

Н.Н. РЫСПЕКОВА, А.Н. НУРМУХАМБЕТОВ, А.Е. АСКАРОВА, А.А. АКАНОВ
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
кафедра патофизиологии

РОЛЬ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В РАЗВИТИИ АНЕМИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Заболевания системы крови занимают одну из приоритетных позиций среди всех заболеваний в мире [1, 2, 3, 4]. У четверти населения мира, включая 293 млн (47%) детей младше 5 лет и 468 млн (30%) женщин определяется анемия [5]. Распространенность анемии в Казахстане превышает 40%-уровень, определенный ВОЗ/ЮНИСЕФ/УООН в качестве тяжелой проблемы здравоохранения среди всего населения, в среднем, детей всех возрастов, женщин репродуктивного возраста [6]. В настоящее время анемия рассматривается не только как симптом болезни, но и как патогенетический фактор, усугубляющий повреждение в организме [7].

В развитии анемий определенная роль отводится воздействию солей тяжелых металлов [8, 9]. Загрязнение окружающей среды солями этих металлов оказывает значительное влияние на здоровье населения и продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современности [10, 11, 12, 13, 14]. В 15 городах Казахстана, среди которых Зырянск, Актау, Темиртау, Тараз, Петропавловск, Шымкент, Алматы, значительно повышен уровень загрязнения атмосферного воздуха вредными выбросами [15, 16].

Свинец – один из наиболее распространенных тяжелых металлов, сопровождающих цивилизацию с самого начала ее существования и включен в списки приоритетных загрязнителей окружающей среды ВОЗ и ЮНЕП [17, 18]. Наибольшие выбросы свинца в атмосферу происходят в металлургической промышленности, топливно-энергетическом комплексе, химическом комплексе, стекольных предприятиях, деревообрабатывающей и целлюлозно-бумажной промышленности, предприятиях оборонной промышленности, машиностроении [19]. Основным источником загрязнения атмосферы городов является автомобильный транспорт. Каждый автомобиль, работающий на этилированном бензине, выбрасывает в атмосферу 2 кг свинца в год [20].

Свинец представляет серьезную опасность даже через годы после прекращения его воздействия на организм [21]. Описан случай свинцового отравления женщины через 7 лет после прекращения воздействия свинца. Во время беременности и лактации, когда усиливались процессы ремоделирования костной ткани, происходило высвобождение свинца из костей и повышение его концентрации в крови [22].

Анемия при свинцовой интоксикации была впервые описана Nicander of Colophon в 200 году до.н.э. [23]. Общеизвестно, что анемия является одним из ранних проявлений свинцовой интоксикации, и ее развитие зависит от концентрации соединений свинца в крови [24, 25].

В патогенезе анемии при воздействии свинца имеет значение нарушение синтеза порфиринов, снижение синтеза глобина, особенно альфа-цепи и повышенное разрушение эритроцитов [26]. Свинец инактивирует дегидратазу δ -аминолевулиновой кислоты, которая обеспечивает соединение двух молекул δ -аминолевулиновой кислоты в порфириноген, в результате этого в моче накапливается δ -аминолевулиновая кислота. Он оказывает ингибирующее влияние и на другие стадии синтеза порфиринов: снижение активности гемсинтетазы - фермента, катализирующего включение железа в порфириновое кольцо, приводит к увеличению содержания копропорфирина в моче. В эритроцитах и эритроцитах появляется избыток не утилизованного железа (в виде гранул), вследствие чего они превращаются в сидеробласты и сидероциты. Однако механизмы действия свинца на ферменты порфиринового обмена все еще не совсем ясны. В этих механизмах имеют значение не только непосредственное воздействие свинца на ферменты, но и влияние на синтез указанных ферментов в костном мозге, печени и почках - местах наибольшего депонирования свинца [27, 28, 29].

Maqsood Ahamed et al. считают, что ряд случаев идиопатической апластической анемии может быть обусловлен повреждающим действием свинца на красный костный мозг [30]. При обследовании детей с апластической анемией оказалось, что у них повышен уровень свинца в крови и содержание тиобарбитуровой кислоты, что свидетельствовало о повышении пероксидации липидов. Снижалась активность глутатиона. Высказано предположение, что свинец, вызывая окислительный стресс, может повреждать стволовые клетки красного костного мозга.

Т.М. Владимцева и соавт. [31] исследовали морфофункциональное состояние клеток красного костного мозга при свинцовой интоксикации. Введение раствора ацетата свинца крысам в дозе 20 мг/кг в течение 14 дней приводило к увеличению количества клеток с деградацией хроматина в ядре, повышению количества мелких и средних ядрышек. Под воздействием свинца увеличивалось количество ядрышек с измененным соотношением гранулярного и фибриллярного компонентов, что характеризует подавление активности белок синтетического аппарата клеток костного мозга. Osterode W et al. [32] изучали токсическое влияние свинца на клетки-предшественницы гемопоэза в зависимости от концентрации свинца в крови. Авторы показали, что при концентрации свинца в крови более 2,8 мкмоль/л, значительно снижалось количество клеток предшественниц эритропоэза (BFU-E). Отмечалось незначительное снижение плюрипотентных клеток (CFU-E), количество же предшественников гранулоцитарно-макрофагального ряда (CFU-GEMM) не изменялось. При более высоких концентрациях свинца в крови наблюдалось большее снижение BFU-E и CFU-E. Уровень эритропоэтина при этом не повышался. Тем самым было доказано, что в патогенезе анемии имеет значение нарушение созревания клеток эритроидного ряда и неадекватная продукция эритропоэтина. Кроме того, было показано, что при свинце индуцированном ингибировании синтеза гема активируется апоптоз клеток-предшественниц. Точный механизм этого процесса не известен. Снижение продукции эритропоэтина, по мнению Osterode W et al. [32], связано с повреждением клеток перитубулярных капилляров почек. Предполагается, что свинец конкурирует с кальцием, индуцирующим синтез эритропоэтина, и уменьшение поступления кальция в клетки приводит к снижению его синтеза. Philippe Grandjean et al. [33] исследовали датских рабочих по производству батарей. Было показано, что при концентрации свинца в крови, не превышающим 2,9

мкмоль/л, значительных изменений со стороны гематокрита и гемоглобина не происходит. В то же время отмечается снижение функционального резерва кроветворной ткани. После потери 450 мл крови на 5, 11 и 15 день отмечалось замедление регенерации крови даже при незначительной концентрации свинца в крови.

Показана взаимосвязь между свинцовой интоксикацией и дефицитом железа, что имеет особенно важное значение у детей и подростков, когда повышается потребность в железе [34]. Для свинца и железа имеется общий интестинальный белок-переносчик. Понижение запасов железа в организме приводит к повышению всасывания свинца в кишечнике и усугубляет свинцовую интоксикацию [35, 36]. В то же время свинец нарушает всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, тем самым способствуя развитию железodefицитной анемии. Кроме того, при дефиците железа чувствительность гемсинтетазы, включающей железо в гем, к действию свинца повышается, что усугубляет течение анемии [37]. Нарушение же включения железа в гем приводит к развитию железорезрактерной анемии. При этом вместо железа протопорфирин IX связывается с цинком, образуя цинк-протопорфирин [38].

David S Klauder et al. показали связь между свинцовой интоксикацией и дефицитом меди [39]. Как свинцовая интоксикация, так и дефицит меди сопровождаются аккумуляцией железа ферритина в предшественниках эритроцитов, которое недоступно для эритропоэза. И медь, и свинец нарушают метаболизм железа. Медь в составе церулоплазмينا ответственна за превращение Fe⁺⁺ в Fe⁺⁺⁺, - этап, необходимый для включения железа в ферритин. Снижение содержания меди приводит к снижению активности церулоплазмينا, что ведет к накоплению ферритина и гемосидерина в печени и других тканях, в том числе предшественниках эритроцитов, что и снижает мобилизацию железа из этих тканей. В исследованиях этих авторов показано, что значительное угнетение эритропоэза под воздействием свинца наблюдалось только при дефиците меди. Свинец аккумулировался в цитоплазматических везикулах эритробластов и ретикулоцитах крыс, получавших диету дефицитную по меди. У этих крыс в митохондриях отсутствовало железо. David S Klauder считает, что в патогенезе анемии при свинцовой интоксикации имеет значение повреждение медь-зависимого механизма, необходимого для мобилизации железа из везикул в митохондрии и включения железа в гем.

При свинцовой интоксикации уменьшается продолжительность жизни эритроцитов, обусловленное несколькими механизмами:

1. Снижением энергообразования в эритроцитах.

В эксперименте на крысах было показано, что при свинцовой интоксикации, вызванной внутрибрюшинным введением ацетата свинца в дозе 1-2 мг/кг массы в течение 1 месяца, концентрация АТФ, ГТФ, НАД⁺, НАДН⁺ эритроцитов, активность ферментов энергообразования эритроцитов (пируваткиназы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы) значительно снижаются, что указывает на нарушение гликолитического и пентозо-фосфатного пути получения энергии [40].

2. Повреждением мембраны эритроцитов.

Под влиянием свинца происходит пероксидация липидов мембран эритроцитов: свинец индуцирует образование свободных радикалов, снижает антиоксидантную защиту, блокируя глутатион, каталазу, супероксиддисмутазу и другие белки, содержащие SH- группы [41, 42, 43]. Исследование беременных женщин с анемическим синдромом [44] выявило зависимость степени снижения активности каталазы, супероксиддисмутазы, общей антиоксидантной активности крови, концентрации глутатиона, гемоглобина, эритроцитов от содержания свинца в крови. В крови женщин возрастало содержание гидроперекисей липидов, окисленного глутатиона, цинк-протопорфирина. В работах Ahamed M. et al. [45] показано, что при снижении активности дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты происходит накопление самой кислоты, которая быстро окисляется, генерируя свободные радикалы. Кроме того, свинец сам инициирует Fe⁺⁺ индуцируемое образование свободных радикалов [46].

Мембраны эритроцитов могут повреждаться в результате нарушения структуры белков мембраны. Под влиянием продуктов ПОЛ образуются «сшивки» белков мембраны, нарушается работа ионных каналов, развивается ионный дисбаланс, что приводит к снижению резистентности мембран эритроцитов к повреждающим воздействиям [47].

Таким образом, в патогенезе свинец индуцированной анемии имеет значение снижение образования эритропоэтина в почках, повреждение стволовых клеток красного костного мозга, подавление процессов эритропоэза, нарушение синтеза гема и глобина, снижение осмотической резистентности эритроцитов.

Хром и его соединения также относятся к веществам 1 класса опасности. Токсичность соединений хрома находится в прямой зависимости от его валентности: наиболее ядовиты соединения хрома (VI) [48]. Проблема загрязнения окружающей среды хромом является особенно актуальной в Казахстане, так как Казахстан обеспечивает 28% мировой потребности в хромовой руде, являясь при этом вторым производителем данного сырья в мире после ЮАР [49].

Источниками загрязнения окружающей среды хромом являются предприятия по добыче и переработке хромовых руд, горнодобывающие, машиностроительные, металлообрабатывающие, текстильные заводы и фабрики. Вокруг этих крупных промышленных предприятий могут формироваться техногенные хромовые биогеохимические провинции с повышенным содержанием этого металла в воздухе, почве, воде, продуктах питания растительного и животного происхождения. Загрязнение атмосферного воздуха на высоте 10-15 метров достигает 700 килограмм по количеству шестивалентного хрома [50]. В зоне рассеивания хрома на расстоянии до 7 километров от предприятий, почва загрязнена не только на поверхности, но даже на глубину 1 метр, где концентрация хрома иногда превышает стандартный уровень [51]. Источниками загрязнения вод хромом (III) являются жидкие стоки кожевенных производств и красилен, коммунальные и сточные воды, дымовые газы, зола [52, 53, 54, 55].

При повышении содержания хрома в окружающей среде наблюдаются отравления, аллергические реакции организма [56, 57], нарушение функции иммунной системы [58], нарушение репродуктивной функции и других физиологических процессов, рост злокачественных новообразований [59, 60, 61, 62]. Установлено, что даже однократное подкожное введение животным бихромата калия (5 мг/кг) оказывает кардиотоксическое влияние, снижает сократительную функцию миокарда и объемную скорость коронарного кровотока, нарушает адаптивные возможности сердца на дополнительные функциональные нагрузки, повышает свертываемость крови [63].

Соединения хрома являются прооксидантами. Показано, что под влиянием бихромата калия повышаются процессы перекисидации липидов [64, 65]. Так, пероральное введение бихромата калия крысам в дозе 2 мг/кг веса в течение 2-х месяцев характеризовалось заметным снижением восстановленного глутатиона, активности редоксферментов - сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, каталазы, что указывало на активацию процессов ПОЛ мембран эритроцитов. Последнее приводило к снижению осмотической и кислотной резистентности эритроцитов. Исследования влияния бихромата калия на показатели клеточного иммунитета крови крыс выявило снижение количества лейкоцитов, тимоцитов, спленоцитов, миелокариоцитов [66].

Повреждающее действие хрома зависит от дозы и путей его поступления в организм. Так, в работах Silvio De Flora et al. [48] показано, что однократное пероральное введение бихромата калия мышам в дозе 17.7 мг/кг или введение бихромата калия с питьевой водой в течение 210 дней не давало канцерогенного эффекта и не вызывало изменений клеток крови, в то время как внутрибрюшинное введение этого препарата оказывало генотоксическое действие на гемопоэтические клетки.

В работах М.Ж. Толепбергеновой [67] установлено, что как изолированное введение бихромата калия, так и сочетанное введение бихромата калия и ванадата аммония в дозах 1 мг/кг крысам не вызывало развитие анемии. При комбинированном воздействии солей тяжелых металлов усиливалось их общетоксическое действие, развивалась лейкопения и гипокоагуляция крови. С.Е. Мырзагулова [68] показала, что сочетанное введение относительно малых доз ацетата свинца, бихромата калия и ванадата аммония (1мг/кг м.т.) оказывает выраженное нейротоксическое влияние, однако не приводит к развитию анемии и способствует гиперкоагуляции крови. В работе Базарбековой Ш.К. [63], показано, что однократное подкожное введение животным бихромата калия (5 мг/кг) повышает свертываемость крови и при комбинации с ванадием вызывает панцитопению.

Таким образом, литературные данные о влиянии хрома на систему крови являются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения. В то же время доказано, что в основе повреждающего действия хрома на организм лежит индукция процессов ПОЛ.

Избыточное поступление ванадия в организм обычно связано с экологическими и производственными факторами. Ванадий широко применяется в черной металлургии, производстве титановых сплавов, в авиационной, ракетной и др. областях техники. Чистый металлический ванадий используют в атомной энергетике (оболочки для тепловыделяющих элементов, трубы) и в производстве электронных приборов. Соединения ванадия применяют в сельском хозяйстве, в химической, текстильной, лакокрасочной, резиновой, керамической, стекольной, фото и кинопромышленности [69].

Показано, что в патогенезе ванадий индуцированных повреждений имеет значение активация ПОЛ [70]. Касеновым Б.Ж. обнаружено повышение уровня малонового диальдегида под влиянием субтоксичной дозы ванадата аммония (10мг/кг массы тела). В экспериментах Куланчиевой Ж.А. [71] показано, что введение субтоксической дозы ванадата аммония приводило к выраженной анемии. Количество эритроцитов снижалось на 36,3%, гемоглобина – на 43,2%. На 33.2% снижалась осмотическая резистентность эритроцитов. В периферической крови обнаруживались различные патологические формы эритроцитов: анизоцитоз, пойкилоцитоз, деформированные эритроциты и множество разрушенных эритроцитов. Изменялась лейкоцитарная формула, абсолютное количество лимфоцитов снижалось на 55,7%, повышалась свертываемость крови.

Кадмий - один из самых токсичных тяжелых металлов, он отнесен ко 2-му классу опасности - "высокоопасные вещества" [72, 73]. Применяется кадмий в ядерной энергетике и гальваностегии, входит в состав сплавов, используется для приготовления щелочных аккумуляторов, типографских клише, припоев, сварочных электродов, при производстве полупроводников; является компонентом многих люминофоров. Соединения кадмия входят в состав пигментов, стабилизаторов, лазерных материалов. Наиболее токсичными являются оксид и соли кадмия. Как и многие другие тяжелые металлы, кадмий имеет отчетливую тенденцию к кумуляции в организме - период его полувыведения составляет 10-35 лет. К 50 годам его общее весовое содержание в теле человека может достигать 30-50 мг. Главным "хранилищем" кадмия в организме служат почки (30-60% всего количества) и печень (20-25%). Остальной кадмий находится в поджелудочной железе, селезенке, трубчатых костях, других органах и тканях [74, 75].

В основном кадмий находится в организме в связанном состоянии - в комплексе с белком-металлотионеином, который поступает в кровоток и фильтруется в почках. В почечных канальцах комплекс кадмий-металлотионеин разрушается под влиянием лизосомальных ферментов эпителия, и кадмий выводится из организма. Возможности металлотионеинов ограничены, и при избыточном поступлении кадмия, он накапливается в тканях [75]. Кадмий ингибирует синтез белков, уменьшая синтез т РНК, повреждает нуклеиновые кислоты, активируя перекисное окисление или нарушая механизмы репарации [76]. Кадмий нарушает клеточную адгезию, энергетический обмен, активирует ПОЛ, понижая активность СОД, каталазы, пероксидазы, глутатионпероксидазы, связывает карбоксильные, amino- и сульфгидрильные группы, вызывает некроз и апоптоз клеток [77, 78]. Кадмий химически очень близок к цинку и способен замещать его в биохимических реакциях, например, выступать как псевдоактиватор или, наоборот, ингибитор содержащих цинк белков и ферментов. Кадмий может в значительной мере изменять метаболизм железа, марганца, меди, селена. При кадмиевой интоксикации повреждаются почки, печень, тестикулярная ткань, развивается анемия. Эксперименты Mohammad Dallak [79] показали, что введение хлорида кадмия крысам в дозе 10 мг/кг м.т. per os снижает содержание эритроцитов, гематокрит, концентрацию гемоглобина, MVC, MHC, MCHC. В патогенезе кадмий индуцированных гематологических изменений лежит, по мнению авторов, снижение антиоксидантной защиты эритроцитов, что подтверждается снижением активности СОД, каталазы, глутатион пероксидазы.

Таким образом, воздействие солей тяжелых металлов на систему крови характеризуется развитием анемии, в патогенезе которой имеет значение угнетение и нарушение эритропоэза, сокращение продолжительности жизни эритроцитов. Поэтому исследование металлдуцированных анемий и возможных путей ее коррекции является актуальной проблемой для Казахстана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Balducci L. Anemia, fatigue and aging // *Transfusion Clinique et Biologique*. – 2010. – Vol 17, Issues 5-6. – P. 375-381
- 2 Eva C. Guinan. Acquired Aplastic Anemia in Childhood // *Hematology/Oncology clinics of North America*. - 2009. – Vol. 23, Issue 2. – P. 171-191
- 3 Shanti Gunawardena, Mark E Dunlap. Anemia and iron deficiency in heart failure // *Current heart failure reports*. - 2012. - DOI: 10.1007/s11897-012-0112-x
- 4 Kushang V. Patel. Epidemiology of Anemia in Older Adults // *Seminars in hematology*. – 2008. – Vol.45, Issue 4. – P. 210-217
- 5 Yarlina Balarajan, Usha Ramakrishan et al. Anaemia in low-income and middle-income countries // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 378, Issue 9809. – P.2123-2135
- 6 Казюкова Т.В., Тулупова Е.В., Алиева А.М. и др. Стратегия лечения железодефицитной анемии у детей раннего возраста // *Педиатрия журнал им. Г.Н.Сперанского*. - 2012. - Т. 91, № 4. - С. 89-97
- 7 Balducci L., Ershler W.B., Krantz S. Anemia in the elderly—Clinical findings and impact on health // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2006. – Vol. 58, Issue 2. – P.156-165
- 8 Hmwe Kyu, Katholiki Georgiades, Michael H. Boyle. Biofuel Smoke and Child Anemia in 29 Developing Countries: A Multilevel Analysis // *Annals of Epidemiology*. – 2010. – Vol. 20, Issue 11, P. 811-817
- 9 Faheen Shah, Sasneem Gul Kazi, Hassan, Imran Afridi, Jameel Ahmed Baig et al. Environmental exposure of lead and iron deficit anemia in children age ranged 1–5 years: A cross sectional study // *Science of The Total Environment*. – 2010. - Vol 408, Issue 22. – P. 5325-5330
- 10 David J. Jones. Primary prevention and health outcomes: Treatment of residential lead-based paint hazards and the prevalence of childhood lead poisoning // *Journal of Urban economics*. – 2012. - Vol. 71, Issue 1. – P. 151-164
- 11 Саноцкий И.В., Гродецкая Н.С. Химическое загрязнение среды обитания и преждевременное старение // *Прикладная токсикология*. – 2010. - Том I, № 2. - С. 24-29
- 12 Ahamed M., Siddique M.K.J. Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions // *Clinica Chimica Acta*. – 2007. - Vol 383, Issue 1-2. - P. 57-64
- 13 Menezes Geraldine, D'souza Sunil Herman, Thuppil Venkatesh. Lead poisoning as a result of infertility treatment using herbal remedies // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2007. – Vol. 275, № 4. - P. 279-281
- 14 Кенесариев У.И, Жакашов Н.Ж., Снытин И.А. и соавт. Оценка реальной химической нагрузки на организм населения хромовой биогеохимической провинции // *Методические рекомендации*. – Астана, 2005. – 19с.
- 15 Отраслевая программа «Жасыл даму» на 2010-2014 годы» постановление Правительства РК от 04.08.11 г. № 912
- 16 Ударцева Т.П. Механизмы адаптации к совместному воздействию свинца и ограничения движений. – Алматы, 2001. – С. 45-49.
- 17 Berglund A.M.M. Ingvarsson P.K., Danielsson H. et al. Lead exposure and biological effects in pied flycatchers (*Ficedula hypoleuca*) before and after the closure of a lead mine in northern Sweden // *Environmental Pollution*. – 2010. –Vol. 158. – P. 1368-1375
- 18 Ревич Б.А., Шаров П.О., Сергеев О.В. Свинец и здоровье детей – результаты некоторых Российских исследований 2000-2009 гг. // *Гигиена и Санитария*. – 2011. - № 6. – С.12-16
- 19 Готагонова Т.М., Софьена Л.И., Бендер Л.В. Методы контроля содержания тяжелых металлов в биосредах // *Гигиена и санитария*. - 1999.- №4 - С.72-75
- 20 Фурсов В.И., Жунусова К.Х., Садыков Ш.Ш. Состояние окружающей среды г. Алма-Аты // *Город и окружающая среда*. – Алма-Ата, 1986. – С.143-151
- 21 Asa Berglund. Responses to reduced industrial metal emissions: an ecotoxicological study on pied Flycatcher (*Ficedula hypoleuca*, aves). - 2010. – Print & Media, Sweden. – 48p.
- 22 Matthias L Riess Josiah K Halm. Lead poisoning in an adult: Lead mobilization by pregnancy? // *Journal of General Internal Medicine*. – 2007. - vol 22, num. 8. - P.1212-1215
- 23 http://www.ehow.com/about_5056922_lead-paint-poisoning-symptoms.html
- 24 J Schwartz, P J Landrigan, E.L. Baker et al. Lead-induced anemia: dose-response relationships and evidence for a threshold // *Am. J.Public Health*. – 1990. - Vol 20, № 2. – P.165-168
- 25 Vincenzo Fontana, Roberta baldi, Michela Franchini et al. Adverse haematological outcome and environmental lead poisoning // *Journal of Exposure Analysis and environmental epidemiology*. – 2004. – Vol. 14. – 188-193
- 26 Nabil M Ibrahim, Esam A Eweis , Hossam Saad El-Betagi, Yasmina E Abdel-Mobdy. The effect of lead Toxicity on Experimental Male Albino Rat// *Biol Trace Elementary Res*. - 2011. - Vol. 144, № 1-3. - P. 1120-1132
- 27 Осипов А.Н., Рязанов И.А., Сыпин В.Д. и др. Изменения структурно-функциональных показателей клеток системы крови мышей при длительном воздействии свинца и кадмия // *Токсикологический вестник*. - 2001.- №5.- С.2-5
- 28 Luciana Rosa Feksa, Evandro Oliveira, Thereza Trombini, Mateus Luchese et al. Pyruvate Kinase Activity and δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Activity as biomarkers of toxicity in workers Exposed to lead // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*.- 2012. – Vol. 63, № 3. - P. - 453-460
- 29 Ambica P Jangid, P.J.John, D Yadav, Sandhya Mishra, Praveen Sharma. Impact of chronic lead exposure on selected Biological markers // *Indian journal of clinical biochemistry*. – 2012. - Vol. 27, №1. - P. 83-89
- 30 Maqusood Ahamed, Mohd Javed Akhtar, Sanjeev Verma et al. Environmental lead exposure as a risk for childhood aplastic anemia // *Bioscience Trends*. – 2011. – Vol. 5, Issue 1. – P. 38-43
- 31 Владимцева Т.М., Пашкевич И.А., Салмина А.Б.. Морфофункциональное состояние клеток костного мозга при свинцовой и цинковой интоксикации // *Гигиена и санитария*. – 2006. - № 2. – С. 71-72
- 32 Osterode W., Barnas U., Geissler K. Dose dependent reduction of erythroid progenitor cells and inappropriate erythropoietin response in exposure to lead: new aspects of anemia induced by lead// *Occup. Environ. med*. – 1999. – Vol. 56. – P. 106-109.
- 33 Philippe Grandjean, Bent Moller Jensen, Sten Henric Sando et al., Delayed blood regeneration in lead exposure: an effect on reserve capacity // *Am/ J Puplic health*. – 1989. – Vol. 79. –P. 1385-1388

- 34 Amal A Hegazy, Manal M Zaher, Manal A Abd el-hafez et al. Relation between anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children // BMC Res Notes.- 2010. – 3: 133. doi: [10.1186/1756-0500-3-133](https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-133).
- 35 Wilson T. Kwong, Phyllis Friello, Richard D. Semba. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis // Science of The Total Environment. - 2004. - Vol 330, Issue 1-3. – P. 21-37
- 36 Patricia Helen Carvalho Rondo, Andreia Conde, Miriam Coelho Souza et al. Iron deficiency anaemia and blood lead concentrations in Brazilian children // Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene. – 2011. – Vol.105, Issue 9. – P. 525-530
- 37 Muhammad Aatur Rahman, Bushra Rahman, Muhammad Saeed Ahmad et al.. Blood and hair lead in children with different extents of iron deficiency in Karachi // Environmental Research. – 2012. – Vol. 118. – P. 94-100
- 38 Crowell R., Ferris AM., Wood RJ. et al. Comparative effectiveness of zinc protoporphyrin and hemoglobin concentrations in identifying iron deficiency in a group of low-income, preschool-aged children: practical implications of recent illness // Pediatrics. – 2006. –Vol 118, N 1. – P.224-232
- 39 David S Klauer., Harold G. Petering. Anemia of lead intoxication: a role for Copper // J. Nutr. – 1977. – Vol. – 107. – P.1779-1785.
- 40 Irena Baranovska-Basiacka, Alina Joanna Hlynczan. Effect of lead ions on Rat erythrocyte Purin content // Biological trace element research. - 2004. - Vol 100 № 3. – P. 259-273
- 41 Hande Gurer, Nuran Ercal. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning // Free radical Biology and Medicine. – 2000. – Vol. 29, Issue 10. - P. 927-945
- 42 Burhan Ates, Ibrahim Orun, Zeliha Sclamoglu Talas, Gorkham Durnaz, Ismet Yilmaz. Effects of sodium selenite on some biochemical and hematological parameters of rainbow trout, exposed to Pb²⁺ and Cu²⁺ intoxication//Fish physiology and biochemistry, - 2008. - Vol 34, № 1. – P. 53-59
- 43 Кулбалиева Ж.Ж. Состояние перекисного окисления липидов крови под влиянием биофеникола при острой свинцовой интоксикации.// Астана Медикалык журналы. - 2007,- № 9 (45). – С.182-183
- 44 Amit Kumar, Mani Tivari, Abbas Ali Mahdi, Fatima Zahra et al. Evaluation of low blood lead levels and its association with oxidative stress in pregnant anemic women: a comparative prospective study // Indian journal of clinical biochemistry. – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 46-52
- 45 Ahamed M., Singh S., Behari JR. et al. Interaction of lead with some essential trace metals in the blood of anemic children from Lucknow India // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol.377. – P.92-97
- 46 Adonoylo VN., Oteiza PI. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain // Toxicology. – 1999. – Vol. 135. – P. 77-85
- 47 Tiziana Gualiotto, Grazia de Luca, Pietro Romano, Caterina Rigano et al. Effects of lead chloride on human erythrocyte membranes and on kinetic anion sulphate and glutathione concentrations // Cellular and molecular biology letters. – 2012. – Vol. 17. - P.586-597
- 48 Silvio De Flora, Marietta Ilcheva, Roumen M. Balansky. Oral chromium(VI) does not affect the frequency of micronuclei in hematopoietic cells of adult mice and of transplacentally exposed fetuses // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2006. – Vol. 610, Issues 1–2. - P. 38-47
- 49 Палаичева В. Один дома // Эксперт Казахстан. -2006. - № 44 (100), 27 ноября.
- 50 Куперман Э.Ф. О нормировании шестивалентного хрома в атмосферном воздухе. // Гигиена и санитария. - № 11. – 1963. – С.9-16.
- 51 Беспамятных Г.П. Предельно-допустимые концентрации вредных веществ в воздухе и воде. – Ленинград. «Химия». – 1975. – 456 с.
- 52 Киреев Г.В., Геворян А.М., Артыков А.Т. Применение инверсионной вольтамперометрии для определения хрома в воде // Гигиена и санитария. – 2007. - №4. - С. 85-87
- 53 Изтлеуов М.К., Картжанов У.А. и соавт. Круговорот хрома в биогеохимической провинции // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профессиональной патологии». – Караганда, 2005. – С. 272-277
- 54 Боев В.М., Красиков С.И., Лейзерман В.Г и др. Влияние окислительного стресса на распространенность гиперхолестеринемий в условиях промышленного города // Гигиена и санитария. - 2007. - №1. - С. 21-24
- 55 Chun-Chi Lin Ming-Ling Wu, Chen- Chung Yung. Acute severe chromium poisoning after dermal exposure to hexavalent chromium //J Clin. Med. Assoc. – 2009. – Vol 72, N 4. – P.219-224
- 56 Ситало С.Г., Паранько Н.М. Воздействие загрязнения атмосферного воздуха на здоровье детей в Кривом Роге // Гигиена и санитария. – 2009.- №3. - С. 22-25
- 57 Ackhapkina I., Smolnikova E., Mokronosova M. The delayed type hypersensitivity reactions to metal ions in patients with allergic contact dermatitis // 22 Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Allergy as a Global Problem (EAACI 2003), Paris 7-11 June, 2003: Abstract Book.- 2003.- С. 252
- 58 Сулейменова Р.К., Изтлеуов М.К., Сундетов Ж.С. и соавт. Коррекция масляных экстрактом из корней солодки нарушений иммунного статуса, вызываемых соединениями хрома // Материалы Международной научно-практической конференции. «Актуальные вопросы патофизиологии». – Алматы, 2008. – С. 46-50
- 59 Ефимова Н.В., Юшков Н.Н., Бодиенкова Г.М. Оценка канцерогенного риска для населения Братска // Гигиена и санитария. - 2008. - №6. - С. 71-73
- 60 Luippold R.S., Mundt K.A., Austin R.P. et al. Lung cancer mortality among chromate production workers // Occup. and Environ. Med.- 2003.- № 6.- С. 451-457
- 61 Hirose Toshiyuki, Kondo Kazuya, Takahashi Yuji et al. Frequent microsatellite instability in lung cancer from chromate-exposed workers // Mol. Carcinogenes.- 2002. - № 3.- С. 172-180
- 62 Жумабаева А.Н., Укыбаева Т.М. Морфофункциональные аспекты системы «мать-плацента-плод» при воздействии соединений хрома. – Актобе, 2001. -132с.

- 63 Базарбекова Ш.К. Кардиотоксическое действие хрома и пути их коррекции: автореф. канд. мед. наук. – Алматы, 2002 - 23с
- 64 Тимошинова С.В., Красиков С.И., Боев В.М. и др. Влияние хронической интоксикации хромом и бензолом на антиоксидантный статус крыс // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. - № 10. – С. 132-133
- 65 Ким Т.А. Свободнорадикальные процессы в патогенезе аллоксанового диабета у крыс с хромовой интоксикацией // Материалы Международной научно-практической конференции. «Актуальные вопросы патофизиологии». – Алматы, 2008. – С. 30-32
- 66 Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений – 2012. - Актобе – 284 с.
- 67 Толепбергенова М.Ж. Патогенетическая коррекция морфофункциональных нарушений головного мозга и системы крови под влиянием соединений ванадия и хрома: автореф. канд. мед. наук. – Алматы, 2010. - 28с.
- 68 Мырзагулова С.Е. Патогенетическая коррекция нарушений высшей нервной деятельности, индуцированных соединениями тяжелых металлов: автореф. канд. мед. наук. – Алматы, 2010. - 33с.
- 69 Goyer R., Golub M., Choudhury H. et al. Issue paper on the human health effects of metals . – 2004. – 44p.
- 70 Касенов Б.Ж. Ванадий индуцированные повреждения миокарда и пути их коррекции: автореф. канд. мед. наук. – Алматы, 1999. - 24с.
- 71 Куланчиева Ж.А. Пути коррекции гемо- и нейротоксического действия ванадия в эксперименте: автореф. канд. мед. наук. – Алматы, 2007. - 23с
- 72 Ikeda M., Zhang ZW., Moo CS. et al. Possible effects of invironmental cadmium exposure on cadmium function in the Japanese general population // Int. Arch. Occup. Environ. Helath. - 2000. – Vol. 73. – P. 15-25
- 73 Yu H., Wang W., Yang J., Yang Z. cadmium accumulation in different rice cultures and screening for population-safe cultivars of rice // Sci.Total Environ. – 2006. –P. 302-309
- 74 Morrow H. Cadmium and cadmium alloys. Kirk-Othmer. Encyclopedia of chemical nechnology. – 2010. –John Wiley & Sons. – P. 1-36
- 75 Reis L.S., Pardo P.E., Camargos A.S. Mineral element and heavy metal poisoning in animals // Journal of medicine and medical Sciences. – 2010. – Vol.1, N. 12. – P. 560-579
- 76 Staneviciene I., Sadasuskiene I., Lesauskaite V. et al. Subacute effects of cadmium and zink ions on protein synthesis and cell death in mouse liver // Medicina (Kaunas). – 2008. – Vol. 44. – P. 131-136
- 77 Нурмухамбетов А.Н. Патогенетические основы техногенных поражений систем организма // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы патофизиологии». – Алматы, 2008. – С. 10-19
- 78 Newairy AA., El-Sharaky AS., Baldreldeen MM. The hepatoprotective effects of selenium against cadmium toxicity in rats // Toxicology. – 2007. – Vol. 242. –P. 23-30
- 79 Mohammad Dallak. Camel's Milk Protects Against Cadmium Chloride-Induced Hypochromic Microcytic Anemia and Oxidative Stress in Red Blood Cells of White Albino Rats // American Journal of Pharmacology and Toxicology. – 2009. - Volume 4, Issue 4. - Pages 136-143