

Marcin Zawadzki¹Rafał Poręba²Paweł Gać³

MECHANIZMY I SKUTKI TOKSYCZNEGO ODDZIAŁYWANIA OŁOWIU NA UKŁAD KRĄŻENIA

MECHANISMS AND TOXIC EFFECTS OF LEAD ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

¹ Katedra i Zakład Higieny, Akademia Medyczna, Wrocław² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, Akademia Medyczna, Wrocław³ Koło Naukowe Toksykologii i Medycyny Środowiskowej przy Katedrze i Zakładzie Higieny, Akademia Medyczna, Wrocław

STRESZCZENIE

Narażenie na ołów stanowi w naszym kraju nadal istotny problem zdrowotny. W pracy zostały przedstawione aktualne poglądy dotyczące mechanizmów i skutków toksycznego wpływu ołowiu na układ krążenia. Omówione zostały w szczególności zmiany morfologii i fizjologii serca w wyniku przewlekłej ekspozycji na ołów, wpływ ołowiu na mięśniówkę i śródbłonek naczyń krwionośnych, zmiany metabolizmu erytrocytów, leukocytów i trombocytów u osób przewlekle ekspozowanych na ołów oraz związek pomiędzy ołowiem a wystąpieniem choroby nadciśnieniowej i miażdżycowej jako wypadkowy efekt zmian w strukturze i czynności układu krążenia. Opisane skutki ekspozycji na ołów powinny skłaniać do dalszej redukcji zawodowego i środowiskowego narażenia na ten pierwiastek, a istniejące rozbieżności do kontynuowania badań w tej dziedzinie. Med. Pr., 2006;57(6):543–549

Słowa kluczowe: ołów, układ krążenia, narażenie zawodowe

ABSTRACT

Exposure to lead is still one of essential health problems in our country. Current views on mechanisms and toxic effects of lead on the cardiovascular system are presented. Special attention is paid to changes in the heart morphology and physiology resulting from long-term exposure to lead, the effect of lead on the muscular coat and endothelium of blood vessels, changes in the metabolism of erythrocytes, leukocytes and thrombocytes in persons chronically exposed to lead as well as to the relation between lead and hypertensive and atherosclerotic illnesses induced by changes in the structure and function of the cardiovascular system. The described effects of lead exposure should encourage us to further reduction of occupational and environmental exposure to this metal and controversies that still exist to continue research in this field. Med Pr 2006;57(6):543–9

Key words: lead, cardiovascular system, occupational exposure

Nadesłano: 13.09.2006

Zatwierdzono: 10.10.2006

Adres autorów: ul. Mikulicza-Radeckiego 7, 50-345 Wrocław, e-mail: zawadzki@hyg.am.wroc.pl

TOKSYCZNOŚĆ OŁOWIU

Toksyczny wpływ ołowiu na organizm znany jest od ponad 2000 lat. Przypadki zatruc ostrych opisane zostały już w starożytności (1). Pomimo, iż liczba przypadków zatruc ostrych ołowiem w Polsce w ciągu ostatnich 15 lat wykazuje trend malejący, to jednak narażenie na ołów stanowi w naszym kraju nadal istotny problem zdrowotny, przede wszystkim w aspekcie narażenia przewlekłego (2). Toksyczne działanie ołowiu na organizm przejawia się zaburzeniami hematopoezy, układu nerwowego, nerek, układu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego. Pierwsze doniesienia o możliwości negatywnego oddziaływania ołowiu na układ krążenia pochodzą z lat dwudziestych XX wieku. Zaproponowano wówczas związek pomiędzy ekspozycją na związki ołowiu a chorobami naczyń mózgowych i nadciśnieniem tętniczym (3). Po II wojnie światowej prowadzono licz-

ne badania epidemiologiczne i eksperymentalne, mające na celu wyjaśnienie mechanizmów oddziaływania ołowiu na układ krążenia. Badania grup zawodowych narażonych na ołów oraz doświadczenia na zwierzętach, głównie na szczurach, prowadzone w ostatnich latach uzupełniają, modyfikują i weryfikują niektóre poglądy na temat skutków ekspozycji na ołów w układzie sercowo-naczyniowym (4).

ZMIANY MORFOLOGICZNE SERCA W WYNIKU PRZEWLEKŁEJ EKSPOZYCJI NA OŁÓW

Wpływ ołowiu na układ krążenia jest problemem złożonym i wielokierunkowym. Ołów należy do pierwiastków kardiotoxycznych. U ludzi, którzy podlegali ekspozycji na przekraczające NDS (najwyższe dopusz-

czalne stężenie) wartości stężeń ołowiu stwierdzano, przede wszystkim dawniej, w badaniach autopsyjnych, zwyrodnienie włókien mięśnia sercowego oraz obrzęk tkanki śródmiąższowej. Zmiany zwyrodnieniowe opisywano jednak wyłącznie w przypadku intensywnej ekspozycji na związki ołowiowe. Nie znaleziono miarodajnych wyników przemawiających za powstawaniem takich zmian u osób przewlekle narażonych na małe (<0,5 NDS) dawki Pb (5). W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano ponadto występowanie stanu zapalnego oraz przerostu mięśnia sercowego jako odpowiedzi na toksyczne oddziaływanie ołowiu. Na podstawie badań ultrasonograficznych stwierdzono, że zmiany przerostowe dotyczą przede wszystkim przegrody międzykomorowej oraz aorty. W innym eksperymencie przewlekle narażenie na ołów u badanych cieląt wywołało skłonność do występowania incydentów niedokrwiennych serca (6).

ZMIANY FIZJOLOGII SERCA W WYNIKU PRZEWLEKŁEJ EKSPOZYCJI NA OŁÓW

Oprócz widocznych zmian morfologicznych serca skutkiem toksycznego wpływu ołowiu na mięsień sercowy są liczne nieprawidłowości czynnościowe. W literaturze opisuje się odchylenia obrazu elektrokardiograficznego, upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej serca oraz zmiany w dyspersji repolaryzacji. Do najczęściej wykazywanych w badaniach z lat sześćdziesiątych zmian w EKG u osób narażonych na Pb w dawkach przekraczających NDS (500–870 µg/l krwi) należą zaburzenia czynności węzła zatokowego, w tym zahamowanie zatokowe, zwolnienie zatokowe oraz niemiarowość zatokowa; zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz blok przedsionkowo-komorowy (7). W niektórych przypadkach stwierdzano także blok lewej odnogi pęczka Hisa (8). Ponadto liczne nowsze badania wskazują na mniej charakterystyczne nieprawidłowości elektrokardiogramu w przypadku ekspozycji na stężenia ołowiu z zakresu 0,5–1 NDS. Dotyczą one przede wszystkim odcinka PQ, odcinka ST, odstępu QT oraz załamka T (9,10). Knapikowa podkreśla, iż zmiany w obrazie EKG występują u osób z co najmniej 10-letnim okresem narażenia na ołów. Pierwszym symptomem uszkodzenia mięśnia sercowego wskutek przewlekłej ekspozycji na ołów wydaje się bradykardia (11). Związki ołowiu przyczyniają się do upośledzenia funkcji rozkurczowej lewej komory serca. W badaniach z zastosowaniem echokardiografii dopplerowskiej wykazano istotne statystycznie różnice wskaźników funk-

cji rozkurczowej lewej komory pomiędzy grupą osób narażonych na działanie ołowiu a grupą kontrolną. U osób ekspozowanych na Pb ze stężeniem ołowiu we krwi poniżej 39,9 µg/100 ml zanotowano istotnie statystycznie niższe wartości Ev (maksymalna prędkość wczesnego napływu mitralnego) i Ev/Av (maksymalna prędkość późnego napływu mitralnego). U pracowników ze stężeniem Pb we krwi, przekraczającym 40 µg/100 ml zanotowano również istotnie statystycznie niższe wartości Ev i Ev/Av, ponadto wyższe wartości Av oraz IVRT (czas rozkurczu izowolumetrycznego). Uzyskane wyniki świadczą o niekorzystnym wpływie ołowiu na rozkurcz mięśnia lewej komory serca (12). Ołów wywołuje zaburzenia w repolaryzacji mięśnia sercowego. U pracowników z 10-letnim stażem pracy narażonych zawodowo na umiarkowane dawki ołowiu (w zakresie 0,5–1 NDS) obserwuje się zmniejszenie stosunku czasu trwania repolaryzacji w warstwie komórek M mięśnia sercowego do czasu trwania repolaryzacji w warstwie podnasierdziejowej w godzinach nocnych. Nieprawidłowość ta jest związana ze wzrostem ryzyka nagłego zgonu sercowego (13). W ostatnio przeprowadzonych badaniach Gajek i wsp. wykluczają natomiast sugerowany dotychczas wpływ ołowiu na dobową zmienność rytmu serca (HRV). W ocenie zmienności rytmu serca za pomocą analizy wyników 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi wskaźnikami HRV pomiędzy grupą pracowników huty miedzi zawodowo narażonych na ołów, u których zawartość Pb we krwi pełnej nie przekraczała 500 µg/l a grupą kontrolną. Nie znaleziono również korelacji pomiędzy wskaźnikami HRV a stężeniem Pb we krwi i stężeniem FEP (proto-porfiryna krwinek czerwonych) (14).

WPLYW OŁOWIU NA MIĘŚNIÓWKĘ GŁADKĄ NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Wciąż dyskusyjny pozostaje problem wpływu ołowiu na miocyty warstwy mięśniowej naczyń krwionośnych. Mimo iż wielu badaczy wskazuje na efekty naczyniozwiążące przy przewlekłej intoksykacji ołowiem, nie jest to fakt wystarczająco udokumentowany. W przeprowadzonych *in vitro* badaniach wykazano bowiem zdecydowanie silniejszy efekt naczyniozwiążący w przypadku innych niż ołów metali ciężkich, przede wszystkim niklu (o 15%) i kadmu (o 13%) (15). W przypadku ołowiu jego naczyniozwiążące działanie polega najprawdopodobniej na zmianie kurczliwości i proliferacji miocytów. Niższe stężenia Pb we krwi (<500 µg/l) wpływają pobu-

dzającą, wyższe (>500 µg/l) natomiast hamującą na proliferację komórek mięśniówki (16). Wzrost kurczliwości miocytów jest wynikiem konkurencji jonów ołowiu z jonami wapnia. Do efektów przewlekłej ekspozycji na ołów należą: zmiana aktywności kinazy C, enzymu, który powoduje fosforylację białek komórkowych związanych ze skurczem mięśniówki gładkiej oraz modyfikacja aktywności kalmoduliny, związku magazynującego jony Ca^{2+} (17). Innym mechanizmem tłumaczącym wzrost kurczliwości komórek mięśniówki jest prawdopodobny, hamujący wpływ Pb na pompę sodowo-potasową w komórkach mięśni gładkich naczyń i będące jego skutkiem zmniejszenie przezbłonowego transportu aktywnego sodowo-potasowego (18). Według Waldron i Stofen najbardziej wrażliwe na działanie ołowiu są miocyty aorty, naczyń wątroby i nerek (19).

WPLYW OŁOWIU NA ŚRÓDBŁONEK NACZYNIOWY

Skutkiem przewlekłego oddziaływania na śródbłonek są liczne zaburzenia morfologiczne i czynnościowe. Przede wszystkim dochodzi do upośledzenia procesów krzepnięcia i fibrynolizy, zwłaszcza syntezy i regulacji czynników krzepnięcia. Ponadto występuje naruszenie integralności endothelium i efekty cytotoksyczne (20). Obserwuje się zahamowanie proliferacji śródbłonna. Jednocześnie ołów hamuje proces odnowy uszkodzonych komórek endothelium na skutek konkurencji z jonami cynku (21). Jony Pb^{2+} przyczyniają się do obniżenia stężenia wewnątrzkomórkowego siarczanu heparanu i hamowania syntezy tkankowego aktywatora plazminogenu. Tym samym sprzyjają procesowi wewnątrznaczyniowego krzepnięcia. W badaniach prowadzonych na szczurach wykazano szkodliwy wpływ ołowiu na błonę podstawną śródbłonna, polegający na powstawaniu nieprawidłowości budowy substancji podścieliska – m.in. lamininy i kolagenu typu IV (17). Prawdopodobnie Pb powoduje zmiany w syntezie i metabolizmie tlenu azotu, śródbłonkowego czynnika rozszerzającego naczyń. Badacze wskazują na niejednoznaczny wpływ ołowiu na ekspresję syntazy NO. Vaziri i wsp. uzyskali wzrost ekspresji indukowalnej i śródbłonkowej syntazy tlenu azotu u szczurów ekspozowanych na Pb i tym samym zwiększenie stężenia całkowitego NO we krwi (22). Jednocześnie jednak w przeprowadzonych w analogicznym okresie badaniach Marques i wsp. wskazują na spowodowane ołowiem obniżenie stężenia cykazy guanylowej w komórkach endothelium. Jako przyczynę uznali upośledzenie produkcji tlenu azotu (23). Działanie związków ołowiu na śródbłonek przejawia się rów-

niez poprzez zmiany aktywności enzymów szlaków syntezy endotelin. Endotelina 1 (ET-1), najbardziej istotna dla funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, jest najsilniejszym ze znanych czynników naczyniozężyzających. Endotelina 3 (ET-1), powstająca w tkance nerwowej i nerce również wykazuje aktywność naczyniopresyjną. Gonick i wsp. wskazują na wzrost stężenia ET-3 w osoczu szczurów zatrutowanych ołowiem w dawce 100 ppm przez 3 miesiące (24,25). Większość autorów obserwuje ponadto wzrost stężenia ET-1, choć istnieją również doniesienia o braku zależności pomiędzy stężeniem ET-1 i ołowiem (20). Jony ołowiu modyfikują prawdopodobnie także metabolizm kwasów tłuszczowych w komórkach śródbłonna. Obserwuje się zwiększenie endothelialnej syntezy prostaglandyny PGE_2 oraz zmniejszenie stężenia prostacykliny PGI w surowicy krwi osób narażonych na Pb (26).

ZMIANY METABOLIZMU ERYTROCYTÓW W WYNIKU PRZEWLEKŁEJ EKSPOZYCJI NA OŁÓW

Związki ołowiu powołują również zmiany w obrazie krwi i metabolizmie krwinek. Działanie ołowiu na układ czerwokrwinkowy przejawia się upośledzeniem metabolizmu komórek linii erytrocytarnej w szpiku kostnym, jak i dojrzałych erytrocytów. W przewlekłym zatruciu ołowiem stwierdza się hiperplazję normoblastów w szpiku kostnym. W erytroblastach gromadzą się jony żelaza w wyniku zahamowania transportu Fe z przestrzeni pozakomórkowej i z ferrytyny do mitochondriów (27). Nieznacznie wzrasta również liczba sideroblastów w szpiku kostnym i retikulocytów we krwi obwodowej. Erytrocyty stanowią podstawowe miejsce akumulacji jonów Pb w układzie krążenia. Spośród struktur komórkowych największe ilości ołowiu w krwince czerwonej gromadzą: cytoplazma, mitochondria oraz frakcja zawierająca hemoglobinę HbA_2 (w sumie około 90%). Pozostały ołów wiąże się z błoną komórkową, przede wszystkim z lipidami i lipoproteinami (28). W przebiegu zatrucia przewlekłego krwinki czerwone cechuje zmniejszona oporność mechaniczna, ale zwiększona osmotyczna. W doświadczeniach na szczurach, którym podawano przez 30 dni 2% $Pb(CH_3COO)_2$ (octan ołowiu) *ad libitum*, już po 9 dniach zaobserwowano zmiany w rozmiarach erytrocytów, większość uległa zmniejszeniu, niektóre posiadały perforacje na powierzchni, występowały sporadyczne skręcenia erytrocytów (29). Ołów przyczynia się do skrócenia czasu przeżycia erytrocytów. Do prawdopodobnych przyczyn należy zaliczyć: hamujący wpływ ołowiu na syntezę

hemu i globiny (inkorporacja glicyny ^{14}C do globiny erytrocytów ulega nawet 25% obniżeniu przy stężeniu Pb wynoszącym $5 \cdot 10^{-4}\text{M}$), uszkodzenie pompy sodowo-potasowej, wyciekanie potasu z krwinki, zaburzenie gospodarki żelazowej oraz obniżenie stężenia glutationu w erytrocytach (29,30,31). Zasadniczo można przyjąć, iż narażenie przewlekłe na Pb nie skutkuje wystąpieniem niedokrwistości. Średni poziom hemoglobiny nie obniża się przy stężeniu ołowiu we krwi do $100 \mu\text{g/l}$, a liczba erytrocytów nie koreluje z poziomem Pb we krwi (25). Anemia sideroblastyczna występuje dopiero przy stężeniach ołowiu we krwi powyżej $350 \mu\text{g/l}$ (27).

ZMIANY METABOLIZMU LEUKOCYTÓW W WYNIKU PRZEWLEKŁEJ EKSPOZYCJI NA OŁÓW

Spośród leukocytów najczęściej badano i opisywano wpływ ołowiu na granulocyty obojętnochłonne. Przewlekła ekspozycja na związki ołowiu powoduje zaburzenia aktywności enzymów zawartych w ziarnistościach azurochłonnych, m.in. mieloperoksydazy i fosfatazy kwaśnej u ludzi oraz fosfatazy zasadowej u zwierząt (32). Ponadto stwierdzano osłabienie chemotaksji granulocytów na skutek zmienionej płynności ich błony komórkowej wynikającej z faktu gromadzenia się ołowiu w mikrotubulach i destabilizacji szkieletu komórkowego (33). Szkielet komórkowy stanowi więc główny punkt uchwytu działania związków ołowiu na leukocyty. Krwinki białe akumulują Pb w stopniu zbliżonym, a wyjątkowo nawet większym niż erytrocyty. W badaniach z użyciem octanu ołowiu ($(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$), którego stężenie wynosiło od 10^{-4} mol/dm^3 do 10^{-6} mol/dm^3 , wykazano ponadto osłabienie aktywności fagocytarnej neutrofilów. Udokumentowano istnienie dodatnich korelacji liniowych pomiędzy stężeniem ołowiu we krwi a stopniem zaburzeń chemotaksji oraz pomiędzy stężeniem ALA-u (kwas delta-aminolewulinowy) w moczu a zmniejszeniem aktywności fagocytarnej granulocytów obojętnochłonnych (34). Oprócz wpływu na krwinki krążące ołów oddziałuje również na komórki szeregu granulocytarnego w szpiku kostnym. Doświadczalna ekspozycja na nieorganiczne związki ołowiu (w dawce $100\text{--}200 \mu\text{g/kg m.c}$ octanu ołowiu) powodowała u szczurów nieprawidłowości jąder komórkowych granulocytów, przemijającą leukocytozę, a także przesunięcie neutrofilów z puli brzeżnej do puli krążącej (35). Niedostatecznie zbadany jest natomiast wpływ ołowiu na liczbę płytek krwi. Nieliczne, przeprowadzone badania donoszą zarówno o wzroście liczby

trombocytów w przebiegu zatrucia przewlekłego ołowiem u ludzi, jak i trombocytopenii w przebiegu doświadczonego zatrucia u zwierząt (36,37).

HIPERTENSYJNE DZIAŁANIE OŁOWIU

Związek pomiędzy ołowiem a chorobą nadciśnieniową badany jest od ponad 80 lat. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy uważa się, że wpływ ołowiu na ciśnienie tętnicze jest zależny od wielkości dawki ekspozycyjnej oraz czasu narażenia. Jednorazowa ekspozycja na małą dawkę ołowiu ($<0,5 \text{ NDS}$) stanowi przyczynę przemijającego efektu hipertensyjnego. Wysokie stężenia Pb, o wartościach znacząco przekraczających NDS, skutkują natomiast obniżeniem ciśnienia tętniczego. Małe dawki ołowiu podawane regularnie przez długi okres stanowią u zwierząt doświadczalnych przyczynę nadciśnienia tętniczego (38). Istnieje przy tym dodatnia zależność między stężeniami ołowiu we krwi (do $40 \mu\text{g/dl}$) a wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Przy zmianie poziomu ołowiu we krwi o $10 \mu\text{g/dl}$ zmiana ciśnienia tętniczego wynosi $2,5\text{--}11,8 \text{ mmHg}$ (4). Do możliwych mechanizmów prowadzących do powstania nadciśnienia tętniczego wskutek przewlekłego działania Pb zalicza się rozważane powyżej zmiany fizjologii mięśniówki i śródbłonna w wyniku bezpośredniego oddziaływania jonów ołowiu na ściany naczyń krwionośnych, zaburzenia układu renina – angiotensyna – aldosteron, nieprawidłowości układu kalikreina – kinina, pobudzenie układu współczulnego i jego nadreaktywność jako efekt zwiększonego wytwarzania katecholoamin oraz wpływ wolnych rodników tlenowych (4,39). Rola układu renina – angiotensyna – aldosteron w genezie NT pozostaje dyskusyjna. Wprawdzie ołów zwiększa wydzielanie reniny przez komórki aparatu przykłębkowego w wyniku blokowania pompy Na^+/K^+ , równocześnie jednak wpływa na funkcję receptorów alfa-1, alfa-2, beta-1 i beta-2 zmniejszając sekrecję reniny (40). Dodatkowe znaczenie ma fakt wzrostu, pod wpływem ołowiu, aktywności enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (17,41). Hipertensyjne działanie Pb wynika również z hamowania nerkowego wydalania kalikreiny. Zmniejszone wydalanie kalikreiny powoduje wzrost stężenia kalikreiny w osoczu i w efekcie zwiększenie intensywności przekształcania kininogenu w silnie rozszerzające naczynia kininy (40,42). Roels i wsp. nie wykazali jednak zmniejszenia wydalania kalikreiny z moczem u robotników z poziomami ołowiu we krwi od $40\text{--}67 \mu\text{g/dl}$, a nawet jej wzrost przy niższych niż $40 \mu\text{g/dl}$ stężeniach Pb we krwi (43). Wątpliwości może budzić współist-

nienie narażenia na kadm w przeprowadzonych badaniach (44). Liczne doświadczenia ostatnich lat wskazują, że indukcja NT przez ołów jest związana ze stresem oksydacyjnym. Obecnie przyjmuje się, iż powstawanie wolnych rodników (aktywnych form tlenu) stanowi podstawowy mechanizm hipertensyjnego działania ołowiu. Fakt ten potwierdzają doświadczenia z jednoczesnym podawaniem zwierzętom eksperymentalnym dawek ołowiu, wywołujących w grupie kontrolnej nadciśnienie tętnicze, i nadmiaru witaminy E – głównego antyoksydantu fazy lipidowej. Nie obserwowano wówczas wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (22). W innych badaniach funkcję antyoksydantów pełniły lazaroid, kwas 2,3-dimerkaptobursztynowy (DMSA), dysmutaza ponadtlenkowa, kwas askorbinowy (wit. C) lub środek mutazomimetyczny (tempol). Również w tych przypadkach jednoczesne podawanie ołowiu nie wywoływało efektu hipertensyjnego. Indukcja nadciśnienia przez stres oksydacyjny związana jest z pogorszeniem funkcji śródbłonna oraz zmianami w nerkach. W procesach tych największe znaczenie przypisuje się anionorodnikowi ponadtlenkowemu oraz rodnikowi hydroksylowemu (39).

MIAŻDŻYCOGENNE DZIAŁANIE OŁOWIU

W świetle dzisiejszej wiedzy można przypuszczać, iż ekspozycja na działanie ołowiu ma związek z genezą miażdżycy. Za taką hipotezę przemawiają zmiany profilu lipidowego surowicy krwi, indukcja peroksydacji lipidów oraz mutacje w komórkach ściany tętnic u osób przewlekle narażonych na działanie ołowiu. Ponieważ podwyższone stężenie cholesterolu i powstawanie nadtlenków lipidów w lipoproteinach o niskiej gęstości (LDL) są głównymi czynnikami ryzyka miażdżycy, promiażdżycowe działanie Pb wydaje się faktem (45). Z badań przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* wynika, że ołów nie indukuje wprawdzie peroksydacji bezpośrednio, ale jony Pb^{2+} w stężeniach 0,01–0,4 mmol/dm³ akcelerują peroksydację i powstawanie nadtlenków lipidów sprzyjając powstawaniu wolnych rodników tlenowych (46). Kluczowe jest hamowanie przez ołów enzymów antyoksydacyjnych, takich jak selenozależna peroksydaza glutationowa, czy miedziowa dysmutaza ponadtlenkowa (47,48). Mniej jednoznaczny jest natomiast wpływ ołowiu na profil lipidowy krwi. Na podstawie większości badań przyjmuje się, iż Pb wywołuje jego zmiany w kierunku promiażdżycowym, czyli powoduje podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego, lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) i triacylogliceroli (TG) oraz

zmniejszenie poziomu lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL). Pojawiają się jednakże doniesienia o przeciwnym działaniu ołowiu; wzroście HDL oraz obniżeniu stężeń cholesterolu całkowitego i LDL u ludzi przewlekle ekspozowanych na ołów (45).

PODSUMOWANIE

Podsumowując należy stwierdzić, iż związki ołowiu wpływają w istotny sposób na funkcję układu krążenia u ludzi. Ołów oddziałuje na wszystkie elementy składowe układu krążenia. Wywołuje zmiany morfologiczne i fizjologiczne w sercu. Znamienny jest fakt, iż najpierw pojawiają się zaburzenia czynnościowe mięśnia sercowego, zaburzenia strukturalne są zaś efektem przede wszystkim narażenia ostrego. Jony Pb^{2+} zmieniają funkcję komórek ściany naczyń krwionośnych. Efekt końcowy zależy przy tym często od czasu narażenia i wielkości ekspozycji. Ekspozycja na ołów jest przyczyną zmian w metabolizmie krwinek. Wypadkowym skutkiem zmian w strukturze i czynności układu krążenia jest hipertensyjne i miażdżycowe działanie ołowiu.

Należy jednocześnie podkreślić, iż mimo intensywnych badań, niektóre aspekty wpływu ołowiu na funkcjonowanie układu krążenia pozostają niewyjaśnione. Nieznane są na przykład zależności typu dawka – skutek, dotyczące powstawania wolnych rodników podczas intoksykacji ołowiem. Niedostatecznie wyjaśniona pozostaje rozbieżność wzrostu liczby trombocytów u ludzi i trombocytopenii u zwierząt ekspozowanych na Pb. Niejednoznacznie wyjaśnione są zmiany stężeń tlenu azotu i endoteliny we krwi organizmów zatrutych ołowiem. Również wpływ ołowiu na aktywność kalikreiny wydaje się niewystarczająco poznany. W coraz większym stopniu wątpliwe wydaje się również przyjmowanie promiażdżycowej zmiany profilu lipidowego krwi w przebiegu przewlekłego zatrucia ołowiem. Ponadto w ostatnim czasie obalono poglądy o wpływie Pb na zmienność rytmu serca. Powyższe rozbieżności i wątpliwości winny skłaniać do kontynuacji badań naukowych w tej dziedzinie.

PIŚMIENNICTWO

1. Landrigen P.J., Silbergeld E.K., Froines J.R., Pfeffer R.M.: Lead in the modern workplace. *Am. J. Public Health*, 1990;80(8):907–912
2. Jakubowski M.: Poziomy biologiczne ołowiu u mieszkańców Polski. *Med. Pr.*, 1993;44(6):15–33
3. Cramer K., Dahlberg L.: Incidence of hypertension among lead workers: a follow-up study based on regular control over 20 years. *Br. J. Ind. Med.*, 1966;23:101–108

4. Hanke W., Szeszeńska-Dąbrowska N.: Rola przewlekłej ekspozycji na ołów w powstawaniu nadciśnienia tętniczego – przegląd badań epidemiologicznych. *Med. Pr.*, 1994;45(2):163–170
5. Schwartz J.: Lead, blood pressure, and cardiovascular diseases in men and woman. *Environ. Health Perspect.*, 1991;91:71–75
6. Kopp S.J.: Cardiac physiologic metabolic after chronic low-level heavy metal feeding. *Am. J. Physiol.*, 1980;239:H22–H30
7. Kośmider S., Petelenz T.: Badanie elektrokardiograficzne w przypadkach przewlekłych zatruc zawodowych ołowiem. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1961;31:1349–1352
8. Kośmider S., Petelenz T.: Zmiany elektrokardiograficzne u starszych osób z przewlekłym zawodowym zatruciem ołowiem. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1962;32:437–441
9. Chlebda E., Gajek J., Zyśko D.: PQ i QT u pracowników przewlekle narażonych na działanie ołowiu. *Folia Cardiologica*, 2004;11(3):199–204
10. Zabel M., Malik M., Hnatkova K., Papademetriou V., Pittaras A., Fletcher R.D. i wsp.: Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long term prognosis In male US veterans. *Circulation*, 2002;105:1066–1070
11. Knapikowa D., Szczerba K.: Obraz elektrokardiograficzny u osób narażonych na przewlekłe działanie ołowiu. *Pol. Tyg. Lek.*, 1985;40(5):125–127
12. Beck B., Steinmetz-Beck A.: Echokardiograficzna ocena funkcji rozkurczowej lewej komory serca u osób z wieloletnim zawodowym narażeniem na ołów. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2005;14(5): 905–915
13. Zyśko D., Gajek J., Chlebda E., Mazurek W.: Wpływ zawodowego narażenia na ołów na przejścienną dyspersję repolaryzację. *Pol. Merk. Lek.*, 2005;18(104):180–183
14. Gajek J., Zyśko D., Chlebda E.: Zmienność rytmu serca u pracowników przewlekle narażonych na działanie ołowiu. *Kardiol. Pol.*, 2004;61:26–30
15. Evans D.H., Weingarten K.: The effect of cadmium and other metals on vascular smooth muscle of the dogfish shark. *Squalus Acanthias. Toxicol.*, 1990;61:275–281
16. Carsia R.V., Forman D., Hock C.E., Nagelle R.G., McIlroy P.: Lead alters growth and reduces angiotensin II receptor density of rat aortic smooth muscle cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1995;210:180–190
17. Poręba R.: Ocena funkcji śródbłonna naczyniowego u pracowników huty miedzi narażonych na działanie ołowiu [rozprawa doktorska]. Akademia Medyczna, Wrocław 2004
18. Kramer H.J., Gonick H.C., Lu E.: *In vitro* inhibition of Na-K-ATP-ase by trace metals, relation to renal and cardiovascular damage. *Nephron*, 1986;44:329–336
19. Waldron H.A., Stofen D.: Sub-clinical lead poisoning. Academic Press, Londyn 1975
20. Stojek E., Skoczyńska A.: Oddziaływanie ołowiu na śródbłonek naczyniowy. *Med. Pr.*, 2003;54(1):87–93
21. Fujiwara Y., Watanabe S., Sakamoto M., Kaji T.: Repair of wounded monolayers of cultured vascular endothelial cells after simultaneous exposure to lead and zinc. *Toxicol. Lett.*, 1998;3:181–188
22. Vaziri N.D., Liang K., Ding Y.: Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension. *Kidney Int.*, 1999;56:1492–1498
23. Marques M., Millas I., Jimenez A., Garcia-Colis E.: Alteration of the soluble guanylate cyclase system in the vascular wall of lead-induced hypertension in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001;12:2594–2600
24. Gonick H.C., Ding Y., Bondy S.C., Ni Z., Vaziri N.D.: Lead-induced hypertension: interplay of nitric oxide and reactive oxygen species. *Hypertension*, 1997;30:1487–1492
25. Dudka J., Szczepaniak J., Mazur M.: Ocena łącznego wpływu ołowiu i azotynu sodowego na niektóre parametry biochemiczne we krwi szczura w narażeniu subchronicznym. *Roczniki PZH*, 1997;48(1):24–27
26. Gonick H.C., Ding Y., Vaziri N.D.: Effect of low lead exposure on eicosanoid excretion in rats. *Prostaglandin's Other Lipid Mediat*, 1998;55:77–82
27. Kuliczowski K.: Działanie ołowiu na układ czerwono krwinkowy. *Med. Pr.*, 1980;31(6):483–488
28. Bruenger F.W., Stevens W., Stover B.J.: The association of ²¹⁰Pb with constituents of erythrocytes. *Health Phys.*, 1973;25:37–43
29. Baranowska-Bosiacka I., Hłyńczak A.J., Machaliński B.: Wpływ jonów ołowiu na metabolizm erytrocytów. *Med. Pr.*, 2000;51(1):59–64
30. Hapke H.J., Prigge E.: Interactions of lead and glutathione with delta-aminolevulinic acid dehydratase. *Arch. Toxicol.*, 1973;31:153–159
31. Kraus A., Roth H.P., Kirchgessner M.: Influence of witamin C, witamin E and carotene on the osmotic fragility and the primary antioxidant system of erythrocytes in zinc-deficient rats. *Arch. Anim. Nutr.*, 1997;50:257–263
32. Hrycek A.: Badania cytochemiczne granulocytów krwi obwodowej u pracowników narażonych zawodowo na związki ołowiu. *Acta Haemat. Pol.*, 1981;1:23–27
33. Hrycek A., Badowski R., Hausner L.: Badania cytochemiczne układu białokrwinkowego u mieszkańców regionu oddziaływania wybranego zakładu przemysłu metali nieżelaznych. *Ann. AM Siles.*, 1984;179–182
34. Governa M., Valentino M., Visona I.: *In vitro* impairment of human granulocyte functions by lead. *Arch. Toxicol.*, 1987;59: 421–425
35. Hrycek A., Kalina M.: Wpływ ołowiu na granulocyty obojętne. *Wiad. Lek.*, 1996;7–12:103–106
36. Kotlarek-Haus S., Ławińska B., Stańkowska K., Brodzka W., Kuliczowski K., Tychowski K.: Wyniki podstawowych badań hematologicznych ludności z rejonów rolniczych i uprzemysłowionych Dolnego Śląska. *Prace Naukowe AM Wrocław*, 1976;10:63–66
37. Kotlarek-Haus S., Ławińska B., Podolak M., Polanowska T.: Wpływ związków ołowiu i miedzi na układ krwiotwórczy królika. *Prace Naukowe AM Wrocław*, 1976;10:115–119
38. Kasperczyk S., Dziwisz M., Kasperczyk A., Birkner E.: Wpływ ołowiu na występowanie nadciśnienia tętniczego. *Wiad. Lek.*, 2002;55(Supl. 1):230–233
39. Goch A., Goch J.H.: Rola ołowiu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Pol. Merk. Lek.*, 2005;18(105):351–353
40. Sroczyński J.: Wpływ ołowiu występującego na stanowisku pracy wspólnie z cynkiem i kadmem na niektóre wskaźniki ukła-

- du krążenia u pracowników przemysłu metalurgicznego. *Med. Pr.*, 1990;41(6):152–158
41. Skoczyńska A.: Układ renina-angiotensyna-aldosteron w przewlekłym zatruciu ołowiem i kadmem u szczurów. *Med. Pr.*, 1995;46(3):239–246
42. Staessen J., Roels H., Lauwerys R., Amery A.: Low-level lead exposure and blood pressure. *J. Hum. Hypertens.*, 1995;9:303–307
43. Roels H., Lauwerys R., Buchet J., Bernard A., Lijnen P., Van Houte G.: Urinary kalikrein activity in workers exposed to cadmium, lead or mercury vapour. *Br. J. Ind. Med.*, 1990;47:331–339
44. Staessen J., Roels H., Lauwerys R.: Public health implications of environmental exposure to cadmium and lead: an overview of epidemiological studies of Belgium. *J. Cardiovasc. Risk.*, 1996;3:26–41
45. Skoczyńska A.: Miazdżycowe działanie ołowiu i kadmu. *Czyn. Ryzyka*, 1999/2000;4/1:20–25
46. Bodak E., Kołacz R., Dobrzański Z.: Metale ciężkie – warunki narażenia i mechanizmy obronne u zwierząt. *Med. Wet.*, 1996;52(10):619–623
47. Skoczyńska A.: Peroksydacja lipidów w toksycznym działaniu ołowiu i kadmu. *Med. Pr.*, 1997;48(2):197–203
48. Jiun Y.S., Hsien L.T.: Lipid peroxidation in workers exposed to lead. *Arch. Environ. Health*, 1994;49:256–259