

А.Е. АСКАРОВА, А.Н.НУРМУХАМБЕТОВ

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Кафедра патологической физиологии г.Алматы, Республика Казахстан*

СВИНЕЦ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В работе представлен обзор современных литературных данных о распространенности и источниках свинцовой интоксикации, негативном воздействии свинцового отравления на организм. Особое внимание уделяется влиянию свинца на показатели крови, систему гемопозеза и механизмам формирования различных форм анемии. Излагаются новые аспекты анемий, вызванной свинцом.

Ключевые слова: свинец, отравление, анемия

Загрязнение экологии токсичными металлами выступает серьезной проблемой во всем мире, обусловленной их возрастающим накоплением в пищевой цепи и продолжительным циркулированием в экосистеме.

В последние десятилетия угрожающих масштабов достигла антропогенная нагрузка, экологические и производственные аспекты влияния свинца. В списке самых опасных экологических ядов свинец в течение нескольких лет находится на втором месте [1]. Свинец (Pb) - широко распространенный в природе тяжелый металл, представленный как сульфид свинца или хлорид свинца. Отравление вызывают растворимые соли свинца.

Загрязнение свинцом является следствием индустриализации и деятельности человека. Источники свинцового загрязнения самые разные: фабрики и заводы [2]. Так, Schwaetz J. et al. выявили, что дети, живущие рядом со свинцовыми заводами в Айдахо (США), имели уровни свинца в крови около 25 мг/дл и страдали тяжелой анемией [3]. Низкие уровни гемоглобина и железа были показаны и у рабочих свинцовой промышленности [4]. Отравления свинцом на производстве наблюдается чаще всего и происходит при добыче свинцовых руд, выплавке свинца, в аккумуляторном, кабельном, полиграфическом производстве, производстве белил, сурика, дроби, пуль, при свинцовой пайке водородным пламенем, при малярных работах с применением свинцовых красок, работах, связанных с применением инсектофунгицидов, содержащих свинец. Экологическое свинцовое загрязнение происходит от выхлопов автомобилей. В 37-70% свинец попадает в организм человека оральным путем: при употреблении пищи из глиняной посуды кустарного производства, если она покрыта глазурью со свинцовым суриком или глетом, а также загрязненной свинцом пищи, питьевой воды [5, 6]. Описаны легкие отравления свинцом у детей, которые берут в рот окрашенные свинцовыми красками предметы, газеты. Воздействие на человеческий организм свинца происходит через бензин, косметику, народные средства и пищевые добавки [7]. Свинец иногда используется в зубных протезах и других металлических предметах [8].

Мобилизация тяжелых металлов в окружающей среде оказывает серьезное влияние на здоровье людей и другие формы жизни [9]. Особенно уязвимы дети и беременные женщины, а также люди с дефицитом железа и кальция. В связи с этим строго регулируется свинцовое загрязнение, и Центр по контролю и профилактике заболеваний определяет отравляющий уровень свинца в крови - более 10 мкг/дл [10].

Свинец в микроскопических концентрациях (<10 lg/dl) поражает многие ткани и органы [11]. Свинец может накапливаться в печени, центральной и периферической нервной системе, надпочечниках, щитовидной железе, вызывая желудочно-кишечную, неврологическую дисфункцию с повреждением миелина в нервных волокнах. Последнее замедляет электрическую проводимость нерва, провоцирует периферийную полиневропатию, миелопатию, энцефалопатию [12].

Негативное влияние свинца на сердечно-сосудистую систему вызывает гипертонию из-за причастности эндотелинов, развитие раннего атеросклероза, артериолосклероза [13].

Острое и хроническое отравление свинцом лежит в основе патофизиологических и морфологических изменений почек с некрозом в клетках почечных канальцев, снижением клубочковой фильтрации, дисфункцией почек и нефропатией [13].

Известно, что 90% свинца осаждается в костях, откуда он вымывается в кровь, являясь долгосрочным источником отравления свинцом [14]. Это устойчивая задержка свинца в костях поддерживает постоянное присутствие свинца в крови даже после полного удаления токсичного агента. Данное явление чаще наблюдается при состояниях стресса (беременность, кормление грудью или болезнь), а также по мере роста.

Отравление свинцом в течение длительного времени может в итоге вызвать репродуктивные дисфункции [15, 16].

Однако наибольшую опасность представляет воздействие свинца на гемопозитическую систему [13, 16 17]. При этом свинец проникает в интрацеллюлярные пространства через клеточную мембрану посредством многих механизмов, однако в эритроцитах транспорт Pb_2^+ происходит Ca-АТФ помпой и HCO_3^- - анионными обменниками - 3 группой протеина. Таким образом, около 95% свинца, циркулирующего в крови, накапливается в эритроцитах.

3 группа протеинов являются одним из главных фосфорилированных мембранных белков в человеческих эритроцитах, присутствующих приблизительно в 1 миллионе копий на клетку [18]. Фосфорилирование происходит в трех зонах цитоплазматической области. При этом самым важным является тирозин 8, сопровождаемый тирозином 21 и тирозином 46 [19].

Известны три изоформы анионных обменников (АЕ): АЕ₁, АЕ₂ и АЕ₃. Каждый из трех изоформ отличается степенью присутствия в разных тканях. Так, АЕ₁ найден в эритроцитах и почках, АЕ₂ найден в широком диапазоне в разных тканях, и АЕ₃ найден в мозге, сетчатке и сердце.

У анионных обменников есть две области: N-терминал цитоплазматической области и область мембраны С-терминала. N-терминал содержит связывающие участки для гликолитических ферментов и гемоглобина [20, 21]. Анионные обменники способны пересекать двухслойную липидную мембрану до 12 - 14 раз. Цитоплазматическая область играет структурную роль, соединяя цитоскелет с мембраной эритроцита [22, 23]. Предполагается, что свойства

человеческих эритроцитов могут быть отрегулированы 3 группой фосфорилирования тирозина [24]. 3 группа протеинов облегчает обмен Cl и HCO₃⁻ через мембрану.

3 группа протеинов непрерывно повреждается химическими веществами и лекарствами, циркулирующими в крови. Исследования проходимости сульфатов и модулирования притока аниона через мембраны эритроцита показали, что некоторые металлы также пагубно влияют на 3 группу протеина [25]. Так, окисление, вызванное 0,5 мкм концентрацией хлорида свинца, трансформацией SH-группы в SS-группу, приводило к изменению в структуре белка, дисфункции 3 группы транспортера протеина на 41% по сравнению с контролем, а при введении 1 мкм PbCl₂ - на 64%.

Многочисленные исследования выявили, что для гемопоэтической системы токсичность свинца проявлялась анемизацией, со снижением гематокрита или гемоглобина. Pb₂⁺ ионы, попадая в эритроциты, связываются с гемоглобином в соотношении 6000:1, что увеличивает темп разрушения эритроцитов и развитие анемии [26]. В детском возрасте это приводило к росту смертности и заболеваемости, а также задержке психомоторного развития, нарушению почечноканальцевой функции, задержке умственного развития [27, 28, 29, 30].

Генез анемии при свинцовом воздействии на организм имеет многокомпонентную природу.

Так, свинцовое отравление провоцирует тяжелую форму микроцитарной анемии, нарушая начальные этапы синтеза гема, а также блокируя протопорфирины [31, 32]. Известно, что основные этапы синтеза гема контролируются ферментативными механизмами. Начинается синтез гема в митохондриях с присоединения сукцинил-кофермента-A (CoA) к глицину, в результате чего образуется δ-аминолевулиновая кислота (АЛК). Этот процесс идет с участием фермента АЛК-синтетазы, в качестве кофермента которого выступает производное витамина В₆-пиридоксаль-5-фосфат. Свинец на данном этапе угнетает активность АЛК-синтетазы, что нарушает образование δ-аминолевулиновой кислоты.

Далее при конденсации двух молекул 5-АЛК образуется порфобилиноген (ПБГ). Эта реакция катализируется дегидразой АЛК. Дегидраза АЛК является вторым ферментом в синтезе гема, активность которого снижается под действием свинца.

При конденсации четырех молекул ПБГ синтезируется уропорфириноген (УРО). В этом процессе участвуют 2 фермента: уропорфириноген-III-синтетазы и порфобилиноген-деаминазы. Из УРО образуется копропорфириноген III, синтез которого катализируется ферментом УРО-декарбоксилазой. Копропорфириноген III под действием копропорфириноген-III-оксидазы превращается в протопорфириноген IX. Следующий этап биосинтеза гема - преобразование протопорфириногена IX в протопорфирин IX - осуществляется ферментом протопорфириногеноксидазой. Заканчивается синтез порфиринов включением двухвалентного железа в протопорфирин IX. Процесс катализируется митохондриальным ферментом феррохелатазой (гемсинтетазой), в результате чего образуется гем, железо включается в молекулу гемоглобина. Каталитическая активность феррохелатазы также угнетается под воздействием свинца, что в итоге ведет к блокаде протопорфиринов, поглощения железа и эритропоэза [33, 34]. Ингибирующее влияние свинца на указанные ферменты осуществляется через блокаду функционально активных центров указанных ферментов: сульфгидрильных (SH), карбоксильных и аминных групп [35].

При этом недостаток железа повышает показатели свинца, увеличивая его желудочно-кишечную абсорбцию. [36, 37, 38, 39]. Напротив, увеличивая показатели железа, можно уменьшить показатели свинца [4; 40]. С токсичностью свинца связывают недостаток железа. Конкуренция свинца с железом в итоге формирует железodefицитную анемию [41].

Многочисленные исследования также демонстрируют новое понимание вызванной свинцом анемии, а именно изменение активности ферментов флипазы и скрамблазы после воздействия Pb₂⁺. Фермент флипаза ответственна за сохранение фосфатидилсерина (PS) на внутренней мембране эритроцита. Скрамблаза отвечает за разрушение мембранной симметрии липидов. Jang W. et al. выявили, что свинец блокирует флипазу, не затрагивая скрамблазу [42]. Активность флипазы снижалась также при истощении внутриклеточного АТФ [43]. Следствием этого явилась экспрессия PS на внешней мембране эритроцитов. Перемещение фосфатидилсерина на внешнюю мембрану эритроцита является сигналом для тканевых макрофагов для начала фагоцитоза эритроцитов.

Эритрофагоцитоз запускается и при изменении формы эритроцитов. Исследование под электронной микроскопией эритроцитов при свинцовом воздействии показало преобразованные их из нормальной дискоидной формы в эхиноциты и далее в сфероциты, после чего они были захвачены макрофагами [44]. При этом распознавание неправильных форм эритроцитов и их захват особенно активно происходит в ретикулоэндотелиальной системе селезенки с интенсиной секвестрацией, ускоренным разрушением эритроцитов фагоцитами [45, 46, 47].

Свинцовую токсичность определяет и схожесть ионов свинца с ионами Ca₂⁺, что позволяет Pb₂⁺ ионам занимать место Ca₂⁺ ионов во многих важных клеточных процессах, нарушая кальций зависимые процессы и порой полностью меняя гомеостаз кальция [48].

Кроме того, было установлено, что свинец фиксируется на мембране эритроцитов. Затем свинец, при концентрациях, в которых находится в окружающей среде, активирует K⁺ каналы, нарушая активность Na⁺, K⁺-зависимой АТФазы, что приводит к снижению концентрации калия в эритроците, повышению концентрации K⁺ во внеклеточном пространстве. Это увеличивают Pb₂⁺-зависимое сжатие и гемолиз эритроцитов, укорочение их жизни [49]. Концентрации, необходимые для выявления этого эффекта, были в пределах диапазона концентраций в плазме [50, 51, 52]. Клеточная потеря K⁺ протекает параллельно с апоптозом, запрограммированной самоликвидацией как эритроцитов, так и множества других типов клеток, содержащих ядро [53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60].

Апоптоз эритроцитов при свинцовом воздействии включает и активацию перекисного окисления липидов, выработку реактивных форм кислорода (ROS) с одновременной блокадой азотной окиси и истощением антиоксидантной защиты. Усиленное образование гидроксильных и супероксидных анион радикалов, нарушение нормального потока митохондриального кальция и ингибирование антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) отмечается на ранних этапах отравления свинцом, а именно при аутоокислении предшественника гема - 5-аминолевулиновой кислоты [34, 61, 62, 63, 64].

Характерной особенностью окислительного стресса является то, что при увеличении повреждений выше определенного критического уровня и происходит активация апоптоза. Поэтому важным моментом в судьбе клетки, подвергшейся

влиянию свинца, является вопрос о том, насколько быстро развивается и насколько продвинул оксидативный стресс, и приведет ли он к запуску апоптоза. В последующем кровь очищается от поврежденных эритроцитов с развитием анемии [65].

Свинец снижает цитозольную концентрацию АТФ при воздействии свинца в течение 24 ч, провоцирует энергетическое истощение эритроцита, что также приводит к сокращению срока средней жизни и апоптозу эритроцитов [66]. При свинцовом отравлении также снижается количество НАД и НАДФ. Кроме того в зрелых эритроцитах Pb_2^+ ионы снижают активность 5'-нуклеотидазы [67].

В заключении, обнаружены новые 2 дополнительных механизма анемии, вызванной свинцом, помимо сокращения продолжительности жизни эритроцитов. Это, во-первых, сокращение стволовых клеток эритропоэза (BFU-E) и во-вторых несоответствующее производство эритропоэтина (ЕРО), что может ослабить дифференцировку BFU-E клеток. Grandjean и др. сообщили одновременно свинец-зависимую задержку регенерации эритроцитов [68].

Таким образом, свинцовая интоксикация выступает фактором, способным вызывать значительные морфо-функциональные изменения органов и систем, и требующей целенаправленной коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological. Profile for Mercury. Public Health Service, Atlanta, GA (2007).
- 2 Stohs, S. J., Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. //Free Radic. Biol. Med. – 1995. - № 18. – P. 321–336.
- 3 Schwaetz J, Landrigan P, Baker E.L. Lead induced anemia: dose response relation and evidence for a threshold. //Am J Public Health. – 1990. – № 80. – P. 165.
- 4 Wright R.O, Tsaih S.W, Schwartz J, Wright R.J, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. //J Pediatr. – 2003. – P. 142-149.
- 5 James, H. M., Hilburn, M. E., Blair, J. A. Effects of meals and meal times on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. //Hum.Toxicol. - 1985. - № 4 – P. 401–407.
- 6 Rabinowitz, M. B., Kopple, J. D., Wetherill, G. W. Effect of food intake and fasting on gastrointestinal lead absorption in humans. //Am. J. Clin. Nutr. – 1980. - № 33. – P. 1784–1788.
- 7 Lockitch, G. Perspectives on lead toxicity. //Clin. Biochem. – 1993. - № 26. – P. 371-381.
- 8 Abdel-Maaboud R.M, El-Attar M.M, Mohamad N.A, Ahmed S.A, Medhat A. Lead toxicity in some rural communities in Assiut Governorate. //Ass UnBull Environ Res. – 2005. – № 8. – P. 57-66.
- 9 Igwe J.C, Abia A.A. Equilibrium sorption isotherm studies of Cd (II), Pb (II) and Zn (II) ions detoxification from waste water using unmodified and EDTA-modified maize husk. //Electronic J Biotechnology. – 2007. - № 10. – P. 536-48.
- 10 Centers for Disease Control and Prevention (1997). Screening Young Children for Lead Poisoning: Guidance for State and Local Public Health Officials. USA Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA
- 11 Goyer, R. A., Clarkson, T. W. Toxic effects of metals. In Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (C. D. Klaassen, Ed.). //McGraw-Hill, New York, NY. - 2001. - P. 829.
- 12 Ermentrout R.M., Layon M.E., Ackley C.J., Venkatesan P., Lowrey C.H., The effects of lead and cadmium on GATA-1 regulated erythroid gene expression // Blood Cells Mol. Dis. – 2006. – 337. – P. 164–172.
- 13 Ancheva M.T., Metcheva R., Teodorova S., Bioaccumulation and damaging action of polymetal industrial dust on laboratory mice *Mus musculus alba*. II. Genetic, cell, and metabolic disturbances. //Environ. Res. – 2003. - № 92. – P. 152–160.
- 14 Mahaffey K, Mc Kinney J, Reigart J.R. Lead and compounds. In: Lippmann M, editor. Environmental toxicants, human exposure and their health effects. 2nd ed. // New York: John Wiley and Sons. - 2000. - P. 481–2.
- 15 Giuliani R., Bettoni F., Leali D., Morandini F., Apostoli P., Grigolato P., Cesana B.M. Aleo M.F. Focal adhesion molecule as potential target of lead toxicity in NRK-52E cell line. //FEBS Lett. – 2005. - № 579 - P. 6251-6258.
- 16 Kasperczyk A., Kasperczyk S., Horak S., Ostalowska A., Grucka-Mamczar E., Romuk E., Olejek A., Birkner E. Assessment of semen function and lipid peroxidation among lead exposed men. //Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2008. - № 228. – P. 378–384.
- 17 Inaba T., Kobayashi E., Suwazono Y., Uetani M., Oishi M., Nakagawa H., Nogawa K. Estimation of cumulative cadmium intake causing Itai-itai disease. //Toxicol. Lett. – 2005. - № 159. – P. 192–201.
- 18 Hamasaki N. Okubo K. Band 3 protein: physiology, function and structure. //Cell. Mol. Biol. – 1996. - № 42. – P. 1025-1039.
- 19 Yannoukakos D., Vasseur C., Piau J.P., Wajcman H. Bursaux E. Phosphorylation sites in human erythrocyte band 3 protein. //Biochim. Biophys. Acta. – 1991. - № 1061. – P. 253-266
- 20 Casey J.R. Kopito R.R. The role of cysteine residues in the erythrocyte plasma membrane anion exchange protein. //J. Biol. Chem. – 1995. - № 270. – P. 8521-8527.
- 21 Galtieri A., Tellone E., Romano L., Misiti F., Bellocco E., Ficarra S., Russo A., Di Rosa D., Castagnola M., Giardina B. Messina I. Band 3 protein function in human erythrocytes: effect of oxygenation/deoxygenation. //Biochem. Biophys. Acta. – 2002. - № 1564. – P. 214-218.
- 22 Blackman S.M., Hustedt E.J., Cobb C.E., Beth A.H. Flexibility of the cytoplasmic domain of the anion exchange protein, band 3, in human erythrocytes. //Biophys. J. – 2001. - № 81. – P. 3363-3376.
- 23 Poole J. Red cell antigens on band 3 and glycophorin //A. Blood Rev. – 2000. - № 14. – P. 31-43.
- 24 Barbul A., Zipser Y., Nachles A., Korenstein R. Deoxygenation and elevation of intracellular magnesium induce tyrosine phosphorylation of band 3 in human erythrocytes. //FEBS Lett. – 1999. - № 455. - P. 87-91.
- 25 De Luca G., Gugliotta T., Parisi G., Romano P., Geraci A., Romano O., Scuteri A., Romano L. Effects of nickel on human and fish red blood cells. //Biosci. Rep. – 2007. - № 27. - P. 265-273.
- 26 Goyer R.A. Lead toxicity: current concerns. //Environ Health Perspect. – 1993. - № 100. – P. 177-187.
- 27 Kapur D, Agarwal KN, Agarwal DK. Nutritional anemia and its control. //Indian J Pediatr. – 2002. - № 69. – P. 607-616.

- 28 Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron-deficiency anemia and infant development: effect of extended oral iron therapy. *//J Pediatr.* – 1996. - № 129.– P. 382-9.
- 29 Ozcay F, Derbent M, Aldemir D. Effect of iron deficiency anemia on renal tubular function in childhood. *//PediatrNephrol.* – 2003. - № 18. – P. 254-256.
- 30 Hegazy A.A., Zaher M.M., Abd el-hafez M.A., Morsy A.A., Saleh R. A. Relation between anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children *//Hegazy et al. BMC Research Notes.* – 2010. - № 3.– P. 133.
- 31 Sebahat T, Aziz P, Murat I, Gunfer T, Gulden E, Mevlut B, Yasin KT, Osman G. Interaction between anemia and blood levels of iron, zinc, copper, cadmium and lead in children. *//Indian J Pediatr.* – 2007. - № 74. – P. 827-830.
- 32 Kwong W.T, Friello P, Semba R.D. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *//Sci Total Environ.* – 2004. - № 330. – P. 21–37.
- 33 Piomelli S. Lead poisoning. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* //Philadelphia: WB Saunders. - 1998. - P. 480–486.
- 34 Gurer-Orhan H, Sabir H.U, Ozgunes H. Correlation between clinical indicator of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead exposed workers. *//Toxicology.* – 2004. - № 195.– P. 147–54.
- 35 Stohs S.J., Bagchi, D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *//Free Radic. Biol. Med.* – 1995. - № 18. – P. 321-336.
- 36 Choi J.W, Kim S.K. Association between blood lead concentrations and body iron status in children. *//Arch Dis Child.* – 2003. - № 88. - P. 791–792.
- 37 Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR. Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *//Environ Health Perspect.* – 2001. - № 109. - P. 1079–1084.
- 38 Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Goldman L.R: Iron deficiency associated with higher blood lead level in children living in contaminated environments. *//Environ Health Perspect.* – 2001. - № 109.– P. 1079-1084.
- 39 Wright R.O, Tsaih S.W, Schwartz J: Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *//J Pediatr.* – 2003. - № 142. – P. 9-14.
- 40 Wolf A.W, Jimenez E, Lozoff B. Effects of iron therapy on infant blood lead levels. *//J Pediatr.* – 2003. - № 143.- P. 789–95.
- 41 Kim H.S, Lee S.S, Hwangbo Y, Ahn KD, Lee BK. Cross-sectional study of blood lead effects on iron status in Korean lead workers. *//Nutrition.* – 2003. - № 19. – P. 571–576.
- 42 Jang W.H, Lim K.M, Kim K. Low Level of Lead Can Induce Phosphatidylserine Exposure and Erythrophagocytosis: A New Mechanism Underlying Lead-Associated Anemia. *//Toxicological sciences.* - 2011. - № 122. – P. 177–184
- 43 Daleke D. L., Lyles J. V. Identification and purification of aminophospholipid flippases. *//Biochim. Biophys. Acta.* - 2000. - № 1486. – P. 108–127.
- 44 Willekens F. L., Werre J. M., Kruijt J. K., Roerdinkholder-Stoelwinder B., Groenen-Dopp Y. A., Berkel, T. J. Liver Kupffer cells rapidly remove red blood cell derived vesicles from the circulation by scavenger receptors. *//Blood.* - 2005.- № 105. – P. 2141–2145.
- 45 Berg C.P., Engels I.H., Rothbart A., Lauber K., Renz A., Schlosser S.F., Schulze-Osthoff K., Wesselborg S. Human mature red blood cells express caspase-3 and caspase-8, but are devoid of mitochondrial regulators of apoptosis. *//Cell Death Differ.* – 2001. - № 8. – P. 1197-1206.
- 46 Bratosin D., Estaquier J., Petit F., Arnoult D., Quatannens B., Tissier J.P., Slomianny C., Sartiaux C., Alonso C., Huart J.J., Montreuil J., Ameisen J.C. Programmed cell death in mature erythrocytes: a model for cellular & molecular biology letters investigating death effector pathways operating in the absence of mitochondria. *//Cell Death Differ.* – 2001. - № 8. – P. 1143-1156.
- 47 Dugas E., Cande C., Kroemer G. Erythrocytes: death of a mummy. *//Cell Death Differ.* – 2001. - № 8. – P. 1131-1133.
- 48 Perez G.I., Maravei D.V., Trbovich A.M., Cidlowski J.A., Tilly J.L., Hughes, F.M. Identification of potassium-dependent and independent components of the apoptotic machinery in mouse ovarian germ cells and granulosa cells. *//Biol. Reprod.* – 2000. - № 63.P. 1358-1369.
- 49 Kara H., Cevik A., Konar V., Dayangac A., Servik. Effects of selenium with vitamin E and melatonin on cadmium-induced oxidative damage in rat liver and kidneys. *//Biol. Trace Elem. Res.* – 2008. - № 125. - P. 236–244.
- 50 Counter S.A., Buchanam L.H., Ortega F., Rifai N. Blood lead and hemoglobin levels in Andean children with chronic lead intoxication. *//Neurotoxicology.* - 2000. - № 21. – P. 301-308.
- 51 Hernández-Serrato M.I., Mendoza-Alvarado L.R., Rojas-Martinez R., González-Garza C., Hulme J.M., Olaiz-Fernández G. Factors associated with lead exposure in Oaxaca, Mexico. *//J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* – 2003. - № 13. – P. 341-347.
- 52 Stober T., Stelte W., Kunze K. Lead concentrations in blood, plasma, erythrocytes, and cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis. *//J. Neurol. Sci.* – 1983. - № 61. – P. 21-26.
- 53 Martinou J.C., Green D.R. Breaking the mitochondrial barrier. *//Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2001.- № 2. – P. 63-67.
- 54 Bortner C.D., Cidlowski J.A. Caspase independent/dependent regulation of K⁺, cell shrinkage, and mitochondrial membrane potential during lymphocyte apoptosis. *//J. Biol. Chem.* – 1999. - № 274. – P. 21953-21962.
- 55 Bortner C.D., Hughes F.M. J., Cidlowski J.A. A primary role for K⁺ and Na⁺ efflux in the activation of apoptosis. *//J. Biol. Chem.* – 1997. - № 272. – P. 32436-32442.
- 56 Fadok V.A., Cathelineau A., Daleke D.L., Henson P.M., Bratton, D.L. Loss of phospholipid asymmetry and surface exposure of phosphatidylserine is required for phagocytosis of apoptotic cells by macrophages and fibroblasts. *//J. Biol. Chem.* - 2001. - № 276. – P. 1071-1077.
- 57 Hughes F.M., Cidlowski J.A. Potassium is a critical regulator of apoptotic enzymes in vitro and in vivo. *//Adv. Enzyme Regul.* – 1999. - № 39. – P. 157-171.
- 58 Hughes F.M. Jr, Bortner C.D., Purdy G.D., Cidlowski J.A. Intracellular K⁺ suppresses the activation of apoptosis in lymphocytes. *//J. Biol. Chem.* – 1997. - № 272. – P. 30567-30576.

- 59 Montague J.W., Bortner C.D., Hughes F.M., Cidlowski J.A. A necessary role for reduced intracellular potassium during the DNA degradation phase of apoptosis. //Steroids. - 1999. - № 64. – P. 563-569.
- 60 Perez G.I., Maravei D.V., Trbovich A.M., Cidlowski J.A., Tilly J.L., Hughes F.M. Jr. Identification of potassium-dependent and – independent components of the apoptotic machinery in mouse ovarian germ cells and granulosa cells. //Biol. Reprod. – 2000. – № 63. – P. 1358-1369.
- 61 Goyer R.A., Rhyne B.C. Pathological effects of lead. //Int Rev ExpPathol. – 1973. - № 12. - 72-77.
- 62 Baranowska-Bosiacka I., Hlynczak A.J. The effect of lead ions on the energy metabolism of human erythrocytes in vitro. Comp. //Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. – 2003. - № 134. – P. 403-416.
- 63 Grabowska M., Gumińska M. The effect of lead on lactate formation, ATP level and membrane ATPase activities in human erythrocytes in vitro. //Int. J. Occup. Med. Environ. Health. – 1996. - № 9. – P. 265-274.
- 64 Monteiro H.P., Bechara E.J., Abdalla D.S. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. // Mol. Cell Biochem. — 1991. — №. 103. - P. 73-83
- 65 Kempe D.S., Lang P.A., Eisele K., Klarl B.A., Wieder T., Huber S.M., Duranton C., Lang F. Stimulation of erythrocyte phosphatidylserine exposure by lead ions. //Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2005. - № 288. – P. 396-402.
- 66 Baranowska-Bosiacka I., Hlynczak A.J. The effect of lead ions on the energy metabolism of human erythrocytes in vitro. //Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. – 2003. - № 134. – P. 403-416.
- 67 Grabowska M., Gumińska M. The effect of lead on lactate formation, ATP level and membrane ATPase activities in human erythrocytes in vitro. //Int. J. Occup. Med. Environ. Health. - 1996. - № 9. – P. 265-274.
- 68 Grandjean P., Jensen B.M., Sando S.H., Jørgensen P.J., Antonsen S. Delayed blood regeneration in lead exposure: An effect on reserve capacity. //Am J Public Health. – 1989. - № 79. – P. 1385-1388.

Түйін: Осы жұмыста қорғасынның таралуы және қорғасынмен улану көздері, қорғасынмен уланудың организмге негативті әсері туралы қазіргі заманға сай әдеби мәліметтер берілген.

Ерекше назар қорғасынның қан көрсеткішіне, гемопоэз жүйесіне және әртүрлі анемия формаларының қалыптасуына бөлінген. Қорғасын салдарынан болған анемиялардың жаңа аспектілері берілген

Resume: This review provides modern literary data on prevalence and sources of lead intoxication, negative impact of lead poisoning on an organism. The special attention is paid to influence of lead on blood parameters, hemopoietic system and to mechanisms of formation of various forms of anemia. New aspects of anemias caused by lead are showed.