

## ТОКСИКОЛОГИЯ / TOXICOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2024.1.2>

## НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТИОМЕРСАЛА У КРЫС

Научная статья

Малов А.М.<sup>1,\*</sup>, Шемаев М.Е.<sup>2</sup>, Генералова К.Р.<sup>3</sup>, Горбунова Л.В.<sup>4</sup><sup>1</sup>ORCID : 0000-0003-2192-3042;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-6062-0437;<sup>1,2,3,4</sup> Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (malexmish[at]rambler.ru)

**Аннотация**

Тиомерсал – орто-этилртутьтиосульфид натрия (CAS 54-64-8), одно из наиболее известных и исследуемых ртутьорганических соединений (РОС), он используется в качестве консерванта в вакцинах и некоторых косметических средствах, является метаболическим предшественником диэтилртути, самого известного токсического соединения ртути. Полагают, что тиомерсал может провоцировать некоторые нейродегенеративные нарушения, в частности аутизм.

*Целью* исследования явилось изучение тиомерсала как нейротоксического агента на поведенческие реакции крыс, его влияние на репродуктивные процессы на фоне данных о распределении ртути в крови и мозге животных.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на белых беспородных крысах самках и рожденных ими крысятах. Тиомерсал в дозе 0,05 LD<sub>50</sub> поступал в организм крыс с питьевой водой в предгестационный период. Поведение крыс и крысят изучено в тесте «открытое поле». Концентрацию ртути в крови и тканях исследовали спектрометрическим методом. Были использованы приемы статистической обработки данных «Statistica 10.0», критерии Manna-Whitney и Shapiro-Wilka, а также методы непараметрической статистики.

*Результаты.* Установлено, что интоксикация крыс самок тиомерсалом изменяет поведенческие реакции животных, наблюдается умеренный активирующий эффект на поведение животных, проявляющийся в повышении общей двигательной активности. Изменения поведенческой активности крысят характеризуются теми же тенденциями, что у их матерей, за исключением того, что эти изменения выражены ярче и отличаются увеличением латентного периода. Применение тиомерсала снижает жизнеспособность потомства, приводит к накоплению ртути в тканях мозга крыс и крысят. Гестация затравленных тиомерсалом крыс сопровождается уменьшением содержания ртути в их крови.

*Заключение.* Энтеральная интоксикация крыс тиомерсалом в суточной дозе 0,05 LD<sub>50</sub> в течение 25 дней изменяет поведенческие реакции и структуру поведения крыс и рожденных ими крысят, приводит к значительному накоплению ртути в крови и мозге животных. У затравленных животных гестация уменьшает содержание ртути в крови по сравнению с небеременными животными. Не влияя на плодовитость крыс, тиомерсал снижает выживаемость новорожденных.

**Ключевые слова:** гестация, кровь, крысы, мозг, поведение, репродукция, ртуть, тиомерсал.

## NEUROTOXIC EFFECTS OF THIOBERSAL IN RATS

Research article

Маткин А.М.<sup>1,\*</sup>, Shemaev M.Y.<sup>2</sup>, Generalova K.R.<sup>3</sup>, Gorbunova L.V.<sup>4</sup><sup>1</sup>ORCID : 0000-0003-2192-3042;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-6062-0437;<sup>1,2,3,4</sup> Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

\* Corresponding author (malexmish[at]rambler.ru)

**Abstract**

Thiomersal is sodium ortho-ethylmercurythiosulfate (CAS 54-64-8), one of the best known and most studied organomercury compounds (OMC), it is used as a preservative in vaccines and some cosmetics, and is the metabolic precursor of diethylmercury, the best known toxic mercury compound. It is believed that thiomersal may induce some neurodegenerative disorders, particularly autism.

*The aim* of the study was to examine thiomersal as a neurotoxic agent on the behavioural reactions of rats, its effect on reproductive processes, against the background of data on the distribution of mercury in the blood and brain of animals.

*Materials and Methods.* The work was carried out on white mongrel female rats and their ratlings. Thiomersal at a dose of 0.05 LD<sub>50</sub> was administered to rats with drinking water during the pregestational period. The behaviour of rats and ratlings was studied in the "open field" test. Mercury concentration in blood and tissues was examined by spectrometric method. Statistica 10.0", Manna-Whitney and Shapiro-Wilka criteria, as well as methods of nonparametric statistics were used.

*Results.* It was established that intoxication of female rats with thiomersal changes behavioural reactions of animals, a moderate activating effect on animal behaviour is observed, manifested in the increase of general motor activity. Changes in the behavioural activity of rats are characterized by the same tendencies as in their mothers, except that these changes are more pronounced and are distinguished by an increase in the latency period. Application of thiomersal reduces viability of offspring,

leads to accumulation of mercury in brain tissue of rats and ratlings. Gestation of thiomersal-treated rats is accompanied by a decrease in mercury content in their blood.

**Conclusion.** Enteral intoxication of rats with thiomersal at a daily dose of 0.05 LD<sub>50</sub> for 25 days alters behavioural reactions and behavioural structure of rats and their ratlings, leads to significant accumulation of mercury in blood and brain of animals. In hunted animals, gestation decreases blood mercury levels compared to non-pregnant animals. Without affecting the fertility of rats, thiomersal reduces the survival rate of newborns.

**Keywords:** gestation, blood, rats, brain, behaviour, reproduction, mercury, thiomersal.

### Введение

Одной из актуальных и сложных задач экспериментальной токсикологии является изучение неврологических нарушений здоровья, возникающее при воздействии экотоксикантов [1]. В этом отношении интерес представляют трансгенерационные эффекты некоторых известных ксенобиотиков, к которым можно отнести, в частности, ртутно-органические соединения (РОС) [2], [3]. Впервые обстоятельно об этой проблеме стали говорить после известного инцидента в Ираке (1971 г.), когда у женщин, потреблявших зерно, протравленное ртуть-содержащими пестицидами и не имевших клинических признаков отравления, рождались нездоровые дети [4]. Известно, что РОС хорошо всасываются в кишечнике и преодолевают гемато-энцефалический и плацентарный барьеры.

Наряду с хорошо известными нейротоксическими эффектами ртути и ее влиянием на работу печени, почек большее внимание в исследованиях уделяют повышенному риску репродуктивных потерь.

Пожалуй, одним из наиболее упоминаемых в научной литературе и известным в медицинской практике РОС является тиомерсал (Тимеросал, Мергиолят, Мерторган, Мерзонин). По радикально-функциональной химической номенклатуре это орто-этилртутиосульфид натрия, с брутто-формулой – C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>HgNaO<sub>2</sub>S (CAS 54-64-8). LD<sub>50</sub> тиомерсала равно 75 мг/кг [5]. Это достаточно широко применяемый в мировой практике противобактериальный и противогрибковый компонент прививочных материалов [6]. В США он используется как консервант более чем в 30-ти вакцинах в концентрациях от 0,0003% до 0,01%. В Российской Федерации тиомерсал входит в состав не менее 8-ми вакцин. Согласно Национальному календарю прививок, ребенку до годовалого возраста с прививками 15 раз могут внести в организм тиомерсал. Помимо вакцин, тиомерсал входит как консервант в некоторые препараты для наружного применения – до 0,01%.

Повышенный интерес к тиомерсалу возник в связи с появившимися подозрениями на то, что «прививочные» дозы этого РОС провоцируют тонкие психические нарушения у детей, в частности аутизм [6], [7]. Связь аутизма с тиомерсалом является дискуссионной темой большого количества исследований и, прежде всего, из-за невозможности установить определенную связь «доза-эффект» тиомерсала для детей [1].

Экспериментальные исследования с использованием этого РОС в дозах близких к тем, что, например, получают регулярные потребители морской или пресноводной рыбы могли бы в какой-то мере пролить свет на проблему. Исследования этого РОС могло бы помочь пониманию механизмов действия и точек приложения токсиканта, обозначить направления дальнейших исследований [8], [9]. В этом отношении интересно оценить действие тиомерсала как источника органической ртути – этилртути, которая образуется в результате распада тиомерсала в организме.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния тиомерсала на поведенческие реакции крыс и крысят, на репродуктивные процессы на фоне данных о распределении ртути в крови и мозге этих животных.

### Методика исследования

Самки беспородных белых крыс были получены из Федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Содержание крыс осуществлялось в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

В период половозрелости (с 25-го после рождения дня) и до зачатия с питьевой водой крысы получали тиомерсал. Расчеты и фактическое потребление воды показали, что суточная доза по веществу составила 0,05 LD<sub>50</sub>, т.е. по 3,75 мг/кг или 1,86 мг/кг ртути. С учетом переноса доз это соответствовало количеству ртути, например, потребляемой жителями западного побережья Африки, в рационе которых рыба составляет значительную долю [2]. Выбор дозы был продиктован также желанием сравнить токсические эффекты других соединений ртути в этой же дозе [10].

К интактным самкам подсаживали интактных самцов в соотношении 2:1 на протяжении 10 дней до момента наступления беременности. По наличию сперматозоидов в вагинальном мазке определяли наступление беременности.

Опытные животные, т.е. получавшие тиомерсал, были разделены на две группы – беременные – группа I и небеременные – группа II. Контрольные животные, т.е. не получавшие тиомерсал, также были представлены двумя группами – беременными – группа III и небеременными крысами – группа IV (см. таблицу 1).

Таблица 1 - Обозначение групп экспериментальных животных

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2024.1.2.1>

Физиологическое состояние крыс	Условия интоксикации	
	Тиомерсал	Питьевая вода
Беременные	I группа (n=15)	III группа (n=15)
Небеременные	II группа (n=12)	IV группа (n=10)

В каждый из трех равных по продолжительности периодов гестации у крыс-самок и синхронно у контрольных животных производили отбор биологического материала (кровь, ткани головного мозга) для анализа на содержание ртути. Такой подход к забору материала позволил сравнивать данные для одного и того же периода развития крыс. Анализ тканей мозга крысят на содержание ртути производили на момент прекращения грудного вскармливания.

Поведенческую активность животных исследовали в тесте «открытое поле» [11]. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0» по t-критерию Стьюдента в случае нормального распределения признака и критерия Manna-Whitney при неравномерном распределении. Нормальность оценивалась по критерию Shapiro-Wilka. За статистически значимые изменения был взят уровень достоверности  $p \leq 0,05$ . Обобщенную оценку влияния тиомерсала на поведенческие реакции животных в тесте «открытое поле» также осуществляли на основе приемов непараметрической статистики [12], [13].

Содержание ртути в биоматериалах определяли на отечественных анализаторах РА-915<sup>+</sup> и Юлия-5 методами непламенной спектроскопии с применением стандарта ГСО 9653-2010 [14].

### Результаты исследования

Результаты анализа поведенческой активности крыс самок (таблица 2) свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений отдельных регистрируемых показателей под влиянием тиомерсала.

В то же время, анализируя ситуацию в целом, методом непараметрической статистики, можно говорить, что тиомерсал оказывает умеренный активирующий эффект на поведение животных, проявляющийся в повышении общей двигательной активности, увеличении пройденной дистанции, скорости передвижения, уменьшении латентного периода. Изменения в поведении крысят по тесту «открытое поле» характеризуются теми же тенденциями, что у их матерей, за исключением того, что эти изменения выражены ярче и отличаются увеличением латентного периода. Считается, что изменения поведенческой активности животных обусловлены повреждающим действием этилртути, а в конечном итоге собственно ртути, которая образуется в результате метаболизма тиомерсала, ее действием на ганглии дорзальных корешков и нейроны мозжечка [8].

Таблица 2 - Изменение структуры поведения по тесту «открытое поле» белых беспородных крыс, подвергшихся интоксикации ацетатом ртути, и крысят

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2024.1.2.2>

Оцениваемые показатели	Экспериментальные группы			
	Матери		Дети	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Общая двигательная активность (у.е.)	211,20 ± 44,56	219,70 ± 27,70	196,20 ± 21,76	226,44 ± 24,3
Локомоторная активность (у.е.)	108,00 ± 33,77	117,90 ± 20,65	73,30 ± 11,90	94,00 ± 11,90
Стереотипия (у.е.)	103,20 ± 12,4	101,80 ± 8,06	122,90 ± 10,48	132,63 ± 13,0
Латентный период, с.	11,82 ± 5,31	9,04 ± 2,26	4,83 ± 0,79*	13,83 ± 2,65*
Пройденная дистанция, м.	12,16 ± 4,12	14,09 ± 2,57	7,67 ± 1,29	9,97 ± 1,30
Средняя скорость передвижения, см/мин.	4,06 ± 1,38	4,69 ± 0,86	2,56 ± 0,43	3,32 ± 0,43
Время замирания, с.	246,30 ± 13,0	233,55 ± 11,65	272,04 ± 4,65	272,25 ± 2,98
Время активное, с.	53,85 ± 12,6	66,89 ± 11,64	35,28 ± 7,80	28,03 ± 2,87
Количество стоек	5,20 ± 1,93	3,90 ± 0,60	13,80 ± 2,35	9,88 ± 1,84
Количество болюсов	0,80 ± 0,58	1,20 ± 0,89	1,70 ± 0,58	1,70 ± 0,43

Примечание: \*,^ — отличие достоверно от контроля по t-критерию Стьюдента, при  $p \leq 0,05$ ;  $M \pm m$ ,  $n=10$

Динамика изменения содержания ртути в крови беременных (группа I) и небеременных (группа II) крыс представлена на рисунке 1. Прежде всего, обращают на себя внимание высокие значения содержания ртути в крови затравленных тиомерсалом крыс, порядка  $10^3$  мкг/дм<sup>3</sup>. Пероральная затравка неорганическими ацетатом и нитратом ртути дает гораздо меньшие значения концентраций ртути в крови крыс порядка  $10^2$  мкг/дм<sup>3</sup> [19]. Это обстоятельство

еще раз подтверждает известный факт, что органические соединения ртути из-за хорошей всасываемости в ЖКТ более опасны, чем неорганические соединения. Следствием этого является известное предупреждение об ограничении потребления хищных рыб, содержащих, как известно, достаточно высокие концентрации РОС [2].

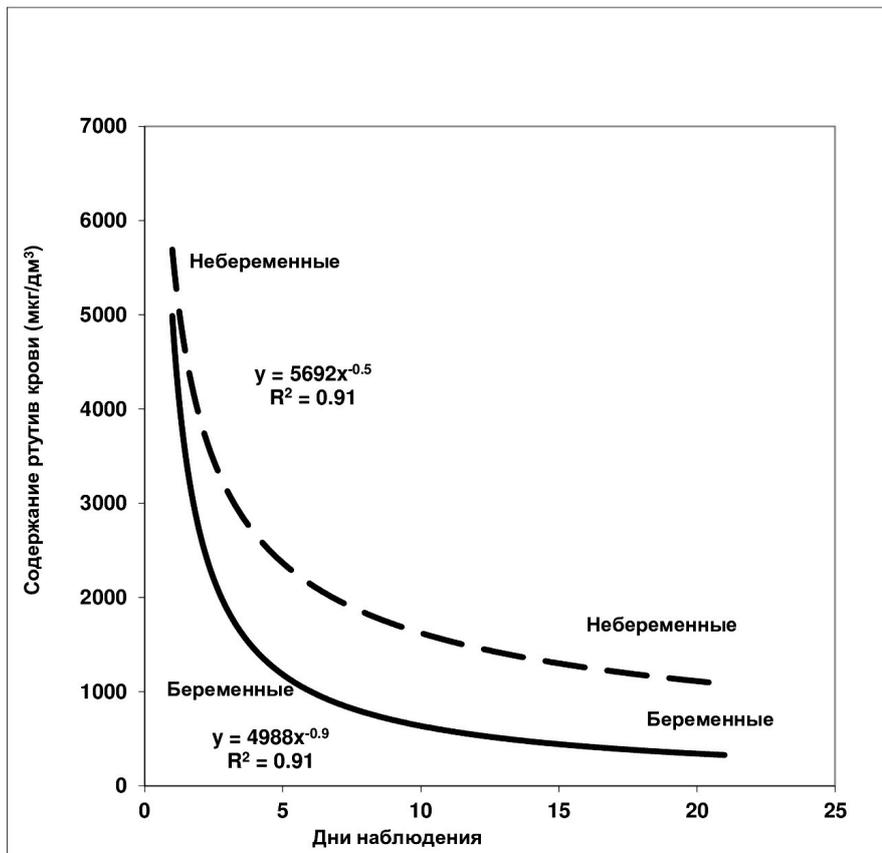


Рисунок 1 - Изменение содержания ртути в крови крыс в течение беременности  
DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2024.1.2.3>

Можно видеть, что у беременных крыс на всем протяжении гестации содержание ртути в крови меньше, чем у небеременных животных. Без дополнительных исследований затруднительно определенно объяснить это явление. Можно предполагать, что в состоянии беременности у животных активируются механизмы удаления ртути из организма или ее включение в какие-либо органы или ткани. Например, есть основания считать, что определенная доля ртути уходит в развивающийся плод. Тиомерсал, как РОС преодолевает плацентарный барьер. Нельзя исключать, что ртуть также поступает в организм крысят с грудным молоком [15].

Из данных таблицы 3 следует, что в тканях мозга крысят наблюдается почти на порядок больше ртути, чем в тканях мозга контрольных животных (группа II). Мы полагаем, что у беременных крыс определенная доля ртути из материнской крови элиминируется в ткани развивающегося плода.

Следует отметить, что содержание ртути в тканях мозга крыс в последнем триместре достоверно выше, чем в первом триместре, что может свидетельствовать о перераспределении ртути между органами и тканями.

Таблица 3 - Содержание ртути в тканях головного мозга крыс и крысят

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2024.1.2.4>

Группы животных	Триместр	Тиомерсал, мкг/кг вл.в.	Контроль (без тиомерсала), мкг/кг вл.в.
Беременные крысы	I	202±7* (n=4)	6,3±0,18^ (n=5)
	III	265±7* (n=4)	4,4±0,13^ (n=5)
Небеременные крысы			2,7±0,10^ (n=10)
Крысята	53,4±1,9 (n=10)		2,2±0,03 (n=8)

Примечание: \*,^ – отличия статистически значимы, при  $p \leq 0,05$

Могут возникнуть вопросы о концентрации ртути в головном мозге контрольных крыс и влиянии на нее гестации. Дело в том, что ртуть присутствует практически везде в тех или иных количествах, в частности, как показывают измерения, в корме для крыс (рецепта № ПК-120-2сч\_333).

Интоксикация крыс тиомерсалом, не влияя на плодовитость, снижает выживаемость новорожденных. Почти 10% новорожденных крысят, полученных от матерей, подвергшихся интоксикации ртутью, умирали к концу месяца наблюдения. В контрольной группе все потомство оставалось живым за этот период.

Полученные экспериментальные данные коррелируют с результатами клинико-эпидемиологического обследования беременных женщин и детей ими рожденных в центральном районе Санкт-Петербурга и подтверждают вывод, что следует опасаться энтерального поступления органических соединений ртути в организм молодых и беременных женщин [16]. Такое поступление ртути может приводить к не столь грубым изменениям поведенческих характеристик как у крысят, но к более тонким и не менее существенным для личности нарушениям психики. В этом свете было бы полезно контролировать содержание ртути в крови молодых женщин перед беременностью, в ходе ее и в грудном молоке.

### Заключение

Обобщая полученные данные, можно определенно сказать, что энтеральная интоксикация крыс тиомерсалом в суточной дозе 0,05 LD<sub>50</sub> в течение 25 дней отражается на поведенческих реакциях крыс и изменяет структуру поведения ими рожденных крысят, приводит к значительному накоплению ртути в крови и мозге животных. Состояние беременности уменьшает содержание ртути в крови по сравнению с небеременными животными.

Не влияя на плодовитость крыс, тиомерсал снижает выживаемость новорожденных.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Nimesh D. Very Low-level Prenatal Mercury Exposure and Behaviors in Children: the HOME Study / D. Nimesh, Xu Yingying, Ch. Aimin et al. // *Environmental Health*. — 2019. — Vol. 18 (1). — Art. 4.
2. Sagiv S. Prenatal Exposure to Mercury and Fish Consumption during Pregnancy and Attention-deficit/Hyperactivity Disorder-related Behavior in Children / S. Sagiv, D. Bellinger et al. // *Arch Pediatr Adolesc*. — 2012. — № 166 (12). DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.1286.
3. Fazlullah K. The Relationship between Mercury Exposure and Epigenetic Alterations Regarding Human Health, Risk Assessment and Diagnostic Strategies / K. Fazlullah, M. Saeideh, A. Mohammad // *Journal of Trace Elements in Medicine*. — 2019. — Vol. 52. — P. 37–47. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.11.006.
4. Bakir F. Methylmercury Poisoning in Irak / F. Bakir, M. Murtadha et al. // *Science*. — 1973. — Vol. 181.
5. Thimerosal [54-64-8] Nomination to the National Toxicology Program // *Review of the Literature*. — 2001. — URL: <https://ru.scribd.com/document/18028168/Thimerosal-National-Toxicology-Program> (accessed: 21.12.2023).
6. Geyer D. From Epidemiology, Clinical Medicine, Molecular Biology and Atoms to Policy: A Review of Information on the Link between Merthiolate and Autism / D. Geyer, M. Geyer // *Report of the Committee on Vaccine Safety of the US Institute of Medicine*. — 2004. — URL: <http://www.livejournal.com/~eugenegp> (accessed: 17.11.2023).
7. Горбачев А. Л. Аутизм. Медико-биологические маркеры / А. Л. Горбачев // *Вестник Северо-Восточного государственного университета*. — 2019. — № 32. — С. 6–12.
8. Horing M. Succceptibility of Mice to Disturbance of Behavior and Drain Architecture Following Postnatal Thiomersal Exposure Parallels Strain Sensitivity to Thiomersal / M. Horing, D. Chian, W. Lipkin // *IMFAR*. — Orlando : FL, 2002.
9. Duszczuk M. Administration of Thiomersal to Infant Rats Inkreases Overflow of Glutamate and Aspartate in the Prefrontal Cortex: Protective Role of Dehydroepiandrosterone Sulfate / M. Duszczuk, M. Olczak, M. Lehner // *Neurochem Res*. — 2012. — Vol. 37. — P. 434–447.
10. Малов А. М. Депонирование ртути в крови крысы и человека / А. М. Малов, В. К. Сибиряков, Е. В. Семенов и др. // *Токсикологический вестник*. — № 1 (112). — 2012. — С. 34–40.
11. Арзамасцев Е. В. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Е. В. Арзамасцев, Т. А. Гуськова, И. В. Березовская и др. — Москва : «Медицина», 2005. — С. 41–54.
12. Stanton A. Primer of Biostatistics. Fourth edition / A. Stanton, Glantz, McGraw-Hill. — New York, 1997.
13. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. — 1973. — 154 с.
14. Малов А. М. Пиролитический способ определения ртути в крови / А. М. Малов, Д. К. Щеголихин, М. Е. Шемаев и др. // *Биомедицинский журнал Medline.ru*. — 2020. — Т. 21. — С. 157–165.
15. Малов А. М. Содержание ртути в крови женщин с различными сроками беременности г. Санкт-Петербурга / А. М. Малов, Л. С. Карпова, А. Н. Петров и др. // *Токсикологический вестник*. — 2001. — № 5. — С. 5–11.

16. Lanpher B. P. Very Low-level Prenatal Mercury Exposure and Behavior in Children: the HOME Study / B. P. Lanpher // *Environmental Health*. — 2019. — Vol. 18 (4).

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Nimesh D. Very Low-level Prenatal Mercury Exposure and Behaviors in Children: the HOME Study / D. Nimesh, Xu Yingying, Ch. Aimin et al. // *Environmental Health*. — 2019. — Vol. 18 (1). — Art. 4.
2. Sagiv S. Prenatal Exposure to Mercury and Fish Consumption during Pregnancy and Attention-deficit/Hyperactivity Disorder-related Behavior in Children / S. Sagiv, D. Bellinger et al. // *Arch Pediatr Adolesc*. — 2012. — № 166 (12). DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.1286.
3. Fazlullah K. The Relationship between Mercury Exposure and Epigenetic Alterations Regarding Human Health, Risk Assessment and Diagnostic Strategies / K. Fazlullah, M. Saeideh, A. Mohammad // *Journal of Trace Elements in Medicine*. — 2019. — Vol. 52. — P. 37–47. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.11.006.
4. Bakir F. Methylmercury Poisoning in Irak / F. Bakir, M. Murtadha et al. // *Science*. — 1973. — Vol. 181.
5. Thimerosal [54-64-8] Nomination to the National Toxicology Program // Review of the Literature. — 2001. — URL: <https://ru.scribd.com/document/18028168/Thimerosal-National-Toxicology-Program> (accessed: 21.12.2023).
6. Geyer D. From Epidemiology, Clinical Medicine, Molecular Biology and Atoms to Policy: A Review of Information on the Link between Merthiolate and Autism / D. Geyer, M. Geyer // Report of the Committee on Vaccine Safety of the US Institute of Medicine. — 2004. — URL: <http://www.livejournal.com/~eugeneegp> (accessed: 17.11.2023).
7. Gorbachev A. L. Autizm. Mediko-biologicheskie markery [Autism. Medical and Biological Markers] / A. L. Gorbachev // *Vestnik Severo-Vostochnogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Northeastern State University]. — 2019. — № 32. — P. 6–12. [in Russian]
8. Horing M. Suceptibility of Mice to Disturbance of Behavior and Drain Architecture Following Postnatal Thiomersal Exposure Parallels Strain Sensitivity to Thiomersal / M. Horing, D. Chian, W. Lipkin // *IMFAR*. — Orlando : FL, 2002.
9. Duszczuk M. Administration of Thiomersal to Infant Rats Increases Overflow of Glutamate and Aspartate in the Prefrontal Cortex: Protective Role of Dehydroepiandrosterone Sulfate / M. Duszczuk, M. Olczak, M. Lehner // *Neurochem Res*. — 2012. — Vol. 37. — P. 434–447.
10. Malov A. M. Deponirovanie rtuti v krovi kry`sy` i cheloveka [Deposition of Mercury in the Blood of Rats and Humans] / A. M. Malov, V. K. Sibiryakov, E. V. Semenov et al. // *Toksikologicheskij vestnik* [Toxicological Bulletin]. — No. 1 (112). — 2012. — P. 34–40. [in Russian]
11. Arzamastsev E. V. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshhetoksicheskogo dejstviya farmakologicheskix veshhestv. Rukovodstvo po e`ksperimental`nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novy`x farmakologicheskix veshhestv [Guidelines for Studying the General Toxic Effects of Pharmacological Substances. Guide to the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances] / E. V. Arzamastsev, T. A. Guskova, I. V. Berezovskaya et al. — Moscow : "Medicine", 2005. — P. 41–54. [in Russian]
12. Stanton A. Primer of Biostatistics. Fourth edition / A. Stanton, Glantz, McGraw-Hill. — New York, 1997.
13. Gubler E. V. Primenenie neparametricheskix kriteriev statistiki v mediko-biologicheskix issledovaniyax [Application of Nonparametric Statistical Data in Biomedical Research] / E. V. Gubler, A. A. Genkin. — 1973. — 154 p. [in Russian]
14. Malov A. M. Piroliticheskij sposob opredeleniya rtuti v krovi [Pyrolytic Method for Determining Mercury in the Blood] / A. M. Malov, D. K. Shchegolikhin, M. E. Shemaev et al. // *Biomedicinskij zhurnal Medline.ru* [Biomedical Journal Medline.ru]. — 2020. — Vol. 21. — P. 157–165. [in Russian]
15. Malov A. M. Soderzhanie rtuti v krovi zhenshhin s razlichny`mi srokami beremennosti g. Sankt-Peterburga [Mercury Content in the Blood of Women with Different Stages of Pregnancy in St. Petersburg] / A. M. Malov, L. S. Karpova, A. N. Petrov et al. // *Toksikologicheskij vestnik* [Toxicological Bulletin]. — 2001. — No. 5. — P. 5–11. [in Russian]
16. Lanpher B. P. Very Low-level Prenatal Mercury Exposure and Behavior in Children: the HOME Study / B. P. Lanpher // *Environmental Health*. — 2019. — Vol. 18 (4).