

Ołów i jego związki nieorganiczne, z wyjątkiem arsenianu(V), ołowiu(II) i chromianu(VI) ołowiu(II) – w przeliczeniu na ołów, frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

Lead and its inorganic compounds, other than lead
arsenate and lead chromate as Pb, inhalable fraction

Documentation of suggested occupational exposure
limits (OELs)

prof. MAREK JAKUBOWSKI

e-mail: malgo@imp.lodz.pl

*Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź*

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS: 0,05 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

DSB: – ołów we krwi 300 µg/L, nie dotyczy kobiet w wieku rozrodczym

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 14.05.2013 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2013 r.

Słowa kluczowe: ołów i jego związki nieorganiczne, działanie toksyczne ołowiu,
toksykokinetyka, podstawy wartości NDS i DSB.

Keywords: lead and its inorganic compounds, toxic effects, toxicokinetics,
recommended OEL and BEI values.

¹ Przyjęta przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ołowiu i jego związków nieorganicznych, z wyjątkiem arsenianu(V) ołowiu (II) i chromianu(VI) ołowiu(II), w przeliczeniu na ołów została w 2013 r. przedłożona (wniosek nr 90) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Metoda oznaczania stężenia w powietrzu środowiska pracy ołowiu i jego związków nieorganicznych, z wyjątkiem arsenianu(V) ołowiu(II) i chromianu(VI) ołowiu(II), w przeliczeniu na ołów, jest zawarta w normach: PN-84/Z-04139.02; PN-89/Z-04139.04 i PN-ISO 8518:1994 – ASA.

³ Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

STRESZCZENIE

Ołów (Pb) jest miękkim srebrzystoszarym metalem. Należy do grupy 14. układu okresowego. Narażenie na ołów występuje zarówno w środowisku pracy, jak i w środowisku życia. W ciągu ostatnich 20 lat istotnemu zmniejszeniu uległo narażenie na ołów w środowisku życia. Zmniejszeniu uległo także w Polsce narażenie na ołów w środowisku pracy. W narażeniu na ołów o stężeniach większych niż wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), tj. 0,050 mg/m³ pracuje obecnie w Polsce 3297 osób. W 1991 r. osób tych było 5076. Największą liczbę przekroczeń wartości NDS stwierdzano w procesach: produkcji metali (1864 osób), metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i innych urządzeń (340 osób) oraz urządzeń elektronicznych (316 osób).

W środowisku pracy główną drogę wchłaniania ołowiu i jego związków stanowi układ oddechowy, jakkolwiek ołów może się wchłaniać także, zależnie od warunków pracy, z przewodu pokarmowego. Deponowanie aerozoli zawierających ołów w płucach zależy od wymiaru cząstek. Wydajność deponowania cząstek aerozolu zawierającego ołów w płucach ocenia się na 30 ÷ 50%. Cząstki aerozolu osadzające się w drzewie oskrzelowym ulegają usunięciu do jamy ustnej i mogą ulec połknięciu. Ołów zawarty we frakcji respirabilnej ulega całkowitemu wchłonięciu z płuc. Z przewodu pokarmowego wchłania się około 10% pobranego ołowiu u osób dorosłych i około 50% u dzieci. We krwi około 99% ołowiu ulega wiązaniu z erytrocytami. Około 92% ołowiu zawartego w organizmie deponuje się w kościach. Stężenie ołowiu we krwi (B-Pb) stanowi wypadkową procesów: wchłaniania, rozmieszczenia i wydalania. Stan równowagi stężeń ołowiu we krwi jest osiągany po około 3 miesiącach od rozpoczęcia narażenia. Po przerwaniu narażenia półokres eliminacji ołowiu z krwi i tkanek miękkich wynosi około 30 dni, a z kości 5 ÷ 10 lat. Łożysko nie stanowi bariery dla ołowiu.

Wszystkie skutki zdrowotne narażenia na ołów są odnoszone do stężeń ołowiu we krwi. W związku z tym, istotne było określenie zależności między stężeniami ołowiu w powietrzu (A-Pb) i we krwi, która jest zależna od formy chemicznej ołowiu w powietrzu oraz od rodzaju produkcji. Na podstawie uzyskanych wyników badań wykazano, że zwiększeniu stężenia ołowiu w powietrzu o 1 µg/m³ odpowiada wzrost stężenia ołowiu we krwi w zakresie 0,3 ÷ 1,9 µg/L.

Istnieje duża liczba danych dotyczących działania toksycznego ołowiu u ludzi typu dawka-skutek i dawka-odpowiedź. Dotyczą one zarówno środowiska pracy, jak i środowiska życia. U osób dorosłych za układy krytyczne działania ołowiu uznaje się: układ krwiotwórczy, układ sercowo-naczyniowy, układ nerwowy oraz nerki. U dzieci układem krytycznym jest ośrodkowy układ nerwowy. Wczesne skutki działania ołowiu w tych układach i narządach pojawiają się u osób dorosłych, gdy stężenie ołowiu we krwi wynosi około 300 µg/L lub nawet poniżej tej wartości. U dzieci działanie ołowiu na ośrodkowy układ nerwowy jest bezprogowe. Ołów został uznany przez IARC za czynnik o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i prawdopodobnie rakotwórczym dla ludzi (grupa 2A).

Zgodnie z powszechnie zaakceptowaną opinią, podstawę oceny narażenia na ołów powinna stanowić wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Aktualne dane wskazują na możliwy wpływ ołowiu na nerki oraz układy: nerwowy, krwiotwórczy i krążenia, gdy stężenia ołowiu we krwi wynoszą około 300 µg/L. Proponuje się więc zmniejszenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla ołowiu do 300 µg B-Pb/L. Wartość ta jest zgodna z zaleceniami ACGIH oraz propozycjami SCOEL i ICOH. Wartość NDS dla ołowiu i jego związków nieorganicznych nie ulega zmianie i wynosi 0,050 mg/m³. W warunkach 8-godzinnego narażenia zawodowego wzrostowi stężenia ołowiu w powietrzu o 1 µg/m³ może odpowiadać wzrost stężeń ołowiu we krwi do 1,9 µg/L. W związku z tym, narażeniu zawodowemu drogą inhalacyjną na ołów o stężeniu równym wartości NDS może odpowiadać przyrost stężenia ołowiu we krwi o około 100 µg/L. W Niemczech średnie geometryczne stężenie ołowiu we krwi u osób dorosłych i nienarażonych zawodowo na ołów wynosi 31 µg/L, a wartości referencyjne odpowiadające 95-percentylowi odpowiednio: u kobiet 70 µg/L i u mężczyzn 90 µg/L. W Republice Czeskiej i we Francji średnie geometryczne stężenia ołowiu we krwi wynosiły odpowiednio: 33 i 25,7 µg/L. Suma stężeń ołowiu we krwi wynikających z narażenia środowiskowego i zawodowego drogą inhalacyjną nie powinna w związku z tym przekraczać 200 µg/L. Przy założeniu, że w środowisku pracy pewne ilości ołowiu mogą się wchłaniać z przewodu pokarmowego, niezależnie od drogi inhalacyjnej,

proponowana wartość DSB wynosząca 300 µg/L wydaje się być w pełni uzasadniona. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny pracować w narażeniu na ołów, ze względu na możliwy wpływ związku na rozwój ośrodkowego układu nerwowego płodu.

Zgodnie z wymaganiami zawartymi w dyrektywie 98/24/WE, wykonywanie oznaczeń ołowiu we krwi obowiązuje w państwach Unii Europej-

skiej. Górne ograniczenie wartości stężenia ołowiu we krwi wynosi 700 µg/l, przy czym opieką medyczną powinni zostać objęci pracownicy pracujący w narażeniu na ołów o stężeniach ołowiu we krwi powyżej 400 µg/l. Wartość wiążąca dla ołowiu i jego związków nieorganicznych w powietrzu środowiska pracy zawarta w dyrektywie 98/24 WE wynosi 0,15 mg/m³.

SUMMARY

Lead (Pb, atomic weight 207.19) in inorganic compounds usually has the oxidation state II, but state IV also occurs.

Lead is a soft, silvery grey metal. In the Earth's crust it is present in various minerals such as sulfide, carbonate and sulfate. The metallurgy of lead consists of three separate operations: concentrating, smelting and refining. Occupational lead exposure occurs in the wide variety of settings during primary and secondary lead smelting, working in non-ferrous foundries, production of electric storage batteries, as well as scraping and sanding lead paint. Exposure to lead, both in the occupational and environmental settings decreased significantly during last 20 years. In 2004-2005, in Poland, 3297 persons were exposed to lead in occupational settings in concentrations higher than the Polish OEL amounting to 0.050 µg/m³. In the occupational setting, inhalation is then most significant route of exposure to lead. However, improvements in industry resulted in a reduction of lead concentrations in the air, making the gastrointestinal absorption increasingly important. Deposition and absorption of inhaled lead-containing particles are influenced by their size and solubility in water. About 30 - 50% of lead containing particles is deposited in the lungs. That which is not deposited in alveoli is cleared by the mucociliary escalator and ingested. Only small fraction of ingested lead (about 10 %) is absorbed in adults. Under steady-state conditions, lead in blood is found primarily in the red blood cells (99%). In human adults, approximately 90% of the total body burden is found in the bones. This compartment contains two different pools of lead with different turnover rates, trabecular bone (23%) and cortical bone (69%). At the steady state conditions $T_{1/2}$ of elimination of lead from blood amounts to about one month and from bones to 5 - 10 years. Most of the information on human exposure to lead, and the health effects resulting from it, is based on the lead in blood

(B-Pb) levels. At steady state B-Pb reflects a combination of recent lead exposure to that which occurred several years ago. The relationship of B-Pb to air lead (A-Pb) exposure concentrations is as the bridge between A-Pb and possible damage to health of workers. The relationship varied from 0.3 to 1.9 µg/L blood per µg Pb/m³ air. In adults, the health effects of exposure to lead may include inhibition of several enzymes involved in heme synthesis, influence on the functions of the kidney, peripheral and central nervous system, and an increase of blood pressure, which is a significant risk factor for cardiovascular diseases. The threshold for these effects in adults amounts to about 300 µg/L B-Pb. The central nervous system is the main target organ for lead toxicity in children. There is no evidence of a threshold below which lead does not cause neurodevelopmental toxicity in children. Lead is carcinogenic in animal experiments, but there is only limited evidence for carcinogenicity in humans (IARC category 2A). Identifying of a blood lead level in workers that would be protective during a working lifetime was necessary for recommending a TLV, because B-Pb values, rather than A-Pb concentrations, were most strongly related to health effects. The recommended BEI of 300 µg/L is designed to minimize the possible effects on the mentioned above organs and systems in adults. Certain studies have reported effects at B-Pb below the proposed BEI value. However, the observed effects were transient, did not constitute a decrement in the worker's functional capacity, or was contradicted by other adequately conducted studies. If the steepest slope representing the relationship between B-Pb and A-Pb concentration in the workplace (1.9 µg/L of lead in blood per µg/m³ air) is used for judging the contribution of airborne concentrations to B-Pb the proposed TLV-TWA of 0.050 mg/m³ would contribute an airborne, work-related fraction of B-Pb concentra-

tion of 95 µg/L. Therefore contributions from community sources and nonairborne workplace contamination should be controllable such that the total B-Pb concentrations could be kept below the BEI of 300 µg/L. For example in Germany geometric mean concentration of B-Pb in the general

population amounted to 31 µg/L and 95% percentiles to 70 µg/L in women and 90 µg/L in men. Thus, the persons responsible for occupational hygiene must keep in mind that B-Pb, rather than A-Pb is the principal means for monitoring lead exposure control.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ołów (Pb) jest miękkim srebrzystoszarym metalem. Należy do grupy 14. układu okresowego i w naturze występuje w postaci mieszaniny czterech stabilnych izotopów: ²⁰⁸Pb (51 ÷ 53%), ²⁰⁶Pb (23,5 ÷ 27%), ²⁰⁷Pb (20,5 ÷ 23%) i ²⁰⁴Pb (1,35 ÷ 1,5%).

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie ołowiu i jego związków, z wyjątkiem wymienionych w innych pozycjach wykazu, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (nr 1272/2008), przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja ołowiu (Pb) i jego związków (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego oraz Rady nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Nr WE	Nr CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
082-001-00-6	lead compounds with the exception of those specified elsewhere in this Annex	–	–	Repr. 1A Acute Tox. 4(*) Acute Tox. 4(*) STOT RE 2(*) Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H360Df H332 H302 H373(**) H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H360Df H332 H302 H373(**) H410	Repr. 2; H361f: C≥2,5% (*) STOT RE 2; H373: C≥0,5%

Objaśnienia:

Repr. 1A – działanie szkodliwe na rozrodczość.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra.

STOT RE 2 – działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie STOT wielokrotne narażenie.

Aquatic Acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego.

Aquatic Chronic 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego.

H360Df – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki; podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

H373 – H373 – może spowodować uszkodzenie narządów.

H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.

GHS08 – zagrożenie dla zdrowia (symbol).

GHS07 – wykrzyknik (symbol).

GHS09 – środowisko (symbol).

(*) – minimum klasyfikacji dla danej kategorii zostało oznaczone odnośnikiem * w kolumnie „klasyfikacja”.
 (**) – w przypadku niektórych klas zagrożeń, np. STOT, droga narażenia powinna zostać określona w zwrocie wskazującym rodzaj zagrożenia, jeżeli ostatecznie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia zgodnie z kryteriami określonymi w załączniku I.

Klasyfikację, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin

zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006, przedstawiono w tabeli 2. (Dz Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.).

Tabela 2.

Klasyfikacja ołowiu (Pb) i jego związków, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja
082-001-00-6	lead compounds with the exception of those specified elsewhere in his Annex	–	–	Repr. Cat 1; R 61 Repr. Cat 3; R 62 Xn; R20/22 R 33 N; R 50-53

Objaśnienia:

R 61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.

R 62 – możliwe ryzyko upośledzenia płodności.

R 33 – niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie.

R 20/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu.

R 50/53 – działa toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Repr. – substancja szkodliwa na rozrodczość.

Xn – substancja szkodliwa.

N – substancja niebezpieczna dla środowiska.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Ołów (Pb) występuje w trzech stopniach utlenienia: Pb(0) metal, Pb(II) i Pb(IV). W naturze ołów występuje w rudach zawierających

ołów w postaci Pb(II). Ołów w postaci Pb(IV) powstaje jedynie w środowisku silnie utleniającym. Informacje o właściwościach fizykochemicznych wybranych nieorganicznych związków ołowiu zamieszczono w tabeli 3.

Tabela 3.

Właściwości fizykochemiczne wybranych nieorganicznych związków ołowiu (Pb), (ATSDR 2007)

Związki ołowiu	Numer CAS	Synonim, wzór	Ciężar cząsteczkowy	Gęstość, g/cm ³ (w temp. 20 °C)	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Rozpuszczalność w H ₂ O g/L; (w temp. 25 °C)	Inne rozpuszczalniki
Ołów	7439-92-1	Pb	207,19	11,34	327,5	1740	n.r.	HNO ₃ ; gorący stężony H ₂ SO ₄
Azydek ołowiu(II)	13424-46-9	Pb(N ₃) ₂	325,28	–	280	–	0,23; 18 °C	gorąca woda; gliceryna; alkohol etylowy (słabo)
Węglan ołowiu(II)	98-63-0	kerusyt, PbCO ₃	267,20	6,6	315 rozkł.	–	0,0011	HNO ₃ , gorący kwas siarkowy

cd. tab. 3.

Związki ołowiu	Numer 987)Synoni	Synonim, wzór	Ciężar cząsteczkowy	Gęstość, g/cm ³ (w temp. 20 °C)	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Rozpuszczalność w H ₂ O g/L; (w temp. 25 °C)	Inne rozpuszczalniki
Chlorek ołowiu(II)	7758-95-4	kotunit, PbCl ₂	278,10	,85	501	950	9,9; 20 °C	
Chromian ołowiu(II)	7758-97-6	krokoit, żółcień chromowa, PbCrO ₄	323,19	6,12 15 °C	844	rozkł.	0,0002	rozcieńczony HNO ₃
Azotan ołowiu(II)	10099-74-8	Pb(NO ₃) ₂	331,20	,53	470 rozkł.	–	565; 20 °C	
Fosforan ołowiu(II)	7446-14-2	Pb ₃ (PO ₄) ₂	811,54	6,9 ÷ 7,3	1,014	–	0,00014; 20 °C	HNO ₃
Siarczan ołowiu(II)	7446-14-2	anglezyt; PbSO ₄	303,25	6,2	1170	–	0,0425	HNO ₃ ; stężony H ₂ SO ₄ (słabo)
Siarczek ołowiu(II)	1314-87-0	galena; PbS	239,27	7,57 ÷ 7,59	1114	–	0,00086; 1 °C	HNO ₃ ; gorący H ₂
Tlenek ołowiu(II)	1317-36-8	glejta; PbO	223,19	8,0 ÷ 9,3	888	1472 rozkł.	0,017; 20 °C	HNO ₃ ; alkal.
Tlenek dwu- o- wio- o- wiany	1314-41-6	minia; Pb ₃ O ₄	685,57		370 rozkł.	–	n.r.	HCl; kwas oc- towy

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Ołów (Pb) jest od tysięcy lat najczęściej wykorzystywanym metalem nieżelaznym. Metalurgia ołowiu składa się z trzech odrębnych procesów: zateżania, wytapiania i rafinacji. Proces zateżania obejmuje rozdrabnianie rudy ołowiu oraz zateżanie i filtrację koncentratu. Przed wytopem koncentrat ołowiu wraz z szeregiem dodatków jest granulowany i spiekany. Spiek z dodatkiem 9% koksu jest wsypywany na wierzch pieca. Ciekły ołów spływa na dno, skąd jest wydobywany i poddawany rafinacji w celu oddzielenia pozostałości: arsenu, antymonu, cyny, srebra i złota. Drugim źródłem ołowiu jest recykling. Osiemdziesiąt procent odzyskiwanego ołowiu

pochodzi z akumulatorów zasadowych (Jacobs 2012).

Wysoki stopień ryzyka związany z narażeniem zawodowym na ołów stwarzają takie procesy, jak: wytop ołowiu z rud lub złomu, spawanie i cięcie konstrukcji metalowych malowanych farbami zawierającymi ołów, odlewanie metali nieżelaznych, produkcja akumulatorów zasadowych, produkcja pigmentów zawierających ołów i produkcja szkła kryształowego

Roczne zużycie ołowiu wynosi na świecie około 7 mln ton. W tabeli 4. zamieszczono dane dotyczące zastosowania ołowiu w różnych gałęziach przemysłu 29 państw w latach 1985-2001 (IARC 2006).

Tabela 4.

Zastosowanie ołowiu (Pb) w różnych gałęziach przemysłu w latach 1985-2001 w 29 państwach (IARC 2006)

Zastosowanie	Zastosowanie ołowiu w latach, %			
	1985	1990	1996	2001
Akumulatory	57,7	63,8	72,5	76,7
Powlekanie kabli	5,6	4,5	2,1	1,4
Produkty walcowane i ciągnione	7,6	7,7	5,9	6,0
Amunicja	2,8	2,8	2,3	2,1
Stopy	4,2	3,3	3,2	2,5
Pigmenty i inne związki	14,2	12,8	10,0	8,1
Dodatki do benzyny	3,7	2,1	0,9	0,4
Inne	4,2	3,8	3,3	2,8
Razem	100,0	100,0	100,0	100,0

W Polsce wydobycie rudy i produkcja koncentratów ołowiu w latach 2000-2012 zmniejszono się z 83,4 do 53,6 tys. ton.

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi (*Trzcinka-Ochocka i in.* 2005) w Polsce w latach 2004-2005 było zatrudnionych około 26 500 pracowników w 517 zakładach, w których stosowano ołów.

W 2010 r. liczba zatrudnionych na stanowiskach pracy, gdzie występował ołów i jego związki nieorganiczne o stężeniach powyżej wartości NDS, przedstawiała się, według działów Polskiej Klasyfikacji Działalności, następująco:

- 87 osób – 07. Górnictwo rud metali
- 42 osoby – 20. Produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych
- 26 osób – 22. Produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych
- 241 osób – 23. Produkcja wyrobów z pozostałych mineralnych surowców niemetalicznych
- 1864 osoby – 24. Produkcja metali
- 340 osób – 25. Produkcja metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i urządzeń

- 316 osób – 27. Produkcja urządzeń elektronicznych
- 75 osób – 33. Naprawa, konserwacja i instalowanie maszyn i urządzeń
- 116 osób – 38. Działalność związana ze zbieraniem, przetwarzaniem i unieszkodliwianiem odpadów, odzysk surowców
- 46 osób – 41. Roboty budowlane związane ze wznoszeniem budynków
- 54 osoby – 43. Roboty budowlane specjalistyczne
- 75 osób – 49. Transport lądowy oraz transport rurociągowy
- 15 osób – 71. Działalność w zakresie architektury i inżynierii: badania i analizy techniczne.

W latach 2004-2005 w narażeniu na ołów i jego związki nieorganiczne o stężeniach przekraczających wartość NDS pracowało łącznie 3297 osób.

Narażenie na ołów i jego związki nieorganiczne w Polsce w latach 2011-2012 przedstawiono w tabeli 5. (dane GIS).

Tabela 5.

Narażenie na ołów (Pb) i jego związki nieorganiczne w latach 2011-2012 w Polsce (dane GIS)

Nazwa substancji	PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2012 r. w warunkach:		
		> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS	> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
Ołów (7439-92-1) i jego związki nieorganiczne	13. produkcja tekstyliów; 18. poligrafia; 20. produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych; 22. produkcja wyrobów gumy i tworzyw sztucznych; 23. produkcja wyrobów z pozostałych mineralnych surowców niemetalicznych; 24. produkcja metali; 25. produkcja metalowych wyrobów gotowych; 26. produkcja komputerów i urządzeń peryferyjnych; 27. produkcja urządzeń elektrycznych; 28. produkcja maszyn i urządzeń, gdzie indziej nie sklasyfikowana; 29. produkcja pojazdów samochodowych; 30. produkcja pozostałego sprzętu budowlanego; 31. produkcja mebli; 32. pozostała produkcja wyrobów; 33. naprawa, konserwacja i instalowanie maszyn i urządzeń; 35. wytwarzanie i zaopatrywanie w energię elektryczną, gaz, parę wodną i powietrze do układów klimatyzacyjnych; 38. działalność związana ze zbieraniem, przetwarzaniem i unieszkodliwianiem odpadów; 41. roboty budowlane związane ze wznoszeniem budynków; 42. roboty związane z budową inżynierii lądowej i wodnej; 43. wykonywanie pozostałych robót budowlanych i wykończeniowych; 45. handel hurtowy i detaliczny pojazdami samochodowymi, naprawa pojazdów samochodowych; 46. handel hurtowy z wyłączeniem handlu detalicznego pojazdami samochodowymi; 47. handel detaliczny z wyłączeniem handlu detalicznego pojazdami samochodowymi; 49. transport lądowy oraz transport rurociągowy; 51. transport lotniczy; 71. działalność w zakresie architektury, inżynierii, badania i analizy techniczne; 85. edukacja	3696 w tym w: PKD 24. – 1504 PKD 25. – 251 PKD 27. – 253	1736 w tym w: PKD 24. – 675 PKD 25. – 230 PKD 27. – 248	2676 w tym w: PKD 24. – 1700 PKD 25. – 362 PKD 27. – 112	3497 w tym w: PKD 24. – 1,645 PKD 25. – 254 PKD 27. – 169 PKD 35. – 347	1929 w tym w: PKD 24. – 534 PKD 25. – 416 PKD 27. – 293	2569 w tym w: PKD 24. – 1739 PKD 25. – 189

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Zatrucia ostre

Najczęściej obserwowanym skutkiem zatrucia ołowiem (Pb) w wyniku krótkotrwałego narażenia na duże jego dawki jest kolka ołowicza. Początkowymi objawami zatrucia są: brak łaknienia, niestrawność i zaparcia. Następnie rozwija się atak kolki ołowiczej charakteryzujący się: rozległym napadowym bólem brzucha, bledzią skóry i bradykardią.

Ostra encefalopatia ołowicza występuje rzadko u osób dorosłych. Opisano natomiast znaczną liczbę przypadków jej występowania u dzieci w USA. Objawy obejmowały: stany otępienne, drażliwość, ból głowy, drżenia mięśniowe, halucynacje, zaburzenia pamięci oraz zaburzenia koncentracji uwagi. Objawy te mogą przechodzić w: drgawki, paraliż oraz śpiączkę. W śmiertelnych przypadkach zatruciu ołowiem stwierdzano uszkodzenie mózgu w postaci obrzęku i zmian w naczyniach krwionośnych. Stężenia ołowiu we krwi (Pb-B) u osób z objawami encefalopatii wynosiły od $800 \div 1000$ do $3000 \mu\text{g/l}$ (ATSDR 2007).

Zatrucia przewlekłe

Ołów (Pb) działa na czynność szeregu układów i narządów. Istnieją dane dotyczące zależności dawka-skutek i dawka-odpowiedź uzyskane w wyniku badań populacji ludzi narażonych na ołów w środowisku pracy i w środowisku życia.

Zmienną niezależną dla wszystkich skutków działania jest stężenie ołowiu we krwi (B-Pb). U osób dorosłych układami krytycznymi są nerki oraz układy: krwiotwórczy, obwodowy, nerwowy i krążenia. U dzieci układem krytycznym jest ośrodkowy układ nerwowy.

Układ krwiotwórczy

W wyniku zawodowego narażenia na ołów (Pb) i jego związki nieorganiczne może wystąpić niedokrwistość. Obecnie ten skutek działania występuje rzadko, ze względu na znaczne zmniejszenie narażenia i wczesne odsuwanie pracowników od pracy w narażeniu na ołów. Ołów zaburza syntezę hemu, powodując inhibicję trzech enzymów związanych z tym procesem:

- dehydratazę kwasu δ -aminolewulinowego (ALAD), która kondensuje dwie cząsteczki kwasu δ -aminolewulinowego (ALA) do porfobilinogenu. W wyniku inhibicji ma miejsce wzmożone wydalanie ALA w moczu (U-ALA)
- oksydazę koproporfirynogenową, która przekształca koproporfirynogen III w protoporfirynogen III, a ten przy udziale oksydazy protoporfirynogenowej tworzy protoporfirynę IX. Inhibicja enzymu pod wpływem ołowiu powoduje wzmożone wydalanie koproporfiryn w moczu
- syntazę hemową, katalizującą proces inkorporacji Fe^{2+} do cząsteczek protoporfiryny IX. W wyniku inhibicji wzrasta stężenie wolnych protoporfiryn w erytrocytach (FEP) występujących w około 90% w połączeniu z cynkiem (ZnPP).

Wykazano, na podstawie wyników badania populacji generalnej, że aktywność ALAD ulega inhibicji w zakresie bardzo małych stężeń ołowiu we krwi. Aktywność ALAD była ujemnie skorelowana ze stężeniami ołowiu we krwi w zakresie stężeń $30 \div 340 \mu\text{g/L}$ u osób nienarażonych zawodowo (Hernberg, Nikkanen 1970). Potwierdzono brak wyraźnego progu inhibicji ALAD (Roels, Lauwerys 1987;

Roels i in. 1976). Inhibicja ALAD i stymulacja ALAS powodują zwiększenie stężeń ALA w: moczu, osoczu i we krwi. Opublikowano znaczną liczbę prac wskazujących na prostoliniową zależność między stężeniem ołowiu we krwi i wartościami logarytmów stężeń ALA w moczu (U-ALA) osób narażonych zawodowo. Zależność uzyskana przez *Roelsa* i *Lauwerysa* (1987) wskazuje, że wzrost wydalania U-ALA może występować u mężczyzn, gdy stężenia ołowiu we krwi wynoszą $> 400 \mu\text{g/L}$, a u kobiet $> 350 \mu\text{g/L}$.

Akumulacja protoporfiryny IX w erytrocytach jest skutkiem krytycznym, który najwcześniej występuje w procesie syntezy hemu. Według *Roelsa* i in. (1979) można oczekiwać 20-procentowego wzrostu stężenia FEP u kobiet przy stężeniu ołowiu we krwi wynoszącym $200 \mu\text{g/L}$, a u mężczyzn przy stężeniu $280 \mu\text{g/L}$.

Za wartość progową zmniejszenia stężenia hemoglobiny u osób dorosłych narażonych zawodowo na ołów przyjmowano stężenie ołowiu we krwi $500 \mu\text{g/l}$. W zakresie stężeń ołowiu we krwi rzędu $600 \div 800 \mu\text{g/l}$ wzrasta liczba retikulocytów oraz nakrapiań zasadochłonnych w krwinkach czerwonych. Przy stężeniach ołowiu we krwi rzędu $600 \div 800 \mu\text{g/l}$ u niektórych osób może także wystąpić niedokrwistość.

Skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych stanowi drugi mechanizm, który może prowadzić do niedokrwistości spowodowanej działaniem ołowiu. Za próg wystąpienia tego skutku działania można uznać stężenie ołowiu we krwi wynoszące $600 \div 700 \mu\text{g/l}$.

Układ sercowo-naczyniowy

Wyniki wielu badań epidemiologicznych wskazywały na stosunkowo słaby, lecz istotny statystycznie, wpływ narażenia na ołów (Pb)

na wielkość ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego krwi (DBP).

Metaanaliza wyników 31 badań opublikowanych w latach 1980-2001, w których uczestniczyło 58 518 osób (*Nawrot* i in. 2002) wskazuje, że dwukrotny wzrost stężenia ołowiu we krwi (B-Pb) powodował wzrost ciśnienia skurczowego o 1 mmHg (95% CI: $0,5 \div 1,5$) oraz wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi o $0,6 \text{ mmHg}$ (95% CI: $0,4 \div 0,8$). Wyniki dwóch innych metaanaliz były zbliżone. *Stassen* i in. (1994) dokonali oceny wyników 23 prac opublikowanych w latach 1984-1993 (33 141 osób badanych). Dwukrotny wzrost stężenia ołowiu we krwi powodował wzrost ciśnienia skurczowego o 1 mmHg (95% CI: $0,4 \div 1,6$), natomiast ciśnienia rozkurczowego krwi o $0,6 \text{ mmHg}$ (95% CI: $0,2 \div 1,0 \text{ mmHg}$). *Schwarz* (1995) w wyniku oceny 15 prac opublikowanych w latach 1985-1993 stwierdził, że dwukrotny wzrost stężenia ołowiu we krwi powodował wzrost ciśnienia skurczowego o $1,25 \text{ mmHg}$ (95% CI: $0,87 \div 1,63$).

W 2010 r. w Contam Panel European Food Safety Authority (EFSA 2010) dokonano ilościowej oceny zależności dawka-odpowiedź między aktualnym stężeniem ołowiu we krwi lub stężeniem ołowiu w kości piszczelowej (TB-Pb) i ciśnieniem skurczowym. Oceny zależności dawka-odpowiedź dokonano na podstawie następujących prac:

- *Cheng* i in. (2001) przeprowadzili przekrojowe badanie zależności między stężeniem ołowiu w kości piszczelowej i skurczowym ciśnieniem krwi u uczestników programu US Veterans Affairs Normative Aging Study w Bostonie, MA. Autorzy stwierdzili istotny związek między tymi parametrami w grupie 519 uczestników. Wzrost ciśnienia skurczowego wyniósł $0,1 \text{ mmHg}/\mu\text{g TB}$ (95% CI: $0,0015 \div 0,2 \text{ mmHg}$)
- *Glenn* i in. (2003) przeprowadzili badania

- w grupie 496 pracowników zakładów chemicznych w New Jersey (USA). Średni roczny wzrost SBP wynosił 0,025 mmHg przy wzroście stężenia ołowiu we krwi o 1 µg/L (95% CI: 0,0054 ÷ 0,044) lub 0,78 mmHg przy wzroście stężenia ołowiu w kości piszczelowej o 1 µg/g (95% CI: 0,024 ÷ 0,13)
- *Vupputuri* i in. (2003) dokonali oceny zależności SBP od stężenia ołowiu we krwi w grupie 4404 Afroamerykanów uczestniczących w przekrojowym badaniu US NHANES III. Po uwzględnieniu wpływu takich czynników zakłócających, jak: wiek, wykształcenie, BMI, konsumpcja alkoholu, aktywność fizyczna, pobieranie sodu i potasu z żywnością i całkowite pobranie kalorii, średni wzrost SBP u kobiet (2300) wyniósł 0,047 mmHg/µg B-Pb/L
 - *Nash* i in. (2003) badali zależność między stężeniem ołowiu we krwi i SBP u 2165 kobiet w wieku od 40 do 59 lat uczestniczących w przekrojowym badaniu NHANES III (1988-1994). Badaną populację podzielono na cztery grupy, w których średnie stężenia ołowiu we krwi wynosiły: 10 (5 ÷ 16); 21 (17 ÷ 25); 32 (26 ÷ 39) i 64 (40 ÷ 331) µg/L. Stwierdzono istotny statystycznie pozytywny trend między aktualnym stężeniem ołowiu we krwi i SBP ($p < 0,001$). U kobiet bez nadciśnienia stwierdzono, że wzrost stężenia ołowiu we krwi o 1 µg/L powodował wzrost SBP o 0,032 mmHg (95% CI: 0,0006 ÷ 0,0634 mmHg/µg/L). Uwzględniono wpływ takich czynników zakłócających, jak: wiek, rasa, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, BMI i czynność nerek
 - *Glenn* i in. (2006) objęli badaniem podłużnym, trwającym ponad 3 lata (1997-2001), 575 narażonych zawodowo na ołów pracowników zakładów w Południowej Korei. Ocenie poddano zmiany SBP w kolejnych okresach w stosunku do TB-Pb i aktualnego stężenia ołowiu we krwi. W trakcie pierwszego pomiaru średnie stężenie ołowiu we krwi wynosiło 314 µg/L (s.d. 142 µg/L, natomiast TB-Pb 38 µg/g składników mineralnych kości (s.d. 42,9 µg/g). Średni roczny wzrost SBP wynosił 0,009 mmHg na 1 µg B-Pb/L (95% CI: 0,001 ÷ 0,016). Uwzględniono możliwy wpływ: wieku, spożycia alkoholu, BMI, płci i leków obniżających ciśnienie krwi.
- Autorzy opracowania EFSA przyjęli średni wzrost SBP o 1% w okresie roku za wartość, która może powodować konsekwencje zdrowotne w skali populacji. Na przykład, wzrost SBP o 1% może powodować wzrost odsetka osób leczonych z powodu nadciśnienia o 3,1% czy przewidywaną roczną liczbę zgonów z powodu udaru mózgowego o 2,6% lub zawału mięśnia sercowego o 2,4% (*Selmer* i in. 2000). Przyjmując ciśnienie 120 mmHg za wartość średnią SBP i 1% wzrostu SBP za wartość krytyczną (*benchmark response*), to wzrost SBP o 1,2 mmHg stanowi podstawę do obliczenia wartości BMD₀₁ i BMDL₀₁.
- W tabeli 6. zamieszczono obliczone przez ekspertów EFSA (2010) wartości BMD₀₁ i BMDL₀₁ uzyskane w pięciu pracach zakwalifikowanych do oceny ryzyka. Średnia wartość BMDL₀₁ oznacza, że wzrost stężenia ołowiu we krwi o 36 µg/L może powodować zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi o 1,2 mmHg.

Tabela 6.

Wartości BMD₀₁ i BMDL₀₁ obliczone na podstawie zależności między wartościami stężeń ołowiu we krwi (B-Pb) oraz stężeń ołowiu w kości piszczelowej (TB-Pb) a wartościami ciśnienia skurczowego (SBP), (EFSA 2010)

Zmienna niezależna, praca	Wzrost SBP ze wzrostem poziomu ołowiu	BMD ^a ₀₁	BMDL ^a ₀₁
B-Pb	mmHg/μg Pb/L (95% CI)	μg/L	μg/L
Glenn i in. (2003)	0,025 (0,005 ÷ 0,044)	48	29
Vupputuri i in. (2003)	0,047 (0,014 ÷ 0,08)	26	16
Nash i in. (2003)	0,032 (0,001 ÷ 0,044)	38	21
Glenn i in. (2006)	0,009 (0,001 ÷ 0,016)	133	78
TB-Pb	mmHg/μg/g TB (95% CI)	μg/g	μg/g
Cheng i in. (2001)	0,1 (0,0015 ÷ 0,20)	12	6,5
Glenn i in. (2003)	0,078 (0,024 ÷ 0,13)	13	9,7

Objaśnienia:

^a Wartości BMD₀₁ oraz BMDL₀₁ uzyskano na podstawie wartości średnich oraz górnej wartości 95-procentowego CI w stosunku do wzrostu SBP o 1,2 mmHg.

Układ nerwowy u osób dorosłych

Działanie ołowiu (Pb) na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) może powodować przy stężeniach ołowiu we krwi (B-Pb) powyżej 800 μg/L objawy encefalopatii ołowiczej. Termin ten obejmuje takie różne objawy, jak: otępienie, podrażnienie, bóle głowy, drżenia mięśniowe, utratę pamięci oraz halucynacje. Objawy te mogą ulegać pogorszeniu i prowadzić do: konwulsji, paraliżu, śpiączki i zgonu.

Próg stężeń ołowiu we krwi występowania bezobjawowych zaburzeń funkcji OUN określa się na 400 ÷ 600 μg/l. Skutki te obejmowały: zaburzenia inteligencji wzrokowej i koordynacji wzrokowo-ruchowej, zmniejszenie zdolności uczenia, upośledzenie zdolności wysławiania oraz pamięci. Stwierdzono także wpływ narażenia na ołów w tym zakresie stężeń ołowiu we krwi na wywołane potencjały wzrokowe i słuchowe odpowiedzi z pnia mózgu, a także istotnie gorszą stabilność stwierdzaną badaniami posturograficznymi (Sanders i in. 2009).

Głównym miejscem działania ołowiu w obwodowym układzie nerwowym są włókna ruchowe. Zmiany we włóknach ruchowych obejmują odcinkową demielinację lub zmiany zwyrodnieniowe aksonu. Kliniknym objawem tych zmian jest porażenie prostowników. W

przeszłości obserwowano u robotników narażonych na ołów opadanie dłoni w wyniku porażenia nerwu promieniowego.

U osób narażonych zawodowo na ołów stwierdzano zmniejszenie szybkości przewodzenia włókien ruchowych nerwu łokciowego i pośrodkowego. Badania tych skutków działania prowadzono u osób narażonych zawodowo, bez klinicznych objawów neuropatii. Seppäläinen i in. (1979) u 78 pracowników stwierdzili obniżenie przewodzenia w nerwie łokciowym, u których stężenia ołowiu we krwi nigdy nie były większe niż 500 μg/L. W kolejnym badaniu Seppäläinen i in. (1983) wykazali możliwość zmniejszenia przewodzenia w nerwie łokciowym przy stężeniach ołowiu we krwi wynoszących 300 μg/L. Triebig i in. (1984) przeprowadzili badania w grupie 148 pracowników w wytwórni akumulatorów i u 66 osób w grupie kontrolnej. Istotne statystycznie różnice przewodzenia stwierdzono jedynie w dystalnych włóknach czuciowych nerwu łokciowego i pośrodkowego. Zgodnie z opinią autorów, nie należy oczekiwać istotnych czynnościowo zmian przewodzenia nerwów obwodowych, gdy stężenia ołowiu we krwi są mniejsze niż 700 μg/L. Wyniki tych prac odnoszono do aktualnych stężeń ołowiu we krwi, natomiast działanie ołowiu nasila się w

miarę czasu narażenia. *Chia* i in. (1996a) badali 72 pracowników wytwórni akumulatorów i 82 osoby z grupy kontrolnej. Badania prowadzono co pół roku przez trzy lata. W trakcie badania oznaczano stężenia ołowiu we krwi oraz badania przewodnictwa w nerwie łokciowym i pośrodkowym. Stężenia ołowiu we krwi wynosiły średnio w grupie narażonej 369 $\mu\text{g/L}$ ($73 \div 685 \mu\text{g/L}$), a w grupie kontrolnej 105 $\mu\text{g/L}$ ($44 \div 198 \mu\text{g/L}$). Dwadzieścia osób, które ukończyły badania, podzielono na dwie grupy narażane na ołów o stężeniach < 400 oraz $> 400 \mu\text{g/L}$. W grupie o większym narażeniu szybkość przewodzenia w nerwie łokciowym korelowała ujemnie ze stężeniem ołowiu we krwi. Autorzy stwierdzili brak skutków działania na obwodowy układ nerwowy ołowiu o stężeniach $< 400 \mu\text{g/L}$. Wyniki uzyskane przez *Muijsera* i in. (1987) wskazują, że zmniejszenie szybkości przewodzenia nerwowego może być objawem przejściowym. Badano szybkość przewodzenia w nerwie pośrodkowym i łokciowym u 8 pracowników bezpośrednio po zakończeniu pracy w narażeniu na ołów trwającym 5 miesięcy oraz po 3 i 15 miesiącach od zakończenia pracy. Średnie stężenia ołowiu we krwi wynosiły w kolejnych punktach czasowych: 82,5; 50,3 oraz 29 $\mu\text{g/L}$. Bezpośrednio po zakończeniu pracy szybkość przewodzenia była mniejsza niż w grupie kontrolnej. Po 15 miesiącach od zakończenia narażenia nie obserwowano różnic w szybkości przewodzenia w porównaniu do osób z grupy kontrolnej.

Bilińska i in. (2003) wykonali badania 41 osób narażonych na ołów i 35 osób w grupie kontrolnej. Osoby narażone podzielono na grupy w zależności od stężenia ołowiu we krwi, przyjmując za punkt odcięcia stężenie 400 $\mu\text{g/L}$. W przedmiotowym badaniu neurologicznym nie ujawniono u żadnego z pracowników cech uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Parametry przewodnictwa ruchowego (w nerwie promieniowym i strzałkowym) i czuciowego (w

nerwie promieniowym i łydkowym) nie różniły się istotnie między narażonymi grupami pracowników a osobami w grupie kontrolnej. W obu grupach pracowników wykazano zmiany neurogenne w zapisie elektromiograficznym (EMG) oraz znamienne zmniejszenie odpowiedzi skórnej i odpowiedzi współczulnej potowydzielniczej (SOW) w stosunku do osób w grupie kontrolnej. Objawy te korelowały ze stężeniami ołowiu we krwi. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że cechy obwodowego uszkodzenia układu nerwowego mogą występować w zakresie stężeń ołowiu we krwi $< 400 \mu\text{g/L}$.

Schwarz i in. (2005) przeprowadzili badanie podłużne 803 pracowników narażonych na ołów w Południowej Korei. U każdego z pracowników przeprowadzono trzy badania w okresie 2,2 lat. Średnie stężenie ołowiu we krwi wynosiło 320 $\mu\text{g/L}$ (SD $\pm 150 \mu\text{g/L}$). Na podstawie uzyskanych wyników wykazano istotną zależność między stężeniem ołowiu we krwi a wynikami testów: neurobehawioralnych, sprawności manualnej i obwodowego progucucia wibracji. Wzrost stężenia ołowiu we krwi z 21 do 40 $\mu\text{g/L}$ w trakcie pierwszego badania był związany z obniżeniem o 11% wyników testu Purdue dla ręki dominującej.

Zmniejszenie szybkości przewodzenia impulsów w nerwach obwodowych u osób dorosłych narażonych na ołów stwierdzono w wynikach wielu badań i jakkolwiek ten skutek działania może być bez znaczenia dla poszczególnych osób, to może mieć jednak znaczenie w skali populacji. Dolną granicę stężeń ołowiu we krwi, przy których mogą występować te skutki działania, określa się na około 300 \div 400 $\mu\text{g/L}$ (ATSDR 2007).

Narażenie na ołów ma wpływ na utrzymywanie równowagi ciała. *Chia* i in. (1996b) ocenili możliwy związek między wynikami badania równowagi z zastosowaniem platformy balansowej i aktualnym oraz skumulowanym stężeniem ołowiu we krwi w grupie 60 osób

narażonych zawodowo i w grupie kontrolnej o tej samej liczebności. Średnie stężenie ołowiu we krwi w grupie badanej wyniosło 360 µg/L, natomiast w grupie kontrolnej 63 µg/L. Stwierdzono istotne różnice wyników badań posturograficznych, gdy testy były przeprowadzone u osób, które je wykonywały z zamkniętymi oczami. Korelacja między tymi parametrami była tylko wtedy istotna, gdy uwzględniano narażenie na ołów w ciągu ostatnich dwóch lat. Na podstawie wyników badań 49 osób narażonych w fabryce produkującej stearynian ołowiu (średnia B-Pb 180 µg/L) wykazano zaburzenia równowagi, gdy badane osoby miały oczy otwarte i skierowane do przodu, co było związane z aktualnym narażeniem na ołów (Yokoyama i in. 1997). Zwiększenie zaburzeń równowagi przy zamkniętych oczach skierowanych w prawo lub lewo było istotnie zależne od narażenia w przeszłości. Według autorów pracy, zmiany w przedsionko-mózdkowiu są zależne od aktualnego narażenia, podczas gdy zmiany w przednim płacie mózdzka są zależne od narażenia w przeszłości. Murata i in. (2009) obliczyli wartości BMD₀₅ i BMDL₀₅ dla zaburzeń równowagi na podstawie wyników uzyskanych przez Iwata i in. (2005). Zakres wartości BMD₀₅ obliczonych dla sześciu parametrów u 121 osób mieścił się w zakresie stężeń ołowiu we krwi wynoszących 183 ÷ 307 µg/L, a wartości BMDL₀₅ w zakresie 121 ÷ 169 µg/L.

Wpływ ołowiu na somatosensoryczne potencjały wywołane były przedmiotem wielu badań u osób narażonych zawodowo na ołów. U pracowników narażonych na ołów o stężeniach ołowiu we krwi wynoszących około 400 µg/L stwierdzano zwiększenie latencji wzrokowych potencjałów wywołanych (Abbate i in. 1995; Araki i in. 1997; Hirata, Kosaka 1993). Natomiast Murata i in. (1995) u 36 pracowników huty szkła nie stwierdzili zależności między stężeniami ołowiu we krwi

(średnie stężenie 560 µg/L) i latencją wzrokowych potencjałów wywołanych oraz latencją potencjałów wywołanych z pnia mózgu. W podobnym badaniu u 29 kobiet pracujących w hucie szkła (średnie stężenie B-Pb 557 µg/L, średni okres narażenia 7,9 lat) Yokoyama i in. (2002) nie stwierdzili istotnych różnic latencji słuchowych potencjałów wywołanych z mózgu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (średnie stężenie B-Pb 61 µg/L).

Układ nerwowy u dzieci

Dzieci stanowią populację krytyczną w przypadku narażenia środowiskowego na ołów (Pb). Wynika to z większego pobrania i wchłaniania ołowiu z przewodu pokarmowego niż u osób dorosłych oraz większej wrażliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Za skutek krytyczny działania ołowiu na układ nerwowy u dzieci przyjęto obniżenie wartości ilorazu inteligencji (IQ). Wpływ narażenia na ołów na czynność układu nerwowego u dzieci był przedmiotem szeregu badań epidemiologicznych. W opracowaniu IPCS (1995) dokonano metaanalizy wyników tych badań, sugerując, że wzrost stężeń ołowiu we krwi (B-Pb) ze 100 do 200 µg/L może powodować obniżenie wartości ilorazu inteligencji o 2 punkty.

Późniejsza analiza wyników tych badań przez Lanpheara i in. (2005) wykazała jednak, że największe obniżenie wartości ilorazu inteligencji ma miejsce poniżej stężeń 100 µg/L ołowiu we krwi. W zakresach stężeń ołowiu we krwi: 24 ÷ 100; 100 ÷ 200 i 200 ÷ 300 µg/L obniżenie wartości IQ wynosiło odpowiednio: 3,9; 1,9 i 1,1 jednostek. Grupa ekspertów EFSA (2010) określiła, na podstawie tej samej bazy danych, wartości BMD₀₁ i BMDL₀₁ określające ryzyko obniżenia wartości ilorazu inteligencji ze wzrostem stężenia ołowiu we krwi o stężeniach < 100 µg/L. Wartość BMD₀₁ została określona jako wzrost stężenia ołowiu

we krwi, który powoduje obniżenie wartości ilorazu inteligencji o jeden punkt, a wartość $BMDL_{01}$ jako dolne ograniczenie 95-procentowego przedziału ufności wartości BMD_{01} . Zgodnie z obliczeniami wartości $BMDL_{01}$ dla ryzyka, obniżenia wartości ilorazu inteligencji o jeden punkt wynosi 12 $\mu\text{g Pb/L}$. Podobne wyniki opublikowali *Carlisle* i in. (2009). Według tych autorów obniżenie wartości ilorazu inteligencji o jeden punkt było związane ze wzrostem stężenia ołowiu we krwi o 10 $\mu\text{g/L}$.

W związku z tym, że działanie ołowiu na ośrodkowy układ nerwowy dzieci ma charakter bezprogowy nie jest możliwe przyjęcie dopuszczalnych wartości stężeń ołowiu we krwi ustalonych na podstawie kryteriów zdrowotnych. W Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention, CDC 2012) zaproponowano przyjęcie w USA wartości referencyjnej wynoszącej 50 $\mu\text{g/L}$ odpowiadającej 97,5-percentylowi wartości ołowiu we krwi u dzieci w wieku od roku do 5 lat.

Nerki

Wpływ ołowiu (Pb) na czynność nerek można podzielić na ostre i przewlekłe skutki działania. Jest to istotne, gdyż ostre skutki działania są, w przeciwieństwie do skutków przewlekłych, w większości odwracalne po przerwaniu narażenia.

Ostre skutki działania ołowiu występują w obrębie proksymalnej części kanalika nerkowego i charakteryzują się występowaniem zmian morfologicznych i czynnościowych. Do zmian morfologicznych należą ciała wtrętowe w jądrze komórkowym i ultrastrukturalne zmiany w mitochondriach. Zmiany czynnościowe obejmują zmniejszenie resorpcji zwrotnej: aminokwasów, glukozy, fosforanów i wapnia (objaw Fanconiego). Możliwe jest zmniejszenie przesączania kłębkowego, a zmiany morfologiczne w kłębuszkach nerko-

wych obserwowano w ostrych i przewlekłych postaciach zatruc ołowiem. Ciała wtrętowe były w przeszłości głównym objawem wykorzystywanym w diagnostyce zatruc ołowiem. Stanowią one kompleks białka z ołowiem. Tworzenie ich było uważane za mechanizm ochronny (*Jacobs* 2012).

W badaniach epidemiologicznych stwierdzano u robotników narażonych na ołów dwu- lub trzykrotny wzrost umieralności w wyniku schorzeń nerek (*Malcolm, Burnett* 1982; *Cooper* i in. 1988; *Selevan* i in. 1985).

Opublikowano wiele prac dotyczących skutków działania ołowiu na nerki, głównie u osób narażonych zawodowo. W przeglądzie prac dokonany przez ATSDR (2007) oceniono wpływ narażenia na ołów na różne wskaźniki czynności kłębuszków i kanalików nerkowych. Zaburzenia czynności kłębuszków oceniano na podstawie klirensu kreatyniny i stężenia kreatyniny w surowicy. Do oceny enzymurii wykorzystywano głównie oznaczanie w moczu *N-acetylo-D-glukozamidazy* (NAG). Proteinurię oceniano na podstawie stężeń w moczu: białka całkowitego, albuminy lub białek niskocząsteczkowych – β_2 -mikroglobulina (β_2 -M), białko wiążące retinol (RBP). Zgodnie z oceną ATSDR (2007) zmniejszenie szybkości przesączania kłębkowego obserwowano przy małych stężeniach ołowiu we krwi $< 200 \mu\text{g/L}$. Enzymurię i proteinurię stwierdzano w większości prac w zakresie stężeń ołowiu we krwi $200 \div 500 \mu\text{g/m}^3$. Przy stężeniach ołowiu we krwi $> 500 \mu\text{g/L}$ stwierdzano takie zmiany czynnościowe, jak: enzymurię, proteinurię, zaburzenia transportu oraz zmniejszenie szybkości przesączania kłębkowego.

Lin i *Taiyi* (2007) podjęli próbę oceny dawki wyznaczającej (*benchmark dose*) na podstawie wyników badań 135 robotników zatrudnionych, przynajmniej przez rok, w fabryce akumulatorów. Grupę kontrolną stanowiły 143 osoby nienarażone na żadne czyn-

niki niebezpieczne. Obie grupy nie różniły się wiekiem i nawykiem palenia tytoniu. Za markerzy czynności nerek przyjęto wydalanie: białka całkowitego (UTP), β_2 -M i NAG. Wydalanie badanych markerów wzrastało istotnie ze stażem pracy od roku do 7 lat oraz ze wzrostem stężenia ołowiu we krwi od 210 do 610 $\mu\text{g/L}$. Wyznaczone wartości BMD_{10} wyniosły dla: U-TP, β_2 -M i NAG, odpowiednio: 588,7; 321,2 oraz 299,4 $\mu\text{g/L}$ B-Pb. Wartości BMDL_{10} dla: UTP, β_2 -M i NAG, wyniosły odpowiednio: 402,3; 267,1 oraz 253,4 B-Pb $\mu\text{g/L}$.

Murata i in. (2009) obliczyli wartości BMD_{10} i BMDL_{10} na podstawie wyników badań przeprowadzonych w środowisku pracy. Jedynie w 5 pracach, spośród 25 analizowanych, zamieszczono informacje wystarczające do dokonania oceny. Obliczone wartości BMD_{10} wyniosły dla: UTP, β_2 -M i NAG odpowiednio: 589; 321 i 299 μg B-Pb/L, a wartości BMDL_{10} odpowiednio: 402; 267 i 253 μg B-Pb/L.

Navas-Acien i in. (2009) dokonali oceny

wpływu narażenia środowiskowego na ołów i kadm na czynność nerek na podstawie wyników uzyskanych w programie NHANES (lata 1999-2006). Badana populacja liczyła 14 778 osób. Za skutek krytyczny przyjęto przewlekłą chorobę nerek (CKD), którą zdefiniowano jako zmniejszenie szybkości przesączania kłębkowego (GFR) do wartości $< 60 \text{ mL}/1,73 \text{ m}^2$ powierzchni ciała/min. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek wzrastała w porównaniu z grupą referencyjną (B-Pb $< 11 \mu\text{g/L}$) w miarę wzrostu stężeń ołowiu we krwi (tab. 7). W obliczeniach ilorazu szans uwzględniono wpływ takich czynników zakłócających, jak: rok badania, wiek, płeć, rasę, BMI, wykształcenie, palenie tytoniu, nadciśnienie, cukrzyca, status menopauzalny i stężenie kadmu we krwi (*Navas-Acien* i in. 2009).

Przyjmując takie same kryteria przewlekłej choroby nerek, grupa robocza EFSA (2012) określiła, na podstawie danych *Navas-Acien* i in. (2009), wartość BMDL_{10} na 15 μg B-Pb/L.

Tabela 7.

Zależność dawka-odpowiedź między stężeniem ołowiu we krwi (B-Pb) i przewlekłą chorobą nerek (CKD), (*Navas-Acien* i in. 2009)

Zakres stężeń B-Pb, $\mu\text{g/L}$	Mediana, $\mu\text{g/L}$ (n)	CKD, liczba osób, %	Iloraz szans (95-procentowy CI) bez uwzględnienia wpływu kadmu	Iloraz szans (95-procentowy CI) z uwzględnieniem wpływu kadmu
< 11	8 (3242)	147 (4,5)	1	1
11 ÷ 16	13 (3167)	274 (8,7)	1,08 (0,79 ÷ 1,47)	1,1 (0,80 ÷ 1,51)
16 ÷ 24	19 (3734)	468 (12,5)	1,25 (0,92 ÷ 1,69)	1,36 (0,99 ÷ 1,85)
> 24	32(4635)	779 (16,8)	1,41 (1,07 ÷ 1,86)	1,56 (1,17 ÷ 2,08)

Inne skutki toksycznego działania ołowiu

Skutki działania ołowiu (Pb) na inne układy i narządy są znacznie słabiej udokumentowane i nie mogą stanowić podstawy do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) związku.

U pracowników narażonych na działanie ołowiu mogą występować takie objawy zaburzeń czynności układu pokarmowego, jak: brak

apetytu, zaparcia, biegunki, bóle nadbrzusza, nudności. Objawy pojawiają się, gdy stężenia ołowiu we krwi (B-Pb) wynoszą $> 600 \mu\text{g/L}$ (*Skerfving, Bergdahl* 2007).

Informacje o działaniu ołowiu na układ odpornościowy są ograniczone, a wyniki badań niespójne. Ołów zmniejszał tworzenie przeciwciał oraz liczbę komórek wytwarzających immunoglobulinę. Zgodnie z opinią *Skerfvinga* i *Bergdahla* (2007), różne skutki działania ołowiu na układ odpornościowy stwierdzano w grupie

robotników narażonych na związek przy średnich stężeniach ołowiu we krwi wynoszących około 400 µg/L.

Działanie toksyczne na zwierzęta

Wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach nie zawierają informacji, które mogłyby wpłynąć na wartości najwyższego dopusz-

czalnego stężenia (NDS) ołowiu w powietrzu środowiska pracy oraz w materiale biologicznym (DSB).

Obszerne omówienie wyników badań eksperymentalnych zawierają takie opracowania, jak Toxicological Profile for Lead (ATSDR 2007) czy Handbook on the Toxicology of Metals (*Skerfving, Bergdahl* 2007).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA

Działanie genotoksyczne

Możliwość działania genotoksycznego ołowiu (Pb) badano u osób narażonych zawodowo i w populacji generalnej, jak również w warunkach *in vitro* w kulturach komórek ssaków oraz u mikroorganizmów. Badano różne możliwe skutki genotoksycznego działania ołowiu. Najczęściej wykonywane badania obejmowały: aberracje chromosomowe (CA), wymianę chromatyd siostrzanych (SCE), test mikrojądrowy (MN) czy pęknięcia nici DNA z zastosowaniem testu kometowego. Opublikowano wiele prac poglądowych z tego zakresu (*Forni* 1980; *Gerber* i in. 1980; *Winder, Bonin* 1993; *Johnson* 1998). Wnioski wypływające z tych prac nie były jednak jednoznaczne i dlatego nie było możliwe stwierdzenie, że ołów jest czynnikiem genotoksycznym.

Ostatnio opublikowany przegląd piśmiennictwa z tego zakresu (*Garcia-Leston* i in. 2010) zawiera omówienie wyników: 29 badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro*, 31 badań eksperymentalnych oraz 51 badań ludzi. Wyniki badań aberracji chromosomowych, wykonanych głównie u osób narażonych zawodowo, są kontrowersyjne. W szeregu pracach ($n = 15$) wykazano zwiększoną częstość występowania aberracji chromosomowych, natomiast w innych ($n = 6$) nie

stwierdzono tego działania. Autorzy zwracają uwagę na możliwy wpływ na wyniki takich czynników zakłócających, jak: palenie tytoniu czy jednoczesne narażenie na inne substancje toksyczne (*Beckman* i in. 1982). Możliwy był także wpływ warunków przeprowadzenia badań. *Maki-Paakkanen* i in. (1981) badając częstość aberracji chromosomowych w leukocytach krwi obwodowej u pracowników huty i w grupie kontrolnej, nie stwierdzili istotnych różnic u osób w badanych grupach. Stwierdzili natomiast istotnie większą liczbę aberracji w kulturach inkubowanych przez 72 h niż w kulturach inkubowanych przez 52 h.

Wzrost wymiany chromatyd siostrzanych obserwowano w większości populacji narażonych zawodowo na ołów ($n = 13$). W sześciu pracach miała miejsce zależność między stężeniem ołowiu we krwi a częstością wymiany chromatyd siostrzanych, podczas gdy w dwóch pracach takiej zależności nie było. *Maki-Paakkanen* i in. (1981) oraz *Rajach* i *Ahuja* (1995) stwierdzili zwiększenie wymiany chromatyd siostrzanych u palaczy tytoniu narażonych na ołów w porównaniu z grupą osób palących, ale nienarażonych na ołów. Może to wskazywać, że palenie tytoniu wpływa na skutki genotoksyczne wywoływane działaniem ołowiu.

Większość wyników badań przeprowadzonych u osób narażonych na ołów w środowisku

pracy wykazała wzrost częstości dodatnich wyników testu mikrojądrowego w porównaniu z grupami kontrolnymi ($n = 12$). Tylko w jednej pracy nie stwierdzono takiego skutku działania ołowiu. Test kometkowy zastosowano w wielu badaniach epidemiologicznych jako istotną metodę badania możliwego działania genotoksycznego ołowiu. Pozytywne wyniki uzyskano we wszystkich badaniach ($n = 8$), w przeciwieństwie do innych testów oceniających genotoksyczność ołowiu. Może to być spowodowane tym, że testy cytogenetyczne odzwierciedlają skutki przewlekłego narażenia, podczas gdy test kometkowy dostarcza informacji o skutkach aktualnego narażenia, które mogą łatwo ulegać naprawie.

W podsumowaniu *Garcia-Leson* i in. (2010) stwierdzili, że na wyniki badań dotyczących działania genotoksycznego ołowiu może wpływać szereg takich czynników, jak: czas inkubacji kultur, typ badanych komórek oraz wpływ czynników zakłócających. Jakkolwiek istniejące wyniki badań potwierdzają działanie genotoksyczne ołowiu, to istnieją wątpliwości dotyczące warunków, w których działanie to występuje.

Zgodnie z opinią ATSDR (2007), często sprzeczne wyniki badań wskazują na klastogenne działanie ołowiu objawiające się wzrostem: aberacji chromosomowych, wymiany chromatyd siostrzanych i wynikami testu mikrojądrowego w komórkach krwi obwodowej osób narażonych zawodowo.

Panuje pogląd o pośrednim mechanizmie działania genotoksycznego ołowiu polegającym na inhibicji naprawy DNA uszkodzonego przez inne czynniki lub tworzeniu wolnych rodników (IARC 2006; *Silbergeld* i in. 2000; 2003; *Garcia-Leston* i in. 2010).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze ołowiu u zwierząt doświadczalnych obserwowano po narażeniu na rozpuszczalne związki ołowiu. Głównym miejscem działania rakotwórczego ołowiu u zwierząt, niezależnie od drogi podania, był nabłonek

kanalików nerkowych. Zasadowy octanu ołowiu przez dwa lata podawano w diecie samcom i samicom szczura (Wistar) o stężeniu 0,1- i 1-procentowym. Nowotwory nerki stwierdzono u 5/16 samców i 6/16 samic po dawce mniejszej oraz u 6/13 samców i 7/11 samic po dawce większej. Nie stwierdzono nowotworów nerki w grupach kontrolnych (*van Esch* i in. 1962). Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy (*Ito* i in. 1971; *Mao, Monar* 1967). Nowotwory nerki obserwowano także po podaniu w diecie szczurom octanu ołowiu (*Boylard* i in. 1962) lub po podaniu podskórnym fosforanu ołowiu *Zollinger* (1953). Nie stwierdzano powstawania nowotworów nerki po podaniu: ołowiu sproszkowanego, ołowiu metalicznego i innych związków ołowiu podanych różnymi drogami (*Silbergeld* i in. 2000).

Oprócz nowotworów nerki w badaniach eksperymentalnych stwierdzano także powstawanie guzów mózgu po podaniu soli ołowiu w diecie. Zgodnie z opinią *Silbergeld* i in. (2000) badania te miały jednak liczne nieścisłości i dlatego zagadnienie możliwości działania rakotwórczego soli ołowiu na układ nerwowy wymaga dalszych badań.

Przeprowadzono znaczną liczbę badań epidemiologicznych dotyczących możliwości działania rakotwórczego ołowiu (Pb) i jego związków nieorganicznych. Badania te były prowadzone głównie w populacjach o dużym narażeniu, tj. w fabrykach akumulatorów oraz w hutach ołowiu.

Steenland i *Boffetta* (2000) dokonali metaanalizy ośmiu populacji narażonych zawodowo w dużym stopniu na ołów. W siedmiu przypadkach były to badania kohortowe, a w jednym zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne (*Fanning* 1988; *Steenland* i in. 1992; *Anttila* i in. 1995; *Gerhardsson* i in. 1995; *Lundstrom* i in. 1997; *Englyst* i in. 1999; *Valkonen, Kallio* 1999; *Wong, Harris* 2000). Sumaryczne ryzyko względne wystąpienia wszystkich nowotworów wyniosło 1,07.

Oceniając ryzyko wystąpienia nowotworów płuca u pracowników narażonych na ołów, autorzy stwierdzili dużą heterogenność danych, głównie ze względu na bardzo duże ryzyko względne w badaniu pracowników huty ołowiu w Szwecji, którzy byli narażeni dodatkowo na arsen, szczególnie we wczesnym okresie pracy (Lundstrom i in. 1997). Bez uwzględniania wyników tego badania względne ryzyko raka płuca w wyniku narażenia na ołów wyniosło 1,16. Steenland i Boffetta (2000) ocenili wyniki tych prac jako w pewnym stopniu sugerujące możliwość tego rodzaju skutków narażenia przy jednocześnie możliwej heterogenności i wpływie czynników zakłócających.

Ryzyko względne, określone w wyniku metaanalizy wyników prac dotyczących raka żołądka, wyniosło 1,36. Wnioskowanie zmniejsza negatywny wynik zagnieżdżonego badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego w hucie ołowiu w USA (Steenland i in. 1992).

Ryzyko względne raka nerki uzyskane w wyniku metaanalizy wyników wyniosło 1,07, natomiast ryzyko względne raka mózgu – 1,05.

W sumie Steenland i Boffetta (2000) uznali, że wyniki analizy w pewnym stopniu sugerują możliwy związek między narażeniem na ołów i nowotworami płuc oraz żołądka. Zależności między narażeniem na ołów i nowotworami nerki oraz mózgu są słabsze.

W podsumowaniu IARC (2006) uzasadniającym zakwalifikowanie ołowiu i jego związków nieorganicznych do grupy 2A zawarto ocenę działania rakotwórczego ołowiu u osób narażonych zawodowo, w zależności od umiejscowienia nowotworu. Ocenę wpływu ołowiu na powstawanie raka płuca oparto na wynikach badania sześciu kohort o dużym narażeniu (pracownicy fabryk akumulatorów w USA i w UK oraz hut ołowiu we Włoszech, w Szwecji i w USA). Brak było potencjalnych czynników zakłócających w fabrykach akumulatorów. W hutach występowało niewielkie

dotaddkowe narażenie na arsen. W hucie w Szwecji dodatkowe narażenie na arsen było duże. Ogólnie można stwierdzić, że, z wyjątkiem huty w Szwecji, wyniki tych badań były spójne i wskazywały na brak lub niewielki nadmiar nowotworów płuca w porównaniu z zewnętrzną populacją referencyjną. Dane dotyczące paleniu tytoniu były skąpe lub ich nie było. Wykazano, na podstawie wyników badania przeprowadzonego w hucie w Szwecji, statystycznie znamieny dwukrotny wzrost liczby nowotworów, który mógł być spowodowany jednoczesnym narażeniem na arsen.

Do oceny ryzyka powstawania nowotworów żołądka wykorzystano wyniki pięciu badań przeprowadzonych w dwóch fabrykach akumulatorów w UK i w USA oraz w jednej hucie ołowiu we Włoszech i dwóch w USA. W czterech z tych badań stwierdzono 30- ÷ 50-procentowy nadmiar nowotworów żołądka w porównaniu z populacją zewnętrzną. Narażenie na arsen nie jest w tym przypadku uważane za czynnik zakłócający, a wpływ palenia tytoniu jest niewielki. Nie można jednak wykluczyć wpływu takich czynników, jak: przynależności do grup etnicznych, diety, infekcji *Helicobacter pylori* czy statusu socjoekonomicznego.

Wyniki badania pięciu kohort o dużym stopniu narażenia na ołów wskazywały na występowanie nowotworów nerki. W jednym badaniu stwierdzono dwukrotny nadmiar nowotworów nerki w porównaniu do zewnętrznej populacji kontrolnej. W pozostałych badaniach umieralność była zbliżona do oczekiwanej lub mniejsza.

Wyniki czterech badań dotyczyły guzów mózgu lub układu nerwowego. Umieralność w stosunku do populacji zewnętrznej nie pozwalała na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Wyniki badania kliniczno-kontrolnego z terenu Finlandii wykazały statystycznie istotną dodatnią zależność między stężeniami ołowiu we krwi a ryzykiem glejaka.

Zgodnie z opinią IARC (2006) istnieją:

- ograniczone dowody działania rakotwórczego ołowiu i jego związków nieorganicznych na ludzi
- wystarczające dowody działania rakotwórczego ołowiu i jego związków nieorganicznych na zwierzęta doświadczalne.

Na podstawie wymienionych wniosków, zakwalifikowano w IARC ołów i jego związki nieorganiczne do grupy 2A, czyli substancji prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi.

W ostatnim okresie przeprowadzono badania populacji generalnej na podstawie opracowań statystycznych danych National Health and Nutrition Examination Survey (US NHANES). *Jemal* i in. (2002) poddali ocenie dane NHANES II Mortality Study (lata 1976-1980). Badaniem objęto 3992 osób rasy kaukaskiej w okresie 13,3 lat. W okresie tym zmarły 203 osoby. Autorzy stwierdzili, że przy medianie stężenia ołowiu we krwi 130 $\mu\text{g/L}$ ryzyko umieralności z powodu nowotworów nie jest zwiększone. Sprzeczne wyniki uzyskano, analizując dane NHANES III (1988-1994). *Menke* i in. (2006) oceniali zależność między stężeniami ołowiu we krwi i umieralnością z różnych przyczyn. Stężenia ołowiu we krwi były mierzone u 13 946 osób w latach 1988-1994, a następnie prowadzono badanie podłużne umieralności w ciągu 12 lat. Porównanie grupy o największym średnim geometrycznym stężeniu ołowiu we krwi wynoszącym 36,2 $\mu\text{g/L}$ z grupą o najmniejszym stężeniu ołowiu we krwi wynoszącym 19,4 $\mu\text{g/L}$ nie wykazało związku między stężeniem ołowiu we krwi a umieralnością z powodu nowotworów. *Schober* i in. (2006) ograniczyli analizę danych NHANES III do 9757 osób w wieku ≥ 40 . Mediana okresu trwania badania podłużnego wyniosła 8,55 lat. W okresie tym zmarło 2515 osób. Względne ryzyko zgonu w wyniku nowotworów w stosunku do grupy kontrolnej (B-Pb $\leq 50 \mu\text{g/L}$) wyniosło w grupie o stężeniu ołowiu we krwi 50 \div 90 $\mu\text{g/L}$ – 1,44 (95% CI: 1,12 \div 1,86), a w grupie o stężeniach ołowiu we krwi $\geq 100 \mu\text{g/L}$ – 1,69 (95% CI: 1,14 \div 2,52).

W dwóch innych badaniach (*Weisskopf* i in. 2009; *Khalil* i in. 2009) nie stwierdzono wpływu narażenia środowiskowego na ołów na umieralność z powodu nowotworów.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne oraz wpływ na rozrodczość

W trakcie ciąży ołów (Pb) ulega mobilizacji z kości matki, powodując wzrost stężenia ołowiu we krwi (B-Pb). Łożysko nie stanowi bariery dla ołowiu. Stężenie ołowiu w krwi pępowinowej stanowi około 85% stężenia ołowiu we krwi matki. Wskazywano na możliwość powodowania przez ołów spontanicznych poronień. W wielu badaniach dotyczących tego zagadnienia występowały ograniczenia dotyczące: małej liczby badanych, niewystarczającej oceny skutków, braku oceny wpływu czynników zakłócających czy niewystarczającej oceny narażenia. Zgodnie z opinią *Skerfvinga* i *Berghdala* (2007), zwiększone ryzyko spontanicznych poronień może występować przy stężeniach ołowiu we krwi około 100 $\mu\text{g/L}$, jakkolwiek nie można wykluczyć wpływu czynników zakłócających.

U mężczyzn narażonych zawodowo na ołów stwierdzano: zmniejszenie liczby plemników, ich ruchliwości i zaburzenia morfologii (*Lerda* 1992; *Telisman* i in. 2000). Stężenie krytyczne dla tego skutku działania określono na 440 $\mu\text{g/L}$ (*Bonde* i in. 2002). Na podstawie wyników badania płodności mężczyzn narażonych zawodowo na ołów, ocenianej na podstawie długości czasu potrzebnego do zajścia w ciążę partnerki (*time to pregnancy*, TTP), wykazano statystycznie dłuższy czas do uzyskania ciąży w parach, gdy stężenia ołowiu we krwi u mężczyzn wynosiły powyżej 400 $\mu\text{g/L}$ (*Apostoli* i in. 2000). W innym badaniu, którym objęto 1104 mężczyzn, w tym 638 narażonych zawodowo na ołów (B-Pb $< 500 \mu\text{g/L}$), nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między stężeniem ołowiu

we krwi a wskaźnikiem TTP (Joffe i in. 2003). Wpływ ołowiu na układ hormonalny, oceniany na podstawie obniżenia stężeń w surowicy: wolnej tyroksyny, hormonu folikulotropowego, hormonu luteinizującego i testosteronu, obserwowano przy stężeniach ołowiu we krwi $> 350 \mu\text{g/L}$ (Ng i in. 1991). W innych badaniach nie stwierdzano tych skutków narażenia przy większych stężeniach ołowiu we krwi (Gennart i in. 1992; Assennato i in. 1987). Na podstawie wyników niektórych badań wskazywano na możliwość zwiększonego ryzyka spontanicznych poronień (iloraz szans 3,8; 95% CI: 1,2 ÷ 12) u żon mężczyzn narażonych na ołów (B-Pb $> 300 \mu\text{g/L}$), w porównaniu z żonami mężczyzn narażonych w mniejszym stopniu (B-Pb $< 200 \mu\text{g/L}$), (Lindbohm i in. 1991). Według Skerfvinga i Bergdahla (2007) takie skutki działania ołowiu na reprodukcję u mężczyzn, jak wpływ na: układ hormonalny, jakość nasienia i, być może, płodność, mogą występować, gdy stężenia ołowiu we krwi są rzędu $300 \div 400 \mu\text{g/L}$ lub większe.

Skutkiem krytycznym działania ołowiu na dzieci jest obniżenie wartości ilorazu inteligencji (IQ). W tym ostatnim przypadku istniały kontrowersje dotyczące tego, czy obserwowane skutki są wynikiem działania ołowiu w trakcie ciąży, czy narażenia w okresie późniejszym. Opublikowane w 2006 r. prace z terenu Meksyku wskazują na istotną rolę narażenia w okresie płodowym, co ma znaczenie z punktu widzenia celowości ograniczania narażenia kobiet w wieku reprodukcyjnym.

Schmaas i in. (2006) przeprowadzili badania kohorty 150 matek i dzieci z terenu Meksyku. Kobiety przystępowały do badania w 12. tygodniu ciąży. Stężenia ołowiu we krwi mierzono co 8 tygodni do porodu. Do pomiaru wartości ilorazu inteligencji wykorzystano „Skalę inteligencji Wechslera dla dzieci” w

wersji hiszpańskiej. Średnie stężenie geometryczne ołowiu we krwi w trakcie ciąży wynosiło $80 \mu\text{g/L}$ ($10 \div 30 \mu\text{g/L}$), w wieku dziecka od roku do 5 lat – $98 \mu\text{g/L}$ ($28 \div 364 \mu\text{g/L}$), a od 6 do 10 lat – $62 \mu\text{g/L}$ (od $22 \div 186 \mu\text{g/L}$). Iloraz inteligencji w wieku $6 \div 10$ lat uległ istotnemu obniżeniu tylko ze wzrostem wartości logarytmów naturalnych ołowiu we krwi w trzecim trymestrze ciąży ($\beta - 3,9$; 95% CI: $6,1 \div 1,36$). Autorzy sądzą, że narażenie na ołów w około 28. tygodniu ciąży stanowi krytyczny okres dla rozwoju intelektualnego dzieci z możliwie trwałymi skutkami. Skutek ten był bezprogowy, a największe obniżenie ilorazu inteligencji występowało, gdy stężenie ołowiu we krwi wynosiło $< 100 \mu\text{g/L}$.

Hu i in. (2006) przeprowadzili badania kohorty 146 matek i dzieci także z terenu Mexico City. Matki nie różniły się: wiekiem, wykształceniem ani wskaźnikiem ilorazu inteligencji. Wykonywano pomiary stężeń ołowiu we krwi i ołowiu w osoczu (P-Pb) matek w kolejnych trymestrach ciąży oraz pomiary stężeń ołowiu we krwi pępowinowej w trakcie porodu. W wieku 24 miesięcy wykonano u dzieci badania ołowiu we krwi oraz badania psychologiczne z zastosowaniem „Bayley scales of children development”. Stężenia ołowiu we krwi w pierwszym trymestrze ciąży wynosiły $71 \mu\text{g/L}$ (SD $5,1 \mu\text{g/L}$), a 14% wartości było $> 100 \mu\text{g/L}$. Zarówno stężenia ołowiu we krwi i w osoczu w pierwszym trymestrze, lecz nie w drugim i trzecim trymestrze, były istotnymi predyktorami ($p < 0,05$) gorszych wyników rozwoju umysłowego (*mental development index*, MDI). Wzrost stężenia ołowiu w osoczu o jedno odchylenie standardowe było związane z obniżeniem wartości indeksu rozwoju umysłowego o 3,5 punktu. Postnatalne poziomy ołowiu we krwi korelowały słabiej z wynikami indeksu rozwoju umysłowego.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Wydajność deponowania cząstek aerozolu zawierającego ołów (Pb) w płucach ocenia się na 30 ÷ 50%. Cząstki aerozolu osadzające się w drzewie oskrzelowym ulegają usunięciu do jamy ustnej i mogą ulec połknięciu. Ołów zawarty we frakcji respirabilnej ulega całkowitemu wchłonięciu z płuc. Z przewodu pokarmowego wchłania się około 10% pobranego ołowiu u osób dorosłych i około 50% u dzieci. We krwi około 99% ołowiu ulega wiązaniu z erytrocytami. Ołów w erytrocytach jest związany z białkami, głównie z dehydratazą kwasu deltaaminolewulinowego (ALAD). Łożysko nie stanowi bariery dla ołowiu.

U osób narażonych zawodowo wzrost stężenia ołowiu we krwi (B-Pb) w miarę wzrostu stężenia w powietrzu jest zróżnicowany i zależy od: zakresu stężeń ołowiu w powietrzu, rodzaju związków ołowiu (rozpuszczalność w wodzie) czy rozmiaru cząstek aerozolu. W zakresie stężeń ołowiu we krwi (Pb-B) < 300 µg/l zależność między stężeniem ołowiu w powietrzu i we krwi jest liniowa i następnie ulega zakrzywieniu w wyniku wysycenia miejsc wiązania z białkami w erytrocytach. Wzrostowi stężenia frakcji wdychalnej ołowiu w powietrzu o 1 µg/m³ może odpowiadać, w warunkach 8-godzinnej narażenia zawodowego, wzrost stężeń ołowiu we krwi 0,3 ÷ 1,9 µg/L (ACGIH 2001).

Rozmieszczenie

Ołów (Pb) ulega rozmieszczeniu w ustroju niezależnie od drogi wchłaniania. U osób dorosłych około 92% całkowitej zawartości ołowiu znajduje się w kościach. Stężenie ołowiu w kościach wzrasta z wiekiem, np. w kości piszczelowej z 2,5 mg Pb/kg kości w

wieku 14 ÷ 20 lat dochodzi do 27 mg/kg w wieku 75 lat. W kościach można wyróżnić dwa przedziały. W warstwie korowej kości (69% ołowiu zawartego w organizmie) jest on praktycznie nieczynny. Przedział drugi, labilny znajdujący się w kości beleczkowatej (23% ołowiu zawartego w organizmie), umożliwia utrzymywanie stanu równowagi między: kością, krwią i tkankami miękkimi. Podane wartości dotyczą stanu równowagi między: wchłanianiem, rozmieszczeniem i wydalaniem ołowiu, który w przypadku stężeń we krwi osiąga się po 2 ÷ 3 miesiącach, a w przypadku kości po kilku latach narażenia. Zawartość ołowiu w kościach ulega zmniejszeniu u kobiet w trakcie ciąży oraz po menopauzie w wyniku osteoporozy. Łożysko nie stanowi bariery między krwią matki i płodem (*Skerfving, Bergdahl 2007*).

Wydalenie

Po zakończeniu narażenia eliminacja ołowiu (Pb) ma charakter dwufazowy – t_{1/2} pierwszej fazy (eliminacja z krwi i tkanek miękkich) wynosi około 20 ÷ 30 dni. Wolna faza eliminacji ołowiu z krwi odzwierciedla wydalanie z kości. Biologiczny okres półtrwania ołowiu w kości beleczkowatej ocenia się na rok, a w części korowej kości na 10 ÷ 20 lat (*Skerfving, Bergdahl 2007*). Biologiczny okres półtrwania ołowiu w kościach u emerytowanych pracowników wynosił około 6,7 lat (3,4 ÷ 15 lat), (ACGIH 2001).

Okolo 76% ołowiu jest wydalane z organizmu z moczem. Do przewodu pokarmowego przechodzi około 16% ołowiu. Ołów znajduje się również w: paznokciach, pocie oraz we włosach. Ołów ulega także wydalaniu do mleka matek o stężeniach sięgających 12 µg/l (*Skerfving, Bergdahl 2007*).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Układ krwiotwórczy

Ołów (Pb) zmniejsza syntezę hemu, wpływając na obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi. Mechanizm działania ołowiu na syntezę hemoglobiny omówiono w rozdziale: "Działanie toksyczne na ludzi".

Skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych stanowi drugi mechanizm mogący prowadzić do niedokrwistości spowodowanej działaniem ołowiu. Skutek ten może być, przynajmniej częściowo, spowodowany inhibicją przez ołów pirymidyno-5'-nukleotydu, co powoduje akumulację nukleotydów pirymidynowych (fosforanów cytydyny i urydyny) w erytrocytach czy retikulocytach. Inhibicja enzymu i kumulacja nukleotydów wpływa na stabilność błony erytrocytów i ich czas przeżycia w wyniku zaburzeń procesów energetycznych w komórce (Angle i in. 1982). Zmniejszenie produkcji hemoglobiny oraz skrócenie czasu przeżycia erytrocytów powoduje skutki w postaci niedokrwistości niedobarwliwej oraz niedokrwistości normocytowej z retikulocytosą (ATSDR 2007).

Układ nerwowy

Opisano dużą liczbę możliwych mechanizmów działania ołowiu (Pb) na czynność układu nerwowego. W ostatnio opublikowanych podsumowaniach prac z tego zakresu wykazano, że najważniejszy mechanizm polega na zastępowaniu wapnia przez ołów i zaburzeniu homeostazy wapnia, co wpływa na wiele procesów komunikowania komórkowego. Ołów może także zastępować cynk w niektórych enzymach i białkach istotnych dla funkcjonowania układu nerwowego. Jakkolwiek ołów wpływa praktycznie na wszystkie systemy neurotransmisji w mózgu, to badania w ostatnim okresie koncentrowały się głównie

na układach: glutaminergicznym, dopaminergicznym i cholinergicznym (Jacobs 2012).

Główne anatomicznie miejsce działania ołowiu na mózg stanowią komórki śródbłonka bariery krew-mózg. Na podstawie wyników badań eksperymentalnych można przypuszczać, że niedojrzałe komórki śródbłonka rozwijającego się mózgu są mniej odporne na działanie ołowiu niż komórki dojrzałe. Rossouw i in. (1987) stwierdzili, że wchłanianie ołowiu do mózgu szczurów w okresie płodowym jest większe niż po urodzeniu. Przy tej samej wielkości narażenia zanotowano 6-krotny wzrost stężenia ołowiu w okresie płodowym, 3,3-krotny u osesków i 2-krotny po zakończeniu ssania.

Silbergeld (1992) podzieliła skutki działania ołowiu na dwa rodzaje: morfologiczne i farmakologiczne. Istotnym skutkiem morfologicznym jest zaburzenie programowania połączeń międzykomórkowych powodujące modyfikacje obwodów neuronalnych. Drugi rodzaj skutków obejmuje interakcje ołowiu z wapniem na poziomie molekularnym. Wapń stanowi krytyczny składnik wielu procesów biochemicznych i metabolicznych w mózgu, a ołów może zastępować wapń i powodować zakłócenia takich istotnych procesów, jak: zakłócenia neurotransmiterów, blokowanie kanałów wapniowych w błonie komórkowej, zastępowanie wapnia w pompie wapniowo-sodowej ATP, konkurencja o miejsca wiązania wapnia i o wchłanianie do mitochondriów, wiązanie z takimi receptorami wapnia działającego jako przekaźnik wtórny, jak kalmodulina czy kinaza białkowa C.

Nerki

Objawem nefropatii spowodowanej działaniem ołowiu (Pb) są zmiany strukturalne mitochondriów proksymalnego kanalik nerkowego (Fowler i in. 1980). Mitochondria szczurów

zatrutowanych łożwiem zawierają łożw głównie w przestrzeni śródbłnka lub w formie związanej z zewnętrzną i wewnętrzną częścią błony. Mitochondria w komórkach proksymalnego kanalka nerkowego wykazują zmiany morfologicznie i zaburzenia oksydatywnej fosforylacji. Uważa się, że zmiany czynnościowe w postaci objawu Fanconiego są wynikiem działania łożwiu na mitochondria. łożw powoduje przepływ wapnia do izolowanych mitochondriów nerek i może wnikać do mitochondriów, wykorzystując system transportu wapnia. Zmniejszenie procesów utleniania może powodować zaburzenia transportu i zwyrodnienie komórki.

Wzrost wydalania wapnia w moczu może być wynikiem wzrostu stężenia wapnia w nerce w konsekwencji działania toksycznego łożwiu na komórki nabłonkowe nerek. Wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia jest normalnie mniejsze niż 1 mM i ściśle regulowane przez pompę kationową zależną od energii wytwarzanej przez mitochondria. W wyniku działania łożwiu następuje zakłócenie procesu regulacji. Wczesnym objawem działania na komórki nabłonka jest wzrost zawartości wapnia i wody w komórce. Zmiany zawartości wapnia w nerce stwierdzano, gdy stężenie łożwiu we krwi wynosiły > 450 µg/L. Na podstawie wyników badań eksperymentalnych wykazano, że jest to progowy skutek działania. Zmiany te są odwracalne, jeśli w wyniku działania przewlekłego nie nastąpi rozerwanie błony komórkowej i śmierć komórki. Kontynuacja narażenia może prowadzić do zwłóknienia, które jest procesem nieodwracalnym (Jacobs 2012).

Układ sercowo-naczyniowy

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych stwierdzono, że na wzrost ciśnienia krwi, które obserwowano w wyniku przewlekłego narażenia na łożw (Pb), może wpływać szereg różnych mechanizmów. łożw działając nefrotoksycznie, może powodować zaburzenie czyn-

ności nerek oraz rozwinięcie się, tak zwanego, nadciśnienia nerkopochodnego.

łożw ma wpływ na czynność układu hormonalnego i nerwowego, które wpływają na: obwodowy opór naczyniowy, częstość akcji serca i pojemność minutową serca. Nadciśnienie wywołane działaniem łożwiu u szczurów jest związane ze zmniejszeniem stężenia tlenu azotu wpływającego istotnie na regulację ciśnienia krwi za pośrednictwem mechanizmu obwodowego (rozszerzanie naczyń) lub centralnego (działanie sympatykolytyczne), (Vasiri i in. 1997; Gonick i in. 1997). Zmniejszenie stężenia tlenu azotu może być także, przynajmniej częściowo, spowodowane stresem oksydacyjnym (Ding i in. 2001; Vaziri i in. 1999).

łożw może również zaburzać wpływ tlenu azotu na rozszerzanie naczyń, zakłócając mechanizmy sygnalizacji w komórkach śródbłnka (Marques i in. 2001). Przewlekłe narażenie na łożw powodowało zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron bezpośrednio i pośrednio przez stymulację współczulnego układu nerwowego (Boscolo, Carmigiani 1988; Carmigiani i in. 1988). Chai i Webb (1988) stwierdzili podwyższenie ciśnienia skurczowego u szczurów narażonych na łożw. Autorzy sugerowali, że wzrost ciśnienia był spowodowany zmianami mechanizmów komórkowych regulujących stężenia wapnia, co mogło zwiększyć odpowiedź czynnika presyjnego na działanie amin katecholowych. łożw wywiera bezpośrednie działanie skurczowe na mięśnie gładkie naczyń, które wydaje się być powodowane inhibicją aktywności Na-K-ATPazy i zwiększeniem stężeń Ca^{2+} w komórce, a także aktywacją kinazy białkowej C (Hwang i in. 2001; Kramer i in. 1986; Watts i in. 1995).

Przenoszenie wniosków z badań eksperymentalnych do mechanizmów działania ograniczają stosowane w badaniach bardzo duże dawki łożwiu. łożw podawano zwykle w wodzie do picia o bardzo dużych stężeniach

rzędu 300 ÷ 600 mg/L (*Boscolo, Carmigiani 1988*) lub 1000 mg/L (*Chai, Webb 1988*). Według *Skerfvinga i Bergdahla (2007)* me-

chanizm działania ołowiu na ciśnienie krwi nie został poznany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Obecność wapnia i fosforu w diecie wpływa na wydajność wchłaniania ołowiu (Pb) z przewodu pokarmowego. Na podstawie wyników badań z zastosowaniem izotopu ^{203}Pb wykazano, że u osób dorosłych, które nie otrzymywały tych pierwiastków w diecie, wchłanianie ołowiu u osób głodnych wynosiło 63%. U osób, których dieta zawierała 200 mg wapnia i 140 mg fosforu w posiłku, wchłanianie ołowiu wynosiło 10% (*Heard, Chamberlain 1982*). Wapń i fosfor podane pojedynczo zmniejszały wchłanianie ołowiu z przewodu pokarmowego odpowiednio 1,3- i 1,2-krotnie, natomiast podane łącznie zmniejszało wchłanianie 6-krotnie. Cynk pełni rolę ochronną, powodując zmniejszenie inhibicji ALAD przez ołów. Dzieci o większych stężeniach ołowiu we krwi (500 ÷ 670 $\mu\text{g/L}$) spożywały mniej cynku niż dzieci z poziomami 120 ÷ 290 $\mu\text{g/L}$. Stwierdzono ujemną zależność między stężeniem ALA w moczu oraz ilością aktywnego i chelatowalnego cynku u 66 dzieci o

stężeniach ołowiu we krwi 450 ÷ 600 $\mu\text{g/L}$ (*Chislom 1981*).

Stwierdzono także wpływ niedoboru żelaza na wchłanianie ołowiu i skutki działania ołowiu. Wchłanianie ołowiu u osób z deficytem żelaza było 2 ÷ 3 razy większe niż u osób bez deficytu żelaza (*Watson i in. 1980*). Na podstawie wyników badania 299 dzieci w wieku od 9 miesięcy do 5 lat, wykazano istotnie ujemną zależność między stężeniami ołowiu we krwi i pobraniem żelaza z dietą (*Hammad i in. 1996*). Wyniki uzyskane w ramach programu NHANES II wykazały u dzieci z niskim statusem żelaza wzrost zależności dawka-odpowiedź między stężeniem ołowiu we krwi i wskaźnikami hematotoksyczności (*Marcus, Schwartz 1987*).

Wyniki uzyskane podczas badań *Flora i Tandon (1987)* wykazały, że łączne narażenie szczerów na ołów oraz etanol powodowało wzrost stężeń ołowiu w: mózgu, wątrobie oraz we krwi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane o zależności między stężeniem ołowiu we krwi (B-Pb) i skutkami działania ołowiu

(Pb) u osób zawodowo narażonych na jego działanie zamieszczono w tabeli 8.

Tabela 8.

Skutki działania ołowiu (Pb) na poszczególne układy i narządy w zależności od stężenia ołowiu we krwi (B-Pb)

Narząd lub układ	Skutek działania	Stężenie B-Pb/L, μg
Układ nerwowy:		
– ośrodkowy	encefalopatia	> 800
	skutki neurobehawioralne	300 ÷ 400
– obwodowy	skutki neurofizjologiczne	300
– złożone skutki działania	potencjały wywołane postawą, słuch	300

cd. tab. 8.

Narząd lub układ	Skutek działania	Stężenie B-Pb/L, μg
Układ krwiotwórczy	niedokrwistość stężenie hemoglobiny synteza hemu	> 600 400 ÷ 500 200 ÷ 500
Nerka	przesączenie kłębuszkowe kanaliki proksymalne	200 ÷ 400
Układ sercowo-naczyniowy	ciśnienie krwi	300 ÷ 400
Działanie mutagenne	aberracje chromosomowe	400
Układ odpornościowy	immunosupresja	300
Reprodukcja, mężczyźni	wydzielanie wewnętrzne, jakość nasienia, płodność	400 400
Układ pokarmowy	obstrukcja, ból brzucha	> 600

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i DSB

nicznych w różnych państwach zamieszczono w tabeli 9. Stężenia te wynoszą 0,05 ÷ 0,150 mg/m³.

Informacje o wartościach dopuszczalnych stężeń ołowiu (Pb) i jego związków nieorga-

Tabela 9.

Istniejące wartości dopuszczalnych stężeń w powietrzu środowiska pracy dla ołowiu (Pb) i jego związków nieorganicznych w różnych państwach (IFA 2013)

Państwo/organizacja/instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Austria	0,1 (frakcja wdychalna)	0,4 (frakcja wdychalna)
Belgia	0,15	–
Dania	0,05 (frakcja wdychalna)	0,1 (frakcja wdychalna)
Francja	0,1 (frakcja wdychalna)	–
Hiszpania	0,15 (frakcja wdychalna)	–
Japonia	0,1	–
Korea Południowa	0,05	–
Niemcy (AGS)	0,15 (frakcja wdychalna)	–
Polska	0,05	–
Szwajcaria	0,1 (frakcja wdychalna)	0,8 (frakcja wdychalna)
Szwecja	0,1	–
USA :	0,05	–
– NIOSH		
– OSHA	0,05 (pył całkowity)	–
– ACGIH	0,05	–
UK	0,15	–
UE, dyrektywa 98/24/WE	0,15 (frakcja wdychalna)	–
Węgry	0,15 (frakcja wdychalna) 0,05 (frakcja respirabilna)	0,6 (frakcja wdychalna) 0,2 (frakcja respirabilna)
Włochy	0,15 (frakcja wdychalna)	–

Określenie stężeń ołowiu we krwi osób narażonych zawodowo, u których nie obserwuje się skutków zdrowotnych narażenia w ciągu wielu lat pracy, ma podstawowe znaczenie dla możliwości ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla ołowiu i jego związków nieorganicznych w powietrzu. Wieloletnie obserwacje populacji narażonych zawodowo wskazują, że stężenia ołowiu we krwi są znacznie silniej związane ze skutkami narażenia na ołów niż stężenia ołowiu w powietrzu.

Wykonywanie oznaczeń ołowiu we krwi obowiązuje w państwach Unii Europejskiej (dyrektywa 98/24/WE). Zgodnie z dyrektywą górne ograniczenie wartości stężenia ołowiu we krwi wynosi 700 µg/l, przy czym opieką medyczną powinni zostać objęci pracownicy ze stężeniami ołowiu we krwi już powyżej 400 µg/l.

Komitet Naukowy SCOEL (2002) zalecił jako dopuszczalną wartość BLV ołowiu we krwi wynoszącą 300 µg/L. Komitet stwierdził jednocześnie, że zalecana wartość nie wydaje się być całkowicie bezpieczna dla potomstwa kobiet narażonych na ołów. W związku z tym, narażenie kobiet w wieku rozrodczym powinno być zminimalizowane. Komitet zalecił także wartość dopuszczalnego stężenia w powietrzu (OEL). W zaleceniu tym stwierdzono, że wchłanianie przez płuca stanowi tylko część narażenia zawodowego na ołów. Istotną drogę wchłaniania stanowi przewód pokarmowy. Udział wchłaniania tą drogą jest zależny od higieny osobistej i zanieczyszczenia środowiska pracy. W związku z tym, ustalenie wartości OEL dla ołowiu jest znacznie trudniejsze niż w przypadku innych substancji. Komitet stwierdził, że wartość OEL 100 µg/m³ dla ołowiu może być zalecona jako spójna z wartością BLV wynoszącą 300 µg/L.

W ACGIH (2001) przyjęto w 1995 r. stężenie 300 µg/l za *biological exposure index* dla ołowiu we krwi, biorąc pod uwagę działa-

nie ołowiu na: układ nerwowy, krwiotwórczy i krążenia oraz nerki. Zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia skutków działania ołowiu na ośrodkowy układ nerwowy u dzieci kobiet, u których stężenia ołowiu we krwi są większe niż 100 µg/m³. Wartości TLV wynoszącej 50 µg/m³ odpowiada przyrost stężenia ołowiu we krwi do około 100 µg/L. Pozostałe 200 µg/L może być wynikiem narażenia zawodowego lub środowiskowego na ołów. W związku z tym, higienista pracy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że oznaczenie stężenia ołowiu we krwi stanowi główną możliwość oceny narażenia zawodowego na ołów (ACGIH 2001b).

W Niemczech w 2004 r. zmniejszono wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla ołowiu we krwi do 400 µg/L dla mężczyzn i 100 µg/L dla kobiet w wieku < 45 lat (DFG 2004). W International Commission on Occupational Health (*Landri-gan* 2006) zalecono, aby u osób narażonych zawodowo stężenia ołowiu we krwi zostały zmniejszone do wartości 300 µg/L, a perspektywicznie do 200 µg/L.

W Polsce w 1997 r. opublikowano zalecenia uściślające: częstotliwość badań lekarskich, zakres profilaktycznej opieki zdrowotnej i warunki odsunięcia i przywrócenia pracownika do pracy w narażeniu, w zależności od stężenia ołowiu we krwi. Zgodnie z tymi wytycznymi, wartości DSB wynosiły dla stężenia ołowiu we krwi 500 µg/l, dla ZnPP we krwi – 700 µg/l oraz dla stężenia U-ALA – 8 mg/l. Dla kobiet w wieku < 45 lat zalecono wartość DSB wynoszącą 300 µg/l, co jest związane z możliwym wpływem ołowiu na ośrodkowy układ nerwowy potomstwa (*Jakubowski* i in. 1997).

W Polsce w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 30.12. 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych (DzU 2005 r., nr 11, poz. 86) uznano stężenie 500 µg/l ołowiu za wartość do-

puszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) związku we krwi.

Podstawy proponowanych wartości NDS i DSB

Wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach nie stanowią podstawy do przyjęcia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ołowiu w powietrzu środowiska pracy lub wartości stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Skutki zdrowotne działania ołowiu u ludzi są odnoszone głównie do stężeń ołowiu we krwi (B-Pb). Aktualne dane wskazują na możliwy wpływ ołowiu na układy: nerwowy, krwiotwórczy, krążenia, a także na nerki, gdy stężenia ołowiu we krwi wynosiły $> 300 \mu\text{g/L}$. W związku z tym, proponuje się zmniejszenie wartości DSB dla ołowiu do $300 \mu\text{g B-Pb/L}$ (wartość ta nie dotyczy kobiet w wieku rozrodczym). Wyniki niektórych badań wskazywały na możliwość wystąpienia skutków działania ołowiu poniżej tej wartości (tab. 8.), jednakże, zgodnie z opinią ACGIH (2001), wyniki te były przejściowe, nie powodowały zmniejszenia możliwości działania osób narażonych oraz były sprzeczne z innymi, udokumentowanymi wynikami innych badań z tego zakresu. Wartość B-Pb $300 \mu\text{g/l}$ jest zgodna z zaleceniami ACGIH oraz propozycjami SCOEL i ICOH.

Wartość NDS dla ołowiu i jego związków nieorganicznych, z wyjątkiem arsenianu ołowiu (II), chromianu(VI) ołowiu (II), nie ulega zmianie i wynosi $0,05 \text{ mg/m}^3$.

Wzrostowi stężenia ołowiu w powietrzu o $1 \mu\text{g/m}^3$, w warunkach 8-godzinnej narażenia zawodowego, może odpowiadać wzrost stężeń ołowiu we krwi do $1,9 \mu\text{g/L}$. W związku z tym, narażeniu zawodowemu drogą inhalacyjną na stężenie równe proponowanej wartości NDS może odpowiadać przyrost stężenia ołowiu we krwi do około $100 \mu\text{g/L}$. Średnie geometryczne stężenie ołowiu we krwi u osób dorosłych i nienarażonych zawodowo wynosi w Niemczech

$31 \mu\text{g/L}$, a wartości referencyjne odpowiadające 95-percentylowi odpowiednio: $70 \mu\text{g/L}$ u kobiet oraz $90 \mu\text{g/L}$ u mężczyzn (Wilhelm i in. 2004). We Francji i w Republice Czeskiej średnie geometryczne stężenia ołowiu we krwi wynosiły odpowiednio: $33 \mu\text{g/L}$ (Batiarova i in. 2006) i $25,7 \mu\text{g/L}$ (French Institute 2010).

Suma stężeń wynikających z narażenia środowiskowego i zawodowego drogą inhalacyjną nie powinna w związku z tym przekraczać w skrajnie niekorzystnych warunkach $200 \mu\text{g B-Pb/L}$. W środowisku pracy pewne ilości ołowiu mogą się wchłaniać, niezależnie od drogi inhalacyjnej, z przewodu pokarmowego. Według ACGIH (2001b), w warunkach właściwej kontroli warunków pracy wzrost stężeń ołowiu we krwi spowodowany wchłanianiem drogą pokarmową nie powinien przekraczać $50 \div 100 \mu\text{g/L}$. W związku z tym, proponowana wartość DSB $300 \mu\text{g B-Pb/L}$ wydaje się być w pełni uzasadniona.

Na podstawie wyników oceny wykonywanych pomiarów stężeń ołowiu we krwi w Polsce (Trzcinka-Ochocka i in. 2005) 76% pracowników było w tym czasie objętych monitoringiem biologicznym narażenia. W poszczególnych województwach pomiary te były wykonywane w $13 \div 52\%$ zakładów. Pozorna niespójność danych wynika z tego, że takie duże zakłady pracy, jak np. KGHM, mają odpowiednie systemy opieki zdrowotnej pracowników, podczas gdy małe zakłady unikają wykonywania badań. Tylko dwa laboratoria, spośród osiemnastu wykonujących oznaczenia ołowiu we krwi, miały certyfikaty akredytacji.

Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych wystąpi do Ministerstwa Zdrowia, w którego gestii znajduje się monitoring biologiczny narażenia na ołów, o zmianę wartości DSB z 500 do $300 \mu\text{gB-Pb/L}$. Proponuje się jednocześnie rezygnację z wykonywania pomiarów wczesnych skutków działania na układ krwiotwórczy, czyli oznaczania w moczu kwasu

δ-aminolewulinowego (U-ALA) oraz we krwi protoporfiryny cynkowej (ZnPP). Niezbędne jest także podjęcie działań mających na celu

ocenę wywiązywania się zakładów pracy z obowiązku stosowania monitoringu biologicznego narażenia.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy oraz stężenia: ołowiu we krwi, cynkoprotoporfiryny w erytrocytach lub kwasu delta-aminolewulinowego w moczu.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenia: ołowiu we krwi, cynkoprotoporfiryny w erytrocytach lub kwasu delta-aminolewulinowego w moczu.

Częstotliwość badań okresowych

Ustala lekarz, zgodnie ze szczegółowymi zaleceniami jednostek badawczo-rozwojowych w dziedzinie medycyny pracy z 1997 r.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to

niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, a także stężenia: ołowiu we krwi, cynkoprotoporfiryny w erytrocytach lub kwasu delta-aminolewulinowego w moczu.

Narządy (układy) krytyczne

Układ krwiotwórczy, układ nerwowy oraz nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby układu krwiotwórczego, porfirie, przewlekłe choroby układu nerwowego, choroby, w których przebiegu występuje polineuropatia, choroby psychiczne oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek, a także ciąża i okres karmienia piersią.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w prze-

biegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość oraz okres trwania narażenia

zawodowego, a także ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

- Abbate C., Buceti R., Munao F.* (1995) Neurotoxicity induced by lead levels. An electrophysiological study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66, 389–392.
- ACGIH (2001) Lead. Documentation. Biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati OH.
- ACGIH (2001a) Lead. Documentation. Threshold limit values. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati OH.
- Angle C.R., McIntire M.S., Swanson M.S.* (1982) Erythrocyte nucleotides in children-increased blood lead and cytidine triphosphate. *Pediatr. Res.* 16, 33–334.
- Anttila A., Heikilla P., Pukala E., Nykyri E., Kauppinen T., Hernberg S. Hemminki K.* (1995) Excess lung cancer among workers expose to lead. *Scand. J. Work. Environ. Health* 21, 460–469.
- Apostoli P., Bellini A., Porru S.* (2000) The effect of lead on male fertility. A time to pregnancy(TTP) study. *Am. J. Ind. Med.* 38, 310–315.
- Araki S., Murata K., Aono H.* (1987) Central and peripheral nervous system dysfunction in workers expose to lead, zinc and copper. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 177–187.
- Assenato G., Paci C., Baser M.E.* (1987) Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch. Environ. Health* 42, 124–127.
- ATSDR (2007) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Lead. Atlanta, Georgia, USA.
- Azar A., Trochimowicz H.J., Maxfield M.E.* (1973) Review of lead studies in animals carried out at Haskell Laboratory. Two year feeding study and response to hemorrhage study. [W:] Environmental health aspects of lead. Proceedings. International Symposium, October 1972, Amsterdam. Luxembourg, CEC, 199–210.
- Batiarova A., Spevackova V., Benes B., Cejchanova M., Smid J., Cerna M.* (2006) Blood and urine levels of Pb, Cd, and Hg in the general population of the Czech republic and proposed reference values. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 209, 359–366.
- Beckman L., Nordenson I., Nordstrom S.* (1982) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. VIII. Three-year follow up of chromosomal aberrations in workers exposed to lead. *Hereditas* 96, 261–264.
- Bilińska M., Brzezowska D., Kostewicz M., Antonowicz-Juchniewicz J.* (2003) Przewlekłe narażenie zawodowe na ołów a obwodowy układ nerwowy. *Adv. Clin. Exp. Med.* 12, 711–716.
- Bonde J.P., Joffe M., Apotoli P.* (2002) Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead. Lowest adverse effect levels. *Occup. Environ. Med.* 59, 234–242.
- Boscolo P., Carmigniani M.* (1988) Neurohormonal blood pressure regulation in lead exposure. *Environ. Health Persp.* 78, 101–106.
- Boyland E., Dukes C.E., Grover P.L., Mitchley B.V.C.* (1962) The induction of renal tumours by feeding lead acetate to rats. *Br. J. Cancer* 16, 283–288.
- Carlisle J.C., Dowling K.C., Siegel D.M., Alexeef V.A.* (2009) A blood lead benchmark for assessing risk from childhood lead exposure. *J. Environ. Sci. Health Part A* 44, 1200–8.
- Carmigniani M., Boscolo P., Preziosi P.* (1988) Cardiovascular action of lead in rats as related to the level of chronic exposure. *Arch. Toxicol. Supp.* 12, 326–329.
- Centers for Disease Control and Prevention, CDC (2012) Low level lead exposure harms in children. A renewed call for primary prevention. Report of the Advisory Committee in Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention.
- Chai S.S., Webb R.C.* (1988) Effect of lead on vascular reactivity. *Environ. Health Persp.* 78, 85–90.
- Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, Aro A, Weiss ST and Hu H.* (2001) Bone lead and blood lead level-sin relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension the Normative Aging Study. *American Journal of Epidemiology* 153, 164–171.
- Chia S.E., Chia K.S., Chia H.P., Ong C.N., Jeyaratnam J.* (1996a) Three-year follow-up of

- serial nerve conduction among lead-exposed workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 22, 374–380.
- Chia S.E., Chia H.P., Ong C.N. (1996b) Cumulative concentrations of blood lead and postural stability. *Occup. Environ. Med.* 53, 264–268.
- Chisolm J.J. (1981) Dose effect relationship for lead in young children. Evidence in children for interactions among lead, zinc, and iron. [W:] *Environmental Lead. Proceedings on the Second International Symposium on Environmental Lead Research*. Cincinnati, 198. Academic Press, New York, 1–7.
- Cooper W.C. (1988) Deaths from chronic renal disease in US battery and lead production workers. *Environ. Health Perspect.* 78, 61–63.
- DFG (2004) List of MAK and BAT values. Report nr 40. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn.
- Ding Y., Gonick H.C., Vaziri N.D. (2001) Lead induced hypertension. Increased hydroxyl radical production. *Am. J. Hypertens.* 14, 169–173.
- EFSA (2010) Panel on contaminants in the food chain (CONTAM). European Food Safety* Authority (EFSA), Parma, Italy. Scientific opinion on lead in food. *EFSA Journal* 8, 1570.
- Englyst V., Lundström N.G., Gerhardsson L., Rylander L., Nordberg G. (2000) Determinants of lung cancer risks among lead-exposed smelter workers. IARC Gargano Conference, O.17.
- Fanning D. (1988) A mortality study of lead workers 1926-1985. *Arch. Environ. Health* 43, 247–2512.
- Flora S.J.S., Tandon S.K. (1987) Effect of combined exposure to lead and ethanol on some biochemical indices in the rat. *Biochem. Pharm.* 36, 537–541.
- Forni A. (1980) Chromosomal effects of lead: a critical review. *Rev. Environ. Health* 3, 113–129.
- Fowler B.A., Kimmel C.A., Woods J.S. (1980) Chronic low-level lead toxicity in the rat: III. An integrated assessment of long-term toxicity with special reference to the kidney. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56, 59–77.
- French Institute for Public Health Surveillance (2010) Exposure of the french population to environmental pollutants. Diadeis, Paris.
- Garcia-Leston J., Mendez J., Pasaro E., Laffon B. (2010) Genotoxic effects of lead. An updated review. *Environ. International.* 36, 623–636.
- Gennart J.P., Bernard A., Lauwerys R. (1992) Assessment of thyroid, testes, kidney, and autonomic nervous system in lead-exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 49–57.
- Gerber G.B., Leonard A., Jacquet P. (1980) Toxicity, mutagenicity and teratogenicity of lead. *Mutat. Res.* 76, 115–141.
- Gerhardsson L., Hagmar L., Rylander L., Skerfving S. (1995) Mortality and cancer incidence among secondary lead smelter workers. *Occ. Env. Med.* 52, 667–672.
- Glenn B.S., Stewart W.F., Links J.M., Todd A.C., Schwartz B.S. (2003) The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 14, 30–36.
- Glenn B.S., Bandeen-Roche K., Lee B.K., Weaver V.M., Todd A.C., Schwartz B.S. (2006) Changes insystolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology* 17, 538–544.
- Gonick H.C., Ding Y., Bondy S.C. (1997) Lead induced hypertension. Interplay of nitric oxide and reactive oxygen species. *Hypertension* 30, 1487–1492.
- Hammad T.A., Sexton M., Langenberg P. (1996) Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children. A cross-section study. *Ann. Epidemiol.* 6, 30–33.
- Hernberg S., Nikkanen J. (1970) Enzyme inhibition by lead under normal urban conditions. *Lancet* 1, 63–64.
- Heard M.J., Chamberlain A.C. (1982) Effects of minerals and food on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. *Human Toxicol.* 1, 411–416.
- Hirata M., Kosaka H. (1993) Effect of lead exposure on neurophysiological parameters. *Environ. Res.* 63, 60–69.
- Hu H., Tellez-Rojo M.M., Bellinger D., Smith D., Ettinger A.S., Lamadrid-Fiquerola H., Schwartz L., Mercado-Garcia A., Hernandez-Avila M. (2006) Fetal lead exposure at stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ. Health Perspect.* 114, 1730–1735.
- Hwang K-Y, Schwartz B.S., Lee B-K., Strickland P.T., Todd A.C., Bressler J.P. (2001) Assotiations of lead exposure and dose measures with erythrocyte protein kinase C activity in 212 current Korean lead workers. *Toxicol. Sci.*, 62, 280–288.
- IARC (2006) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.87. Inorganic and Organic Lead Compounds. Lyon, France.
- IFA (2013) Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gezetlichen Unfallversicherung.
- IPCS (1995) Inorganic Lead. International Programme of Chemical Safety. Environmental Health Criteria 165. Geneva, WHO.
- Ito N., Hiasa Y., Kamamoto Y., Maniura S., Sugihara S., Marugami M., Okajima E.M. (1971)

- Histopathological analysis of kidney tumors in rats induced by chemical carcinogens. *Gann* 62, 435–444.
- Iwata T., Yano E., Karita K., Dakeishi M., Murata K.* (2005) Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am. J. Ind. Med.* 48,319–325.
- Jacobs D.E., Lead W.* (2012) *Patty's Toxicology* [Red.] E. Bingham, B. Cohrssen. 6 ed., vol.1. John Wiley and Sons 381–425.
- Jakubowski M., Marek K., Piotrowski J.K., Izycki J.* (1997) Zalecenia dotyczące rozpoznawania i profilaktyki medycznej ołowicy. Łódź, Instytut Medycyny Pracy.
- Jemal A., Graubard B.I., Devesa S.S.* (2002) The association of blood lead level and cancer mortality among whites in the United States. *Environ. Health Perspect.* 110, 325–329.
- Joffe M., Bisanti L., Apostoli P.* (2003) Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Occup. Environ. Med.* 60, 752–758.
- Johnson G.F.M.* (1998) The genetic effect of environmental lead. *Mutat. Res.* 410, 123–140.
- Khalil N., Wilson J.W., Talbott E.O., Morrow L.A., Hochberg M.C., Muldoon S.B., Cummings S.R., Cauley J.A.* (2009) Association of blood lead with mortality of older women: a prospective cohort study. *Environmental Health. A Global Access Science Source* 8, 15.
- Kramer H.J., Gonick H.C., Lu E.* (1986) In vitro inhibition of Na-K-ATPase by trace metals: relation to renal and cardiovascular damage. *Nephron* 44, 329–336.
- Landrigan P., Nordberg M., Lucchini R., Nordberg G., Granjean P., Iregren A., Alessio L.* (2006) The declaration of Brescia on prevention of the neurotoxicity of metals. *Am. J. Ind. Med.* 50, 709–711.
- Lanphear B.P., Hornung R., Khoury J., Yolton K., Baghurst P., Bellinger D.C.* (2005) Low-level environmental lead exposure and children intellectual function. An international pooled analysis. *Environ. Health Persp.* 113, 894–9.
- Lerda D.* (1992) Study of sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. *Am. J. Ind. Med.* 22, 567–571.
- Lin T., Tai-yi J.* (2007) Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead. *Environ. Tox.* Doi 10.1002/tox.
- Lindbohm M.L., Sallmen M., Anttila A.* (1991) Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand. J. Work. Environ. Health* 17, 95–103.
- Lundstrom N., Nordberg G., Envlyst V., Gerhards-son L., Hagmar L., Jin T., Rylander L., Wall S.* (1997) Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 23, 24–30.
- Maki-Paakkanen J., Sorsa M., Vainio H.* (1981) Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in lead-exposed workers. *Hereditas* 94, 269–75.
- Malcolm D., Barnett H.A.R.* (1982) A mortality study of lead workers:1925-76. *Brit. J. Ind. Med.* 39, 404–410.
- Mao P., Molnar J.J.* (1967) The fine structure and histochemistry of lead induced renal tumors in rats. *Am. J. Pathol.* 50, 571–603.
- Marcus A.H., Schwartz J.* (1987) Dose-response curves for erythrocyte protoporphyrin vs blood lead. Effect of iron status. *Environ. Res.* 44, 221–227.
- Marques M., Millas I., Jimenez A.* (2001) Alteration of the soluble guanylate cyclase system in the vascular wall of lead-induced hypertension in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12, 2594–2600.
- Menke A., Muntner P., Bautman V., Silbergeld E.K., Guallar E.* (2006) Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microgr/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 114, 1388–1394.
- Mujiser H., Hoehndijk E.M., Hooisma J.* (1987) Lead exposure during demolition of a steel structure coated with lead-based paints. II. Reversible changes in the conduction velocity of the motor nerves in transiently exposed workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 13, 56–61.
- Murata K., Araki S., Yokoyama K.* (1995) Autonomic and central nervous system effect of lead in female glass workers in China. *Am. J. Ind. Med.* 28, 233–244.
- Murata K., Iwata T., Dakeishi M., Karita K.* (2009) Lead toxicity. Does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children. *J. Occup. Health* 51, 1–12.
- Nash D., Magder L., Lustberg M., Sherwin R.W., Rubin R.J., Kaufmann R.B., Silbergeld E.K.* (2003) Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 289, 1523–1532.
- Navas-Acien A., Tellez-Plaza M., Guallar E., Muntner P., Silbergeld E., Jaar B., Weaver V.* (2009) Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *American Journal of Epidemiology* 170, 1156–1164.
- Nawrot T.S., Thijs L., Den Hond E.M., Roels H.A., Staessen J.A.* (2002) An epidemiological reappraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *Journal of Human Hypertension* 16, 123–131.

- Ng T.P., Goh H.H., Ong H.Y. (1991) Male endocrine functions in workers with moderate exposure to lead. *Br. J. Ind. Med.* 48, 485–491.
- Rajah T., Ahuja Y.R. (1995) In vivo genotoxic effects of smoking and occupational lead exposure in printing press workers. *Toxicol. Lett.* 76, 71–75.
- Roels H.A., Buchet J., Lauwerys R. (1976) Impact of air pollution by lead on the hemobiosynthetic pathway in school-age children. *Arch. Environ. Health* 31, 310–316.
- Roels H.A., Balis-Jacques M.N., Buchet J.P. (1979) The influence of sex and chelation therapy on erythrocyte protoporphyrin and urinary δ -aminolevulinic acid in lead-exposed workers. *J. Occup. Med.* 21, 527–539.
- Roels H.A., Lauwerys R. (1987) Evaluation of dose-effect and dose-response relationships for lead exposure in different Belgian population groups (fetus, child, adult men and women). *Trace Elem. Med.* 4, 80–87.
- Rossouw J., Offenheimer J., Van Rooyen J. (1987) Apparent central neurotransmitter receptor changes induced by low-level lead exposure during different developmental phases in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 91, 132–139.
- Sanders T., Liu Y., Buchner V., Tchounwou P.B. (2009) Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure. A review. *Rev. Environ. Health* 24, 15–45.
- Schnaas L., Rothenberg S.J., Flores M.F., Martinez S., Hernandez C., Osorio E., Velasco S.R., Perroni E. (2006) Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. *Environ. Health Perspect.* 114, 791–797.
- Schober S.E., Mirel L.B., Graubard B.L., Brody D.J., Flegal K.M. (2006) Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular diseases, and cancer. Results from the NHANES III Mortality Study. *Environ. Health Perspect.* 114, 1538–1541.
- Schwartz J. (1995) Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men. *Arch. Environ. Health* 50, 31–37.
- Schwartz B.S., Byung-Kook L., Bandeen-Roche K., Stewart W., Bolla K., JLinks J., Weaver V., Todd A. (2005) Occupational lead exposure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology* 16, 106–113.
- Skerfving S., Bergdahl I.A. (2007) Lead. [W:] Handbook on the toxicology of metals [Red.] G. Nordberg, B.A. Fowler, M. Nordberg, L.T. Friberg. Amsterdam, third ed. 599–643.
- SCOEL (2002) Recommendations from the Scientific Committee Limits for lead and its inorganic compounds. DSCOEL/SUM/83 January 2002.
- Sevelan S.G., Landrigan P.J., Stern F.B. (1985) Mortality of lead smelter workers. *Am. J. Epidemiol.* 122, 673–683.
- Selmer R.M., Kristiansen I.S., Haglerod A., Graff-Iversen S., Larsen H.K., Meyer H.E., Bonaa K.H., Thelle D.S. (2000) Cost and health consequences of reducing the population intake of salt. *Journal of Epidemiology and Community Health* 54, 697–702.
- Seppäläinen A.M., Hernberg S., Kock B. (1979) Relationship between blood lead levels and nerve conduction velocities. *Neurotoxicology* 1, 313–332.
- Seppäläinen A.M., Hernberg S., Versanto R. (1983) Early neurotoxic effects of occupational lead exposure. A prospective study. *Neurotoxicology* 4, 181–192.
- Silbergeld E.K. (1992) Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamp post. *Fed. Am. Coc. Exp. Biol. J.* 6, 3201–3206.
- Silbergeld E.K., Waalkers M., Rice J.M. (2000) Lead as carcinogen. Experimental evidence and mechanism of action. *Am. J. Ind. Med.* 38, 316–323.
- Silbergeld E.K. (2003) Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. *Mutat. Res.* 533, 121–133.
- Stassen J.A., Lauwerys R., Bulpitt C.J. (1994) Is a positive association between lead exposure and blood pressure supported by animal experiments? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 3, 257–263.
- Steenland K., Sevelan S., Landrigan P. (1992) The mortality of lead smelter workers. An update. *Am. J. Pub. Health* 82, 1641–1644.
- Steenland K., Bofetta P. (2000) Lead and cancer in humans. Where are we now? *Am. J. Ind. Med.* 38, 295–299.
- Telisman S., Cvitkovic P., Jurasovic J. (2000) Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ. Health Perspect.* 108, 45–53.
- Todd A. (2005) Occupational lead exposure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology* 16, 106–113.
- Triebig G., Weitle D., Valentin H. (1984) Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace: V. Determination of the motor and sensory nerve conduction velocity in persons occupationally exposed to lead. In: *Arch. Occup. Environ. Health* 53, 189–204.
- Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Raźniewska G. (2005) Ocena narażenia zawodowego na ołów w Polsce. *Med. Pracy* 56, 395–404.

- van Esch G.I., Van Genderen H., Vink H.H.* (1962) The induction of renal tumors by feeding of basic lead acetate to rats. *Br. J. Cancer* 16, 289–297.
- Valkonen S., Kallio A.* (1999) Biomonitoring of occupational exposure to lead in Finland. IARC Gargano Conference, P.1.23.
- Vasiri N.D., Ding Y., Ni Z.* (1997) Altered nitric oxide metabolism and increased oxygen free radical activity in lead-induced hypertension. Effect of lazaroid therapy. *Kidney Int.* 52, 1042–1046.
- Vasiri N.D., Liang K., Ding Y.* (1999) Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension. *Kidney Int.* 56, 1492–1498.
- Vupputuri S., He J., Muntener P.* (2003) Blood lead level is associated with elevated blood pressure in blacks. *Hypertension* 41, 463–468.
- Watson W.S., Hume R., Moore M.R.* (1980) Oral absorption of lead and iron. *Lancet* 2, 236–237.
- Watts S.W., Chai S., Webb C.* (1995) Lead acetate-induced contraction in rabbit mesenteric artery: Interaction with calcium and protein kinase C. *Toxicology* 99, 55–65.
- Weisskopf M.G., Jain N., Nie H.L., Sparrow D., Vokonas P., Hu H.* (2009) A prospective study of bone lead concentrations and death from all causes, cardiovascular diseases, and cancer in the department of veterans affairs normative ageing study. *Circulation* 120, 1056–1064.
- Wilhelm M., Ewers U., Schulz Ch.* (2004) Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 69–73.
- Winder C., Bonin T.* (1993) The genotoxicity of lead. *Mutat. Res.* 285, 117–124.
- Wong O., Harris F.* (2000) Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947–1995. *Am. J. Ind. Med.* 38, 255–270.
- Yokoyama K., Araki S., Murata K.* (1997) Subclinical vestibulo-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spinocerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and past exposure. *Neurotoxicology* 18, 371–380.
- Yokoyama K., Araki S., Yamashita K.* (2002) Subclinical cerebellar anterior lobe, vestibulo-cerebellar and spinocerebellar afferent effects in young female lead workers in China. Computerized posturography with sway frequency analysis and brainstem auditory evoked potentials. *Ind. Health.* 40, 245–253.
- Zollinger H.U.* (1953) Kidney adenomas and carcinomas in rats following chronic administration of lead and their possible relationship to the corresponding neoplasms in man. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 326, 694–710.