

Wpływ przewlekłego zatrucia ołowiem na zmiany patofizjologiczne w układzie pokarmowym oraz interakcje ołowiu z wybranymi mikroelementami

Effects of a chronic lead intoxication on the pathophysiological changes in the digestive system and interactions of lead with trace elements

Michał Dobrakowski^{1 (a, c, d)}, Jacek Kiełtucki^{2 (b, c, d)}, Magdalena Wyparło-Wszelaki^{3 (b)}, Sławomir Kasperczyk^{1 (a, b)}

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Katedra Biochemii, Zakład Biochemii Ogólnej. Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. E. Birkner

² Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Staszowie, Oddział Chorób Wewnętrznych. Dyrektor: dr n. med. M. Tombariewicz

³ Centrum Medyczne Eko-Prof-Međ, Miasteczko Śląskie, Poland. Dyrektor: dr n. biol. P. Słota

(a) opracowanie koncepcji i założeń

(b) zebranie materiału

(c) opracowanie tekstu

(d) piśmiennictwo

STRESZCZENIE

Związki ołowiu są nadal jedną z najgroźniejszych trucizn. Zjawisko zatrucia tym metalem występuje głównie wskutek narażenia środowiskowego – kontakt z farbami ołowiovymi, zanieczyszczoną glebą, wodą pitną czy pyłem. Patofizjologia zatrucia ołowiem jest ciągle jeszcze niedostatecznie zbadana, zwłaszcza jej aspekty z zakresu gastroenterologii i hepatologii. Dlatego też celem pracy jest przedstawienie najważniejszych danych z zakresu wpływu przewlekłego narażenia na związki ołowiu na układ pokarmowy oraz interakcji ołowiu z wybranymi mikroelementami.

Słowa kluczowe: zatrucie ołowiem, układ pokarmowy, mikroelementy

SUMMARY

Lead compounds are still the most dangerous poisons. The effects of lead intoxication occur mainly as a result of environmental exposure through lead paints, dust, soil, potable water. Pathophysiology of lead poisoning is still poorly understood, especially gastrointestinal and hepato-logical aspects. In consequence, the aim of the paper is to present the most important data concerning the effects of chronic lead exposure on the digestive system and the interactions between lead and selected trace elements.

Key words: lead poisoning, digestive system, trace elements

WPROWADZENIE

W Polsce ołów można traktować jako jedną z najgroźniejszych trucizn. Najnowsze dane wskazują, że narażenie nawet na niskie dawki ołowiu, z jego poziomem we krwi poniżej 10 µg/dl, może skutkować zatruciem przejawiającym się zaburzeniami funkcji układu nerwowego, nadciśnieniem tętniczym czy zaburzeniami czynności nerek [1].

W ostrym zatruciu jonami ołowiu, zwykle będącym skutkiem narażenia zawodowego, stosuje się jako metodę z wyboru preparaty chelatujące. Więcej trudności sprawia leczenie przewlekłego zatrucia niskimi dawkami ołowiu, które może występować zarówno na skutek narażenia zawodowego, jak i środowiskowego. Dlatego też farmakoterapia ołowicy stanowi aktualny problem i jest nadal szeroko badana [1, 2].

Współcześnie za środowiskowe narażenie na ołów w znacznej mierze odpowiadają farby ołowiane stosowane w budownictwie. Ich starzenie się skutkuje rozprzestrzenianiem się ołowiu wraz z pyłem oraz jego przedostawaniem się do gleby [2]. Woda pitna stanowi kolejne ważne źródło ekspozycji na ołów, ponieważ nadal nie wszystkie rury doprowadzające wodę wykonane ze stopów ołowionych zostały wyłączone z użytku. Ołów można znaleźć również w żywności przechowywanej w pojemnikach malowanych farbami zawierającymi ołów.

Natomiast zawodowe narażenie na oddziaływanie ołowiu występuje głównie w hutnictwie cynku i ołowiu, miedzi i metali nieżelaznych, a w nieco mniejszym stopniu – przy produkcji akumulatorów, remontach statków, renowacji i oczyszczaniu zbiorników przemysłowych, przy przerobie odpadów i złomu. Incydentalnie narażenie może występować przy produkcji kabli, czcionek drukarskich, barwników, insektycydów oraz w szeroko pojętym przemyśle chemicznym i zbrojeniowym [1].

Wchłanianie ołowiu następuje głównie poprzez układ oddechowy i przewód pokarmowy. W przybliżeniu 30–40% wdychanego ołowiu jest wchłaniane do krwi. Natomiast absorpcja poprzez układ pokarmowy waha się w zależności od stanu odżywienia i wieku. Wchłanianie ołowiu jest największe w dzieciństwie; niemowlęta mogą wchłonąć do 50% ołowiu z żywności, wody, kurzu lub zanieczyszczonej gleby, podczas gdy dorośli pochłaniają tylko 5–10% [3, 4]. Organiczne związki ołowiu dobrze wchłaniają się przez skórę [5].

Ołów rozprzestrzenia się w organizmie za pośrednictwem krwioobiegu w trzech przedziałach farmakokinetycznych: łatwo wymiennym (krew i narządy miękkie), o pośredniej szybkości wymiany (skóra i mięśnie) oraz wolno wymiennym (kości i zęby) [1]. U dorosłych około 80–95% ołowiu jest zmagazynowane w kościach [6].

Nieorganiczny ołów podlega wydalaniu w postaci niezmięnionej. Odbywa się ono głównie z moczem, a ponadto z żółcią, potem, śliną i sokiem żołądkowym. Natomiast organiczne związki ołowiu metabolizowane są w wątrobie do wysoko neurotoksycznego trietylo- i trimetylołowiu [6].

Wiele badań sugeruje, że za toksyczne oddziaływanie ołowiu na organizmy w znacznej mierze odpowiada stres oksydacyjny. Pierwiastek ten nie tylko posiada zdolność do generowania reaktywnych form tlenu (RFT), lecz także modyfikuje funkcję układu antyoksydacyjnego. Wykazano między innymi, że wpływa na ekspresję i aktywność enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza

ponadtlenkowa (SOD) czy peroksydaza glutationowa (GPx) [7]. Ponadto pojawiły się doniesienia, że ołów ma właściwości prozapalne, ponieważ przyczynia się do wzrostu aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz stężeń interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), a także białka C-reaktywnego (CRP) [8].

Ołów jest dwuwartościowym kationem o silnej zdolności do wiązania się z grupami sulfhydrylowymi (tiolowymi) białek, co skutkuje zakłóceniem funkcji wielu enzymów. Należą do nich m. in. dehydrataza kwasu delta-aminolewulinowego (delta-ALAD) oraz ferrocchelataza, enzymy szlaku biosyntezy hemu. Supresja ich aktywności skutkuje deficytem hemu oraz gromadzeniem się odpowiednio kwasu delta-aminolewulinowego (ALA) i cynkoprotoporfiryny. W ten sposób można uzasadnić związek pomiędzy zatruciem ołowiem a przewlekłym zmęczeniem i niedokrwistością [1]. Dodatkowo ołów może upośledzać działanie 5'-nukleotydazy pirymidyny, zwiększając poziom nukleotydów pirymidynowych w krwinkach czerwonych, co prowadzi do spowolnienia dojrzewania elementów morfotycznych krwi skutkującego także niedokrwistością [9].

Wspomniany wyżej ALA ma właściwości neurotoksyczne, gdyż powoduje spadek uwalniania kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w ośrodkowym układzie nerwowym. W ten sposób można wyjaśnić, dlaczego dochodzi do zaburzeń neurologicznych czy behawioralnych w zatruciu ołowiem [1, 2]. Neurologiczne objawy ołowicy można także uzasadnić konkurencją jonów ołowiu z jonami wapnia [10], która jest szczególnie szkodliwa dla rozwijającego się układu nerwowego płodu. Ponadto ołów jest toksyczny dla astrocytów, zakłóca tworzenie się mieliny, a także osłabia barierę krew-mózg, co może skutkować obrzękiem mózgu, podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym i encefalopatią [11].

Wczesne objawy ołowicy, zarówno u dorosłych jak i dzieci, to m.in. rozdrażnienie, bóle głowy, zmniejszenie koncentracji, utrata pamięci i obniżenie zdolności poznawczych. Zatrucie ołowiem w dzieciństwie skutkuje zaburzeniem impulsywności, niezdolnością do naśladowania, zmniejszoną aktywnością, obniżonym ilorazem inteligencji oraz słabą koncentracją uwagi. Natomiast najpowszechniej udokumentowane objawy neurologiczne zatrucia u dorosłych to obwodowa neuropatia, zwykle z udziałem grup mięśni prostowników, która objawia się najczęściej opadaniem nadgarstka lub stopy [9].

WPŁYW ZATRUCIA OŁOWIEM NA FUNKCJONOWANIE PRZEWODU POKARMOWEGO

Kolka ołowicza jako jeden z klasycznych objawów zatrucia ołowiem

Chociaż kolka ołowicza (colica saturnina) obecnie występuje niezmiernie rzadko, należy o niej pamiętać w ogólnych algorytmach diagnostycznych nawracających bólów brzucha. Przejawia się silnymi, rozlanymi, kurczowymi bólami, które mogą być poprzedzone uczuciem gnienienia w nadbrzuszu, brakiem łaknienia czy zaparciami. Dolegliwościom bólowym towarzyszą nudności, wymioty, a także bezmocz. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wzrost wartości biomarkerów narażenia – stężenia ołowiu we krwi, cynkoprotoporfiryny w erytrocytach, kwasu delta-aminolewulinowego w moczu. Ponadto obserwuje się przejściową hiperbilirubinemię, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, białkomocz oraz wzrost stężenia kreatyniny. Kolce ołowiczej może także towarzyszyć niedokrwistość [9].

Patogeneza kolki ołowiczej nie jest znana. Zaproponowano trzy możliwe mechanizmy: uszkodzenie autonomicznego unerwienia mięśniówki gładkiej trzewnej, zmiany w transporcie sodu w błonie śluzowej jelita cienkiego oraz śródmiąższowe zapalenie trzustki.

Wchłanianie ołowiu w przewodzie pokarmowym. Interakcje ołowiu z witaminą D

W treści pokarmowej ołów występuje głównie w postaci kompleksów fosforanowych, które nie są transportowane przez nabłonek jelitowy. Dlatego też u osób dorosłych jedynie około 5–10% przyjętej dawki ołowiu ulega wchłanianiu w przewodzie pokarmowym, a pozostała część jest eliminowana z kałem. Jednak są to tylko wartości szacunkowe podlegające wahaniom zależnym od zmienności osobniczej, wieku oraz szeregu czynników związanych z dietą. Przykładowo dieta wysokotłuszczowa, bogata w wapń, żelazo, magnez czy fosforany, a także spożywanie etanolu zmniejszają wchłanianie ołowiu. Natomiast ograniczenie spożycia pokarmów powoduje wzrost ilości wchłoniętego ołowiu [12]. Podobnie skutkuje niedobór żelaza czy podawanie cytrynianu sodu lub D-penicylaminy [6].

Wchłanianie ołowiu w jelitach ułatwia także witamina D; przy czym wysokie dawki witaminy D nie zwiększają znacząco wchłaniania ołowiu w stosunku do wyników uzyskanych dla fizjologicznych dawek tej witaminy z uwagi na niski próg wysycenia jej receptorów w jelicie [6]. Z drugiej strony ołów hamuje konwersję witaminy D do jej aktywnej formy. W jed-

nym z badań przeprowadzonych w populacji dzieci, u których stężenie ołowiu we krwi mieściło się w zakresie 33–120 µg/dl, zaobserwowano spadek stężenia 1,25-dihydrokcholekalcyferolu [1, 2]. W innej grupie dzieci eksponowanych na działanie ołowiu (Pb-B > 62 µg/dl) wykazano natomiast spadek stężenia wapnia i zwiększenie stężenia parahormonu [13].

Ołów a funkcje żołądka

W badaniach na szczurach wykazano, że ołów wpływa na funkcję żołądka za pośrednictwem tlenku azotu (NO). W narażeniu na ten metal obserwuje się wzrost stężenia NO, który jest wprost proporcjonalny do czasu trwania ekspozycji. Z kolei wzrost stężenia NO zwiększa napięcie nerwu błędnego. Mediator ten poprawia także ukrwienie żołądka oraz bezpośrednio wpływa na miocyty, zwiększając ich kurczliwość, co przekłada się na wzmożoną perystaltykę [4].

Ołów a funkcje wątroby

Wątroba jest pierwszym organem narażonym na wchłanianie w przewodzie pokarmowym ksenobiotyki. Narząd ten składa się z wysokoaktywnej metabolicznie tkanki. Pełni ona m. in. funkcję detoksykacyjną, za którą odpowiedzialne są enzymy I oraz II fazy biotransformacji.

We wcześniejszych badaniach nad potencjalną hepatotoksycznością ołowiu u zwierząt stosowano względnie wysokie dawki soli nieorganicznych tego metalu. Badania te wykazały zmiany w wątrobowym metabolizmie cholesterolu (m. in. wzrost jego syntezy) oraz zwiększoną syntezę DNA sugerującą hiperplazję hepatocytów [13]. Jednak w przeciwieństwie do innych promotorów nowotworowych, związki ołowiu nie wpływają na połączenia komórkowe [7].

Wspomnianym rozrostem komórek wątroby można uzasadnić, dlaczego w jednym z badań stwierdzono, że wymiary tych narządów są znacznie większe u pracowników zawodowo narażonych na oddziaływanie ołowiu w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto pracownicy ci mieli podniesione aktywności fosfatazy alkalicznej (FA), γ -glutamylotranspeptydazy (γ -GT) oraz cholinesterazy (CHE), co łącznie z obrazem ultrasonograficznym wskazywało na przewlekły proces zapalny tocący się w obrębie ścian dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego [14].

W badaniach zwierząt oraz różnych populacji ludzi wykazano, że ołów hamuje funkcję enzymów I fazy biotransformacji (układ cytochromu P450). Saenger i wsp. badali populację dzieci, mierząc wydalanie z moczem 6- β -hydroksykortyzolu, wskaźnika aktywności CYP3A4. Dzieci z wysokim pozio-

mem ołowiu we krwi wykazywały znacznie niższe wydalanie 6- β -hydroksykortyzolu, co sugerowało zmniejszenie aktywności CYP3A4. Natomiast w badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w populacji ogólnej Bangkoku oceniano wpływ narażenia na ołów na aktywność CYP2A6 przez pomiar wydalania 7-hydroksykumaryny po podaniu pojedynczej dawki doustnej kumaryny. Badania wykazały istotny związek między wzrostem poziomu ołowiu w moczu i spadkiem wydalania 7-hydroksykumaryny u mężczyzn, ale nie u kobiet [15].

Przypuszcza się, że ołów hamuje aktywność CYP450 za pośrednictwem co najmniej dwóch różnych mechanizmów. Po pierwsze metal ten hamuje syntezę hemu, który stanowi główny element cytochromu. Po drugie może on wpływać na transkrypcję genów CYP450, co postulują Degawa i wsp. [16]. Badania porównawcze z innymi metalami (np. nikiel, kobalt, kadm) wykazały, że zdolność do hamowania aktywności CYP450 jest cechą specyficzną dla ołowiu [17].

Wpływ ołowiu na aktywność enzymów II fazy biotransformacji wydaje się być jeszcze bardziej złożony. Przykładowo jedne badania wykazywały zdolność ołowiu do indukcji aktywności glutationo-S-transferazy (także jej frakcji łożyskowej), podczas gdy w innych obserwowano spadek aktywności tego enzymu [17].

INTERAKCJE OŁOWIU Z WYBRANYMI MIKROELEMENTAMI

Liczne doniesienia wskazują na istnienie interakcji ołowiu z innymi metalami, takimi jak cynk, żelazo, selen czy miedź. Jednakże rezultaty przeprowadzonych w tym zakresie badań są często sprzeczne, co nie pozwala zweryfikować wielu hipotez formułowanych na podstawie teoretycznych przesłanek [8].

Przyjmuje się, że ołów współzawodniczy z cynkiem w wiązaniu się z proteinami. Dlatego też wysunięto przypuszczenie, że suplementacja cynkiem może osłabiać absorpcję ołowiu w układzie pokarmowym poprzez ich konkurowanie w przyłączaniu się do białek transportujących cynk, takich jak transporter ZIP-4. Ponadto białka wiążące cynk, takie jak metalotioneina czy CRIP (cysteine-rich intestinal protein), mogą uczestniczyć w ograniczaniu biodostępności ołowiu poprzez jego sekwestrację w enterocytach lub poprzez transport tego ksenobiotyku do komórek Panetha [18]. Założenia te znajdują odzwierciedlenie w badaniach na zwierzętach. Wykazano, że szczury, którym ograniczono podaż cynku w diecie, miały wyższe wartości stężeń ołowiu

w krwi oraz wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu do szczurów karmionych pełnowartościowym pokarmem [18]. Natomiast w badaniach populacji ludzkich narażonych na oddziaływanie ołowiu zależności te nie zostały jednoznacznie potwierdzone [8].

Podobnie jak cynk, żelazo także jest uważane za pierwiastek ograniczający wchłanianie ołowiu w jelitach, a jego niedobór wiąże się ze wzrostem stężenia ołowiu we krwi [8]. Wynika to prawdopodobnie z konkurencyjnego wiązania się ołowiu i żelaza do białka DMT1 (*divalent metal transporter 1*) odpowiadającego za transport metali dwuwartościowych. Związek pomiędzy małą podażą żelaza a zwiększoną biodostępnością ołowiu wykazano w licznych pracach, które prowadzono, badając głównie populacje dziecięce [8]. Równocześnie istnieją doniesienia, których autorzy nie wykazali związku pomiędzy stężeniem żelaza i ołowiu we krwi u ludzi [8]. Na tej podstawie można przypuszczać, że niedobór żelaza wpływa na wchłanianie ołowiu, natomiast narażenie na ołów nie wpływa istotnie na wchłanianie żelaza.

Selen także należy do grupy metali wykazujących interakcje z ołowiem. Odgrywa on rolę kofaktora jednego z enzymów antyoksydacyjnych, peroksydazy glutationowej, dzięki czemu przyczynia się do ograniczania negatywnych skutków indukowanego ołowiem stresu oksydacyjnego. Dodatkowo selen może tworzyć kompleksy z ołowiem, redukując jego wolną pulę w organizmie [8]. Właśnie tworzeniem się kompleksów z ołowiem i ich magazynowaniem w erytrocytach można tłumaczyć obniżone wartości stężenia selenu, jakie obserwowano w surowicy bądź osoczu eksponowanych na ołów organizmów [8, 19–21]. Dlatego też w ołowicy zwiększonemu spożyciu selenu przypisuje się efekt protekcyjny [22, 23].

Wyniki badań dotyczących interakcji pomiędzy ołowiem a miedzią trudniej poddają się interpretacji. Jedni badacze donosili o tym, że spożycie odpowiedniej ilości miedzi minimalizuje toksyczne działanie ołowiu podanego doustnie szczurom [24], podczas gdy inni sugerowali, że wysoki poziom miedzi w diecie może je wzmacniać [25]. U zawodowo narażonych pracowników część autorów nie wykazała związku między stężeniami miedzi i ołowiu we krwi [26, 27]. Natomiast w pracy Kasperczyk i wsp. uzyskano znamienne wyższe stężenie miedzi w grupie eksponowanych pracowników w porównaniu z grupą kontrolną. Wzrost ten mógł być spowodowany wypieraniem przez ołów jonów miedzi z tkanek i ich migracją do osocza, ponieważ metale te konkurują o miejsca wiązania białek, takich jak np. kompleks ATP-azy [8, 28].

PODSUMOWANIE

Mimo że wiele prac poświęcono toksykologii ołowiu, patomechanizmy jego oddziaływania na organizm człowieka poznano jedynie fragmentarycznie. Dlatego też aktualna wiedza o zależnościach pomiędzy narażeniem na ten pierwiastek a funkcją układu pokarmowego jest wciąż niepełna. W konsekwencji uzasadnienie objawów klinicznych z zakresu gastroenterologii, jakie prezentują pacjenci z ołowicą, konkretnymi procesami patofizjologicznymi jest nadal poddawane szerokim badaniom. Wiadomo dokładnie jedynie, że ołów modyfikuje procesy metaboliczne zachodzące w wątrobie, uszkadza drogi żółciowe, wpływa na motorykę żołądka oraz wykazuje liczne interakcje z mikroelementami, co zwrótnie może wpływać na proces jego wchłaniania z przewodu pokarmowego.

PIŚMIENNICTWO

- Patrick L.: Lead Toxicity, Review of the Literature. *Alternative Medicine Review* 2006; 11/1: 2-21.
- Skoczyńska A.: Ołów jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006: 24-34.
- Markowitz M.: Lead poisoning. *Pediatr Rev* 2000; 21: 327-335.
- Vahedian M., Nabovizadeh F., Vahedian J. i wsp.: Lead Exposures Changes Gastric Motility in Rats: Role of Nitric Oxide(NO). *Archive of Iranian Medicine* 2011; 14/4: 266-269.
- Papanikolaou N.C., Hatzidaki E.G., Belivanis S., i wsp.: Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit*, 2005; 11: 329-336.
- Smith Connie M., DeLuca Hector F., Yoko Tanaka, i wsp.: Stimulation of Lead Absorption by Vitamin D Administration. *The Journal of Nutrition* 1978; 108: 843-847.
- Kasperczyk A., Dobrakowski M., Kasperczyk S., i wsp.: Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead. *Toxicology* 2012; Nov 15; 301(1-3): 79-84. doi: 10.1016/j.tox.2012.07.002. Epub 2012 Jul 14.
- Kasperczyk A., Dobrakowski M., Kasperczyk S., i wsp.: The Effect of Occupational Lead Exposure on Blood Levels of Zinc, Iron, Copper, Selenium and Related Proteins, *Biol Trace Elem Res* 2012; 150: 49-55.
- Seńczuk W.: Toksykologia współczesna, PZWL Warszawa 2005: 417-427
- Needleman H.: Lead poisoning. *Annu Rev Med* 2004; 55: 209-22.
- Holtzman D., DeVries C., Nguyen H., i wsp.: Maturation of resistance to lead encephalopathy: cellular and subcellular mechanisms. *Neurotoxicology* 1984; 5: 97-124.
- Pelfrène A., Waterlot Ch., Douay F.: In vitro digestion and DGT techniques for estimating cadmium and lead bioavailability in contaminated soils: Influence of gastric juice pH, *Science of the Total Environment* 2011; 5076-5085.
- Mudipalli A.: Lead hepatotoxicity and potential health effects, *Indian J Med Res* 2007;126: 518-527.
- Kasperczyk A., Dziwisz M., Ostałowska A., Świętochowska E., i wsp.: Ewa Birkner Function of the liver and bile ducts in humans exposed to lead. *Hum Exp Toxicol*. 2013 Mar 25. [Epub ahead of print].
- Al-Neamy F.R., Almeheidi A.M., Alwash R., i wsp.: Occupational lead exposure and aminoacid profiles and liver function tests in industrial workers. *Int J Environ Health Res*. 2001;11(2): 181-8.
- Degawa M., Arai H., Kubota i wsp.: Ionic lead, but not other ionic metals (Ni²⁺, Co²⁺ and Cd²⁺), suppresses 2-methoxy-4-aminoazobenzene-mediated cytochrome P450IA2 (CYP1A2) induction in rat liver. *Biol Pharm Bull* 1994; 200: 1086-1092.
- Degawa M., Arai H., Kubota M., Hashimoto Y. Ionic lead, a unique metal ion as an inhibitor for cytochrome P450IA2 (CYP1A2) expression in the rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 18: 1215-1218.
- Jamieson J., Shuhyta J., Taylor C., Lead Does Not Affect Transcription of Intestinal Zinc-Binding Proteins in Growing Rats. *Experimental Biology and Medicine* 2007; 232(6): 744-53.
- Kasperczyk S., Przywara-Chowaniec B., Kasperczyk A., i wsp.: Function of Heart Muscle in People Chronically Exposed to Lead. *Ann Agric Environ Med* 2005; 12: 207-210.
- Gustafson A., Schütz A., Andersson P., i wsp.: Small effect on plasma selenium level by occupational lead exposure. *Sci Total Environ* 1987; 66: 39-43.
- Chiba M., Shinohara A., Matsushita K., I wsp.: Indices of lead-exposure in blood and urine of lead-exposed workers and concentrations of major and trace elements and activities of SOD, GSH-Px and catalase in their blood. *Tohoku J Exp Med* 1996;178(1): 49-62.
- Cerklewski F.L., Forbes R.M.: Influence of dietary selenium on lead toxicity in the rat. *J Nutr* 1976; 106(6): 778-83.
- Yuan X., Tang C.: The accumulation effect of lead on DNA damage in mice blood cells of three generations and the protection of selenium. *J Environ Sci Health, Part A: Tox Hazard Subst. Environ Eng* 2001;36(4): 501-8.
- Klauder D.S., Petering H.G.: Protective value of dietary copper and iron against some toxic effects of lead in rats. *Environ Health Perspect* 1975; 12: 77-80.
- Cerklewski F.L., Forbes R.M.: Influence of dietary copper on lead toxicity in the young male rat. *J Nutr*, 1977; 107(1): 143-6.
- Aslam M., Davis S.S., Healy M.A.: Heavy metals in some Asian medicines and cosmetics. *Public Health* 1979; 93(5): 274-84.
- Mehdi J.K., al-Imarah F.J., al-Suhail A.A.: Levels of some trace metals and related enzymes in workers at storage-battery factories in Iraq. *East Mediterr Health J* 2000; 6(1): 76-82.
- Kasperczyk S., Birkner E., Kasperczyk A., i wsp.: Activity of superoxide dismutase and catalase in people protractedly exposed to lead compounds. *Ann Agric Environ Med* 2004; 11(2): 291-6.

Adres do korespondencji:
 Michał Dobrakowski
 41-808 Zabrze, ul. Jordana 19
 tel. (32) 272-23-18
 e-mail: michal.dobrakowski@poczta.fm