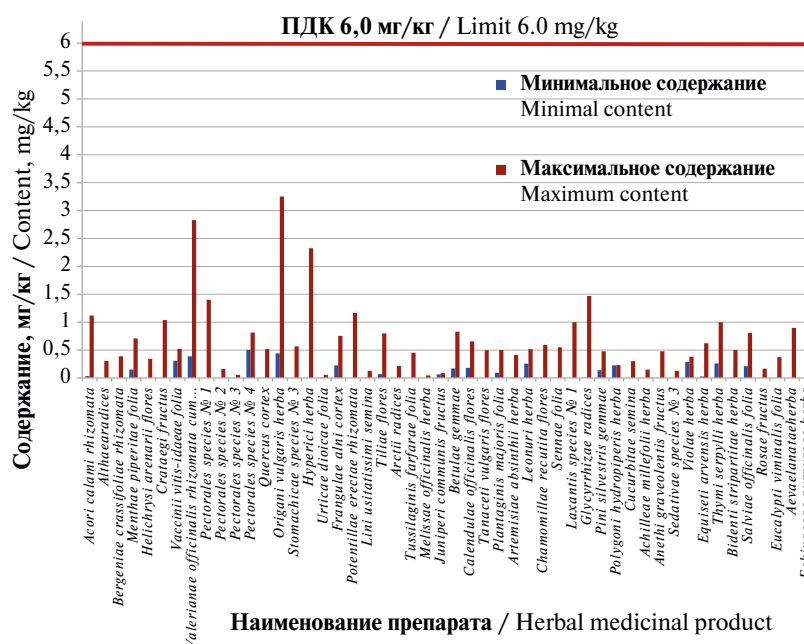


Рис. 1. Содержание свинца в порошках и сборах

Fig. 1. Content of lead in powders and medicinal herb mixtures

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использованы 197 образцов ЛРП, полученных из различных морфологических частей растений (порошки, сборы, жидкие и твердые экстракты), поступавших на экспертизу качества в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период с 2017 по 2019 год. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в готовой продукции проводили согласно требованиям ГФ РФ XIV изд.⁷ по собственной валидированной методике.

Твердые образцы перемалывали с помощью блендера в однородный порошок и просеивали через сито с диаметром отверстий 1 мм, жидкие образцы добавляли непосредственно в сосуд для разложения с помощью мерных пипеток. Испытуемые образцы массой 1 г (точная навеска) помещали в сосуд для микроволнового разложения, добавляли 10 см³ азотной кислоты концентрированной (Fisher Chemical) и проводили разложение с помощью микроволновой системы Milestone Ethos UP при максимальной температуре 165 °С. После охлаждения растворы фильтровали через фильтр «синяя лента» в мерные колбы объемом 25 см³, доводили до метки деионизованной водой, очищенной на установке Milli-Q Integral 3, и тщательно перемешивали. Количественное определение содержания тяжелых металлов и мышьяка осуществляли с помощью масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой Agilent 7900, фиксируя интенсивности излучения по следующим атомным единицам массы (а.е.м.): As — 75, Cd — 111, Hg — 202, Pb — 208. Были установ-

лены следующие параметры измерений: мощность высокочастотного генератора плазмы — 1500 Вт, поток плазменного газа (аргон) — 15 л/мин, поток газа-распылителя (аргон) — 1,0 л/мин, скорость подачи пробы — 0,10 об/мин, количество повторностей — 5, время интегрирования — 0,1 с. Калибровку проводили в диапазоне 0,5–1,5 ПДК для каждого элемента, значения меньше нижнего предела калибровки приведены как информационные. Для каждого образца готовили по три параллельных испытуемых раствора. Итоговые величины концентраций определяли как среднее арифметическое измеренных значений. Содержание рассчитывали на массу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отечественное ЛРС, в отличие от ЛРС из стран Европы и Америки, преимущественно заготавливается от дикорастущих лекарственных растений. Потенциальный риск загрязнения дикорастущих растений выше, чем выращенных под контролем человека. Объекты исследования включали в себя ЛРП, полученные из ЛРС, поставленного отечественными и зарубежными производителями. Следует отметить, что в большинстве случаев производитель не предоставляет информацию о месте сбора лекарственных растений, что существенно затрудняет сравнение содержания нормируемых элементов токсикантов в дикорастущих и окультуренных растениях. Кроме того, отсутствует информация о прослеживаемости ЛРС и полученных из них ЛРП.

Свинец. В соответствии с ГФ РФ XIV изд. ПДК свинца в ЛРС и ЛРП составляет 6 мг/кг. На рисунке 1

⁷ Там же.

отражены результаты исследований по содержанию свинца в различных видах порошков и сборов (186 объектов). Если отдельный вид ЛРП был представлен образцами различных производителей, то на графике приведены границы диапазона измеренных концентраций (красным цветом — верхняя, синим — нижняя).

Содержание свинца в исследованных порошках и сборах составляет 0–3,25 мг/кг (рис. 1), то есть удовлетворяет существующей норме, приведенной в ГФ РФ XIV изд. Наибольшие количества свинца обнаружены в траве душицы обыкновенной (*Origanum vulgare herba*) (3,25 мг/кг), корнях и корневищах валерианы (*Valeriana officinalis rhizomata cum radicibus*)

(2,83 мг/кг) и траве зверобоя (*Hyperici herba*) (2,32 мг/кг) некоторых производителей. В то же время, в траве душицы обыкновенной и в корнях и корневищах валерианы других производителей свинец вообще не обнаружен. Следовательно, различие в содержании данного токсиканта в образцах связано не со спецификой концентрирования элемента в различных морфологических частях ЛРС, а с местом произрастания растения.

Содержание свинца в экстрактах и настойках (0–0,295 мг/кг) существенно ниже, чем в порошках и сборах (табл. 1), следовательно, свинец характеризуется низкой степенью извлечения из ЛРС при получении данных лекарственных форм ЛРП.

Таблица 1. Результаты определения содержания нормируемых элементов в экстрактах и настойках

Table 1. Content of controlled elements in extracts and tinctures

Препарат Herbal medicinal product	Содержание нормируемых элементов, мг/кг Content, mg/kg			
	As 75 а.е.м./a.m.u.	Cd 111 а.е.м./a.m.u.	Hg 202 а.е.м./a.m.u.	Pb 208 а.е.м./a.m.u.
Валерианы экстракт сухой Valerian dry extract	0,111	0,008	0,005	0,062
Зверобоя экстракт сухой Hypericum dry extract	0,070	0,056	0,018	0,296
Экстракт почек березы сухой Birch bud dry extract	0,073	0,008	0,005	0,144
Силимарин экстракт сухой Silymarin dry extract	0,018	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	0,015	0,114
Якорцев стелющихся травы экстракт сухой Tribulus terrestris dry extract	0,115	0,010	0,002	0,019
Пустырника экстракт сухой Motherwort dry extract	0,119	0,005	0,022	Ниже предела обнаружения Below limit of detection
Валерианы экстракт густой Valerian soft extract	0,217	0,043	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	0,108
Элеутерококка экстракт жидкий Производитель 1 Eleutherococcus liquid extract Manufacturer 1	0,003	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	Ниже предела обнаружения Below limit of detection
Элеутерококка экстракт жидкий Производитель 2 Eleutherococcus liquid extract Manufacturer 2	0,011	0,001	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	0,105
Чабреца экстракт жидкий Thyme liquid extract	0,018	0,002	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	Ниже предела обнаружения Below limit of detection
Валерианы настойка спиртовая Valerian alcohol tincture	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	0,015
Боярышника настойка спиртовая Hawthorn alcohol tincture	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	0,001	Ниже предела обнаружения Below limit of detection	0,021

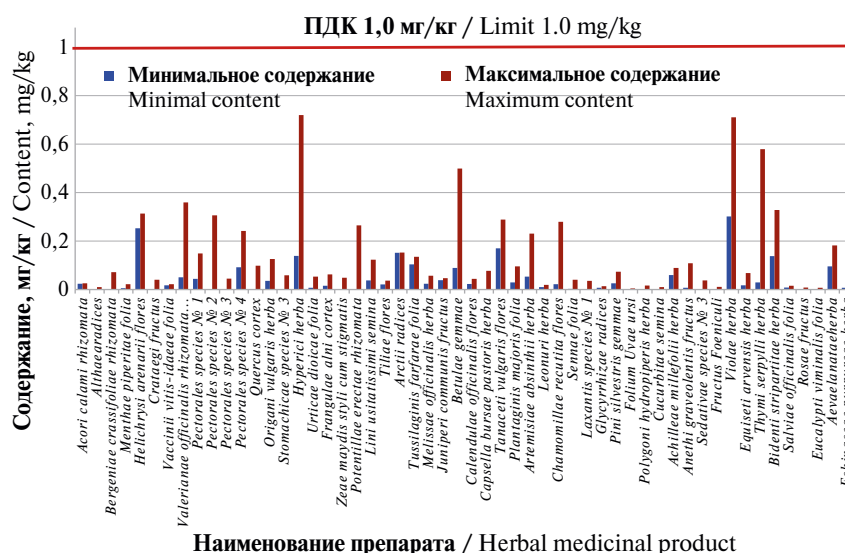


Рис. 2. Содержание кадмия в проанализированных образцах лекарственных растительных препаратов
Fig. 2. Content of cadmium in the herbal medicinal products tested

Полученные данные о содержании свинца в ЛРП хорошо согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей [10–16], что свидетельствует об отсутствии существенных различий в контаминации свинцом дикорастущих и выращиваемых растений. Следует отметить, что содержание свинца в растениях очень чувствительно к влиянию антропогенного фактора [17, 18], так, например, повышенное содержание свинца в ЛРП наблюдается в местах разработки свинцовых руд и в районе расположения металлообрабатывающих предприятий [19, 20], отмечено увеличение содержания свинца (до 25 мг/кг) в образцах ЛРС из Кемеровской области [4].

Кадмий. Предельно допустимое содержание кадмия в ЛРС и ЛРП согласно ГФ РФ XIV изд. составляет 1 мг/кг. Ни в одном из исследуемых препаратов данных лекарственных форм содержание кадмия не превышает 80% от ПДК (рис. 2). Максимальные значения (0,72 мг/кг) зафиксированы для травы зверобоя и травы фиалки (*Violae herba*). Полученные результаты хорошо согласуются с российскими и иностранными данными литературы, согласно которым содержание кадмия в препаратах на основе индивидуальных растений редко превышает значение 0,8 мг/кг [21–26].

Исключение составляет ромашка (*Chamomillae recutita flores*), которая обладает способностью накапливать большое количество кадмия [27]. Имеются работы, показывающие, что при добавлении в почву легкодоступных форм кадмия его накопление может достигать 300 мг/кг в побегах ромашки без заметных внешних изменений, а максимальное накопление составляет 702 мг/кг [28]. Устойчивость ромашки к контаминации кадмием объясняют тем, что ее общий метаболизм незначительно изменяется при поступлении высоких концентраций этого металла из почв. Также в данной работе был сделан

вывод о том, что содержание кадмия в ЛРС зависит от морфологической части растения: большая часть биодоступного кадмия накапливается в корнях, меньше в листьях, и лишь малая часть доходит до цветков (коэффициент перехода около 30%).

Результаты нашего исследования противоречат этому утверждению: отличие содержания кадмия в различных морфологических частях ЛРС не превышает разброса значений в ЛРС различных производителей. Например, содержание кадмия (мг/кг) составляет 0,15–0,72 для травы зверобоя; 0,05–0,36 для корней и корневищ валерианы, 0,25–0,5 для почек березы (*Betulae gemmae*), 0,25–0,31 для цветков бессмертника (*Helichrysi arenarii flores*). Следовательно, содержание данного контаминанта в ЛРП зависит в большей мере от места сбора соответствующего ЛРС, чем от морфологической части исходного ЛРС, что имеет подтверждение в современных исследованиях [14, 29]. Наблюдаемая зависимость содержания кадмия от морфологической части растений в ранних исследованиях [28, 30], по-видимому, связана с тем, что кадмий вносился в почву в легкодоступной для растений форме.

Выводы о зависимости содержания кадмия в ЛРС от места сбора образцов хорошо согласуются с данными литературы, согласно которым содержание кадмия, превышающее норму, зафиксировано в некоторых образцах ЛРП и ЛРС из ближневосточного региона [31–33], а также из регионов, отягощенных антропогенным влиянием [4, 34, 35].

Содержание кадмия в экстрактах и настояках составляет 0–0,056 мг/кг (табл. 1), что существенно ниже, чем в порошках и сборах. Следовательно, кадмий, как и свинец, незначительно извлекается из ЛРС при получении жидких лекарственных форм ЛРП.

Ртуть. Следы ртути были обнаружены лишь в 23% исследованных ЛРП, и ни в одном из случаев

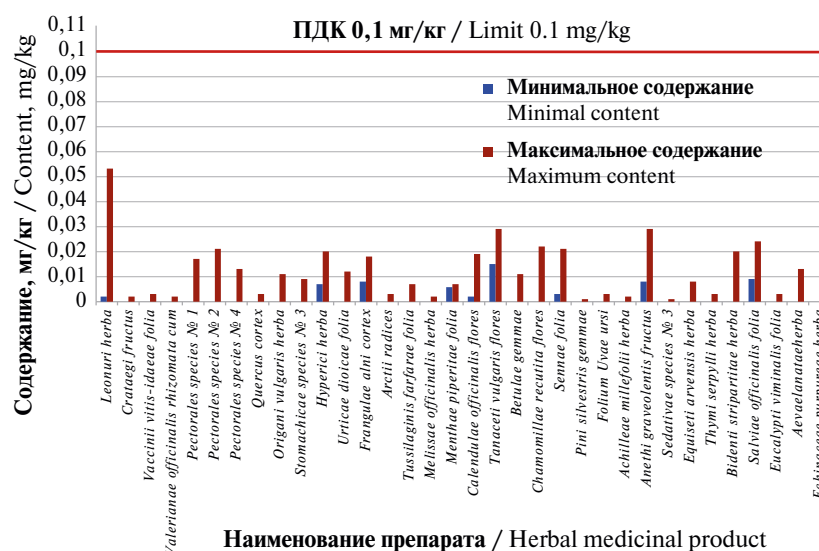


Рис. 3. Содержание ртути в проанализированных образцах сборов и порошков

Fig. 3. Content of mercury in the medicinal herb mixtures and powders tested

ее содержание не превышало значения 0,05 мг/кг, что составляет 0,5 ПДК. Максимальное содержание ртути обнаружено в траве пустырника (*Leonuri herba*) (0,053 мг/кг).

Следует отметить, что данных литературы, отражающих содержание ртути в ЛРС и ЛРП, сравнительно немного, что обусловлено трудностями, возникающими при ее определении (низкие нормируемые концентрации, сложная пробоподготовка и необходимость дополнительного аппаратного обеспечения). Имеющиеся немногочисленные данные литературы не противоречат результатам нашего исследования. Так, в [10] отмечено, что ни в одном из исследованных образцов растений содержание ртути не превышает 0,2 мг/кг. Схожие данные приведены в работах [36–39].

Содержание ртути превышает нормируемые значения главным образом в морской биоте [40, 41] и в искусственно созданных биодобавках [41–45]. В связи с этим USP⁸ рекомендует определять содержание ртути на уровне 1,0 мг/кг (наиболее токсичную ее форму — метилртуть на уровне 0,2 мг/кг). Следует отметить, что данное решение USP обусловлено, по-видимому, тем, что большая часть ЛРС производится на участках с контролируемым содержанием контаминантов. В России, где для производства ЛРП применяют дикорастущие растения, может наблюдаться повышенное содержание ртути, если сбор растения проводился в условиях сильного загрязнения. Например, повышенное содержание ртути в ЛРС (до 4,7 мг/кг) отмечено на территориях, соседствующих с металлургическими комбинатами и шахтами [4, 46–49].

В экстрактах и настояках содержание ртути меньше, чем в порошках и сборах, и не превышает

0,022 мг/кг (пустырника экстракт сухой). Следовательно, при получении этих видов ЛРП из ЛРС не происходит концентрирования ртути.

Мышьяк. В 98% случаев содержание мышьяка в исследованных видах ЛРП не превышает норму, установленную ГФ РФ XIV изд. (0,5 мг/кг) (рис. 4). Этот результат хорошо согласуется с данными литературы по среднему уровню содержания мышьяка в растениях, произрастающих на суше [16, 47, 50–54]. Однако некоторые виды ЛРП содержат общий мышьяк в количествах, превышающих нормы, указанные в отечественной фармакопее. Например, повышенное содержание мышьяка обнаружено в корнях и корневищах валерианы (0,98 мг/кг), в листьях мяты (*Menthae piperitae folia*) (0,93 мг/кг), в грудном сборе № 1 (*Pectorales species № 1*) (0,67 мг/кг). Выявленная нами способность корней и корневищ валерианы и листьев мяты⁹ к накоплению заметного количества мышьяка хорошо согласуется с данными литературы [55, 56].

Были установлена корреляция между высоким содержанием мышьяка в корнях и корневищах валерианы и высоким фоновым содержанием данного элемента в почвах [56]. Высокое природное содержание мышьяка в объектах окружающей среды оказывает очень сильное влияние на уровень контаминации ЛРС мышьяком. Например, трава хвоща полевого (*Equiseti arvensis herba*), собранная в районе активной золотодобычи (мышьяк является сопутствующим элементом в золотосодержащих рудах), способна накопить до 740 мг/кг общего мышьяка [57]. Максимально известное содержание общего мышьяка в травах составляет 6640 мг/кг [47].

Отдельно следует остановиться на слоевищах ламинарии (*Laminariae thallus*). В исследованных нами

⁸ Articles of Botanical Origin. General Chapters 561. United State Pharmacopoeia, 43th ed. 2019.

⁹ Flora SJS. *Handbook of arsenic toxicology*. Academic Press; 2014.

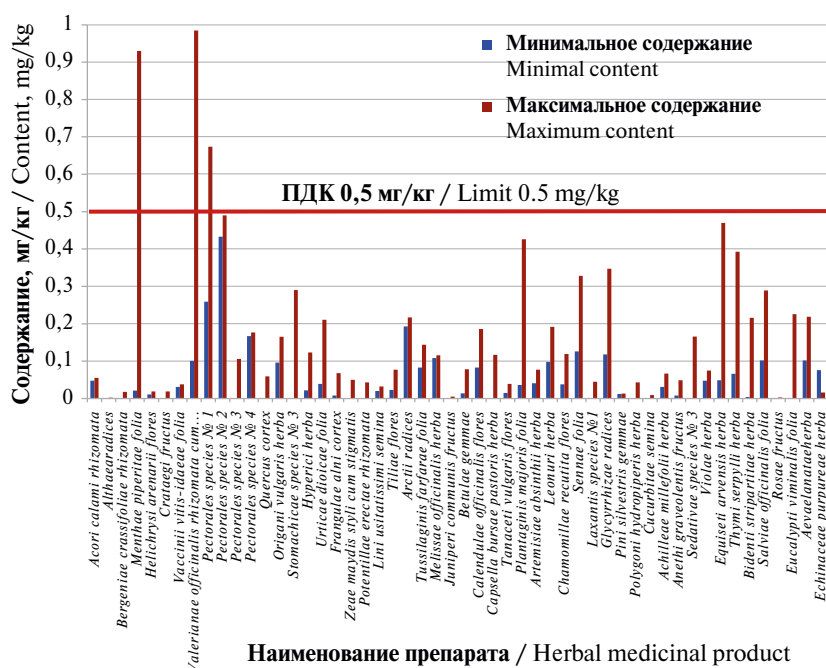


Рис. 4. Содержание мышьяка в проанализированных образцах сборов и порошков

Fig. 4. Content of arsenic in the medicinal herb mixtures and powders tested

образцах общее содержание мышьяка составляет около 50 мг/кг, что хорошо согласуется со средним содержанием общего мышьяка, указанным в данных литературы [58]. Образцов ламинарии с содержанием общего мышьяка менее 20 мг/кг в природе не существует. Пример с ламинарией наглядно свидетельствует о том, что наряду с общими нормами содержания элементных токсикантов в ЛРС и ЛРП для отдельных их представителей целесообразно использовать частное нормирование.

Следует отметить, что наиболее токсичными формами соединений мышьяка являются неорганические формы, которые в сотни раз более токсичны, чем органические [59]. Ранее считалось, что в морской биоте, несмотря на большое количество общего мышьяка, доля его неорганической формы крайне мала. Из-за этого Ph. Eur.¹⁰ и ГФ РФ¹¹ нормируют содержание общего мышьяка в водорослях в частных ОФС (норма — 90 мг/кг), но если в европейской фармакопее эти нормы приведены для фукусовых водорослей (*Fucus vesiculosus* L., *thallus*), то в отечественной — для слоевищ ламинарии. Между тем исследования последних лет показали, что в некоторых водорослях имеется повышенное содержание токсичного неорганического мышьяка: до 117 мг/кг в водорослях Хиджики (*Hizikia fusiformis*) [60] и до 23 мг/кг в образцах ламинарии [61, 63].

В связи с установленными фактами высокого содержания в ЛРС токсичной неорганической формы мышьяка USP нормирует содержание не общего содержания мышьяка, а лишь его неорганической формы.

В экстрактах и настойках измеренное содержание мышьяка находится в диапазоне 0–0,217 мг/кг. Максимальное содержание мышьяка установлено в экстракте валерианы густом, следовательно, способность определенного вида растения накапливать элементный загрязнитель коррелирует с содержанием этого загрязнителя в ЛРП независимо от лекарственной формы. Мышьяк, как и другие нормируемые элементные токсиканты, ограниченно экстрагируется водой или органическим растворителем из ЛРС.

Обращает на себя внимание тот факт, что нормы содержания мышьяка в ЛРП, установленные ГФ РФ¹² (0,5 мг/кг), существенно жестче, чем в Ph. Eur. и USP. В Ph. Eur.¹³ общие нормы по содержанию мышьяка отсутствуют, а в USP¹⁴ нормируется содержание только токсичного неорганического мышьяка на уровне 2 мг/кг. По-видимому, это связано с тем, что нормы зарубежных фармакопей базируются на результатах измерения содержания мышьяка в ЛРС и ЛРП, полученных с использованием разложения в закрытых сосудах, которые исключают потери целевых элементов на стадии пробоподготовки.

¹⁰ Monograph 01/2008:1426 Kelp. European Pharmacopoeia, 9th ed., V. 1. 2016.

¹¹ ФС.2.5.0080.18. Ламинарии слоевища (морская капуста). Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 4. 2018.

¹² ОФС.1.5.3.009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 2. 2018.

¹³ Herbal Drugs, General Chapter 1433. European Pharmacopoeia, 9th ed. Supplement 9.2.2017.

¹⁴ Articles of Botanical Origin. General Chapters 561. United State Pharmacopoeia, 40th ed. 2017.

ВЫВОДЫ

1. Содержание свинца, кадмия и ртути во всех исследованных образцах ЛРП не превышает норм, установленных в Государственной фармакопее Российской Федерации.

2. Содержание мышьяка в ряде ЛРП превышает российские нормативы, но удовлетворяет менее жестким нормам Европейской фармакопеи и Фармакопеи США для ЛРС (за исключением морских водорослей). Сделано предположение, что различия в отечественных и зарубежных нормативных требованиях связаны со способом получения экспериментальных данных, которые являются основой нормирования.

3. Морфологическая часть ЛРС, в отличие от места его сбора, не является фактором, определяющим содержание элементного токсиканта в ЛРП. Разброс значений содержания нормируемых элементов в различных морфологических частях растений не превышает таковой внутри одного вида ЛРП разных производителей.

4. Отдельные виды лекарственных растений обладают высокой устойчивостью к накоплению различных элементных токсикантов в больших количествах без заметного влияния на внешний вид и метаболизм.

5. Содержание нормируемых элементов в экстрактах и настойках составляет в большинстве случаев 0–15% от их содержания в порошках и сборах. Мышьяк способен переходить в экстракты в заметных количествах.

Вклад авторов. В. М. Шукин — идея, планирование исследования, разработка дизайна исследования, определение содержания элементов методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, анализ литературы, написание текста; Н. Е. Кузьмина — интерпретация результатов исследования, написание и доработка текста; Ю. Н. Швецова — пробоподготовка, сбор и систематизация данных; А. И. Лутцева — решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, ответственность за все аспекты работы.

Authors' contributions. Viktor M. Shchukin—idea, research planning, development of research design, determination of the elements by inductively coupled plasma mass spectrometry, literature review, writing of the text; Natalia E. Kuz'mina—interpretation of research findings, writing and finalizing the text; Yulia N. Shvetsova—sample preparation, data collection and systematisation; Anna I. Luttseva—handling of questions related to the accuracy and integrity of all parts of the paper, overall responsibility for all aspects of the research.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Акамова АВ, Немятых ОД, Наркевич ИА. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):276–80. [Akamova AV, Nemyatykh OD, Narkevich IA. Multiple view marketing analysis of the Russian plant-based drugs market. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2017;(4):276–80 (In Russ.)]
- Li FS, Weng JK. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. *Nat Plants*. 2017;(3):17109. <https://doi.org/10.1038/nplants.2017.109>
- Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cachexia and herbal medicine: perspective. *Curr Pharm Des*. 2012;18(31):4865–88. <https://doi.org/10.2174/138161212803216960>
- Гравель ИВ, Шойхет ЯН, Яковлев ГП, Самылина ИА. *Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Gravel IV, Shoykhet YaN, Yakovlev GP, Samylina IA. *Pharmacognosy. Ecotoxins in medicinal plant materials and phytopreparations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (In Russ.)]
- Locatelli C, Melucci D, Locatelli M. Toxic metals in herbal medicines. A review. *Curr Bioact Compd*. 2014;10(3):181–8. <https://doi.org/10.2174/157340721066140716164321>
- Кузьмина НЕ, Шукин ВМ, Северинова ЕЮ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Изменение подходов к нормированию содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(7):52–6. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-7-52-56> [Kuz'mina NE, Shchukin VM, Severinova EYu, Yashkir VA, Merkulov VA. Changes in the approaches to rating of the content of heavy metals in raw plant materials and related medicinal preparations (Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(7):490–4. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1312-y>]
- Терешкина ОИ, Самылина ИА, Рудакова ИП, Гравель ИВ. Гармонизация подходов к оценке безопасности состава лекарственных растительных препаратов. *Биомедицина*. 2011;(3):80–6. [Tereshkina OI, Samylina IA, Rudakova IP, Gravel IV. Harmonization of approaches to safety assessment of medicinal plant drugs. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2011;(3):80–6 (In Russ.)]
- Blake KB. Harmonization of the USP, EP, and JP heavy-metals testing procedures. *Pharm Forum*. 1995;21(6):1632–7.
- Soylak M, Tuzen M, Narin I, Sari H. Comparison of microwave, dry and wet digestion procedures for the determination of trace metal contents in spice samples produced in Turkey. *J Food Drug Anal*. 2004;12(3):254–8.
- Gasser U, Klier B, Kuhn AV, Steinhoff B. Current findings on the heavy metal content in herbal drugs. *Pharmeur Sci Notes*. 2009;(1):37–50.
- Kaličanin B, Velimirović D. The content of lead in herbal drugs and tea samples. *Eur J Biol*. 2013;8(2):178–85. <https://doi.org/10.2478/s11535-013-0117-1>
- Kalny P, Fijalek Z, Daszczyk A, Ostapczuk P. Determination of selected microelements in polish herbs and their infusions. *Sci Total Environ*. 2007;381(1–3):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.03.026>
- Pereira JB Jr, Dantas KG. Evaluation of inorganic elements in cat's claw teas using ICP OES and GF AAS. *Food Chem*. 2016;196:331–7. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.057>
- Szákóvá J, Dziaková M, Kozáková A, Tlustoš P. The risk element uptake by chamomile (*Matricaria recutita* (L.) Rauschert) growing in four different soils. *Arch Environ Prot*. 2018;44(4):12–21.

15. Tokaloğlu Ş. Determination of trace elements in commonly consumed medicinal herbs by ICP-MS and multivariate analysis. *Food Chem.* 2012;134(4):2504–8. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.04.093>
16. Тринеева ОВ, Сливкин АИ, Дортгулыев Б. Определение тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и масляных препаратах на его основе (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи крушиновидной). *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2015;(1):152–5. [Trineeva OV, Slivkin AI, Dortgulyev B. Determination of heavy metals in medicinal plant raw materials and oil preparations based on it (using the example of nettle leaves and sea buckthorn berries). *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2015;(1):152–5 (In Russ.)]
17. Дьякова НА, Самылина ИА, Сливкин АИ, Гапонов СП, Мындра АА. Анализ взаимосвязи между накоплением поллютантов и основных биологически активных групп веществ в лекарственном растительном сырье на примере травы горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.) и листьев подорожника большого (*Plantago major* L.). *Химико-фармацевтический журнал.* 2015;49(6):25–8. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-6-25-28> [D'yakova NA, Samylina IA, Slivkin AI, Gaponov SP, Myndra AA. Analysis of relationship between the accumulation of pollutants and main biologically active groups of substances in medicinal plant raw materials by example of the herbs of knotweed (*Polygonum aviculare* L.) and the leaves of waybread (*Plantago major* L.). *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2015;49(6):384–7. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1289-6>]
18. Шихова НС. Некоторые закономерности в накоплении свинца растениями в условиях урбанизации (на примере г. Владивостока). *Сибирский экологический журнал.* 2012;(2):285–94. [Shikhova NS. Some features of lead accumulation in plants under the urban conditions (for Vladivostok as example). *Sibirskiy ekologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Ecology.* 2012;(2):285–94 (In Russ.)]
19. Glavač NK, Djogo S, Ražić S, Kreft S, Veber M. Accumulation of heavy metals from soil in medicinal plants. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017;68(3):236–44. <https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2990>
20. Трубина МР, Мухачева СВ, Безель ВС, Воробейчик ЕЛ. Содержание тяжелых металлов в плодах дикорастущих растений в зоне аэротехногенного воздействия Среднеуральского медеплавильного завода (Свердловская область). *Растительные ресурсы.* 2014;50(1):67–83. [Trubina MR, Mukhacheva SV, Bezel VS, Vorobeichik EL. Content of heavy metals in wild berries in the zone under aerotechnogenic impact of the Middle Urals copper smelter (Sverdlovsk oblast). *Rastitel'nye resursy = Plant Resources.* 2014;50(1):67–83 (In Russ.)]
21. Vasudevan DT, Dinesh KR, Gopalakrishnan S. Occurrence of high levels of cadmium, mercury and lead in medicinal plants of India. *Pharmacognosy Magazine.* 2009;5(19):15–8.
22. Ezeabara CA, Okanume OE, Emeke AN, Okeke CU, Mbaekwe EI. Heavy metal contamination of herbal drugs: implication for human health—a review. *Int J Trop Dis Health.* 2014;4(10):1044–58. <https://doi.org/10.9734/IJTDH/2014/11481>
23. Mirosławski J, Paukszto A. Determination of the cadmium, chromium, nickel, and lead ions relays in selected polish medicinal plants and their infusion. *Biol Trace Elem Res.* 2018;182(1):147–51. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1072-5>
24. Özden H, Özden S. Levels of heavy metals and Ochratoxin A in medicinal plants commercialized in Turkey. *Turk J Pharm Sci.* 2018;15(3):376–81. <https://doi.org/10.4274/tjps.74936>
25. Егорова НО, Неверова ОА, Егорова ИН. Оценка содержания тяжелых металлов в *Sanguisorba officinalis* L., произрастающей на нарушенных угледобычей землях Кузбасса. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;(6). [Egorova NO, Neverova OA, Egorova IN. Assessment of heavy metals in *Sanguisorba officinalis* L. growing on the Kuzbass lands disturbed by mining. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2014;(6) (In Russ.)] <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15707>
26. Попп ЯИ, Бокова ТИ. Содержание цинка, меди и кадмия в различных видах лекарственных растений, произрастающих в поймах рек Иртыша и Оби. *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет).* 2017;(1):84–92. [Popp YaI, Bokova TI. Concentration of zinc, copper and cadmium in different types of medicinal plants growing in the Irtysh and Ob floodplains. *Vestnik NGAU (Novosibirskiy gosudarstvennyy agrarny universitet) = Bulletin of NSAU (Novosibirsk State Agrarian University).* 2017;(1):84–92 (In Russ.)]
27. Grejtovský A, Píř R. Effect of high cadmium concentrations in soil on growth, uptake of nutrients and some heavy metals of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. *J Appl Bot.* 2000;74(5/6):169–74.
28. Pavlovič A, Masarovičová E, Král'ová K, Kubová J. Response of chamomile plants (*Matricaria recutita* L.) to cadmium treatment. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2006;77(5):763–71. <https://doi.org/10.1007/s00128-006-1129-1>
29. Stritsis C, Claassen N. Cadmium uptake kinetics and plants factors of shoot Cd concentration. *Plant Soil.* 2013;367(1–2):591–603. <https://doi.org/10.1007/s11104-012-1498-7>
30. Cataldo DA, Garland TR, Wildung RE. Cadmium uptake kinetics in intact soybean plants. *Plant Physiol.* 1983;73(3):844–8.
31. Kohzadi S, Shahmoradi B, Ghaderi E, Loqmani H, Maleki A. Concentration, source, and potential human health risk of heavy metals in the commonly consumed medicinal plants. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187(1):41–50. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1357-3>
32. Ababneh FA. The hazard content of cadmium, lead, and other trace elements in some medicinal herbs and their water infusions. *Int J Anal Chem.* 2017;(1):1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/6971916>
33. Dghaim R, Al Khatib S, Rasool H, Ali Khan M. Determination of heavy metals concentration in traditional herbs commonly consumed in the United Arab Emirates. *J Environ Public Health.* 2015;(4):1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/973878>
34. Salamon I, Labun P, Skoula M, Fabian M. Cadmium, lead and nickel accumulation in chamomile plants grown on heavy metal-enriched soil. *Acta Horticulturae.* 2007;749:231–7. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2007.749.28>
35. Glavač NK, Djogo S, Ražić S, Kreft S, Veber M. Accumulation of heavy metals from soil in medicinal plants. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017;68(3):236–44. <https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2990>
36. Chuang IC, Chen KS, Huang YL, Lee PN, Lin TH. Determination of trace elements in some natural drugs by atomic absorption spectrometry. *Biol Trace Elem Res.* 2000;76(3):235–44. <https://doi.org/10.1385/bter:76:3:235>
37. Sudha K, Bhavani C, Vivek C. Heavy metal analysis from traditionally used herb *Ceropegia juncea* (Roxb.). *IOSR J Pharm.* 2014;4(12):7–11.
38. Kohzadi S, Shahmoradi B, Ghaderi E, Loqmani H, Maleki A. Concentration, source, and potential human health risk of heavy metals in the commonly consumed medicinal plants. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187(1):41–50. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1357-3>
39. Горохова АГ, Иванов АИ, Язынина НА, Ермолаев СЕ, Ферезанова МВ. Содержание ртути в почвах и биологических объектах природных и техногенных территорий. *Теоретическая и прикладная экология.* 2017;(4):100–5. [Gorokhova AG, Ivanov AI, Yazygina NA, Ermolaev SE, Ferezanova MV. Content of mercury in soils and biological objects of natural and technogenic territories. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya = Theoretical and Applied Ecology.* 2017;(4):100–5 (In Russ.)]
40. Cairão E, Pereira MJ, Pastorinho MR, Morgado F, Soares AMVM, Guilhermino L. *Fucus* spp. as a mercury contamination bioindicator in coastal areas (Northwestern Portugal). *B Environ Contam Toxicol.* 2007;79(4):388–95. <https://doi.org/10.1007/s00128-007-9257-9>
41. Brodziak-Dopierata B, Fischer A, Szczelina W, Stojko J. The content of mercury in herbal dietary supplements. *Biol Trace Elem Res.* 2018;185(1):236–43. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1240-2>
42. Budnik LT, Baur X, Harth V, Hahn A. Alternative drugs go global: possible lead and/or mercury intoxication from imported natural health products and a need for scientifically evaluated poisoning monitoring from environmental exposures. *J Occup Med Toxicol.* 2016;11:49. <https://doi.org/10.1186/s12995-016-0139-0>
43. Martena MJ, Van Der Wielen JC, Rietjens IM, Klerx WN, De Groot HN, Konings EJM. Monitoring of mercury, arsenic, and lead in traditional

- Asian herbal preparations on the Dutch market and estimation of associated risks. *Food Addit Contam. Part A*. 2010;27(2):190–205. <https://doi.org/10.1080/02652030903207235>
44. Giacomino A, Abollino O, Casanova C, La Gioia C, Magi E, Malandrino M. Determination of the total and bioaccessible contents of essential and potentially toxic elements in ayurvedic formulations purchased from different commercial channels. *Microchem J*. 2015;120:6–17. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2014.12.005>
 45. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB, Paquin J, Kales SN. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. *JAMA*. 2008;300(8):915–23. <https://doi.org/10.1001/jama.300.8.915>
 46. Dombaiová R. Mercury and methylmercury in plants from differently contaminated sites in Slovakia. *Plant Soil Environ*. 2005;51(10):456–63. <https://doi.org/10.17221/3617-PSE>
 47. Kabata-Pendias A, Mukherjee AB. *Trace Elements from Soil to Human*. Berlin–Heidelberg; Springer: 2007.
 48. Скугорева СГ, Ашихмина ТЯ. Содержание ртути в компонентах природной среды на территории вблизи Кирово-Чепецкого химического комбината. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2012;3(11):39–45. [Skugoreva SG, Ashikhmina TYa. Mercury levels in environmental components in territory near the Kirovo-Chepetsk chemical industrial complex. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN = Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences*. 2012;(3):39–45 (In Russ.)]
 49. Коломиец НЭ, Калинин ГИ, Марын АА, Бондарчук РА. Экологические аспекты заготовки и использования лекарственного растительного сырья. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010;12(1–8):2051–4. [Kolomiets NE, Kalinkina GI, Mar'in AA, Bondarchuk RA. Ecological aspects of preparation and use of medicinal vegetative raw materials. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2010;12(1–8):2051–4 (In Russ.)]
 50. Nookabkaew S, Rangkadilok N, Satayavivad J. Determination of trace elements in herbal tea products and their infusions consumed in Thailand. *J Agric Food Chem*. 2006;54(18):6939–44. <https://doi.org/10.1021/jf060571w>
 51. Arpadjan S, Celik G, Taskesen S, Güçer Ş. Arsenic, cadmium and lead in medicinal herbs and their fractionation. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(8):2871–5. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.05.027>
 52. Łozak A, Sołtyk K, Kiljan M, Fijałek Z, Ostapczuk P. Determination of selected trace elements in dietary supplements containing plant materials. *Pol J Food Nutr Sci*. 2012;62(2):97–102. <https://doi.org/10.2478/v10222-011-0044-2>
 53. Brizio P, Benedetto A, Squadrone S, Tarasco R, Gavinelli S, Pellegrino M, Abete MC. Heavy metals occurrence in Italian food supplements. In: *E3S Web of Conferences. Proceedings of the 16th International Conference on Heavy Metals in the Environment*. 2013;1:15006. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/20130115006>
 54. Senila M, Drolc A, Pintar A, Senila L, Levei E. Validation and measurement uncertainty evaluation of the ICP-OES method for the multi-elemental determination of essential and nonessential elements from medicinal plants and their aqueous extracts. *J Anal Sci Technol*. 2014;5(1):37. <https://doi.org/10.1186/s40543-014-0037-y>
 55. Száková J, Tlustoš P, Goessler W, Pokorný T, Findenig S, Balík J. The effect of soil contamination level and plant origin on contents of arsenic, cadmium, zinc, and arsenic compounds in *Mentha aquatica* L. *Arch Environ Prot*. 2011;37(2):109–21.
 56. Ur Rehman K, Hamayun M, Afzal Khan S, Iqbal A, Hussain A. Heavy metal analysis of locally available anticancer medicinal plants. *Biosci Biotech Res Asia*. 2019;16(1):105–11. <https://doi.org/10.13005/bbra/2727>
 57. Weightman RM. Heavy metal and microbial contamination of valerian (*Valeriana officinalis* L.) roots grown in soil treated with sewage sludge. *J Herbs Spices Med Plants*. 2007;12(3):77–88. https://doi.org/10.1300/j044v12n03_06
 58. Brooks RR, Holzbecher J, Ryan DE. Horsetails (*Equisetum*) as indirect indicators of gold mineralization. *J Geochem Explor*. 1981;16(1):21–6. [https://doi.org/10.1016/0375-6742\(81\)90122-9](https://doi.org/10.1016/0375-6742(81)90122-9)
 59. Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Ерина АА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов, алюминия и мышьяка в бурых водорослях различного происхождения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(7):30–6. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-7-30-36> [Shchukin VM, Kuz'mina NE, Erina AA, Yashkir VA, Merkulov VA. Comparative analysis of the content of heavy metals, aluminum, and arsenic in brown algae of various origins. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(7):627–34. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1872-8>]
 60. Mania M, Rebeniak M, Szynal T, Wojciechowska-Mazurek M, Starska K, Ledzon E, Postupolski J. Total and inorganic arsenic in fish, seafood and seaweeds—exposure assessment. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66(3):203–10. PMID: 26400115
 61. Almela C, Clemente MJ, Vélez D, Montoro R. Total arsenic, inorganic arsenic, lead and cadmium contents in edible seaweed sold in Spain. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(11):1901–8. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.06.011>
 62. Maulvault AL, Anacleto P, Barbosa V, Sloth JJ, Rasmussen RR, Teodoro A, et al. Toxic elements and speciation in seafood samples from different contaminated sites in Europe. *Environ Res*. 2015;143:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.09.016>
 63. Briscoe ML, Ugrai TM, Carter AT, Creswell J. An interlaboratory comparison study for the determination of arsenic and arsenic species in rice, kelp, and apple juice. *Spectroscopy*. 2015;30(5):48–61.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шукин Виктор Михайлович. Viktor M. Shchukin. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>
Кузьмина Наталья Евгеньевна, д-р хим. наук. Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>
Швецова Юлия Николаевна. Yulia N. Shvetsova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>
Лутцева Анна Ивановна, канд. фарм. наук. Anna I. Luttseva, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8752-5245>

Статья поступила 05.08.2019
 После доработки 20.09.2019
 Принята к печати 20.01.2020

Article was received 5 August 2019
 Revised 20 September 2019
 Accepted for publication 20 January 2020