

Wydział Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu Akademii Medycznej w Lublinie
Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie

ANNA BOGUSZEWSKA, KAZIMIERZ PASTERNAK

Lead – influence on biochemical processes of human organism

Ołów – wpływ na procesy biochemiczne w organizmie ludzkim

Metale ciężkie są szczególnie groźne dla zdrowia człowieka. Zanieczyszczenie żywności pierwiastkami ciężkimi jest trudne do uniknięcia i jest odzwierciedleniem skażenia powietrza, wody, gleby przez pyły, gazy przemysłowe, ścieki, odpady a także procesy spalania węgla. Zawartość metali ciężkich w środowisku jest dość zróżnicowana, a działanie ich zależy od dawki pobranej, rodzaju pierwiastka, postaci chemicznej w jakiej występują oraz stanu odżywienia organizmu. Jednym z najbardziej toksycznych metali dla organizmów żywych jest ołów. Wpływa na funkcje wielu ważnych organów i jest szczególnie groźny ponieważ skutki jego działania nie są natychmiastowe a ujawniają się po wielu latach, pokoleniach i nie są w pełni poznane.

Ołów jest metalem bardzo toksycznym dla organizmów żywych a pomimo tego szeroko stosowanym w różnych gałęziach przemysłu. Jest obecny wszędzie - w powietrzu, glebie, organizmach roślinnych i zwierzęcych. Jego permanentna obecność w środowisku sprawiła, że zajął 6 miejsce wśród 10 trucizn środowiskowych na liście Komisji Toksykologii Środowiskowej PAN (3).

Do atmosfery dostaje się poprzez emisje przemysłowe z różnych hut (13), cementowni oraz stalowni a także przez wzmożoną w ostatnich latach komunikację – czteroetyłek ołowiu dodawany jest do benzyny jako środek przeciwstukowy (22). Następnie opada lub zostaje wypłukiwany do gleby, gdzie pozostaje przez lata. Źródłem ołowiu są także produkty zawierające go w swoim składzie: baterie i akumulatory, farby, tworzywa sztuczne (22), dodatki do paliw, amunicja, stopy do lutów. W wodzie może się znaleźć przez przestarzałe rury ze spawami zawierającymi ołów oraz zanieczyszczenia pochodzące ze ścieków. W skali indywidualnej palenie tytoniu jest także źródłem ołowiu.

Głównymi drogami wchłaniania ołowiu do ustroju są: układ oddechowy (główna droga zatruć przemysłowych) lub przewód pokarmowy (układ pokarmowy) (13). W niewielkim tylko stopniu wchłaniany jest przez skórę (20), głównie w postaci związków organicznych (stearynian, czteroetyłek) (16). Efektywność wchłaniania Pb w układzie oddechowym wynosi około 30-50%, natomiast przez układ pokarmowy 10-50% pobranego ołowiu ulega wchłonięciu do krwiobiegu. Resorpcja ta zależy od postaci występowania ołowiu, aktywności metabolicznej ustroju, wieku oraz stanu fizjologicznego osoby narażonej (3). Dodatkowo na obniżenie wchłaniania ołowiu wpływa dieta bogata w żelazo, wapń, cynk, miedź oraz fosforany (9), podczas gdy kwas askorbinowy, cytrynowy, witamina D, tłuszcze czy dieta wysokobiałkowa wpływają na zwiększone wchłanianie ołowiu z układu pokarmowego (3,7).

Dawki śmiertelne najczęściej używanych związków ołowiu wahają się w dużych granicach - od 20 do 50 g (mniej więcej 1/5 ołowiu podanego doustnie wchłania się, a większa część jest wydalana z kałem).

Zresorbowany ołów występuje w organizmie w dwóch pulach: szybkowymiennej (krew, tkanki miękkie), gdzie wywołuje efekty ostre, oraz wolnowymiennej (kości), w której jest nieczynny metabolicznie (3, 7). Ołów w naczyniach krwionośnych wiąże się głównie z erytrocytami (75%), natomiast reszta związana z albuminami jest transportowana po całym organizmie i stopniowo przechodzi do tkanek: mózgu, nerek, wątroby, mięśni i serca. Okres biologicznego półtrwania ołowiu w tkankach miękkich wynosi 40 dni (7). Ponad 90% całkowitej ilości ołowiu w organizmie zawarte jest w puli wolnowymiennej, czyli głównie w kościach, i w takiej formie okres jego półtrwania zwiększa się do 20-30 lat (7). Choć tak związany ołów jest nieczynny metabolicznie, to w pewnych sytuacjach stresowych (urazy, operacje) czy zmianie stanu hormonalnego ustroju (ciąża, laktacja) (19) może on zostać ponownie uwolniony do krwi i tkanek.

Ołów działa na układ krwiotwórczy (15), obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy (17), przewód pokarmowy (22), narządy mięszone (16, 20). Ma on zdolność kumulowania się w organizmie, głównie w wątrobie, mózgu, nerkach, mięśniach i kościach (16). Najgroźniejszy w skutkach jest wpływ ołowiu na mózg, ponieważ prowadzi do encefalopatii i na szpic kostny w związku z powstawaniem niedokrwistości (13).

Toksyczny wpływ ołowiu jest wielokierunkowy. Prowadzi do zmiany aktywności wielu enzymów oraz zaburzeń funkcji wolnych i strukturalnych białek w komórce (13), dzięki czemu do głównym powstawaniu do grup sulfhydroksylowych, aminowych i karboksylowych. Dotyczy to głównie enzymów łańcucha oddechowego (4), szlaku glikolizy (10) oraz szlaku hemowego (13, 20), co prowadzi do zaburzenia przemian metabolicznych komórki takich jak, regulacja procesów energetycznych, synteza białek oraz kwasów nukleinowych (3). Wiele badań sugeruje, że ważnym molekularnym mechanizmem toksyczności ołowiu jest jego udział w tworzeniu wolnych rodników tlenowych (1, 11), które odgrywają dużą rolę w powstawaniu uszkodzeń wewnątrzkomórkowych oraz w patogenezie wielu schorzeń.

Zatrucia przewlekłe (ołowica) są bardzo złożone a szybkość ich rozwoju zależy od stężenia w powietrzu oraz od okresu narażenia na działanie pyłów lub par ołowiu. Do najbardziej charakterystycznych i najczęściej spotykanych objawów należy zabarwienie skóry bladoszare o żółtawym odcieniu - cera ołowicza, powstające w wyniku skurczu tętniczek i włószniczek w skórze oraz rozwijające się uszkodzenie krwinek czerwonych i związana z tym niedokrwistość (7, 16). Już po kilku dniach może powstać na dziąsłach charakterystyczna niebiesko- czarna obwódka, osadzającego się siarczku ołowiu - tzw. rąbek ołowiczny. Występują także z różnym nasileniem objawy takie jak: zmęczenie, zwiększona pobudliwość nerwowa, brak łaknienia, zaparcie, upośledzenie przyswajania pokarmów (22). Przy dalszym rozwoju zatrucia występuje metaliczny posmak, kolka ołowicza - czyli ostry, silny skurcz mięśni gładkich jelit, trwa kilka minut, występuje zwykle w nocy powodując silne bóle, obfite poty, biegunkę i wymioty (22). Napadom towarzyszy przyspieszenie czynności serca, skąpomocz i białkomocz oraz spadek temperatury ciała. Ołów powoduje skurcz naczyń mózgowych, wywołując wiele ciężkich zaburzeń .

Przy zatruciach ołowiem najbardziej narażony jest układ nerwowy, zarówno centralny jak i obwodowy (7, 13, 22). U przewlekłe narażonych na związki ołowiu, szczególnie u dzieci, zaobserwowano zaburzenia neurobehawioralne (6, 13, 17, 22), m.in.: nadrużliwość, trudności w uczeniu się, koncentracji i zapamiętywaniu, zaburzenia słuchu (1). Stwierdzono również zaburzenia emocjonalne (agresje lub depresje), obniżenie IQ a nawet opóźnienia w rozwoju przy podwyższonym stężeniu ołowiu we krwi (10,17).

Poprzez współzawodnictwo z jonami wapnia ołów może zaburzać prawidłowe działanie kanałów wapniowych i takich neuroprzebieżników jak acetylocholina, aminy katecholowe,

GABA czy serotonina (17). Stwierdzono również zmniejszenie przewodnictwa w nerwach obwodowych pod wpływem ołowiu (7,10).

Ołów może wywoływać zarówno zmiany morfologiczne w mięśniu sercowym jak i zaburzenia jego funkcjonowania (kurczliwość, przewodzenie bodźców elektrycznych).

Niekorzystne działanie ołowiu i naczynia krwionośne może także wynikać z potencjalnie miażdżycowego działania oraz wpływu na procesy oksydacyjno – redukcyjne organizmu. Zaburzony przez jony ołowiu metabolizm kwasów tłuszczowych przyczynia się do wzrostu peroksydacji lipidów, które wraz z wolnymi rodnikami odgrywają ważną rolę w patogenezie miażdżycy poprzez zwiększenie adhezji i agregacji płytek w naczyniach krwionośnych (2). Działanie toksyczne dotyczy przede wszystkim krwi ponieważ ołów wiąże się z głównie z krwinkami czerwonymi (10, 13). Jednym z objawów zatrucia ołowiem może być anemia spowodowana zahamowaniem aktywności enzymów z grupami tiolowymi, takich jak dehydrataza kwasu δ -amino-lewulinowego (ALAD), dekarboksylazy koproporfirynogenu i fer-rochelazy (10, 13).

Ołów wpływa na zahamowanie cyklu pentozowego, głównie poprzez dezaktywację kluczowego enzymu tego cyklu – dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, i zmniejsza ilość zredukowanego glutationu chroniącego erytrocyty przed wolnymi rodnikami. Dzięki takiemu działaniu doprowadza do skrócenia czasu przeżycia erytrocytów (10).

Długotrwała ekspozycja na ołów prowadzi do uszkodzenia funkcji biologicznej układu odpornościowego, co przejawia się zwiększoną podatnością na infekcje, upośledzeniem aktywności fagocytarnej krwinek białych (16).

Zwiększona wrażliwość organizmów narażonych na ołów na infekcje mikroorganizmami, szczególnie bakteriami G-ujemnymi wytwarzającymi endotoksyny wynika z zaburzenia funkcji makrofagów przez ten pierwiastek (14, 23). Chodzi tu głównie o obniżenie zdolności ich fagocytarnej i inaktywacji endotoksyn poprzez uszkodzenie struktur wewnątrzkomórkowych i zahamowaniem aktywności enzymów z grupą prostetyczną –SH. Natomiast obniżenie obrony odpornościowej przed wirusami u zwierząt zatrutowanych ołowiem jest uważane za skutek zakłócenia syntezy interferonu przez ten metal (14).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Nowotworami (IARC) sklasyfikowała nieorganiczne związki ołowiu jako czynniki rakotwórcze grupy 2B (możliwe ludzkie czynniki rakotwórcze) na podstawie badań na zwierzętach laboratoryjnych (15). Ołów, który dzięki łatwemu wiązaniu do białek wewnątrzjądrowych występuje w jądrze komórkowym (7), uważany jest za mutagen zaburzający rozwój embrionalny i zakłócający organopoezę, a także współindukujący nowotwory nerki, nadnerczy, gruczołu krokowego czy wątroby u zwierząt i ludzi (12, 14). Zaburza on również prawidłową cytotoksyczność limfocytów TK i NK, które odgrywają ważne role w obronie organizmu przed nowotworami. Wynika z tego, że kancerogenne działanie ołowiu zachodzi poprzez patomechanizm chemicznej indukcji nowotworów.

Ołów ma negatywny wpływ na metabolizm wielu ważnych bioelementów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie organizmu (5, 18). Jego interakcje z biopierwiastkami odgrywają ważną rolę już na etapie wchłaniania tego pierwiastka do organizmu. Jony takie jak Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} czy Cu^{2+} hamują jego resorpcję z układu pokarmowego [21]. Świadczy to o konkurencji tych jonów o wiązania w ścianie jelita (7, 9).

Ołów współzawodniczy również z tymi metalami o miejsca wiązań w enzymach w których są kofaktorami, np. z cynkiem w syntazie porfobilinogenowej (7) czy dehydratazie kwasu δ -amino-lewulinowego (ALAD) (8), lub białkami, np. z żelazem w transferynie (7).

Zahamowanie biosyntezy hemu przez ołów prowadzi do akumulacji żelaza (2), które na drodze reakcji Fentona bierze udział w tworzeniu bardzo groźnych wolnych rodników tlenowych.

Ołów doprowadza do zaburzeń wielu przemian ustrojowych zależnych lub regulowanych przez wapń (17, 20), zarówno na poziomie komórkowym, jak i obejmującym całe narządy. Ma to miejsce np. w przypadku serca, gdzie wapń pełni ważną rolę w regulacji skurczu mięśni. Ołów zastępując wapń w tych funkcjach prowadzi do zmniejszenia kurczliwości mięśniówki (2). Na poziomie komórkowym konkurencja między tymi jonami dotyczy wiązania z niektórymi białkami związanymi z wapniem, przy czym ołów jest wiązany przez te białka przynajmniej dwa razy mocniej niż Ca^{2+} (8, 9) m.in. w kalmodulinie, cząsteczce działającej wszechstronnie, czy hamowaniu aktywności $(\text{Na}+\text{K}+)\text{ATPazy}$.

Dodatkowo stwierdzono, że w miarę gromadzenia się ołowiu w organizmie zwiększa się wydalanie Mg, Ca i Zn z moczem, oraz zmniejsza się ilość jonów tych ważnych bioelementów w komórkach (35, 21).

Tak więc odpowiednia suplementacja cynkiem, wapniem czy magnezem może zapobiegać wiązaniu ołowiu w organizmie, a w konsekwencji odgrywać protekcyjną rolę w stanach zatrucia ołowiem (5, 7, 9, 21).

Interakcje między pierwiastkami odgrywają ważną rolę i mogą eliminować lub powodować nasilenie negatywnych skutków działania ołowiu na organizm człowieka.

PIŚMIENNICTWO

1. Adonaylo V.N., Oteiza P.I.: Lead intoxication: antioxidant defences and oxidative damage in rat brain, *Toxicology*, 1999; 135: 77-85.
2. Antonowicz – Juchniewicz J.: Wpływ ołowiu na układ krążenia, *Med. Pr.*, 1999; 3: 253-268.
3. Baranowska-Bosiacka I., Hłyńczak A.J., Machaliński B.: Wpływ jonów ołowiu na metabolizm erytrocytów, *Med. Pr.*, 2000; 1: 59-65.
4. Bdollahi M., Sharifzadeh M.: Alteration by lead acetate of rat submandibular gland morphology nad ultrastructure, *Toxic. Subst. Mech.*, 1999; 18: 139-147.
5. Brzóska M. M., Jurczuk M., Zaborowski J., Moniuszko-Jakoniuk J.: The influence of lead intoxication on calcium and magnesium concentration in rat serum and tissues, *Acta Pol. Toxicol.*, 1997; 5(2): 207-215.-
6. Dudek B., Merecz D.: Impairment of psychological functions in children environmentally exposed to lead, *Int. J. Occup. Med.*, 1997; 10(1): 37-46.
7. Floriańczyk B.: Zmiany metabolizmu pod wpływem ołowiu, *Mag. Med.*, 1996; 7(11): 33-35, 40.
8. Godwin H.A.: The biological chemistry of lead, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2001; 5(2): 223-227.
9. Gulson B.L., Mizon K.J., Palmer J.M., Korsch M.J., Taylor A.J.: Contribution of Lead from Calcium Supplements to Blood Lead, *Environ. Health Perspect.*, 2001; 109(3): 283-288.
10. Gumińska M.: Wpływ niskich stężeń ołowiu na wybrane procesy biochemiczne i konsekwencje zdrowotne u człowieka. Ołów w środowisku - problemy ekologiczne i metodyczne, *Zeszyty Naukowe Komitetu "Człowiek i środowisko" PAN*, 1998; 21: 381-392.
11. Gurer H., Ercal N.: Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning?, *Free. Radic. Biol. Med.*, 2000; 29(10): 927-945.
12. Hanke W., Szeszenia-Dąbrowska N.: Umieralność pracowników ekspozowanych na ołów - przegląd badań epidemiologicznych, *Med. Pr.*, 1992; 43(4): 321-328.
13. Ignacak J., Brandys J., Danek M., Moniczewski A.: Wybrane biochemiczne wskaźniki oddziaływania ołowiu środowiskowego na ludzi, *Folia Med. Crac.*, 1991; 32(1/2): 111-118.

14. Jaremin B., Bogdanowicz B.: Wpływ ołowiu na stan i funkcję układu odpornościowego, *Wiad. Lek.*, 1991; 44(3/4): 112-115.
15. Johnson F.M.: The genetic effects of environmental lead, *Mutat. Res.*, 1998; 410(2): 123-140.
16. Łasisz B., Zdrojewicz Z., Marcinkowski Z.: Wpływ ołowiu na funkcję tarczycy, *Wiad. Lek.*, 1992; 45(3/4): 116-119.
17. Marchetti C.: Molecular targets of lead in brain neurotoxicity, *Neurotox. Res.*, 2003; 5(3): 221-236.
18. Moniuszko-Jakoniuk J., Jurczuk, M. Gałążyn-Sidorczuk M. i wsp.: Lead Turnover and Changes in the Body Status of Chosen Micro- and Macroelements in Rats Exposed to Lead and Ethanol., *Pol. J. Environ. Stud.*, 2003, 12(3), 335-344.
19. Pires J.B., Bezzerá F.F., Laboissiere F.P. i wsp.: Lead levels in erythrocytes and biomarkers of bone turnover in pregnant and lactating women with marginal calcium intakes., *Nutr. Res.*, 2001, 21, 831-841.
20. Stokowska W.: Ołów - toksyczność biologiczna., *Czas. Stom.*, 1993, 46, 9, 579-581.
21. Todorovic T., Vujanovic D.: The influence of magnesium on the activity of some enzymes (AST, ALT, ALP) and lead content in some tissues., *Magnes Res.*, 2002, 15(3-4), 173-177.
22. Tomczyk J., Lewczuk E., Andrzejak R.: Ostre zatrucia organicznymi związkami ołowiu., *Med. Pr.*, 1999, 50, 3, 219-226.
23. Wahedi M.: Heavy metals-induced autoimmunity: a possible role for lead., *Centr. Europ. J. Immunol.*, 2000, 25(1), 33-36.

STRESZCZENIE

Skutki działania metali ciężkich nie są natychmiastowe a ujawniają się po wielu latach, pokoleniach i nie są w pełni poznane, dlatego też metale te należą do zanieczyszczeń środowiska, które są szczególnie groźne dla zdrowia człowieka. Zanieczyszczenie żywności pierwiastkami ciężkimi jest trudne do uniknięcia i jest odzwierciedleniem skażenia powietrza, wody, gleby przez pyły, gazy przemysłowe, ścieki, odpady a także procesy spalania węgla. Zawartość metali ciężkich w środowisku jest dość zróżnicowana, a działanie ich zależy od dawki pobranej, rodzaju pierwiastka, postaci chemicznej, w jakiej występują oraz stanu odżywienia organizmu. Jednym z bardzo toksycznych, jednak szeroko stosowanym metalem ciężkim jest ołów. Działanie toksyczne ołowiu dotyczy przede wszystkim krwi (układu krwinek czerwonych), obwodowego układu nerwowego i ośrodkowego oraz przez autonomiczny układ nerwowy - mięśni gładkich (tkanka mięśniowa) przewodu pokarmowego i tętniczek.

SUMMARY

Effects of heavy metals actions are not immediate, but they occur after many years that is why they belong to environmental pollutants of serious health hazard to human health. Due to their wide usage in many industrial branches they are present everywhere in air, water and soils. Food contaminant by heavy elements is hard to avoid and it's a result of environmental contamination by dusts, industrial gasses, sewage, waste and coal burning processes. Content of heavy metals in environment is quite diverse and their harmful actions depend on the type of element, the chemical form of their occurrence and the state of organism's nutrition. One of the very toxic although quite commonly used heavy metal is lead. Toxic action of lead is concerned mainly on blood (red blood cells system), peripheral and central nervous system, and through autonomic nervous system on muscles (muscle tissue) of alimentary canal and blood vessels.