

© Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Безрукавникова Л.М., Соркина Н.С., Цидильковская Э.С., 2018
УДК 616-057:546.815

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ВОЗДЕЙСТВИЯ СВИНЦА НА ОРГАНИЗМ РАБОТНИКОВ СВИНЕЦПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Л.П. Кузьмина, А.Г. Хотулева, Л.М. Безрукавникова, Н.С. Соркина, Э.С. Цидильковская
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», проспект Буденного, 31, г. Москва, 105275, Россия

Для оценки информативности расширения спектра клинико-лабораторных исследований при проведении биологического мониторинга воздействия свинца на организм у работников предприятия по переработке свинца определялись уровни железа и ферритина для анализа ассоциации нарушений обмена железа с хроническим воздействием свинца, полиморфизмы гена гемохроматоза как фактора риска повышенной абсорбции свинца, эритроцитарные и ретикулоцитарные параметры для выявления ранних признаков токсического воздействия свинца на эритропоэз. Показана значимость оценки состояния метаболизма железа у работающих в контакте со свинцом для выявления групп риска развития нарушений состояния здоровья, связанных с перегрузкой организма железом. Для оценки ранних признаков токсического воздействия свинца на эритропоэз информативно не только определение количества ретикулоцитов, но и оценка соотношения ретикулоцитарных фракций. Определение полиморфизма гена гемохроматоза может использоваться для оценки индивидуального риска развития свинцовой интоксикации.
Ключевые слова: свинец, свинцовая интоксикация, предприятие по переработке свинца, железо, ретикулоциты, ген гемохроматоза.

L.P. Kuzmina, A.G. Khotuleva, L.M. Bezrukavnikova, N.S. Sorkina, E.S. Tsidilkovskaya □ **THE CONTRIBUTION OF CURRENT LABORATORY METHODS IN CONDUCTING BIOLOGICAL MONITORING OF LEAD EXPOSURE TO THE WORKERS OF A LEAD RECYCLING PLANT** □ Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Prospect Budennogo, Moscow, 105275, Russia.

To assess the informative value of the expansion of the laboratory tests complex in conducting biological monitoring of lead exposure to the organism, in workers of a lead recycling plant there were determined iron and ferritin levels for the analysis of the association of iron metabolism disorders with chronic exposure to lead, polymorphisms of the hemochromatosis gene as a risk factor for increased lead absorption, erythrocytes and reticulocytes parameters for the detection of early signs of toxic effects of lead on erythropoiesis. There was determined an importance of an estimation of an iron metabolism in workers exposed to lead for detecting risk groups of conditions connected with an iron overload. To assess the early signs of the toxic effect of lead on erythropoiesis, it is informative not only to determine the amount of reticulocytes, but also to estimate the ratio of reticulocyte fractions. The determination of the polymorphism of the hemochromatosis gene can be used to assess the individual risk of developing lead poisoning.

Key words: lead, lead poisoning, lead recycling plant, iron, reticulocytes, hemochromatosis gene.

Проблема неблагоприятного влияния свинца на здоровье человека имеет многолетнюю историю изучения. Актуальность проблемы сохраняется в настоящее время, так как свинец относится к наиболее распространенным экотоксикантам в биосфере. Определяющая роль загрязнений окружающей среды свинцом принадлежит антропогенным источникам, мировая добыча свинца достигает 4–4,1 млн тонн. В России современные условия труда характеризуются отсутствием первичных источников получения свинца, но при этом металл и его соединения широко используются в различных отраслях промышленности. На сегодняшний день производства по вторичной переплавке свинецсодержащих изделий являются основными. Несмотря на значительные усовершенствования технологических процессов и проведение санитарно-технических мероприятий, концентрация свинца в воздухе рабочей зоны на данных производствах остается высокой и может значительно превышать ПДК (от 0,5 до 10,5 мг/м³).

Условия труда на предприятиях по переработке свинца характеризуются комбинирован-

ным выделением свинца с рядом других металлов и органическими соединениями, что затрудняет оценку риска воздействия его на здоровье работающих. В этих условиях важнейшей особенностью и главной трудностью является выявление ранних, часто неспецифических признаков воздействия, формирующегося у конкретного индивидуума. Решение данной задачи осуществляется путем разработки унифицированных методов распознавания развивающейся патологии на основе их частной совокупности и создания стандартизированных диагностических критериев.

Изолированная оценка содержания свинца в крови не позволяет судить о биологическом эффекте свинца на организм, учитывая индивидуальный биохимический профиль каждого человека. Даже при уровне свинца в крови в пределах референтных значений могут наблюдаться лабораторные признаки нарушения порфиринового обмена [6]. Индивидуальная чувствительность к воздействию свинца может быть связана с генетически детерминированными особенностями метаболизма. Например, показано, что лица с полиморфизмом гена де-

гидратазы δ -аминолевулиновой кислоты оказываются более восприимчивыми к неблагоприятному воздействию свинца [5].

Биологический мониторинг воздействия свинца на организм должен включать не только определение свинца в биологических средах (биомаркер экспозиции), но и мониторинг биологического эффекта. Учитывая необходимость использования методов атомно-абсорбционной спектроскопии / атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и т. д. для определения свинца в биосредах, данный вид исследования не является повсеместно доступным для проведения биологического мониторинга. В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н [4], определение свинца в крови проводится только по показаниям, тогда как исследование биомаркеров эффекта (ретикулоциты, базофильная зернистость эритроцитов, дельта-аминолевулиновая кислота (δ -АЛК) или копропорфирин мочи) является обязательным. Лабораторные исследования в медицине труда приобретают все большее значение и используются в клинической практике как для диагностики заболеваний и оценки эффективности применяемой терапии, так и для оценки риска развития профессиональных, производственно обусловленных заболеваний и наиболее распространенных форм неинфекционной патологии с целью выявления ранних нарушений состояния здоровья работающих во вредных и опасных условиях труда [2].

При комбинированном действии свинца с другими металлами необходимо учитывать сложные взаимосвязи микроэлементов в организме. В первую очередь это касается сопряженных пар: Pb – Fe; Pb – Ca; Pb – Cu; Pb – Zn и других. Учитывая взаимосвязи между транспортом свинца и другими металлами, нарушения микроэлементного баланса и генетически детерминированные особенности белков-транспортеров могут способствовать накоплению свинца в организме.

Особую роль при производственном воздействии свинца играют его конкурентные взаимоотношения с железом. Известно ингибирующее действие свинца на ключевой фермент синтеза гема, гемсинтетазу (феррохелатазу), следствием чего является увеличение протопорфирина и железа крови, возможное развитие сидероахрестической (от неиспользования железа) анемии. С одной стороны, железо является одним из важнейших элементов, необходимых для поддержания в норме структуры и функции клеток, для их роста и размножения. С другой стороны, избыток железа, являющегося мощным катализатором перекисного окисления липидов, может вызывать оксидативный стресс и повреждение клеток [9].

Одним из регуляторов абсорбции железа является HFE-белок, при полиморфизме гена которого, ассоциированного с гемохроматозом, функция белка нарушается, и происходит избыточная абсорбция железа [10]. Согласно данным литературы, наличие данного поли-

морфизма может модифицировать абсорбцию и других металлов, в том числе и свинца [13], в связи с чем, учитывая ассоциацию между метаболизмом этих металлов и их комбинированное воздействие на производстве, представляется актуальным изучить взаимосвязь полиморфизма гена HFE с развитием свинцовой интоксикации.

Цель исследования – оценка информативности расширения спектра клинико-лабораторных исследований при проведении биологического мониторинга воздействия свинца на организм работников предприятия по переработке свинца с включением маркеров нарушения обмена железа и ретикулоцитарных показателей.

Материалы и методы. Проведено обследование 102 мужчин в возрасте $41,1 \pm 9,5$ лет, работающих на предприятии по переработке свинцовых аккумуляторов, со стажем от 2 до 6 лет. Обследованные представлены лицами различных профессий, подвергающихся в процессе своей профессиональной деятельности воздействию свинца: 38,2 % – плавильщики, 14,6 % – электрослесари, 10,1 % – мастера участка плавки и рафинирования свинца, 7,9 % – дробильщики, 6,7 % – лаборанты спектрального анализа, 4,5 % – водители погрузчика и другие. Контрольная группа включала 30 практически здоровых мужчин, не имевших контакта с вредными производственными факторами.

Анализ санитарно-гигиенических характеристик условий труда показал, что обследованные работники предприятия по переработке свинца подвергались воздействию комплекса факторов производственной среды и трудового процесса, ведущими среди которых являются (согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н [4]): свинец и его неорганические соединения (Приложение 1, п. 1.2.30.1), серы оксиды, кислоты (п. 1.2.32.1), азота неорганические соединения (п. 1.2.1), углерода оксид (п. 1.2.37), кремния диоксид кристаллический (п. 1.1.4.1), физические перегрузки (п. 4.1), производственный шум (п. 3.5). По результатам оценки воздушной среды основных цехов содержание свинца составляло от $0,05 \text{ мг/м}^3$ (ПДК) до $0,3\text{--}0,5 \text{ мг/м}^3$, железа триоксида – $3,74 \pm 0,87 \text{ мг/м}^3$ (ПДК – 6 мг/м^3).

Содержание свинца в цельной крови определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на атомно-абсорбционном спектрометре «AAnalyst800» Perkin Elmer с электротермической атомизацией [1]. В качестве референтных значений приняты концентрации свинца до 40 мкг/дл . Содержание АЛК в моче как показателя порфиринового обмена, нарушаемого при воздействии свинца, определялось по реакции образования пиррола с ацетилацетоном при нагревании и спектрофотометрировании окрашенного продукта реакции пиррола с реактивом Эрлиха [3] с последующим пересчетом содержания АЛК на 1 г креатинина. В качестве референтных значений приняты значения АЛК $3,9\text{--}19,0 \text{ мкмоль/гКР}$. Определение базофильной зернистости эритроцитов проводили методом микроскопии. Уровень железа в

сыворотке определяли спектрофотометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i Thermo Fisher Scientific» с использованием соответствующих тест-систем, уровень ферритина – на автоматической иммунохемилюминесцентной системе IMMULITE 2000.

Исследование эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров проводили на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XT 2000i. Оценивали стандартные показатели гемограммы: RBC (эритроциты), HGB (гемоглобин), HCT (гематокрит), MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), RDW (широта распределения эритроцитов по объему). Определяли как абсолютное и относительное количество ретикулоцитов, так и их степень дифференцировки, основанную на степени зрелости и, соответственно, содержании нуклеиновых кислот, что является отражением гемопоэтической активности костного мозга. Разделение ретикулоцитов на фракции проводили на основе окрашивания клеток флюоресцирующим красителем полиметином, выделяли следующие фракции:

- LFR% (*low fluorescence reticulocyte fractions*, фракция ретикулоцитов с низкой флуоресценцией) – ретикулоциты с низким содержанием РНК, наиболее зрелые;

- MFR% (*medium fluorescence reticulocyte fractions*, фракция ретикулоцитов со средней флуоресценцией) – ретикулоциты со средним содержанием РНК;

- HFR% (*high fluorescence reticulocyte fractions*, фракция ретикулоцитов с высокой флуоресценцией) – ретикулоциты с высоким содержанием РНК,

- IRF% (*immature reticulocyte fraction*, незрелая фракция ретикулоцитов) – является суммой фракций MFR% и HFR%.

Однонуклеотидные генетические полиморфизмы H63D (rs1799945) и C282Y (rs1800562) гена HFE выявляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени наборами реагентов компании «Синтол» со специфическими олигонуклеотидными праймерами и зондами типа *TaqMan*. Выделение ДНК для исследований проводили из цельной крови наборами реагентов «ДНК-сорб-В» Амплинпрайм с использованием сорбента диоксида кремния.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 13.2. Результаты количественных данных при нормальном распределении показателя представлены в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение», при распределении, отличном от нормального, – в виде «Медиана (25%-й процентиль; 75%-й процентиль)». Анализ различий между группами по количественным признакам проводился с применением параметрических и непараметрических критериев статистической обработки, различия по качест-

венным признакам определялись по критерию хи-квадрат. Для анализа зависимостей между переменными применялся корреляционный анализ, который проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении признака) и коэффициента корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального). Статистически значимым считали уровень достоверности $p < 0,05$. Значения p в диапазоне 0,051–0,099 расценивались как статистически значимые на уровне тенденции.

Результаты исследования. При исследовании наличия ассоциации между обменом свинца и железа показано, что уровень свинца в крови коррелирует с уровнем железа в сыворотке ($r = 0,228$, $p < 0,05$) и с уровнем ферритина ($r = 0,246$, $p < 0,05$), который отражает запасы железа в организме. Также выявлена корреляция уровня железа с концентрацией δ -АЛК в моче ($r = 0,249$, $p < 0,05$), что свидетельствует об ассоциации более выраженного нарушения порфиринового обмена и повышения содержания железа в организме.

Накопление в организме железа при воздействии свинца может иметь важное значение, так как известно, что δ -АЛК активирует высвобождение железа из ферритина и эндоплазматического ретикулума [11], индуцирует повреждение ДНК в присутствии ферритина [7], вызывает аккумуляцию железа и ферритина в печени и мозге [12]. Внутриклеточное железо может быть вовлечено в метаболизм АЛК (роль железосвязывающих белков в регуляции экспрессии эритроцитарной АЛК синтазы) [8].

При изучении полиморфизма гена HFE-белка, ассоциированного с повышенной абсорбцией железа и, возможно, оказывающего влияние на абсорбцию свинца, было показано, что среди обследованных рабочих предприятия по переработке свинца у 35,3 % лиц выявлены неблагоприятные варианты гена HFE. При этом по варианту H63A гетерозигота выявлена в 27,5 %, гомозигота – в 2,9 %, гомозигота по локусу C282Y – в 4,9 % случаев, что соответствует распространенности данных генотипов в европейской популяции.

Показано, что в группе с наличием полиморфизма гена HFE-белка уровень железа в сыворотке крови достоверно выше, наблюдается тенденция к повышению уровня ферритина (табл. 1), что подтверждает ассоциацию полиморфизмов данного гена с запасами железа в организме. Хотя группы не отличались по уровню свинца в крови, показана ассоциация полиморфизма гена HFE с более выраженными признаками воздействия свинца на организм: у лиц с неблагоприятными вариантами гена HFE выявлены достоверно более высокие уровни АЛК в моче (табл. 1), достоверно ($p < 0,05$) чаще (в 19,4 % случаев) выявлено повышение количества эритроцитов с базофильной зернистостью более 4 на 10 000 по сравнению с рабочими без генетических полиморфизмов HFE (в 4,5 % случаев).

Таблица 1. Значения исследуемых параметров у лиц основной группы в зависимости от наличия полиморфизма гена гемохроматоза

Table 1. The values of the studied parameters in the main group depending on the presence of hemochromatosis gene polymorphism

Показатель	Работающие в контакте со свинцом с полиморфизмом гена HFE	Работающие в контакте со свинцом без полиморфизма гена HFE	Достоверность различий
Железо в сыворотке, мкмоль/л	24,8 ± 10,0	19,5 ± 9,0	p < 0,05
Ферритин, нг/мл	73 (45,4; 122,0)	108 (83,2; 118,0)	0,05 < p < 0,1
Свинец в крови, мкг/дл	49,9 (39,0; 54,3)	47,4 (35,2; 57,9)	p > 0,1
АЛК в моче, мкмоль/гКР	38,2 (25,8; 53,8)	24,2 (18,9; 33,5)	p < 0,01

Помимо ферментопатического влияния на синтез гема, свинец нарушает процесс утилизации железа и синтез гемоглобина. Наряду с этим установлено непосредственное влияние на эритроцит. Он вызывает нарушение деятельности структур эритробластов и зрелых форм, ингибирует активность ряда ферментов энергетического обмена, что приводит к нарушению функциональной полноценности и жизнеспособности эритроцитов, сокращению продолжительности их жизни и ускорению гибели. В ответ на это происходит компенсаторная активация эритропоэза, признаком которой служит ретикулоцитоз.

При сравнении эритроцитарных параметров у работающих в контакте со свинцом и в контрольной группе не выявлено достоверных различий по следующим показателям: количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита (табл. 2). Выявлена тенденция к более низким показателям среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней концентрации гемоглобина в эритроците, но наиболее значимые различия выявлены по показателю гетерогенности эритро-

цитов по объему, который достоверно выше у работающих в контакте со свинцом (табл. 2).

При исследовании ретикулоцитарных показателей у работающих в контакте со свинцом по сравнению с контрольной группой выявлено достоверно более высокое количество ретикулоцитов, при этом выше процент незрелых ретикулоцитов (показатели IRF, MFR, HFR) и ниже процент зрелых ретикулоцитов (LFR) (табл. 2), что подтверждает влияние хронического воздействия свинца на эритропоэз.

При этом показатель фракции незрелых ретикулоцитов свидетельствует об ускоренном выбросе незрелых клеток из костного мозга, и показано, что у работающих в контакте со свинцом данный маркер повышается раньше, чем процент ретикулоцитов. В связи с этим показатель, отражающий содержание фракции незрелых ретикулоцитов, может служить наиболее чувствительным маркером в мониторинге состояния эритропоэтической активности костного мозга, и его повышение является ранним признаком токсического воздействия свинца на гемопоэз.

Таблица 2. Результаты гематологического анализа работников предприятия по вторичной переработке свинца в сравнении с контрольной группой

Table 2. Results of hematological analysis of employees of the lead recycling plant in comparison with the control group

Показатель	Рабочие	Контрольная группа	Достоверность различий
RBC, × 10 ¹² /л	5,16 ± 0,4	5,15 ± 0,39	p = 0,939
HGB, г/л	149,7 ± 11,7	152,7 ± 8,4	p = 0,223
HCT, %	44,7 ± 3,0	45,2 ± 2,7	p = 0,424
MCV, фл	86,6 ± 4,6	87,9 ± 4,3	p = 0,213
MCH, пг	29,0 ± 1,7	29,7 ± 1,3	p = 0,067
MCHC, г/дл	33,5 ± 0,7	33,8 ± 0,8	p = 0,071
RDW-CV, %	13,8 (13,3; 14,4)	12,9 (12,5; 13,2)	p < 0,001
RET, ‰	11,1 (9,0; 14,6)	9,2 (6,6; 10,6)	p < 0,001
RET, × 10 ¹² /л	0,057 (0,046; 0,077)	0,05 (0,04; 0,06)	p = 0,014
IRF, %	8,25 (6,49; 11,4)	6,3 (3,7; 8,4)	p = 0,001
LFR, %	91,8 (88,6; 93,6)	93,7 (91,6; 96,3)	p = 0,001
MFR, %	7,4 (5,7; 10,2)	5,6 (3,4; 8,2)	p = 0,002
HFR, %	0,7 (0; 1,5)	0 (0; 0,9)	p = 0,009
RET-He, пг	34,4 ± 2,3	35,5 ± 1,8	p = 0,020

Выводы. Для разработки информативных критериев ранних признаков хронического воздействия низких концентраций свинца на организм в условиях современных производств необходимо расширять спектр определяемых биомаркеров эффекта с учетом достижений современных методов исследований, что позволит оптимизировать биологический мониторинг воздействия свинца на организм.

На основании проведенных исследований показана значимость оценки состояния метаболизма железа у работающих в контакте со свинцом для выявления групп риска развития нарушений состояния здоровья, связанных с перегрузкой организма железом. Для оценки ранних признаков токсического воздействия свинца на эритропоэз информативно не только определение количества ретикулоцитов, но и оценка соотношения ретикулоцитарных фракций. Анализ данных показателей в динамике у работающих в контакте со свинцом при проведении периодических медицинских осмотров по мере увеличения стажа позволит оценивать степень токсического эффекта на организм.

Определение полиморфизма гена гемохроматоза методом полимеразной цепной реакции может использоваться для оценки индивидуального риска развития свинцовой интоксикации и разработки системы персонализированных лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

(п. 7–13 см. References)

1. Атомно-абсорбционное измерение массовых концентраций свинца, кадмия, цинка и никеля в крови: МУК 4.1.1897–04 // Определение химических соединений в биологических средах: сборник методических указаний МУК 4.1.1896–4.1.1900–04. М.: МЗ РФ, 2003. 15 с.
2. Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Лазарашвили Н.А. и др. Современные медицинские технологии в диагностике и оценке риска развития профессиональных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 7. С. 9–13.
3. Методы исследований в профпатологии (биохимические): руководство для врачей / Под ред. О. Г. Архиповой. М.: Медицина, 1988. 206 с.
4. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда (в ред. от 06.02.2018): Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302н.
5. Пай Г.В., Кузьмина Л.П., Ельчинова Г.И. и др. Биохимические маркеры свинцовой интоксикации у рабочих в зависимости от генотипической принадлежности по локусу MSP дельта-аминолевулилат дегидратазы (ALAD) // Медицинская генетика. 2008. Т. 7. № 7. С. 36–40.
6. Соркина Н.С., Артемова Л.В., Румянцева О.И. и др. Биологический мониторинг для оценки риска свинцовой интоксикации // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 134.

REFERENCES

1. Atomno-absorbtsionnoe izmerenie massovykh kontsentratsij svintsa, kadmija, tsinka i nikelja v krvi: MUK 4.1.1897–04 [Atomic absorption measurement of mass concentrations of lead, cadmium, zinc and Nickel in blood: MUK 4.1.1897–04]. Opredelenie khimicheskikh soedinenij v biologicheskikh sredakh: sbornik metodicheskikh ukazaniy MUK 4.1.1896–4.1.1900–04. Moscow: MZ RF, 2003, 15 p. (In Russ.)

2. Kuzmina L.P., Koljaskina M.M., Lazarashvili N.A. et al. Sovremennye meditsinskie tekhnologii v diagnostike i otsenke riska razvitiya professional'nykh zabolevanij [Modern medical technologies in the diagnosis and risk assessment of occupational diseases]. *Meditsina truda i promyshlennaja ekologiya*, 2013, no. 7, pp. 9–13. (In Russ.)
3. Metody issledovaniy v profpatologii (biokhimicheskie): rukovodstvo dlja vrachej / Pod red. O.G. Arkhipovoj [Research methods in occupational pathology (biochemical): guidelines for doctors / Edited by O.G. Arkhipova]. Moscow: Meditsina Publ., 1988, 206 p. (In Russ.)
4. Ob utverzhdenii perechnoj vrednykh i (ili) opasnykh proizvodstvennykh faktorov i rabot, pri vypolnenii kotorykh provodjatsja predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskie osmotry (obsledovaniya) i Porjadka provedeniya predvaritel'nykh i periodicheskikh medicinskih osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov, zanjatykh na tjazhelykh rabotakh i na rabotakh s vrednymi i (ili) opasnymi uslovijami truda (v red. ot 06.02.2018.): Prikaz Minzdravsozrazvitiya RF ot 12 aprelja 2011 g. № 302n [About the approval of lists of harmful and (or) dangerous production factors and works at which performance preliminary and periodic medical examinations (inspections) and the Order of carrying out preliminary and periodic medical examinations (inspections) of the workers employed at heavy works and at works with harmful and (or) dangerous working conditions (in the edition of 06.02.2018) are carried out: the Order of Ministry of health and social development of the Russian Federation of April 12, 2011 No. 302n]. (In Russ.)
5. Paj G.V., Kuzmina L.P., El'chinova G.I. et al. Biokhimicheskie markery svintsovoj intoksikatsii u rabochikh v zavisimosti ot genotipicheskoi prikladzhnosti po lokusu MSP del'ta-aminolevulinat dehidratazy (ALAD) [Biochemical markers of lead intoxication in workers depending on genotypic belonging to the locus of MSP Delta-aminolevulinat dehydratase (ALAD)]. *Meditsinskaja genetika*, 2008, vol. 7, no. 7, pp. 36–40. (In Russ.)
6. Sorikina N.S., Artemova L.V., Rumjantseva O.I. et al. Biologicheskij monitoring dlja otsenki riska svintsovoj intoksikatsii [Biological monitoring for risk assessment of lead intoxication]. *Meditsina truda i promyshlennaja ekologiya*, 2015, no. 9, p. 134. (In Russ.)
7. Di Mascio P. et al. DNA damage by 5-aminolevulinic and 4,5-dioxovaleric acids in the presence of ferritin / P. Di Mascio, P.C. Teixeira, J. Onuki [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. No. 373. P. 368–374.
8. Rocha M.E. et al. Roles of phosphate and an enoyl radical in ferritin iron mobilization by 5-aminolevulinic acid / M.E. Rocha, A.M. Ferreira, E.J. Bechara // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. No 29. P. 1272–1279.
9. Klausner R.D. et al. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism / R.D. Klausner, T.A. Rouault, J.B. Harford // *Cell*. 1993. No. 72. P. 19–28.
10. Kohgo Y. et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload / Y. Kohgo, K. Ikuta, T. Ohtake [et al.] // *Int J Hematol.* 2008. No 88(1). P. 7–15.
11. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002. N 282. P. G403–G414.
12. Rodriguez J.A. et al. Heme oxygenase, aminolevulinat acid synthetase and the antioxidant system in the brain of mice treated with porphyrinogenic drugs / J.A. Rodriguez, M.C. Martinez, E. Gerez [et al.] // *Cell Mol Biol.* 2005. No 51. P. 487–494.
13. Wright R.O. et al. Association between hemochromatosis genotype and lead exposure among elderly men: the normative aging study / R.O. Wright, E.K. Silverman, J. Schwartz [et al.] // *Environ. Health Perspect.* 2004. V. 112. No. 6. P. 746–750.

Контактная информация:

Кузьмина Людмила Павловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», e-mail: lpkuzmina@mail.ru

Contact information:

Kuzmina Lyudmila, Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director for scientific work of the Izmerov Research Institute of Occupational Health e-mail: lpkuzmina@mail.ru