

УДК 615.017

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ЭРБИЯ И ЕВРОПИЯ КАК ИНГРЕДИЕНТОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ

А. Г. СЫСА¹⁾, В. А. СТЕЛЬМАХ¹⁾, Е. К. ВЛАСЕНКО²⁾, Г. В. ЮВС³⁾, Т. Н. РЫБИНА³⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Научно-практический центр ЛОТИОС, ул. З. Бядули, 10, 220034, г. Минск, Беларусь

³⁾Лаборатория спектральных исследований СПЕКТРУМ, ул. Николаямская, 29/2, 109004, г. Москва, Россия

Образец цитирования:

Сыса АГ, Стельмах ВА, Власенко ЕК, Ювс ГВ, Рыбина ТН. Токсикологическая характеристика редкоземельных элементов эрбия и европия как ингредиентов биологически активных добавок к пище. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2020;4:39–51. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-39-51>

For citation:

Sysa AG, Stelmakh VA, Vlasenko EK, Yuvs GV, Rybina TN. Toxicological characteristics of rare earth elements erbium and europium as ingredients of biologically active food additives. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;4:39–51. Russian. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-39-51>

Авторы:

Алексей Григорьевич Сыса – кандидат химических наук, доцент; декан факультета экологической медицины.

Виктор Александрович Стельмах – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры радиобиологии и экологической медицины.

Евгений Константинович Власенко – кандидат биологических наук; заведующий лабораторией прикладной токсикологии.

Георгий Владимирович Ювс – руководитель лаборатории спектральных исследований.

Татьяна Николаевна Рыбина – кандидат геолого-минералогических наук; генеральный директор.

Authors:

Aliaksei G. Sysa, PhD (chemistry), docent; dean of environmental medicine faculty.

aliaksei.sysa@iseu.by

Victor A. Stelmakh, PhD (medicine), docent; associate professor at the department of environmental medicine and radiobiology. stelmakh2@gmail.com

Evgenii K. Vlasenko, PhD (biology); head of the laboratory of applied toxicology.

evgenii_vlasenko@mail.ru

George V. Yuvs, head of the spectral research laboratory.

Tatyana N. Rybina, PhD (geology and mineralogy); general director.

На основании обзора и анализа литературных источников дана токсикологическая оценка редкоземельным элементам эрбия и европия, соли которых являются умеренно и малотоксичными соединениями, проявляют раздражающие свойства на слизистые оболочки глаз и на поврежденные кожные покровы, обладают гепатотоксическими и антикоагулянтными свойствами. С учетом научных данных о токсичности компонентов разработан «верхний допустимый уровень потребления» БАД «ЮВС ХЭЛП», содержащей хлориды эрбия и европия, 18 г/чел/день, что не превышает рекомендуемой суточной дозировки 8–12 г.

Ключевые слова: эрбий; европий; токсичность; БАД; лабораторные животные.

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RARE EARTH ELEMENTS ERBIUM AND EUROPIUM AS INGREDIENTS OF BIOLOGICALLY ACTIVE FOOD ADDITIVES

A. G. SYSA^a, V. A. STELMAKH^a, E. K. VLASENKO^b, G. V. YUVS^c, T. N. RYBINA^c

^aInternational Sakharov Environmen Institute,
Belarusian State Universitu,
23/1 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^bScientific and practical center LOTIOS,
10 Z. Biaduli Street, Minsk 220034, Belarus

^cSpektral Research Laboratoru SPEKTRUM,
29/2 Nikoloyamskaja Street, Moscow 109004, Russia
Corresponding author: A. G. Sysa (aliaksei.sysa@iseu.by)

The toxicological assessment of the rare earth elements erbium and europium is given. It is shown that its salts are moderately and low-toxic compounds, exhibit irritating properties on the mucous membranes of the eyes and damaged skin, and have hepatotoxic and anticoagulant properties. Taking into account scientific data on the toxicity of the components, the “upper permissible level of consumption” of the dietary supplement «YUVS HELP», containing erbium and europium chlorides, was developed – 18 g / person / day, which does not exceed the recommended daily dosage of 8–12 g.

Keywords: erbium; europium; toxicity; dietary supplements; laboratory animals.

Введение

Редкоземельные металлы включают группу из 17 лантаноидов (от лантана La и заканчивая лютецием Lu) и во многом имеют сходные физические, химические и биологические свойства [1]. Уникальные физические и химические свойства сделали их необходимыми для целого ряда современных технологий: бытовая техника, системы GPS, очистка воды, нейтрализаторы выхлопных газов автомобилей, волоконная оптика, люминофоры, сверхпроводники, энергетика, металлургия, стекольное и керамическое производство, лазеростроение, рентгенографическая диагностика (в качестве контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии) [2].

Элементы серии лантана сходны по структуре ядра – каждый металл имеет два внешних электрона и восемь или девять электронов во внутренней электронной оболочке. Каждый элемент после лантана включает дополнительный электрон на наружной электронной оболочке. По мере увеличения атомного номера и веса, основные физико-химические свойства каждого металла сохраняются (кроме скандия и иттрия) [2].

Основные острые эффекты воздействия редкоземельных металлов на организм млекопитающих обусловлены их способностью быть сильными контактными раздражителями и значительно влиять на метаболизм. При этом они не обладают кожно-резорбтивным действием, медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта, концентрируются в печени и скелете. Контакт с поврежденной кожей вызывает раздражение, которое прогрессирует до изъязвления, сопровождаемое образованием гранулем и медленным заживлением. Воздействие на глаза может вызвать конъюнктивит, повреждение роговицы и, как следствие, рубцевание и помутнение роговицы. Вдыхание большого количества редкоземельной пыли может вызвать острый бронхит и пневмонию. В части развития острых эффектов большинство редкоземельных металлов при употреблении внутрь считаются мало и умеренно токсичными [1; 3–11].

Хронические эффекты при повторном ингаляционном воздействии редкоземельных элементов заключаются в возможности развития бронхита, пневмонии, гранулематозной болезни, легочного фиброза

и пневмокониоза [11–16]. Национальное агентство по охране окружающей среды США не классифицирует их как обладающие канцерогенным потенциалом (EPA, 2012) [2].

В механизме действия и развитии химической патологии редкоземельных элементов важная роль отведена их гепатотоксическим и антикоагулянтным свойствам [3–5; 17–20]. Лантан, церий, неодим, самарий, тербий, диспрозий, эрбий и иттербий обладают дозозависимым продлением времени свертывания непатологической человеческой плазмы [3]. Их присутствие ингибирует фактор свертывания X и образование тромбина [1], при этом они могут подавлять пролиферацию лимфоцитов и синтез цитокинов [21–25]. Попытки использовать соединения редкоземельных элементов в качестве антикоагулянтов были неудачными, поскольку исследователи не смогли установить безопасные дозы и избежать кровоизлияний [2].

Внутрибрюшинное введение хлоридов редкоземельных металлов в организм экспериментальных животных приводило к развитию перитонита, кровотечениям и развитию асцита [8–9; 26]. С увеличением дозировки возникает отек легких и некроз печени, увеличивается время свертывания крови, восстановительный период проходит с образованием гранул пораженных тканей – легких, печени и брюшины. Среднесмертельные дозы (LD_{50}) хлористых солей редкоземельных металлов для мышей при внутрибрюшинном введении колеблются от 88 мг/кг до 755 мг/кг. Внутривенное введение солей неодима, лантана и церия человеку приводило к несвертываемости крови на срок до 8 ч, при этом возникали побочные эффекты в виде повышения температуры тела, мышечных спазмов, боли в животе, гемоглобинурии и гемоглобинемии. Авторами сообщается, что долгосрочное потребление малых доз редкоземельных элементов может привести к их накоплению в структуре кости, изменениям в костной ткани и генотоксическим эффектам в клетках костного мозга [27].

Растущее использование редкоземельных металлов в производственных процессах приводит к увеличению профессиональных рисков здоровью персонала [1; 11; 28]. Поскольку редкоземельные элементы в целом считаются мало и умеренно опасными для человека, то для них не разработаны стандарты гигиены труда (гигиенические нормативы), за исключением иттрия, предельно допустимый уровень в воздухе рабочей зоны которого составляет 1 мг/м^3 (Национальный институт охраны труда США NIOSH, 1981) [2]. Воздействие иттрия в воздухе приводило к развитию следующих симптомов – кашель, одышка, боль в груди и цианоз.

В целом, на современном этапе ученые признают недостаточность имеющихся сведений об опасных свойствах элементов группы лантана – по-прежнему остаются открытыми вопросы механизмов их вредного или полезного действия, не изучена роль окислительного стресса, цитотоксических эффектов, органоспецифической и эндокринной токсичности, побочных эффектах, опасности для среды обитания человека [33].

Российскими учеными ООО «Лаборатория спектральных исследований «СПЕКТРУМ» (г. Москва) создана новая биологически активная добавка к пище (БАД), содержащая хлориды эрбия и европия (суммарно 90%), глицин и янтарную кислоту, которая предлагается к использованию для поддержания функции сердечно-сосудистой системы и повышения качества жизни людей, получающих химио- и/или лучевую терапию.

Важным этапом исследований, входящих в комплекс работ по обоснованию безопасного применения БАД, является разработка величины «верхнего допустимого уровня потребления» для человека.

Цель исследования – на основе анализа литературных данных дать токсикологическую оценку редкоземельным элементам, обосновать «верхний допустимый уровень потребления» для безопасного применения новой биологически активной добавки к пище на их основе.

Материалы и методы исследования

Общие сведения. Хлорид эрбия. Наименование по IUPAC: Эрбий (III) хлорид (Erbium (III) chloride), № CAS: 10138-41-7, № EINECS 233-385-0. Химическая формула: ErCl_3 . Молекулярный вес: 273,61 г/моль. Внешний вид: фиолетовые гигроскопические моноклинные кристаллы, плотность: $4,1 \text{ г/см}^3$, температура плавления: $776 \text{ }^\circ\text{C}$ ($1,429 \text{ }^\circ\text{F}$; $1,049 \text{ K}$), точка кипения: $1500 \text{ }^\circ\text{C}$ ($2,730 \text{ }^\circ\text{F}$; $1,770 \text{ K}$), растворимость в воде: растворим.

Хлорид европия. Наименование по IUPAC: Европий (III) хлорид (Europium (III) chloride), № CAS 10025-76-0, № EINECS 233-040-4. Химическая формула: EuCl_3 . Молекулярный вес: 258,32 г/моль. Температура плавления: $632 \text{ }^\circ\text{C}$ ($1170 \text{ }^\circ\text{F}$; 905 K). Растворимость в воде: растворим.

Токсикологическая оценка солей эрбия (Er) и европия (Eu)

Острая пероральная токсичность. Острая пероральная токсичность хлорида Eu изучена на 50 самцах мышей линии CF1. В течение первых суток наблюдения после однократного введения вещества наблюдали следующие признаки интоксикации – клонико-тонические судороги, атаксия, слезотечение, ходульная походка, диспноэ, апноэ. Наличие смертельных исходов позволило рассчитать LD_{50} и величину функции

угла наклона доза-эффект S, величины которых составили 5000 (4505÷5500) мг/кг и 1,31 (1,05÷1,64), соответственно [26].

Исследования острой пероральной токсичности хлорида Eг представлены Т. J. Haley (1965). В опытах на самцах мышей установлена LD_{50} , величина которой составляет 6200 (5390÷7140) мг/кг, величина функции угла наклона доза-эффект – 1,54 (0,99÷2,38). Симптомы острого отравления схожи с таковыми при воздействии хлорида Eи – клонико-тонические судороги, атаксия, слезотечение, ходульная походка, диспноэ. Гибель животных регистрировали, начиная с первых суток опыта и в последующие 72 ч [9].

Токсичность нитрата Eи при однократном внутрижелудочном введении изучена на 20 самках крыс Sprague-Dawley (масса тела 190–250 г). В результате эксперимента гибель животных не достигнута, величина среднесмертельной дозы LD_{50} нитрата европия составляет >5000,0 мг/кг и в пересчете на Eи – >1704,0 мг/кг. В течение 1–2 часов после перорального введения у большинства крыс наблюдали угнетенное состояние, животные демонстрировали сниженную активность на протяжении 30 суток наблюдений, при их некропии существенных патологических сдвигов не обнаружено [29].

Острая внутрибрюшинная токсичность. Внутрибрюшинная токсичность при однократном введении хлорида Eи изучена на 55 самцах мышей линии CF1. В течение первых 24 ч наблюдения после внутрибрюшинного введения вещества наблюдали следующие признаки интоксикации – клонико-тонические судороги, атаксия, слезотечение, ходульная походка, диспноэ, апноэ. Наличие смертельных исходов позволило рассчитать LD_{50} и величину функции угла наклона доза-эффект, величины которых составили 550,0 (515,5÷586,9) мг/кг и 1,18 (1,03÷1,36) соответственно [26].

Исследования острой внутрибрюшинной токсичности хлорида Eг проведены на 50 самцах мышей линии CF1. Величина LD_{50} составила 535 (509÷562) мг/кг, величина угла наклона функции доза-эффект составила 1,14 (0,96÷1,36). Симптомы интоксикации – судороги, атаксия, затрудненное дыхание, ходульная походка. Наибольшее количество летальных исходов зарегистрировано на первые сутки наблюдения, гибель также наблюдали в течение 72 ч от начала введения [9; 10].

Острая внутрибрюшинная токсичность нитратов Eг и Eи изучена на самках крыс Sprague-Dawley (масса тела 190–250 г) и самках мышей Carworth Farms CF1 (масса тела 20–25 г). В результате эксперимента установлены величины среднесмертельных доз, которые не имеют существенных видовых различий – LD_{50} нитрата эрбия (мыши, 55 особей) составляет 225 (194÷261) мг/кг и в пересчете на Eг – 81 (70÷95) мг/кг, LD_{50} нитрата эрбия (крысы, 35 особей) составляет 230 (195÷271) мг/кг и в пересчете на Eг – 83 (71÷98) мг/кг; LD_{50} нитрата европия (мыши, 30 особей) составляет 320 (294÷349) мг/кг и в пересчете на Eи – 109 (100÷119) мг/кг, LD_{50} нитрата европия (крысы, 30 особей) составляет 210 (172÷256) мг/кг и в пересчете на Eи – 72 (59÷87) мг/кг [29].

Острая токсичность при внутривенном введении. Острая токсичность при внутривенном введении нитрата Eг изучена на крысах Sprague-Dawley (масса тела 190–250 г). В результате эксперимента установлены величины LD_{50} : для самцов – 52,4 (37,0÷74,5) мг/кг, для самок – 35,8 (27,3÷49,9) мг/кг [29].

Хроническая токсичность. Хроническое токсическое воздействие хлоридов Eи и Eг изучено путем включения 0,01, 0,1 и 1,0 % изучаемых соединений в рацион самок и самцов крыс линии CRW и скармливания его в течение периода 12 недель. Употребление с пищей различных уровней изучаемых соединений не приводило к гибели животных и развитию признаков интоксикации, прирост массы тела не отличался от контроля. Общий анализ крови показал отсутствие влияния соединений на количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина, гематокрит. При некропии не выявлено значимых отклонений структуры внутренних органов – сердца, легких, печени, почек, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников и тонкого кишечника [10; 26].

Раздражающее действие на кожу и глаза, токсичность при внутрикожном введении. Для изучения раздражающего действия хлорида Eи на орган зрения использовали метод Draize. Через 1 ч после введения вещества кроликам наблюдали гиперемию конъюнктивы, отек века, обильные выделения из глаз, блефароспазм. Индекс раздражающего действия $I_{ит} = 20$. Все изменения носили обратимый характер, признаки раздражающего действия проходили в течение 36 дней наблюдения [26].

Для изучения раздражающего действия хлорида Eи на кожу использованы 6 кроликов по методу Draize. Нанесение 0,5 г изучаемого вещества на поврежденные кожные покровы животных приводило к развитию изъязвлений 30–35 мм в диаметре, которые проходили в течение 28 дней, индекс раздражающего действия $I_{cut} = 7,5$. На неповрежденных участках кожи воздействие не приводило к развитию признаков раздражения [26].

Однократная внутрикожная инъекция хлоридов Eг и Eи морским свинкам в объеме 0,05 мл в диапазоне испытанных количеств от 0,05 до 5 мкг/особь приводила к образованию узелков размером 2 мм в диаметре, содержащих кристаллические отложения. В течение 45 дней наблюдения не зарегистрировано уменьшение размеров узелков или резорбций кристаллических отложений. Дифференциальное окрашивание

гистологических препаратов выявило наличие гистиоцитов и макрофагов, узелки окружены фибробластами и грануляционной тканью [30].

Репродуктивная токсичность. Изучение репродуктивной токсичности оксидов европия, скандия, лантана, хрома, самария, диспрозия, тербия, тулия, иттербия и сульфата бария проведено в опытах на мышах линии CF-1, которые получали смесь указанных веществ в различных дозах в трех поколениях. В качестве базового уровня воздействия выбрано такое количество смеси, при котором достоверно можно оценить количество каждого вещества в составе корма – (ppm): Eu 0,036; Sc 0,12; Cr 0,02; La 0,40; Sm 0,80; Tb 1,20; Dy 1,20; Tm 0,08; Yb 0,12; и Ba 0,008. Сформированы контрольная группа и группы, подвергавшиеся воздействию 1×, 10×, 100× и 1000× базового уровня. В результате эксперимента показатели смертности, заболеваемости, количество животных в помете, скорость роста и созревания, способность к репродукции и лактации, ряд гематологических и биохимических тестов, морфологии внутренних органов при некропии не демонстрировали достоверных сдвигов по сравнению с контролем [34].

Авторами [34] проведен аналогичный эксперимент на обезьянах при воздействии 10× базового уровня. Результаты подтверждают безопасность перорального скармливания животным смеси (ppm): Eu 0,036; Sc 0,12; Cr 0,02; La 0,40; Sm 0,80; Tb 1,20; Dy 1,20; Tm 0,08; Yb 0,12; и Ba 0,008 [35].

Биохимические свойства и клеточные эффекты. Редкоземельные металлы встречаются в живых организмах в следовых количествах, их биохимические свойства и роль в биохимических процессах слабо изучены. Наличие на внешней оболочке атома 4f-электронов и соответствующего ионного радиуса обуславливает их свойства, близкие кальцию – по этой уникальной причине лантаноиды широко использовались в биохимии в качестве зондов сайтов связывания кальция в белках [31].

С. Н. Evans (1983) [32] изучил способность лантаноидов (в том числе эрбия и европия) влиять на обмен кальция в организме – свойство замещать или связываться с белками (ферментами), чью активность регулирует Ca²⁺. В результате такого воздействия активность фермента существенно снижалась. Например, константа ингибирования фосфолипазы А₂ в присутствии Eu³⁺ составляет 0,07 mM. Также, Eu³⁺ занимает два Ca-связывающих сайта парвальбумина при pH 4 и еще один дополнительный сайт при pH 6,5. Пространственная структура Er³⁺ позволяет ингибировать клостридиопептидазу А, вытесняя Ca²⁺ из активного центра фермента.

Лантаноиды также способны влиять на белки, активность которых не зависит от Ca²⁺, так трансферин связывает два эквивалента Eu³⁺ и Er³⁺, при этом, что происходит с белком в дальнейшем, автором не описано.

Учитывая эффекты редкоземельных металлов, их возможное влияние на Ca²⁺-АТФазу, сформированы выводы по их ингибирующему влиянию на некоторые секреторные функции клеток, общие для всех лантаноидов (таб. 1).

Таблица 1

Ингибирование клеточной секреции лантаноидами [32]

Table 1

Inhibition of cell secretion by lanthanides [32]

Тип клеток	Эффектор	Продукт
Клетки надпочечников	Ангиотензин, АКТГ, K ⁺	Альдостерон
Панкреатические ацинарные клетки	Различные факторы	Трипсин
Полиморфоядерные лейкоциты	Хемотаксические факторы	Лизосомные ферменты
Мозговое вещество надпочечников	Ацетилхолин, K ⁺	Катехоламин
Тучные клетки	Антиген	Гистамин
Ткань молочной железы крысы	Окситоцин	Молоко

Авторами [38] выдвинута гипотеза о возможном ингибировании лантаноидами митоген- и антигенстимулированного лимфоцитарного ответа, который зависит от наличия ионов Ca. В результате эксперимента показано, что лантаноиды способны ингибировать пролиферацию периферических лимфоцитов крови человека, индуцируемую митогенами (Con A, PWM, PHA) или антигеном (PPD). Наиболее активным по развитию данного эффекта оказался лантан Ln³⁺, который одинаково эффективно ингибировал ответы на все четыре стимулятора. Подавление клеточной пролиферации самарием Sm³⁺ было эффективным для PPD и наименее эффективным с PHA, в то время как ионы эрбия Er³⁺ и лютеция Lu³⁺ проявляли слабую активность (рис. 1, 2).

Таким образом, авторами сделан вывод о перспективности изучения противовоспалительных свойств лантаноидов [38].

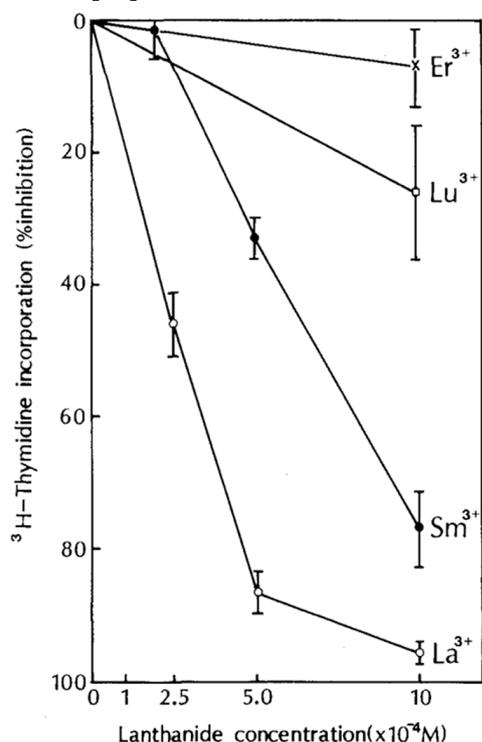


Рис. 1. Ингибирование лантаноидами пролиферации лимфоцитов в присутствии антигена (PPD), хлорид Er – самый неэффективный [38]

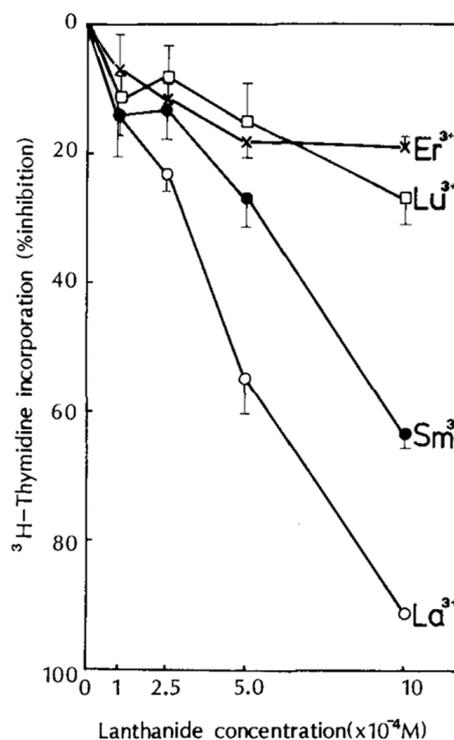


Рис. 2. Ингибирование лантаноидами пролиферации лимфоцитов в присутствии митогена Con A, хлорид Er – самый неэффективный [38]

Fig. 1. Lymphocyte proliferation inhibition by lanthanides in the presence of antigen (PPD), Er chloride is the most ineffective [38]

Fig. 2. Lymphocyte proliferation inhibition by lanthanides in the presence of Con A mitogen, Er chloride is the most ineffective [38]

Фармакологические эффекты. Изучение распределения хлорида Eu во внутренних органах и крови, а также скорость его выведения из организма при однократном внутривенном введении в хвостовую вену изучена в эксперименте на самцах крыс линии Wistar-KY [36]. На следующий день после внутривенного введения определено процентное содержание (% от дозы) соединения в печени, селезенке, костной ткани, легких, почках и крови масс-спектрометрическим методом с индуктивно-связанной плазмой (табл. 2, 3).

Таблица 2

Распределение хлорида Eu в органах и тканях крыс (1-й день после однократного внутривенного введения), % от дозы [36]

Table 2

Eu chloride distribution in rat organs and tissues (day 1 after a single intravenous injection), % of the dose [36]

Органы и ткани	Уровни доз	
	10 мг/кг	20 мг/кг
Печень	70,9 ± 3,4	72,0 ± 1,4
Селезенка	4,45 ± 0,18	10,9 ± 1,1
Костная ткань	9,94 ± 0,46	9,51 ± 0,38
Легкие	1,10 ± 0,10	4,34 ± 0,33
Почки	0,41 ± 0,04	0,28 ± 0,02
Кровь	4,65 ± 0,18	1,64 ± 0,05

В эксперименте также изучены концентрации кальция в ряде внутренних органов крыс (табл. 4).

При уровне воздействия 10 мг/кг изучен ряд биохимических показателей крыс через 24 и 72 ч после внутривенного введения хлорида Eu. Так, содержание холестерина, триглицеридов, фосфолипидов в печени, триглицеридов, общего билирубина, желчных кислот и ряда ферментов сыворотки крови не отличалось от контрольных значений.

Таблица 3

Распределение хлорида Eu в крови крыс (2 ч после однократного внутривенного введения), % от дозы [36]

Table 3

Eu chloride distribution in rats blood (2 hours after a single intravenous injection), % of the dose [36]

Сыворотка		Клетки	
10 мг/кг	20 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
80,5 ± 1,2	45,7 ± 3,1	19,5 ± 1,2	54,3 ± 3,1

Таблица 4

Содержание Са во внутренних органах крыс (1-й день после однократного внутривенного введения), мкг/г [36]

Table 4

Ca content in the internal organs of rats (1st day after a single intravenous injection), mcg/g [36]

Доза	Внутренние органы крыс / концентрация Са, мкг/г			
	Печень	Селезенка	Легкие	Почки
Контроль	26,7±1,0	31,1±1,1	75,5±0,8	66,5±2,6
10 мг/кг	43,5±3,5	36,7±2,2	80,6±4,1	71,9±3,2
20 мг/кг	389,3±45,3**	672,7±150,6**	233,7± 45,8**	78,6±3,8*

Примечание: уровень значимости по сравнению с контролем * p<0,05, ** p<0,01.

В эксперименте при дозе 10 мг/кг изучено распределение хлорида Eu во внутренних органах крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения (рис. 3).

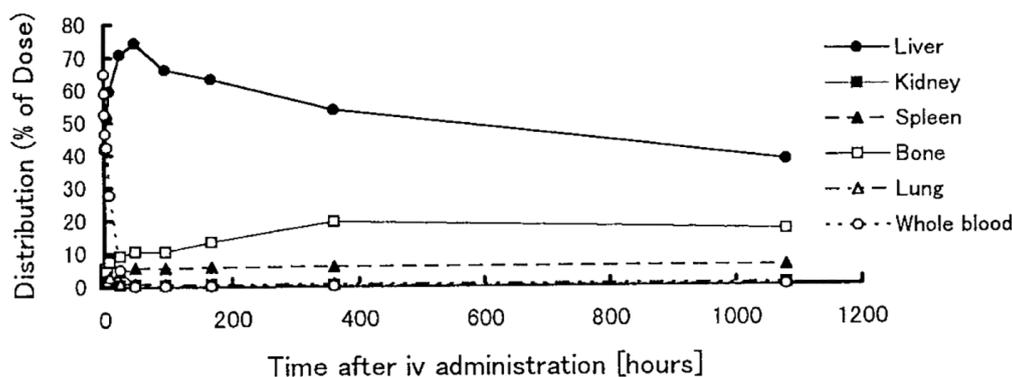


Рис. 3. Распределение хлорида Eu во внутренних органах крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения, по оси X – время в часах, по оси Y – содержание вещества в % от дозы [36]

Fig. 3. Eu chloride distribution in the internal organs of rats after 15 and 30 minutes; 1, 2, 4 and 8 hours; and 1, 2, 4, 7, 15 and 45 days after a single intravenous injection [36]

Также при дозе 10 мг/кг изучено распределение Са и Eu в печени, селезенке, легких крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения (рис. 4–6).

Таким образом, основными органами, в которых происходило накопление вещества, были печень, кость и селезенка вне зависимости от испытанной дозы. При этом особенностью распределения Eu является следующее: при низком уровне доз – увеличивается относительное накопление (%) в селезенке и легких, при высоком уровне доз – в почках и крови.

Наиболее медленно Eu выводился из костной ткани (костный мозг), селезенки и легких – органов которые содержат ретикулоэндотелий. Наиболее быстро вещество выводится из почек с мочой. Постепенное снижение концентрации соединения в печени позволило сделать предположение о его выведении с калом через желчь.

Таким образом, сформулированы два механизма обмена Eu в организме при внутривенном введении. Первый – соединение может транспортироваться сывороточными белками и накапливаться в ретикулоэндотелиальной системе с помощью фагоцитарного механизма, второй – выведение соединения происходит из печени с желчью, а из организма с калом и частично с мочой.

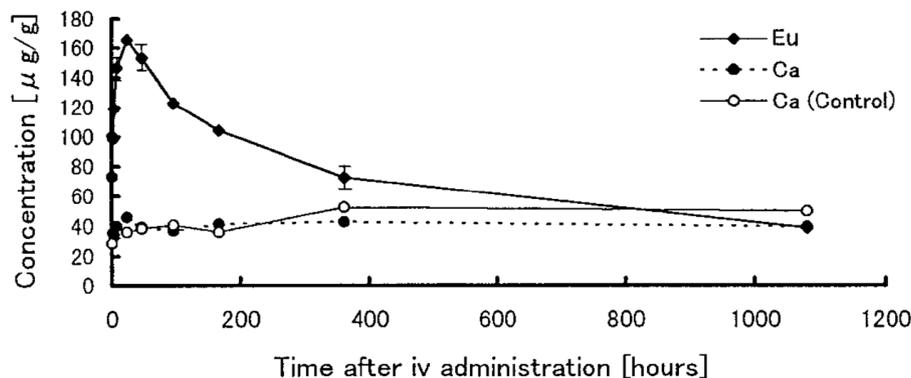


Рис. 4. Распределение Ca и Eu в печени крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения, по оси X – время в часах, по оси Y – содержание Ca и Eu (мкг/г) [36]

Fig. 4. Distribution of Ca and Eu in rats liver after 15 and 30 minutes; 1, 2, 4 and 8 hours; and 1, 2, 4, 7, 15 and 45 days after a single intravenous injection [36]

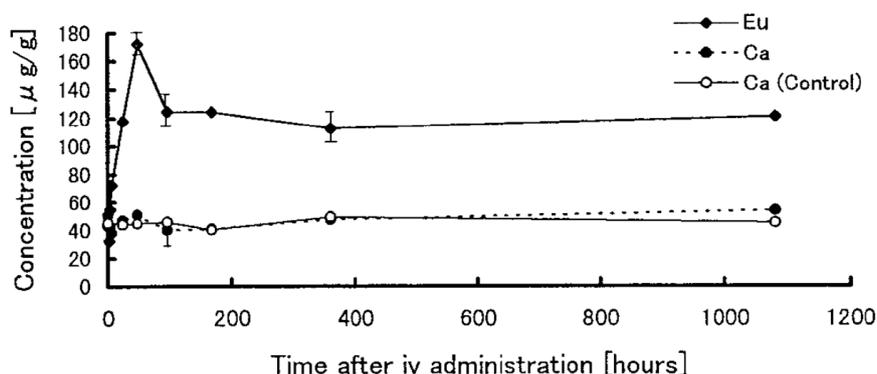


Рис. 5. Распределение Ca и Eu в селезенке крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения, по оси X – время в часах, по оси Y – содержание Ca и Eu (мкг/г) [36]

Fig. 5. Distribution of Ca and Eu in rats spleen after 15 and 30 minutes; 1, 2, 4 and 8 hours; and 1, 2, 4, 7, 15 and 45 days after a single intravenous injection [36]

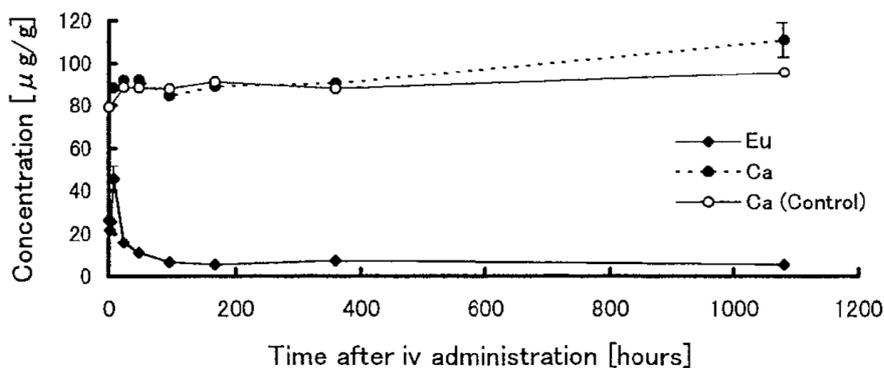


Рис. 6. Распределение Ca и Eu в легких крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения, по оси X – время в часах, по оси Y – содержание Ca и Eu (мкг/г) [36]

Fig. 6. Distribution of Ca and Eu in rats lungs after 15 and 30 minutes; 1, 2, 4 and 8 hours; and 1, 2, 4, 7, 15 and 45 days after a single intravenous injection [36]

Отмечено влияние вещества на уровень Ca. Так, его содержание было повышенным в селезенке, печени, легких и почках, что рассматривается авторами как проявление общетоксического действия Eu, связанного с идентичными ионными радиусами этих элементов [36].

Спазмолитическое действие хлорида Eг изучено на модели изолированной подвздошной кишки кролика в присутствии спазмогенов: 2,5 мкг ацетилхолина и 0,5 мкг никотина. Воздействие изучаемого соединения приводило к дозозависимому снижению тонуса и сократимости мышц [10]. Среднеэффективные

дозы спазмолитического действия ED₅₀ (мг/мл), вызываемого ацетилхолином и никотином представлены в табл. 6.

Таблица 6

Спазмолитические эффекты хлорида Er на модели изолированной подвздошной кишки кролика [10]

Table 6

Spasmolytic effects of Er chloride on a model of an isolated rabbit ileum [10]

Наименование	Спазмоген	Среднеэффективная доза ED ₅₀ (мг/мл)	S, функция угла наклона доза-эффект
Хлорид эрбия	Ацетилхолин	0,2 (0,11÷0,37)	2,7 (1,0÷7,29)
	Никотин	0,5 (0,3÷1,0)	2,3 (0,77÷6,93)

Подобное депрессантное действие наблюдалось также и в опытах на ганглиях кишечной стенки морской свинки (табл. 7).

Таблица 7

Спазмолитические эффекты хлорида Er в опытах на ганглиях кишечной стенки морской свинки [10]

Table 7

Spasmolytic effects of Er chloride in experiments on the intestinal wall ganglia of Guinea pig [10]

Наименование	Мышца	Среднеэффективная доза ED ₅₀ (мг/мл)	S, функция угла наклона доза-эффект
Хлорид эрбия	Круговая	0,16 (0,05÷0,50)	4,13 (0,42÷39,24)
	Продольная	0,10 (0,05÷0,20)	2,55 (1,06÷6,12)

В опытах на 30 кошках обоего пола (весом от 2,44 до 4,98 кг) при внутривенном введении хлорида Er в дозе 20 мг/кг зарегистрировано снижение артериального давления (до 15–110 мм рт. ст.) в сочетании со снижением бедренного кровотока. При данном уровне доз наблюдали гибель одного животного. Увеличение дозы до 40 мг/кг приводило к гибели остальных животных от сердечно-сосудистого коллапса и паралича дыхательных мышц, что не купировалось атропином или адреналином. Электрокардиографические изменения включали нарушения ритма, отсутствие зубца P, сглаживание зубца T, инвертированный зубец T, зубчатый зубец T, увеличение высоты зубца T, который превышает QRS, сердечная блокада от 2:1 до 3:1 и фибрилляция желудочков. Доза 10 мг/кг не оказывала существенного воздействия на кошек как получавших атропин, так и без такового.

Обоснование верхнего допустимого уровня потребления биологически активной добавки к пище, содержащей эрбий и европий

Верхний допустимый уровень потребления БАД с лабораторным кодом ЮВС (ЮВС ХЭЛП) обоснован по данным хронических экспериментов [10; 26], проведенных на самцах и самках крыс, которым скармливали хлориды эрбия и европия с кормом. При этом, употребление с пищей различных уровней изучаемых соединений (0,01, 0,1 и 1,0 %) не приводило к гибели животных и развитию признаков интоксикации, прирост массы тела не отличался от контроля, общий анализ крови показал отсутствие влияния соединений на количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, гистологический анализ не выявил значимых отклонений структуры внутренних органов – сердца, легких, печени, почек, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников и тонкого кишечника. Таким образом, при хроническом употреблении внутрь пищи, содержащей в составе 0,01, 0,1 и 1,0 % хлоридов эрбия и европия, неблагоприятные эффекты не зарегистрированы, а доза 1,0 % является наибольшим уровнем суточного потребления, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья.

Следовательно, хлориды эрбия и европия будут безопасны для человека при употреблении внутрь в количестве 1,0 % от суточного объема пищи 1500–1800 г, что составляет 15–18 г (или с учетом массы тела 70 кг – 214–257 мг/кг). Таким образом, суточная дозировка 18 г (257 мг/кг) может быть принята в качестве «верхнего допустимого уровня потребления» данных редкоземельных элементов.

Поскольку в составе 1 капсулы 860 мг БАД ЮВС (ГУ ВУ 191530166.001-2020) содержится соли европия – 616,5 мг (71,7 %), соли эрбия – 193,5 (22,5 %), янтарной кислоты – 9,6 мг (1,1 %), глицина – 30,0 мг (3,5 %), магния стеарата (E470) – 10,4 мг (1,2 %), то есть 94,2 % солей редкоземельных элементов,

а остальные компоненты в указанных дозировках не представляют опасности при приеме внутрь, то потенциальная опасность БАД в целом обусловлена наличием именно эрбия и европия. Таким образом, целесообразно установить «верхний допустимый уровень потребления» БАД – 18 г/чел/день – значение, принятое для редкоземельных элементов (хлоридов эрбия и европия).

Рекомендуемая суточная доза БАД составляет 8–12 г/чел/день (или с учетом массы тела 70 кг – 114–171 мг/кг), что меньше в 1,5–2,25 раза величины «верхнего допустимого уровня потребления» 18 г (257 мг/кг). Следовательно, употребление БАД в количестве 8–12 г в день не превысит верхнего допустимого уровня потребления и не приведет к развитию неблагоприятного воздействия на показатели состояния здоровья человека. При этом, рекомендованная максимальная суточная доза 12 г составляет 66,7 % от верхнего допустимого уровня потребления БАД.

Так, в качестве LD₅₀ для БАД определена доза 3839,8 мг/кг расчетным методом с долевым учетом каждого компонента (табл. 8).

Таблица 8

Показатели вклада компонентов и определение среднесмертельной дозы БАД расчетным методом

Table 8

Indicators of the contribution of components and determination of the average lethal dose of dietary supplements by calculation

Компонент БАД	Содержание в БАД, %	LD ₅₀	Вклад в величину LD ₅₀	
		мг/кг	в долях	мг/кг
Европия хлорид	71,7	3527	0,717	2528,9
Эрбия хлорид	22,5	4417	0,225	993,8
Янтарная кислота	1,1	2260	0,011	24,9
Глицин	3,5	4920	0,035	172,2
Магния стеарат	1,2	10000	0,012	120
Итого по сумме вкладов			1	3839,8

Как следует из табл. 8, установленное расчетное значение LD₅₀ – 3839,8 мг/кг находится вблизи среднего значения между величинами LD₅₀ хлоридов эрбия и европия. Таким образом, токсичность практически полностью определяется наличием в составе БАД редкоземельных элементов.

Таким образом, нами обоснован верхний допустимый уровень потребления БАД – 18 г/чел/день, который не превышает при приеме внутрь данного препарата в рекомендованной суточной дозировке 8–12 г.

Заключение

Анализ литературных данных по теме токсичности и биологической активности редкоземельных элементов группы лантана, в том числе эрбия и европия, позволил сформулировать следующие выводы:

1. Основные острые эффекты редкоземельных металлов на организм млекопитающих проявляются раздражающими для слизистых оболочек глаза свойствами, при этом они не обладают кожно-резорбтивным действием, медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта, концентрируются в печени и скелете. В части развития острых эффектов большинство редкоземельных металлов при употреблении внутрь считаются мало и умеренно токсичными. Канцерогенные свойства не выявлены.

2. Механизмы вредного действия лантаноидов обусловлены их гепатотоксическими и антикоагулянтными свойствами, способности подавлять пролиферацию лимфоцитов и синтез цитокинов, влиять на обмен кальция.

3. В экспериментах на лабораторных животных по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном введении хлориды эрбия и европия относятся к V–VI классам токсичности (от практически нетоксично до относительно безвредно), величины их LD₅₀ составляют от 3527 до 6200 мг/кг; внутрибрюшинно – IV–V класс токсичности (от малотоксично до практически нетоксично, LD₅₀ составляет 128–550 мг/кг); внутривенно – III класс токсичности (умеренно токсично, LD₅₀ составляет 13 мг/кг).

4. Хлориды эрбия и европия не раздражают неповрежденные кожные покровы, обладают раздражающим действием на слизистые оболочки глаза и поврежденную кожу в экспериментах на кроликах.

5. Опыты на морских свинках при внутрикожном введении хлоридов эрбия и европия показали наличие в местах инъекций кристаллических отложений, очагов фиброза и гранулематозного воспаления.

6. Изучение репродуктивной токсичности оксида эрбия на мышах и обезьянах при пероральном пути введения показало отсутствие влияния на репродуктивную функцию и постнатальное состояние потомства (на мышах – в трех поколениях).

7. Изучение распределения хлорида европия во внутренних органах крыс показало преимущественное накопление элемента в печени, костной ткани, селезенке и крови.

8. Рекомендуемая суточная дозировка 8–12 г БАД «ЮВС ХЭЛП» для человека не превышает величину «верхнего допустимого уровня потребления» – 18 г/чел/день, обоснованному с учетом научных данных о токсичности компонентов, что гарантирует безопасное использование добавки по назначению. При этом, рекомендуемая максимальная суточная доза 12 г составляет 66,7 % от «верхнего допустимого уровня потребления» БАД.

Библиографические ссылки

1. Hirano S, Suzuki KT. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental Health Perspectives*. 1996;104(1):85–95.
2. Harbison RD, Johnson DR. Rare earth metals. Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology. Sixth Edition. Edited by Raymond D. Harbison, Marie M. Bourgeois, and Giffe T. Johnson. Laceywood; 2015. Volume 29. p. 199–204.
3. Beaser SB, Segel A, Vandam L. The anticoagulant effects in rabbits and man of the intravenous injection of salts of the rare earth metals. *The Journal of clinical investigation*. 1942;21:447–454.
4. Chan K, Bosanko CM, Wang AM. Pruritus and paresthesia after IV administration of Gd-DTPA. *American Journal of Neuroradiology*. 1989;10:553.
5. Funakoshi T, Furushima K, Shimada H, Kojima S. Anticoagulant action of rare earth metals. *Biochemistry International*. 1992;28:113–119.
6. Graca JG, Garst EL, Lowry WE. Comparative study of stable rare earth compounds (I). *Archives of Industrial Health*. 1957;15:9–14.
7. Graca JG, Davison FC, Feavel JB. Comparative toxicity of stable rare earth compounds (II). *Archives of environmental health*. 1962;5:437–444.
8. Haley TJ, Raymond K, Komesu N, Upham HC. Toxicological and pharmacological effects of gadolinium and samarium chlorides. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1961;17:526–532.
9. Haley TJ. Pharmacology and toxicology of the rare earth metals. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1965;54:663–670.
10. Haley TJ, Koste L, Komesu N, Efros M, Upham HC. Pharmacology and toxicology of dysprosium, holmium, and erbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1966;8: 37–43.
11. Rim TK, Koo KH, Park JS. Toxicological evaluations of rare earths and their health impacts to workers: a literature review. *Safety and Health at Work*. 2013;4(1):12–26.
12. Ball RA. Chronic toxicity of gadolinium oxide for mice following exposure by inhalation. *Archives of Environmental Health*. 1966;13:601–610.
13. Schepers GWH. The biological action of rare earths. I. The experimental pulmonary histopathology produced by a blend having a relatively high oxide content. *Archives of Industrial Health*. 1955;12:301–305.
14. Sabbioni E, Pietra R, Gaglione P, Vocaturo G, Colombo F, Zanoni M, Rodi F. Long-term occupational risk of rare earth pneumoconiosis: a case report as investigated by neutron activation analysis. *The Science of the total environment*. 1982;26:19–32.
15. Sulotto F, Romano C, Berra A, Botta GC, Rubino GF, Sabbioni E, Pietra R. Rare earth pneumoconiosis: a new case. *American Journal of Industrial Medicine*. 1986;9:567–575.
16. Waring PM, Watling RJ. Rare earth deposits in a deceased movie projectionist. A new case of rare earth pneumoconiosis? *The Medical Journal of Australia*. 1990;153:726–730.
17. Graca JG, Davison FC, Feavel JB. Acute toxicity of injections of chlorides and chelates in dogs. *Archives of Environmental Health*. 1964;8:555–564.
18. Haley TJ, Komesu N, Flesher AM, Mavis L, Cawthorne J, Upham HC. Pharmacology and toxicology of terbium, thulium, and ytterbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1963;5:427–436.
19. Haley TJ, Komesu N, Efros M, Koste L, Upham HC. Pharmacology and toxicology of lutetium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1964;53:1186–1188.
20. Kryker GC, Cress EA. Acute toxicity of yttrium, lanthanum and other rare earths. *Archives of Industrial Health*. 1957;16:475–479.
21. Das T, Sharma A, Talukder G. Effects of lanthanum in cellular systems. *Biological Trace Element Research*. 1988;18:201–228.
22. Evans CH, Ridella JD. Inhibition, by lanthanides, of neutral proteinases secreted by human rheumatoid synovium. *European Journal of Biochemistry*. 1985;151:29–32.
23. Palmer RJ, Butenhoff JL, Stevens JB. Cytotoxicity of the rare earth metals cerium, lanthanum, and neodymium *in vitro*. *Environmental research*. 1987;43:142–156.
24. Sedmak JJ, Grossberg SE. Interferon stabilization and enhancement by rare earth salts. *The Journal of general virology*. 1981;52:195–198.
25. Yamage M, Evans CH. Suppression of mitogen- and antigen-induced lymphocyte proliferation by lanthanides. *Experientia*. 1989;45:1129–1131.
26. Haley TJ, Komesu N, Koste L, Efros M, Upham HC. Pharmacology and toxicology of europium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1965;54:643–645.
27. Chen Z, Zhu X. Accumulation of rare earth elements in bone and its toxicity and potential hazard to health. *Journal of Ecology and Rural Environment*. 2008;24:88–91.
28. Vennart J. The usage of radioactive luminous compound and the need for biological monitoring of workers. *Health Physics*. 1967;13:959–964.

29. Bruce DW, Hietbrink BE, Dubois KP. The Acute Mammalian Toxicity of Rare Earth Nitrates and Oxides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1963;5:750–759.
30. Haley TJ, Harvey C. Upham Skin reaction to intradermal injection of rare earths. *Nature*. 1963;4903:271.
31. Joseph A, Cotruvo Jr. The Chemistry of Lanthanides in Biology: Recent Discoveries, Emerging Principles, and Technological Applications. *ACS Central Science*. 2019;5(9): 1496–1506.
32. Evans CH. Interesting and useful biochemical properties of lanthanides. *Trends in Biochemical Sciences*. 1983;8(12):445–449.
33. Pagano G, Guida M, Rahime FT. Oral Health effects and toxicity mechanisms of rare earth elements-Knowledge gaps and research prospects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015;115:40–48.
34. Hutcheson DP, Gray DH, Venugopal B, Luckey TD. Studies of Nutritional Safety of Some Heavy Metals in Mice. *The Journal of nutrition*. 1975;105(6):670–675.
35. Hutcheson DP, Gray DH, Venugopal B, Luckey TD. Safety of Heavy Metals as Nutritional Markers. *Environmental quality and safety. Supplement*. 1975;1(74–80):114–115.
36. Nakamura Y, Tsumura Y, Tonogai Y, Shibata T, Ito Y. Differences in Behavior among the Chlorides of Seven Rare Earth Elements Administered Intravenously to Rats. *Fundamental and Applied toxicology*. 1997;37:106–116.
37. Tuchweber B, Savoie L. Rare Earth Metals and Soft-Tissue Calcification. *Experimental Biology and Medicine*. 1968;2(128):473–476.
38. Yamage M, Evans CH. Suppression of Mitogen- And Antigen-Induced Lymphocyte Proliferation by Lanthanides. *Experientia*. 1989;45(11–12): 1129–1131.
39. Бальберт МА, Зуев МГ, Ларионов ЛП. Новые рентгеноконтрастные вещества на основе сложных оксидов тантала и редкоземельных элементов. В: *Всероссийская выставка с международным участием «Здравоохранение России-97», г. Екатеринбург, 28–31 октября 1997 г.* Екатеринбург: [б. и.]; 1997. с. 78.
40. Ларионов ЛП, Зуев МГ. Доклиническая оценка рентгенодиагностического средства суспензии ортотанталат лантана. В: *Рациональное использование лекарств. Материалы Российской научно-практической конференции, г. Пермь, 10–12 марта 2004 г.* Пермь: [б. и.]; 2004. с. 58.
41. Cardinal HN, Holdsworth DW, Drangova M, Hobbs BB, Fenster A. Experimental and theoretical X-ray imaging performance comparison of iodine and lanthanide contrast agents. *Medical physics*. 1993;20(1):15–31.
42. Ruth C, Joseph PM. A comparison of beam-hardening artifacts in X-ray computerized tomography with gadolinium and iodine contrast agents. *Medical physics*. 1995;22(12): 1977–1982.
43. Abdeselem M, Schoeffel M, Maurin I, Ramodiharilafy R, Autret G, Clément O, Tharaux PL, Boilot JP, Gacoin T, Bouzigues C, Alexandrou A. Multifunctional rare-Earth vanadate nanoparticles: luminescent labels, oxidant sensors, and MRI contrast agents. *ACS Nano*. 2014;8(11):11126–11137.
44. Laurent S, Vander EL, Muller RN. Lanthanide complexes for magnetic resonance and optical molecular imaging. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;53(6):586–603.
45. Lu Q, Wei D-X, Cheng JJ, Xu JR, Zhu J. A novel contrast agent with rare earth-doped up-conversion luminescence and Gd-DTPA magnetic resonance properties. *Journal of Solid State Chemistry*. 2012;192:75–80.

References

1. Hirano S, Suzuki KT. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental Health Perspectives*. 1996;104(1):85–95.
2. Harbison RD, Johnson DR. Rare earth metals. Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology. Sixth Edition. Edited by Raymond D. Harbison, Marie M. Bourgeois, and Giffe T. Johnson. Laceywood; 2015. Volume 29. p. 199–204.
3. Beaser SB, Segel A, Vandam L. The anticoagulant effects in rabbits and man of the intravenous injection of salts of the rare earth metals. *The Journal of clinical investigation*. 1942;21:447–454.
4. Chan K, Bosanko CM, Wang AM. Pruritus and paresthesia after IV administration of Gd-DTPA. *American Journal of Neuroradiology*. 1989;10:553.
5. Funakoshi T, Furushima K, Shimada H, Kojima S. Anticoagulant action of rare earth metals. *Biochemistry International*. 1992;28:113–119.
6. Graca JG, Garst EL, Lowry WE. Comparative study of stable rare earth compounds (I). *Archives of Industrial Health*. 1957;15:9–14.
7. Graca JG, Davison FC, Feavel JB. Comparative toxicity of stable rare earth compounds (II). *Archives of environmental health*. 1962;5:437–444.
8. Haley TJ, Raymond K, Komesu N, Upham HC. Toxicological and pharmacological effects of gadolinium and samarium chlorides. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1961;17:526–532.
9. Haley TJ. Pharmacology and toxicology of the rare earth metals. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1965;54:663–670.
10. Haley TJ, Koste L, Komesu N, Efros M, Upham HC. Pharmacology and toxicology of dysprosium, holmium, and erbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1966;8: 37–43.
11. Rim TK, Koo KH, Park JS. Toxicological evaluations of rare earths and their health impacts to workers: a literature review. *Safety and Health at Work*. 2013;4(1):12–26.
12. Ball RA. Chronic toxicity of gadolinium oxide for mice following exposure by inhalation. *Archives of Environmental Health*. 1966;13:601–610.
13. Schepers GWH. The biological action of rare earths. I. The experimental pulmonary histopathology produced by a blend having a relatively high oxide content. *Archives of Industrial Health*. 1955;12:301–305.
14. Sabbioni E, Pietra R, Gaglione P, Vocaturo G, Colombo F, Zannoni M, Rodi F. Long-term occupational risk of rare earth pneumoconiosis: a case report as investigated by neutron activation analysis. *The Science of the total environment*. 1982;26:19–32.
15. Sulotto F, Romano C, Berra A, Botta GC, Rubino GF, Sabbioni E, Pietra R. Rare earth pneumoconiosis: a new case. *American Journal of Industrial Medicine*. 1986;9:567–575.
16. Waring PM, Watling RJ. Rare earth deposits in a deceased movie projectionist. A new case of rare earth pneumoconiosis? *The Medical Journal of Australia*. 1990;153:726–730.

17. Graca JG, Davison FC, Feavel JB. Acute toxicity of injections of chlorides and chelates in dogs. *Archives of Environmental Health*. 1964;8:555–564.
18. Haley TJ, Komesu N, Flesher AM, Mavis L, Cawthorne J, Upham HC. Pharmacology and toxicology of terbium, thulium, and ytterbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1963;5:427–436.
19. Haley TJ, Komesu N, Efron M, Koste L, Upham HC. Pharmacology and toxicology of lutetium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1964;53:1186–1188.
20. Kryker GC, Cress EA. Acute toxicity of yttrium, lanthanum and other rare earths. *Archives of Industrial Health*. 1957;16:475–479.
21. Das T, Sharma A, Talukder G. Effects of lanthanum in cellular systems. *Biological Trace Element Research*. 1988;18:201–228.
22. Evans CH, Ridella JD. Inhibition, by lanthanides, of neutral proteinases secreted by human rheumatoid synovium. *European Journal of Biochemistry*. 1985;151:29–32.
23. Palmer RJ, Butenhoff JL, Stevens JB. Cytotoxicity of the rare earth metals cerium, lanthanum, and neodymium *in vitro*. *Environmental research*. 1987;43:142–156.
24. Sedmak JJ, Grossberg SE. Interferon stabilization and enhancement by rare earth salts. *The Journal of general virology*. 1981;52:195–198.
25. Yamage M, Evans CH. Suppression of mitogen- and antigen-induced lymphocyte proliferation by lanthanides. *Experientia*. 1989;45:1129–1131.
26. Haley TJ, Komesu N, Koste L, Efron M, Upham HC. Pharmacology and toxicology of europium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1965;54:643–645.
27. Chen Z, Zhu X. Accumulation of rare earth elements in bone and its toxicity and potential hazard to health. *Journal of Ecology and Rural Environment*. 2008;24:88–91.
28. Vennart J. The usage of radioactive luminous compound and the need for biological monitoring of workers. *Health Physics*. 1967;13:959–964.
29. Bruce DW, Hietbrink BE, Dubois KP. The Acute Mammalian Toxicity of Rare Earth Nitrates and Oxides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1963;5:750–759.
30. Haley TJ, Harvey C. Upham Skin reaction to intradermal injection of rare earths. *Nature*. 1963;4903:271.
31. Joseph A, Cotruvo Jr. The Chemistry of Lanthanides in Biology: Recent Discoveries, Emerging Principles, and Technological Applications. *ACS Central Science*. 2019;5(9): 1496–1506.
32. Evans CH. Interesting and useful biochemical properties of lanthanides. *Trends in Biochemical Sciences*. 1983;8(12):445–449.
33. Pagano G, Guida M, Rahime FT. Oral Health effects and toxicity mechanisms of rare earth elements-Knowledge gaps and research prospects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015;115:40–48.
34. Hutcheson DP, Gray DH, Venugopal B, Luckey TD. Studies of Nutritional Safety of Some Heavy Metals in Mice. *The Journal of nutrition*. 1975;105(6):670–675.
35. Hutcheson DP, Gray DH, Venugopal B, Luckey TD. Safety of Heavy Metals as Nutritional Markers. *Environmental quality and safety. Supplement*. 1975;1(74–80):114–115.
36. Nakamura Y, Tsumura Y, Tonogai Y, Shibata T, Ito Y. Differences in Behavior among the Chlorides of Seven Rare Earth Elements Administered Intravenously to Rats. *Fundamental and Applied toxicology*. 1997;37:106–116.
37. Tuchweber B, Savoie L. Rare Earth Metals and Soft-Tissue Calcification. *Experimental Biology and Medicine*. 1968;2(128):473–476.
39. Balbert MA, Zuev MG, Larionov LP. New radiopaque substances based on complex tantalum oxides and rare earth elements. In: *Vserossiyskaya vystavka s mezhdunarodnym uchastiem «Zdravookhranenie Rossii-97»*, g. Yekaterinburg, 1997 oktyabr 28–31 [All-Russian exhibition with international participation «Healthcare of Russia-97», Yekaterinburg, 1997 October 28–31]. Yekaterinburg: [publisher unknown]; 1997, p. 78. Russian.
40. Larionov LP, Zuev MG. Preclinical evaluation of x-ray diagnostics of lanthanum orthotantalate suspension. In: *Ratsionalnoe ispolzovanie lekarstv. Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, g. Perm, 2004 mart 10–12 [Rational use of medicines. Proceedings of the Russian scientific and practical conference, g. Perm, 2004 March 10–12]. Perm: [publisher unknown]; 2004. p. 58. Russian.
41. Cardinal HN, Holdsworth DW, Drangova M, Hobbs BB, Fenster A. Experimental and theoretical X-ray imaging performance comparison of iodine and lanthanide contrast agents. *Medical physics*. 1993;20(1):15–31.
42. Ruth C, Joseph PM. A comparison of beam-hardening artifacts in X-ray computerized tomography with gadolinium and iodine contrast agents. *Medical physics*. 1995;22(12): 1977–1982.
43. Abdeselem M, Schoeffel M, Maurin I, Ramodiharilafy R, Autret G, Clément O, Tharaux PL, Boilot JP, Gacoin T, Bouzigues C, Alexandrou A. Multifunctional rare-Earth vanadate nanoparticles: luminescent labels, oxidant sensors, and MRI contrast agents. *ACS Nano*. 2014;8(11):11126–11137.
44. Laurent S, Vander EL, Muller RN. Lanthanide complexes for magnetic resonance and optical molecular imaging. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;53(6):586–603.
45. Lu Q, Wei D-X, Cheng JJ, Xu JR, Zhu J. A novel contrast agent with rare earth-doped up-conversion luminescence and Gd-DTPA magnetic resonance properties. *Journal of Solid State Chemistry*. 2012;192:75–80.

Статья поступила в редколлегию 28.06.2020.
Received by editorial board 28.06.2020.