

Effects of Yeonlyeonggobon-dan on the Blood of Arsenic-poisoned Rats

Jong Pil Lim * and In Tag Kang

Department of Oriental Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Jeonbuk, 565-701 Korea

ABSTRACT

Sodium arsenate and *Yeonlyeonggobon-dan* (*niánlínggùběndān*) extract (YGD), a herbal restorative were treated *p.o.* 20 mg/kg and 500 mg/kg, respectively, and concurrently to rats, and examined the biochemical parameters in blood. The values of white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin (Hgb) and hematocrit (Hct) in each group did not show significant variance. The value of aspartate aminotransferase (AST) of arsenic-treated group was increased for 2 weeks significantly while that of the group of concurrent administration with YGD became low significantly compared with arsenic-treated group and the value of alkaline phosphatase (ALP) of arsenic-treated group was decreased while that of the group of concurrent administration with YGD was increased significantly compared with arsenic-treated group. In arsenic-treated groups, the value of glucose (Glu), and those of lactic dehydrogenase (LDH), blood urea nitrogen (BUN) and triglyceride (TG) were decreased at first but increased later while the groups of concurrent administration with YGD showed significant recovery from the toxicity of arsenic.

Key words : Yeonlyeonggobon-dan (*niánlínggùběndān*), blood, arsenic-poisoned, toxicity

서론

特定物質이 環境에서 正常 以上으로 그 濃度가 增加하였을 경우에는 生物體에 바람직하지 못한 影響을 끼치는 경우가 많다. 그 중에서도 重金屬類는 우리 周邊에서 무심히 사용되는 물질이면서도 모르

는 사이에 널리 汚染을 일으키고, 汚染時 急·慢性的으로 中毒을 誘發하여 人體에 障礙를 일으키고 있으며, 그 중 砒素는 大氣, 土壤 및 水質에 비교적 낮은 濃度로 존재하고 있어서 環境汚染 物質로 注目되지 않았으나 최근 使用이 急增되면서 公衆保健을 威脅하고 있다.^{1,2)}

砒素 化合物은 그리스, 로마시대부터 醫藥品으로 사용되었고 農藥, 工業用品 등 많은 용도로 쓰이고 있다. 砒素는 石油나 石炭과 같은 化石燃料中에 多量 存在하여 이러한 에너지원의 使用 增加로 環境流出이 심해지고 있는데 Ehrlich가 梅毒 治療劑로

1) Correspondence: Jong-Pil Lim, Department of Oriental Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Jeonbuk, 565-701 Korea Tel: +82-63-290-1571; E-mail: limjp@woosuk.ac.kr

salvarsan을 발견한 이후 약 12,000여종의 砒素 誘導體가 合成되어 生物學的 活性이 試驗되어 드물게는 醫藥用으로 使用되고 大部分은 農業에서 殺蟲劑(비산연, 비산석회 등), 除草劑(Na_3AsO_3) 및 殺鼠劑(아비산, 아비산칼슘 등)로 大量 使用되어 왔다. 특히 gallium arsenide (GaAs)는 極超短波, 밀리미터파, 長距離 通信 및 초고속 슈퍼 컴퓨터에 있어서 실리콘이나 게르마늄보다 탁월한 半導體 物質로 電子를 效率的으로 放射하는 특성이 있어 마이크로 회로, 광섬유, 발광 다이오우드 응용, 반도체 레이저 개발 및 solar cell을 위한 대중화된 半導體 등에 사용되어 砒素의 環境 流出은 점점 더 심해지고 있다.^{3,4)}

As_2O_3 의 毒性은 細胞內 -SH기와의 결합으로 효소계를 阻害하는 것이므로 砒酸이나 砒酸鹽은 亞砒酸, 亞砒酸鹽으로 還元되어 毒性을 나타내는 것이다. 亞砒酸의 急性毒性은 콜레라와 비슷한 嘔吐, 泄瀉를 수반하는 胃腸症勢 및 血管, 呼吸中樞의 마비를 초래하는 마비형으로 나타난다. 亞急性 또는 慢性中毒 증상은 보통 서서히 痲痺形으로 나타난다. 또한 血管神經의 障礙로 營養障礙, 각 臟器 특히 肝腸의 脂肪變性, 急性痛症을 隨伴하는 神經炎이 나타나고, 皮膚潰瘍, 黑皮症, 角化症, 손톱과 毛髮이 萎縮되며, 최근에는 癌의 한 原因으로 보고 있다⁵⁻⁷⁾.

延齡固本丹은 龔廷賢의 萬病回春⁸⁾에 收載된 處方으로 補肝腎益精하는 24種의 藥物로 構成되어 諸般虛損症狀을 治하는데 東醫寶鑑⁹⁾에도 收載되어 있으며, '五勞, 七傷, 諸虛의 百損으로 顏色이 衰朽하고 形體가 羸瘦하고 中年에 陽事가 일어나지 않고 精神이 短少하여 五旬에 이르지도 않았는데 鬚髮이 먼저 흰 것을 다스리고 左癱右瘓하고 步行을 간신히 하고 脚膝이 疼痛한 것 小腸의 疝氣 등을 다스린다'고 하여 氣血虛損을 치료하는데 사용한다.¹⁰⁻¹²⁾

氣血은 전신을 流行하면서 조직, 기관, 장부의 정상적인 생리활동을 유지하는 구성요소를 말하는데 '素問 調經論'에서 "氣血不和 百病乃變化而生"이라고 하여 어떤 원인에 의해서 정상적인 氣血의 기능이

失調되면 질병이 발생한다. 또 素問의 評熱病論에 "邪之所湊, 其氣必虛"라 하여 인체에 邪氣가 침입해 들어오는 것은 인체의 氣血不足이 先行原因임을 시사하고 있다. 그러므로 氣血이 충분하면 온갖 邪氣가 인체에 침입해 질병을 발생시키는 것을 방어할 수 있다.¹³⁻¹⁵⁾

그 동안 延齡固本丹에 관한 연구논문을 살펴보면, 崔¹⁶⁾는 延齡固本丹이 白鼠의 內分泌 및 造血促進에 미치는 영향에 관한 연구에서 延齡固本丹을 투여한 군은 그렇지 않은 군에 비하여 유의성 있는 造血效果를 보였다고 하였으며, 許¹⁷⁾는 延齡固本丹이 老化생쥐의 生殖能力에 미치는 영향의 연구결과 精子數, 精子의 運動性 및 交尾率 등이 증가하여 老化로 인한 生殖能力低下에 효과가 있는 것으로 추정된다고 하였고, 朴¹⁸⁾은 延齡固本丹이 卵巢摘出 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響의 연구에서 延齡固本丹 投與群에서 유의성 있는 骨密度 增加效果가 있는 것으로 보고한 바 있다.

본 실험에서는 최근 사용이 급증되어 주목을 받고 있는 disodium arsenate (Na_2HAsO_4)를 延齡固本丹과 併用投與하여 이들이 血液에 미치는 影響을 所定の 動物實驗을 통하여 有意性 있는 結果를 얻었으므로 報告하는 바이다.

재료 및 방법

1. 實驗材料 및 抽出

延齡固本丹은 萬病回春⁸⁾에 收載된 處方에 따라, 시중에서 구입한 약재 중 엄선하여 天門冬, 麥門冬, 生地黃, 熟地黃, 山藥, 牛膝, 杜仲(去皮, 薑酒洗), 巴戟, 五味子, 枸杞子, 山茱萸, 白茯苓, 人蔘, 木香, 栝子仁을 각기 80g씩, 蜀椒, 石菖蒲, 澤瀉, 遠志(去心 甘草水泡)를 각기 40g씩, 肉蓯蓉 160g, 覆盆子, 車前子, 兔絲子, 地骨皮 각기 60g씩 되어있는 원처방의 적당량을 취하여 혼합하고 10배의 물을 가하여 煎湯한 뒤, 減壓濃縮 凍結乾燥하여 乾燥粉末 엑스(이하

YGD라 함)로 만들어 사용 시 정제수를 가하여 일정 농도로 만들어 투여하였다 (收得率: 11.8%). 이 중 大韓藥典에 指標物質의 含量이 규정되어 있는 熟地黃은 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde로 0.11%, 枸杞子는 betaine으로 0.54%, 山茱萸는 loganin으로 0.56%인 것을 사용하였다.

2. 試藥 및 器機

비소로는 disodium arsenate (Na_2HAsO_4 , Sigma Co.)을 사용하였고 기타 시약은 시판 특급 이상의 시약을 사용하였다. 기기로는 Spectrophotometer (UV-240, Shimadzu), High speed centrifuge (KR-20000T, Kubota), Coulter Counter (TB90, Coulter Co.), Blood Autoanalyzer (Hitachi 736-40) 등을 사용하였다.

3. 實驗動物 및 實驗期間

흰쥐는 체중 150 g 정도의 건강한 Sprague-Dawley strain (Male)을 사용 하였다. 대조군과 As 투여군, YGD 투여군 및 As+YGD 투여군으로 나누었으며, 실험군마다 8~10마리씩 사용하였다. 대조군에는 생리식염수 5.0 ml/kg씩을, As투여군은 As로서 20 mg/kg씩을, YGD 투여군은 YGD로 500 mg/kg 씩을, As+YGD 투여군은 As 투여군과 같은 방법으로 투여하고 1시간 후 YGD 투여군과 동일한 방법으로 YGD를 4주간 매일 1회씩 경구투여 하였다.

4. 血液의 生化學的測定

복부 대동맥에서 채혈한 혈액의 일부를 Coulter counter를 사용하여 white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin (Hgb) 및 hematocrit (Hct) 등의 혈액학적 검사를 하였으며 일부는 시험관에 넣어 30분간 방치한 후에 2,000 g에서 20분간 원심 분리하여 얻은 혈청을 blood autoanalyzer를 사용하여 aspartate aminotransferase (AST), lactic dehydrogenase (LDH) 및 alkaline phosphatase

(ALP) 등 혈청의 생화학적 검사를 하였다.

5. 統計處理

실험결과 평균치의 실험오차를 계산하였고, 대조군과의 차이를 student-t test를 사용하여 검정하였으며, p값이 5 % 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 血球上的 變化

혈구상의 변화를 4주간 측정된 결과, white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin (Hgb) 및 hematocrit (Hct) 등 전반적인 항목에서는 별다른 변화를 나타내지 않았다 (Table. 1).

2. 血清上的 變化

혈청상의 변화를 4주간 측정된 결과, aspartate aminotransferase (AST)의 활성 변화는 비소 투여군에서 2주까지 크게 증가하다가 그 이상의 큰 변화는 없었으며, YGD 병용 투여군의 경우 그 증가폭이 완만한 결과를 보였다. Alkaline phosphatase (ALP)는 시일이 지남에 따라 점차적으로 저하되었으나 YGD 병용 투여군에서는 비소 투여군에서보다 상당한 회복효과를 보였다. Total protein (T-P) 및 albumin/globulin (A/G) ratio 는 별다른 변화를 볼 수 없었다 (Table. 2).

Table 1. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract on Blood in Arsenic-poisoned Rats

Groups	Weeks	WBC[10 ³]	RBC[10 ⁶]	Hgb[g/dl]	Hct[%]
Control	1	6.14±0.40	7.21±0.10	14.91±0.10	42.21±0.54
	2	6.21±0.31	7.63±0.21	14.81±0.54	42.42±1.10
	3	6.55±0.49	7.35±0.27	14.57±0.01	43.11±1.51
	4	6.49±0.29	7.55±0.15	14.84±0.21	42.52±0.48
YGD	1	7.00±0.11	7.51±0.31	14.34±0.07	42.64±0.90
	2	6.43±0.48	7.72±0.34	14.70±0.21	42.75±0.48
	3	6.54±0.16	7.24±0.21	14.54±0.23	43.01±1.02
	4	6.90±0.62	7.42±0.19	14.62±0.39	43.23±0.63
As	1	6.71±0.41	7.41±0.11	14.64±0.14	42.11±1.11
	2	6.62±1.39	7.54±0.20	15.02±1.02	43.45±1.64
	3	6.91±1.12	7.82±0.21	14.94±0.33	42.17±1.28
	4	7.18±1.02	7.64±0.24	14.75±1.21	43.20±1.24
As+YGD	1	7.01±1.01	7.61±0.41	14.56±0.11	43.10±1.20
	2	6.52±1.15	7.54±0.22	14.82±0.91	43.11±1.32
	3	6.71±1.54	7.84±0.13	14.90±0.32	42.85±1.07
	4	7.18±0.17	7.64±0.14	14.49±1.01	43.51±0.53

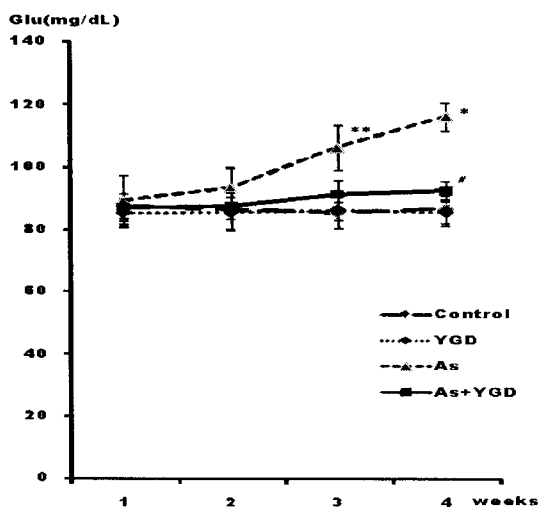
Each value is the mean±SE of 8-10 rats. WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hgb: hemoglobin, Hct: hematocrit. Each value is the mean±SE of 8-10 rats. Rats were administered p.o. daily as follows; Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of Sodium arsenate solution, YGD: 500 mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20 mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500 mg/kg) solution.

Table 2. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract on Biochemical Parameters in Serum of Arsenic-poisoned Rats.

Groups	Weeks	AST[mg/L]	ALP[mg/L]	T-P[g/dL]	A/G
Control	1	71.91±2.81	208.2±10.12	6.44±0.15	0.51±0.02
	2	72.31±3.21	209.3±11.20	6.55±0.19	0.50±0.01
	3	72.07±3.27	210.0±12.13	6.50±0.29	0.48±0.03
	4	72.53±3.12	208.4±11.45	6.47±0.11	0.52±0.01
YGD	1	73.43±4.15	211.1±12.21	6.41±0.19	0.52±0.01
	2	72.14±3.57	212.2±11.23	6.44±0.24	0.51±0.04
	3	72.18±5.11	213.1±12.13	6.50±0.10	0.48±0.02
	4	73.11±3.42	210.4±14.19	6.47±0.12	0.50±0.01
As	1	91.70±4.24	208.4±10.24	6.43±0.22	0.47±0.03
	2	101.41±5.21	166.2±12.21	6.51±0.10	0.50±0.02
	3	99.71±5.32	150.3±12.31	6.67±0.21	0.53±0.04
	4	94.11±5.21*	143.4±13.05**	6.52±0.21	0.54±0.02
As+YGD	1	77.22±4.11	207.1±11.21	6.50±0.11	0.53±0.03
	2	86.90±5.22	192.2±10.11	6.51±0.12	0.52±0.01
	3	82.49±3.74	188.4±12.14	6.50±0.21	0.47±0.02
	4	75.42±2.21#	187.6±12.21##	6.48±0.23	0.49±0.02

AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, T-P: total protein, A/G: albumin/globulin ratio. Each value is the mean±SE of 8-10 rats. Rats were administered p.o. daily as follows; Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of Sodium arsenate solution, YGD: 500 mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20 mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500 mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (*: p<0.05, **: p<0.01). Significant difference between As groups and As+YGD groups (#: p<0.05, ##: p<0.01).

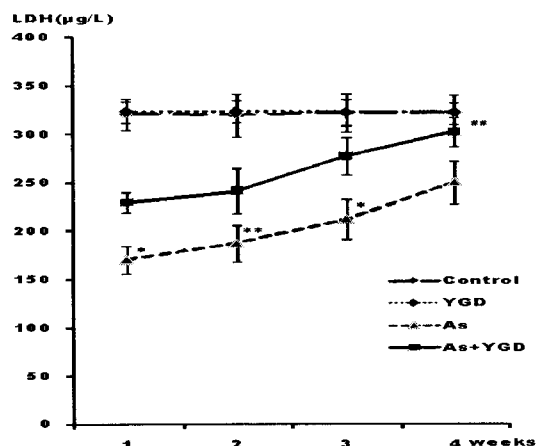
Glucose (Glu)는 비소 투여군에서 4주까지 계속 상승하였는데 YGD 병용 투여군의 경우 정상군에 근접하는 유의성 있는 개선효과가 나타났다 (Fig. 1).



Each value is the mean±SE of 8-10 rats. Rats were administered p.o. daily as follows; Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of Sodium arsenate solution, YGD: 500 mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20 mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500 mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (*: p<0.05, **: p<0.01). Significant difference between As groups and As+YGD groups (#: p<0.05).

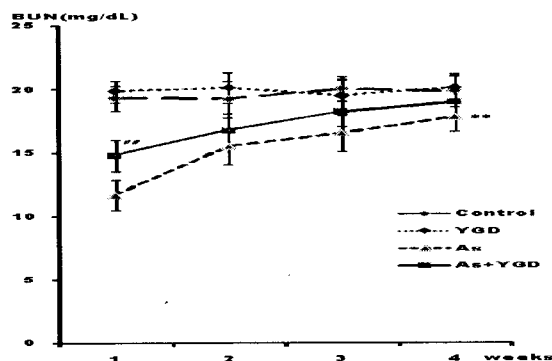
Fig. 1. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract on Glucose (Glu) in Serum of Arsenic-poisoned Rats.

Lactic dehydrogenase (LDH), blood urea nitrogen (BUN) 및 triglyceride (TG)는 모두 비소 투여군에서 초기에는 크게 저하되었다가 시간에 따라 서서히 증가하였으며 YGD 병용 투여군에서는 유의성 있는 개선효과가 있었다 (Fig. 2-4). 그러나 cholesterol은 별로 변화가 없었다.



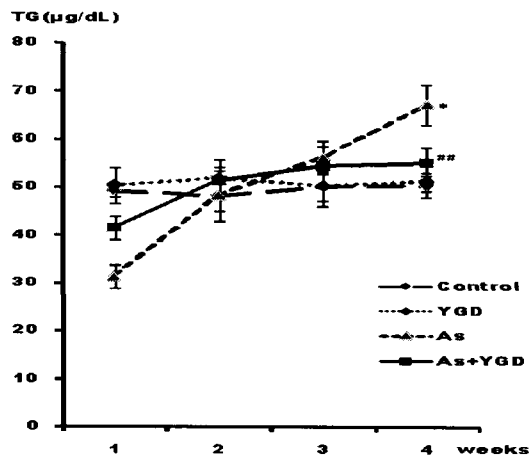
Each value is the mean±SE of 8-10 rats. Rats were administered p.o. daily as follows; Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of Sodium arsenate solution, YGD: 500 mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20 mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500 mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (*: p<0.05, **: p<0.01). Significant difference between As groups and As+YGD groups (##: p<0.01).

Fig. 2. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract on Lactic dehydrogenase (LDH) in Serum of Arsenic-poisoned Rats.



Each value is the mean±SE of 8-10 rats. Rats were administered p.o. daily as follows; Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of Sodium arsenate solution, YGD: 500 mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20 mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500 mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (**: p<0.01). Significant difference between As groups and As+YGD groups (##: p<0.01).

Fig. 3. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract on Blood Urea Nitrogen (BUN) in Serum of Arsenic-poisoned Rats.



Each value is the mean±SE of 8-10 rats. Rats were administered p.o. daily as follows; Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of Sodium arsenate solution, YGD: 500 mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20 mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500 mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (*: $p < 0.05$). Significant difference between As groups and As+YGD groups (##: $p < 0.01$).

Fig. 4. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract on Triglyceride (TG) in Serum of Arsenic-poisoned Rats.

고찰

혈구상의 변화를 측정된 결과, 비소가 δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) 등의 heme 생합성 효소를 저해함에도 불구하고 white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin (Hgb) 및 hematocrit (Hct) 등 전반적인 항목에서는 별다른 변화를 나타내지 않은 것은 실험기간이 4주로서 이미 생성된 혈구의 생존기간과 관련이 있을 것으로 사료된다. 따라서 비소에 의한 heme 생합성 효소 저해를 관찰하기 위해서는 12주 이상 장기간의 연구검토가 필요하다고 사료된다¹⁹⁾.

혈청상의 변화를 측정된 결과, aspartate aminotransferase (AST)는 cellular cytosol에 다량 함유하며 이것들의 수치 상승은 hepatic disease, necrosis 및

carcinoma를 의심할 수 있으며 As와 barbiturate에 의해 AST가 증가되기도 한다. Alkaline phosphatase (ALP)는 phosphate와 ester의 결합을 가수분해하는 효소로 As, borate, 및 phosphate에 의해 저하된다^{20,21)}.

Glucose (Glu)는 비소 투여군에서 4주까지 계속 상승하였는데 이 결과로 보아 비소 투여에 의해 glucose-6-phosphatase의 활성이 약간 저하된 것으로 생각되며 투여한 금속에 의해 pancreatic β -cell이 차단되어 insulin 분비가 억제되거나 혈액중 insulin농도에 영향을 미쳤을 가능성도 연구될 수 있을 것으로 보여진다²²⁾.

Lactic dehydrogenase (LDH)는 lactate와 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)가 결합하여 pyruvate로 변환시키는 효소로서 hydration, shock, loss of blood 및 protein 섭취 증가에 의해 영향을 받으며 As, Pb, thyroid hormone 등에 의해 감소한다. TG는 glycerol과 지방과의 ester결합이며 95%가 지방조직에 존재하여 과산화지질 유리 증가와 밀접한 관계가 있다^{22,23)}.

결론

중금속 중독을 일으키는 비소와 補益氣血劑로 사용되는 延齡固本丹을 흰쥐에게 비소와 탕엑스로서 각각 20 mg/kg 및 500 mg/kg 씩 단독 투여군과 또한 그것들의 병용 투여군에 4주간 경구 투여하여 혈액에 미치는 영향을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

비소 투여로 혈액이 나타내는 변화를 4주간 관찰한 결과는 WBC, RBC, Hgb, Hct 등 전반적인 항목에서는 별다른 변화를 나타내지 않았다. 혈청에 나타나는 변화는 AST의 경우 2주까지 크게 증가 하였으나 延齡固本丹의 병용투여로 유의성 있는 감소효과를 나타냈고, ALP의 경우는 점차 저하되다가 延齡固本丹의 병용투여로 유의성 있는 증가를 나타냈다. 또한

비소 투여 시 Glu는 계속 증가하였으며 LDH, BUN, TG는 초기에는 저하되었다가 시간에 따라 서서히 증가되었는데, 延齡固本丹의 병용투여로 유의성 있는 회복효과를 나타냈다.

감사의 글

이 논문은 2009년 교육과학기술부(지역거점연구단육성사업/헬스케어기술개발사업단)와 2009학년도 우석대학교 교내학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

참고문헌

1. Diazbarriga Fernando, Liamas Edmundo, Jejia Jose de Jesus, Carriales Leticia, Santoyo M.E., Lourdes Vega and Yanez Leticia. Arsenic-cadmium interaction in rats. *Toxicology*. 64: 191-203, 1990.
2. 허인회. 독성학. 서울. 신일상사, p170, 1995.
3. Kent Coddington. A review of arsenicals in biology. *Toxicology and Environmental Chemistry*. 11: 281-290, 1986.
4. Webb D.R., Sipes I.G. and Carter D.E. Comparative pulmonary toxicity of arsenide, gallium(III) oxide, or arsenic(III) oxide intratracheal instilled into rats. *Toxicology and applied Pharmacology*. 3: 405-416, 1986.
5. Rom W.N. Environmental and occupational medicine. University of New York. New York. pp433-479. 1983.
6. Baxly M.N., Hood R.D., Vedel G.C., Harrison W.P. and Szczech G.M. Prenatal toxicity of orally administered sodium arsenite in mice. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* 26: 749-756, 1981.
7. Lawrence S.W. and White D.R. Arsenic Poisoning in Rats. *Southern Medical Journal*. 73: 198-208, 1980.
8. 龔廷賢. 國譯萬病回春(上). 癸丑文化史. p390, 2003.
9. 許浚. 東醫寶鑑. 麗江出版社. p29, 59, 1994.
10. 신재용. 방약합편해설. 정보사. 서울. p40, 1988.
11. 이상인. 천진처방해설. 정보사. 서울. p62, 1987.
12. 황도연. 증맥·방약합편. 남산당. 서울. p155, 1984.
13. 박찬국. 병인병기학. 전통의학연구소. 서울. pp375-382, 1992.
14. 김완희. 한의학원론. 정보사. 서울. pp277-278, 1990.
15. 장은암. 황제내경소문. 정보사. 서울. p247, 412, 1975.
16. 崔光守. 延齡固本丹이 白鼠의 內分泌 및 造血促進에 미치는 영향. 경희대학교대학원, 1981.
17. 許秀珍. 延齡固本丹이 老化생쥐의 生殖能力에 미치는 영향. 경희대논문집, 2003.
18. 朴官佑. 延齡固本丹이 卵巢摘出 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響. 圓光大學校大學院, 2004.
19. Albert L. Lehninger. Lehninger Principles of Biochemistry, 4th ed. Worth publisher, Inc. New York, U.S.A. pp716-730, 2006.
20. Hayes A. Wallace. Principles and methods of toxicology, 2nd ed. Raven Press. New York. U.S.A. pp354-360. 1989.
21. Hodgson Ernest. Biochemical toxicology. 2nd ed. Appleton & Lange New York. U.S.A. pp221-235, 2005.
22. Calabrese C. Nutrition and Environmental Health. Wiley Interscience. New York. U.S.A. pp538-545, 2006.
23. Bruce A. Fowler and Joseph B. Weissberg. Medical progress-Arsenic poisoning. *Environmental Toxicology*. 291: 1171-1174, 1974.