



Ołów i jego związki nieorganiczne – frakcja wdychalna

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

Lead and its inorganic compound – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

DANUTA LIGOCKA

<https://orcid.org/0000-0001-6075-0792>

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>

e-mail: malgorzata.dobacka@imp.lodz.pl

JOANNA JUREWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-9645-0134>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, Łódź

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS 0,03 mg/m³ w przeliczeniu na Pb – frakcja wdychalna
(od dnia 9 kwietnia 2026 r.)
0,05 mg/m³ w przeliczeniu na Pb – frakcja wdychalna
(do dnia 8 kwietnia 2026 r.)

NDSch nie ustalono

NDSP nie ustalono

Ft (Repr. 1A) substancja działająca szkodliwie na rozrodczość

Przypis: nieprógowa substancja reprotoksyczna

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2024 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 5.06.2025 r.

Streszczenie

Ołów to srebrzystoszary, miękki, plastyczny metal. W Unii Europejskiej ołów w postaci proszku, w formie litej oraz nieorganiczne związki ołowiu sklasyfikowano jako Repr. 1A – substancje szkodliwe na rozrodczość. W Polsce największe narażenie zawodowe dotyczy hutnictwa, spawania konstrukcji pokrytych farbami ołowiovymi, odlewnictwa, produkcji akumulatorów, pigmentów, szkła kryształowego oraz obsługi broni i strzelnic. W 2021 r. 1267 osób pracowało w narażeniu na ołów w stężeniach przekraczających wartość NDS, tj. 0,05 mg/m³. Główną drogą wchłaniania ołowiu jest układ oddechowy. W 2020 r. Komitet ds. Oceny Ryzyka (RAC), na wniosek Komisji Europejskiej, przedstawił opinię naukową dotyczącą wartości dopuszczalnych narażenia zawodowego na ołów i jego związki nieorganiczne. Zaproponowano wartość DSB wynoszącą

¹ Wartość NDS ołowiu została w dniu 5.06.2025 r. przyjęta na 111. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynn timer Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 127) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.04 pt.: „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

150 µg Pb/l krwi oraz wartość OEL w powietrzu równą 4 µg/m³. Za skutek krytyczny przyjęto neurotoksyczność (NOAEL 180 µg Pb/l krwi). Przy PbB ≥300 µg/l obserwowano skutki genotoksyczne i podwyższenie ciśnienia krwi. Podkreślono, że obecne propozycje nie chronią przed toksycznością rozwojową. Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa i przeprowadzonej analizy danych wnioskuje się o wdrożenie w Polsce wartości granicznej narażenia zawodowego i wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB) dla ołowiu określonych w dyrektywie 2024/869. Zaleca się obniżenie NDS do 0,03 mg/m³ (frakcja wdychalna, przeliczona na Pb), z oznakowaniem „nieprogowa substancja reprotoksyczna” od dnia 9 kwietnia 2026 r. Konieczne jest wprowadzenie przypisu: nieprogowa substancja reprotoksyczna oraz oznakowania Ft (Repr. 1A) – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość.

Słowa kluczowe: ołów, nieorganiczne związki ołowiu, właściwości toksyczne, reprotoksyczność, dyrektywa CMR, najwyższe dopuszczalne stężenie.

Abstract

Lead is a silvery-grey, soft and malleable metal. In the European Union, lead in powder form, solid lead, and inorganic lead compounds are classified as Repr. 1A – toxic for reproduction. In Poland, the highest occupational exposure occurs in lead smelting and metallurgy, welding of structures coated with lead-based paints, foundry work, the manufacture of batteries, pigments and crystal glass, as well as firearms handling and shooting range operation. In 2021, 1,267 workers were exposed to lead concentrations exceeding the Polish occupational exposure limit (NDS) of 0.05 mg/m³. The primary route of lead absorption is the respiratory system. In 2020, the Committee for Risk Assessment (RAC), at the request of the European Commission, issued a scientific opinion on occupational exposure limits for lead and its inorganic compounds. A biological limit value (BLV) of 150 µg Pb/L blood and an occupational exposure limit (OEL) of 4 µg/m³ in air were proposed. Neurotoxicity (NOAEL: 180 µg Pb/L blood) was identified as the critical effect. At blood lead levels (PbB) ≥300 µg/L, genotoxic effects and increased blood pressure were observed. It was emphasized that the proposed values do not protect against developmental toxicity. Based on the literature review and data analysis, it is recommended that Poland implement the occupational exposure limit and biological limit value for lead as specified in Directive (EU) 2024/869. It is recommended to reduce the NDS to 0.03 mg/m³ (inhalable fraction, expressed as Pb), with the notation “non-threshold reproductive toxicant” as of 9 April 2026. The following notations should be applied: non-threshold reproductive toxicant and Ft (Repr. 1A) – toxic for reproduction.

Key words: lead, inorganic lead compounds, toxic properties, reprotoxicity, CMR directive, occupational exposure limit.

Adres do korespondencji/Contact details: Małgorzata Kupczewska-Dobacka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, 91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, e-mail: malgorzata.dobacka@imp.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ołów (Pb), (numer CAS: 7439-92-1) to pierwiastek chemiczny należący do grupy 14 układu okresowego. Występuje w naturze w postaci mieszaniny czterech stabilnych izotopów ²⁰⁸Pb (51 ÷ 53%), ²⁰⁶Pb (23,5 ÷ 27%), ²⁰⁷Pb (20,5 ÷ 23%) i ²⁰⁴Pb (1,35 ÷ 1,5%). Jest obecny w skorupie ziemskiej głównie w formie minerałów siarczkowych takich jak galena (PbS). W czystej postaci ołów jest miękkim, kowalnym metalem o niebieskoszarym połysku, który szybko matowieje w powietrzu w wyniku utleniania powierzchniowego. Charakteryzuje się wysoką gęstością (11,34 g/cm³), niską temperaturą topnienia (327,5°C) i stosunkowo niską temperaturą wrzenia (1749°C), (Jakubowski 2014).

Ołów tworzy szereg związków nieorganicznych, w których występuje głównie na stopniu utlenienia

II, rzadziej IV. Związki ołowiu(II), takie jak tlenek ołowiu(II) (PbO), azotan ołowiu(II) [Pb(NO₃)₂] czy octan ołowiu(II) [Pb(CH₃COO)₂], są dobrze rozpuszczalne w wodzie i wykazują wysoką reaktywność chemiczną. Związki ołowiu(IV), np. ditlenek ołowiu (PbO₂), są silnymi utleniaczami, jednak mniej stabilnymi w warunkach środowiska pracy (Aneks 1 2020; ATSDR 2020).

W warunkach środowiskowych i biologicznych ołów wykazuje skłonność do kompleksowania z anionami nieorganicznymi (siarczany, węglany, fosforany) oraz związkami organicznymi zawierającymi grupy karboksylowe i tiolowe. W organizmach żywych i w środowisku naturalnym istotną rolę odgrywa specjacja ołowiu, czyli występowanie w różnych formach chemicznych, które determinują jego rozpuszczalność, biodostępność i toksyczność (Aneks 1 2020; ATSDR 2020).

Ołów i wiele jego nieorganicznych związków (np. tlenki, sole) sklasyfikowano jako substancje stwarzające poważne zagrożenie dla zdrowia

człowieka oraz środowiska. Klasyfikacja CLP ołowiu i jego związków nieorganicznych obejmuje różne kategorie zagrożeń dla zdrowia (w tym reprotoksyczność, toksyczność narządową) i dla środowiska (toksyczność dla organizmów wodnych), (tab. 1). Niektóre nieorganiczne związki ołowiu, jak chromian ołowiu, zasadowy octan ołowiu, żółty sulfochromian ołowiu, czerwony chromian molibdenian siarczan ołowiu czy wodoroarsenian(V) ołowiu(II), są klasyfikowane jako rakotwórcze kategorii 1 lub 2, co wynika głównie z zawartości pierwiastków rakotwórczych, takich jak chrom(VI) czy arsen(V), a nie z samej zawartości ołowiu. Chrom(VI) i arsen(V) mają dobrze udokumentowane działanie rakotwórcze i to one odpowiadają za nadanie tym substancjom klasyfikacji pod kątem działania rakotwórczego w kategoriach 1 lub 2 zgodnie z danymi z badań toksykologicznych (tab. 1), (Aneks 1 2020).

W warunkach środowiska pracy ołów i jego nieorganiczne związki występują najczęściej w postaci pyłów lub aerozoli zawierających cząstki frakcji wdychalnej. Ołów nie ulega biodegradacji i ma tendencję do długotrwałego zalegania w środowisku oraz bioakumulacji w organizmach (Jakubowski 2014).

Właściwości fizykochemiczne

Ołów występuje na trzech stopniach utlenienia: Pb(0) metal, Pb(II) i Pb(IV). W naturze ołów występuje w rudach zawierających ołów w postaci Pb(II). Pb(IV) powstaje jedynie w środowisku silnie utleniającym. Informacje o właściwościach fizykochemicznych wybranych nieorganicznych związków ołowiu zamieszczono w tabeli 2.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Ołów to pierwiastek spotykany w skoncentrowanych i łatwo dostępnych złożach rudy ołowiu, które są rozpowszechnione na całym świecie. Ołów występuje naturalnie w skorupie ziemskiej, głównie jako galena (PbS). Polska, obok Szwecji, posiada największe zasoby rud ołowiu w Europie. W Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA) zarejestrowano ołów jako substancję zgodnie z procedurą rozporządzenia REACH w zakresie tonażu

≥1 mln ÷ <10 mln ton (110 rejestrujących, w tym 10 z Polski), (ECHA 2024). Bilansowe zasoby rud cynku i ołowiu w Polsce (wg stanu na 31 grudnia 2023 r.) wyniosły 91,94 mln ton rudy zawierającej 3,90 mln ton cynku i 1,46 mln ton ołowiu. W stosunku do roku poprzedniego zasoby rudy nie zmieniły się (PGI-PIB 2023). W 2023 r. z wydobytej rudy miedzi wyprodukowano 29,07 tys. ton ołowiu rafinowanego.

Wykaz zarejestrowanych w ECHA (2024) aktywnych dostawców substancji czynnej (ołów, 7439-92-11) w Polsce obejmuje:

- Baterpol SA, Katowice,
- Bolmet SA, Bolesław,
- Dolomit-oil Sp. z o.o., Warszawa,
- Fenix Metals Sp. z o.o., Chmielów,
- Huta Cynku Miasteczko Śląskie SA, Miasteczko Śląskie,
- KGHM Polska Miedź SA, Lubin,
- Orzel-Biały SA, Piekary Śląskie,
- Pb8 Sp. z o.o., Mielec,
- Taurus group Sp. z o.o., Warszawa,
- WT Resources Sp. z o.o., Tychy.

Inne kraje UE, takie jak Bułgaria, Grecja, Irlandia, Włochy, Portugalia, Rumunia, Słowacja i Hiszpania, także prowadzą wydobywanie, ale w mniejszym stopniu.

Ołów jest również pozyskiwany poprzez recykling/odzysk z materiałów zawierających ołów (używanych).

Zastosowanie

Ołów występuje w postaciach: pierwiastkowej, nieorganicznej i organicznej, które mają różne właściwości chemiczne i toksykologiczne. Nieorganiczna forma ołowiu stanowi największe zagrożenie dla zdrowia człowieka i dominuje jako zanieczyszczenie środowiska (Aneks 1 2020; ECHA 2024). Ołów i cztery z pozostałych 32 związków ołowiu, które są zarejestrowane zgodnie z przepisami REACH, stanowią ponad 97% produkcji/przetwarzania wszystkich nieorganicznych związków ołowiu.

Ołów ma szerokie zastosowanie w metalurgii, budownictwie, przemyśle zbrojeniowym. Tworzy się z niego elementy konstrukcyjne – blachy, płyty, okładziny. Jest składnikiem mosiądzu i brązu. Służy do produkcji osłon przeciwdźwiękowych i przeciwko promieniowaniu. Jest stosowany jako chłodziwo oraz składnik baterii kwasowo-ołowiowych. W przeszłości wykorzystywano go jako osłonę kabli

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie ołowiu i jego związków nieorganicznych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. UE L 353, 1-1355 z późn. zm.), zwanym rozporządzeniem CLP

Table 1. Classification and labelling of lead and its inorganic compounds in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (OJ L 353, 1-1355 of 31.12.2008, as amended), known as the CLP Regulation

Numer indeksowy	Nazwa chemiczna (oraz synonimy)	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne, współczynniki „M” oraz ATE
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasła ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
082-013-00-1	ołów w postaci proszku (cząstki wielkości <1 mm)	231-100-4	7439-92-1	Repr. 1A Lact. Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H360FD H362 H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H360FD H362 H410		Repr. 1A; H360D: C ≥ 0,03% M = 1 M = 10
082-014-00-7	ołów w postaci litej (cząstki wielkości ≥1 mm)	231-100-4	7439-92-1	Repr. 1A Lact.	H360FD H362	GHS08 Dgr	H360FD H362		
082-001-00-6	związki ołowiu, z wyjątkiem wymienionych w innym miejscu załącznika VI	-	-	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%
082-003-00-7	diazdek ołowiu; azydek ołowiu(II); azydek ołowiu	236-542-1	13424-46-9	Unst. Expl. Repr. 1A Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * STOT RE 2 * Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H200 H360Df H332 H302 H373 ** H400 H410	GHS01 GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H200 H360Df H332 H302 H373 ** H410		
082-004-00-2	chromian(VI) ołowiu(II); chromian ołowiu	231-846-0	7758-97-6	Carc. 1B Repr. 1A STOT RE 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H360Df H373 ** H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H350 H360Df H373 ** H410		
082-005-00-8	octan ołowiu(II); diocian ołowiu; octan ołowiu	206-104-4	301-04-2	Repr. 1A STOT RE 2 * Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H360Df H373 ** H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H360Df H373 ** H410		

082-006-00-3	fosforan(V) ołowiu(II); fosforan ołowiu; diortofosforan(V) triowiu	231-205-5	7446-27-7	Repr. 1A STOT RE 2 * Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H360Df H373 ** H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H360Df H373 ** H410		
082-007-00-9	octan wodorotlenek ołowiu(II); zasadowy octan ołowiu	215-630-3	1335-32-6	Carc. 2 Repr. 1A STOT RE 2 * Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H351 H360Df H373 ** H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H351 H360Df H373 ** H410		
082-009-00-X	żółty sulfochromian ołowiu; C.I. Pigment Yellow 34; żółcień pigmentowa 34 (substancja ta została wpisana do Colour Index przez Colour Constitution pod numerem C.I. 77603)	215-693-7	1344-37-2	Carc. 1B Repr. 1A STOT RE 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H360Df H373 ** H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H350 H360Df H373 ** H410		
082-010-00-5	czerwony chromian molibdenian siarczian ołowiu; C.I. Pigment Red 104; czerwien pigmentowa 104 (substancja ta została wpisana do Colour Index przez Colour Constitution pod numerem C.I. 77605)	235-759-9	12656-85-8	Carc. 1B Repr. 1A STOT RE 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H360Df H373 ** H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H350 H360Df H373 ** H410		
082-011-00-0	wodoroarsenian(V) ołowiu(II)	232-064-2	7784-40-9	Carc. 1A Repr. 1A Acute Tox. 3 * Acute Tox. 3 * STOT RE 2 * Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H360Df H331 H301 H373 ** H400 H410	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H350 H360Df H331 H301 H373 ** H410		
082-012-00-6	bromek, chlorek, fluorek, jodek baru, wapnia, cezu, ołowiu, samary i strontu z dodatkami europu	431-780-4	199876-46-5	Acute Tox. 4 * STOT RE 2 * Aquatic Chronic 2	H302 H373 ** H411	GHS08 GHS07 GHS09 Wng	H302 H373 ** H411		

Objaśnienia do tabeli 1:

Repr. 1A	Działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 1A.
Lact.	Działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria dodatkowa: wpływ na laktację lub oddziaływanie szkodliwe na dzieci karmione piersią.
Acute Tox.	Toksyczność ostra (kategoria).
STOT RE	Działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie.
Carc. 1A	Rakotwórczość, kategoria 1A.
Carc. 1B	Rakotwórczość, kategoria 1B.
Carc. 2	Rakotwórczość, kategoria 2.
Aquatic Acute 1	Zagrożenie dla środowiska wodnego – ostre zatrucie, kategoria 1.
Aquatic Chronic 1	Zagrożenie dla środowiska wodnego – działanie przewlekłe, kategoria 1.
Unst. Exp.	Materiał wybuchowy niestabilny.
H200	Materiał wybuchowy niestabilny.
H301	Działa toksycznie po połknięciu.
H302	Działa szkodliwie po połknięciu.
H331	Działa toksycznie w następstwie wdychania.
H332	Działa szkodliwie w następstwie wdychania.
H350	Może powodować raka.
H351	Podejrzewa się, że powoduje raka.
H360Df	Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.
H361f	Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.
H362	Może działać szkodliwie na dzieci karmione piersią.
H373	Może spowodować uszkodzenie narządów.
H400	Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.
H410	Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.
H411	Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.
GHS08	Symbol: zagrożenie dla zdrowia.
GHS07	Symbol: wykrzyknik.
GHS09	Symbol: środowisko.
GHS06	Symbol: czaszka i skrzyżowane piszczele.
GHS01	Symbol: wybuchająca bomba.
Dgr	Danger – sygnał ostrzegawczy „Niebezpieczeństwo”.
Wng	Warning – sygnał ostrzegawczy „Uwaga”.
C	Stężenie graniczne substancji w mieszaninie – wg rozporządzenia CLP (WE nr 1272/2008) to określone w przepisach lub ustalone na podstawie danych naukowych minimalne stężenie składnika w mieszaninie, przy którym jego właściwości niebezpieczne (np. toksyczność, działanie żrące, rakotwórcze) powodują zaklasyfikowanie całej mieszaniny do odpowiedniej kategorii zagrożenia.
*	Minimum klasyfikacji dla danej kategorii.
**	Drogi narażenia należy określić, jeżeli jednoznacznie udowodniono, że inne drogi narażenia nie powodują tego zagrożenia.
ATE	Szacunkowa wartość ostrej toksyczności (ang. <i>acute toxicity estimate</i>). Jest stosowana do oceny i przyporządkowania mieszanin do kategorii toksyczności ostrej w ramach systemu CLP. ATE jest wyliczane na podstawie znanych danych toksyczności (np. wartości LD ₅₀ lub LC ₅₀), ale samo w sobie nie pochodzi z bezpośrednich testów – to wartość szacunkowa, oparta na analizie danych i ocenie eksperckiej.
M	Współczynnik M w rozporządzeniu CLP (1272/2008) to tzw. współczynnik mnożeniowy (<i>multiplication factor</i>) stosowany przy klasyfikacji mieszanin ze względu na toksyczność ostrą dla środowiska wodnego.

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.

Piktogramy:



GHS08



GHS07



GHS09

Inne piktogramy w przypadku niektórych klas zagrożeń:



GHS01



GHS06

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne wybranych nieorganicznych związków ołowiu (ATSDR 2020; Budavari 1989; Jakubowski 2014)
Table 2. Physicochemical properties of selected inorganic lead compounds (ATSDR 2020; Budavari 1989; Jakubowski 2014)

Nazwa związku	Numer CAS	Synonim/ wzór	Masa molowa, g/mol	Gęstość (20°C), g/cm ³	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Rozpuszczalność w H ₂ O (25°C), g/l	Inne rozpuszczalniki
Ołów	7439-92-1	Pb	207,19	11,34	327,5	1740	nie rozpuszcza się	HNO ₃ , gorący stęż. 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 rozkład	–	0,0011	HNO ₃ , gorący H ₂ SO ₄
Chlorek ołowiu(II)	7758-95-4	kotunit, PbCl ₂	278,10	5,85	501	950	9,9 (20°C)	–
Azotan ołowiu(II)	10099-74-8	Pb(NO ₃) ₂	331,20	4,53	470 rozkład	–	56,5 (20°C)	–
Fosforan ołowiu(II)	7446-27-7	Pb ₃ (PO ₄) ₂	811,54	6,9 ÷ 7,3	1014	–	0,00014 (20°C)	HNO ₃
Siarczan ołowiu(II)	7446-14-2	anglezyt, PbSO ₄	303,25	6,2	1170	–	0,0425	HNO ₃ , stęż. H ₂ SO ₄ (słabo)
Siarczek ołowiu(II)	1314-87-0	galena, PbS	239,27	7,57 ÷ 7,59	1114	–	0,00086 (13°C)	HNO ₃ gorący H ₂ SO ₄
Tlenek ołowiu(II)	1317-36-8	glejta, PbO	223,19	8,0 ÷ 9,3	888	1472 rozkład	0,017 (20°C)	HNO ₃ mocne zasady (KOH, NaOH, tworzy kompleksy)
Tlenek dwuołowiawo- ołowiowy	1314-41-6	minia, Pb ₃ O ₄	685,57	–	370 rozkład	–	nie rozpuszcza się	HCl, kwas octowy

wysokonapięciowych, zabezpieczającą przed wodą. Ołów wchodzi w skład różnych stopów, np. z cyną (lutowniczych), z cynkiem (do produkcji łożysk), z antymonem (do twardych stopów). Ołów ma wysoką gęstość i dobrze pochłania promieniowanie, dlatego jest używany w medycynie (osłony RTG), w przemyśle jądrowym, jako ekranowanie w laboratoriach.

Według danych światowych (ILZSG 2025) głównym zastosowaniem ołowiu są akumulatory kwasowo-ołowiowe w pojazdach i wózkach widłowych, zapasowe systemy awaryjne, urządzenia w sektorze telekomunikacyjnym. Ołów stosuje się również w produktach walcowanych i wyciskanych, mieszankach w przemyśle szklarskim i tworzyw sztucznych, śrutach i amunicji oraz do ekranowania promieniowania.

W tabelach 3 i 4 przedstawiono najważniejsze związki ołowiu oraz ich zastosowania współczesne i historyczne oraz związki ołowiu o największym zastosowaniu w przemyśle.

Rosnąca wiedza na temat toksyczności ołowiu spowodowała, że w drugiej połowie XX w. wycofano ołów z benzyny, farb, wyrobów ceramicznych,

uszczelnaczy i lutów rurowych. Jednak ołów jest nadal wydobywany i wykorzystuje się go w przemyśle hutniczym, budownictwie, hydraulice, w produkcji np. baterii/akumulatorów, amunicji, odważników, stopów topliwych oraz w osłonach przed promieniowaniem (Aneks 1 2020).

Narażenie zawodowe

Poza wydobywaniem rudy ołowiu, kluczowym procesem w produkcji ołowiu jest także wytopienie, które polega na podgrzewaniu rudy ołowiu lub odzyskanego ołowiu z dodatkiem chemicznych środków redukujących. Najwyższe ryzyko w środowisku pracy stwarzają procesy: wytopu ołowiu z rud lub złomu, spawanie i cięcie konstrukcji metalowych malowanych farbami zawierającymi ołów, odlewanie metali nieżelaznych, produkcja akumulatorów, produkcja pigmentów zawierających ołów, produkcja szkła kryształowego. Ostatnio zidentyfikowano liczną grupę osób zawodowo narażonych na ołów pochodzący z amunicji – są to pracownicy strzelnic, myśliwi, policjanci i żołnierze.

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi liczba pracowników narażonych na ołów

Tabela 3. Najważniejsze związki ołowiu oraz ich zastosowania współczesne i historyczne
Table 3. The most important lead compounds and their contemporary and historical applications

Nazwa związku	Zastosowania współczesne	Zastosowania historyczne/wycofane użycie
Tlenek ołowiu(II)	elektrody w akumulatorach kwasowo-ołowiowych; szkło ołowiowe	pigmenty w farbach; emalie ceramiczne
Tlenek ołowiu(IV)	elektroda dodatnia w akumulatorach	utleniacz w pirotechnice i chemii
Tlenek ołowiu(II,IV) (minia ołowiana)	szkło ołowiowe	farby antykorozyjne; pigment pomarańczowy
Węglan ołowiu(II)	bardzo ograniczone: konserwacja zabytków	biały pigment w farbach (biel ołowiowa)
Octan ołowiu(II)	odczynnik laboratoryjny; wykrywanie siarkowodoru	kosmetyki („ołwiowa woda”)
Azotan ołowiu(II)	pirotechnika; syntezy chemiczne	pigmenty
Tetraetylołów	–	dodatek do benzyny (środek przeciwstukowy) – zakazany
Siarczek ołowiu	detektory podczerwieni; półprzewodniki	pigment czarny; analiza chemiczna

Tabela 4. Związki ołowiu o największym zastosowaniu w przemyśle (Aneks 1 2020)
Table 4. Lead compounds with the greatest industrial applications (Annex 1 2020)

Numer EC	Numer CAS	Nazwa związku	Produkcja akumulatorów	Produkcja PVC	Produkcja tlenku ołowiu	Inne zastosowania
231-100-4	7439-92-1	ołów	x	x	x	produkcja sproszkowanego ołowiu, arkusze ołowiane, ołowiane przedmioty, amunicja, ołów do lutowania
215-267-0	1317-36-8	tlenek ołowiu(II) PbO	x	x	–	materiały wybuchowe, katalizatory, produkcja gumowych środków ochronnych, adsorbenty
235-380-9	12202-17-4	siarczan ołowiu trójasadowy Pb ₄ O ₃ (SO ₄)	x	x	–	powłoki i tusze
235-067-7	12065-90-6	siarczan tlenku ołowiu Pb ₅ O ₄ (SO ₄)	x	x	x	–
215-235-6	1314-41-6	tetratlenek triołowiu (Orange lead) Pb ₃ O ₄	x	x	–	ceramika/produkcja szkła, farby i barwniki, adsorbenty

wynosiła w Polsce (Jakubowski 2014; Trzcinka-Ochocka i in. 2005):

- w 1991 r. – 12 902 osoby pracujące w narażeniu na stężenia >0,5 NDS (wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia), (0,025 mg/m³), w tym 5076 w narażeniu >NDS (0,05 mg/m³),
- w latach 2004-2005 – około 26 500 pracowników w 517 zakładach, w których stosowano ołów.

Zestawienie zbiorcze danych dotyczących narażenia pracowników na ołów i jego związki nieorganiczne w latach 2012, 2022 i 2023 wg Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS), (2024) przedstawiono w tabeli 5. W 2023 r. łącznie w narażeniu na ołów w stężeniach przekraczających wartość NDS pracowało 1267 osób.

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi, który prowadzi Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym, narażenie na ołów i jego związki reprotoksyczne zgłoszono po raz pierwszy w 2025 r. i objęło ono do 14 kwietnia 2025 r. 374 pracowników z 40 zakładów pracy (IMP 2025).

Dane z różnych badań wskazują na szeroki zakres stężeń ołowiu we krwi u osób zawodowo narażonych, zależny od branży, poziomu narażenia i stosowanych środków ochrony. Historyczne dane, jak te Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC), (2006), często pokazują wyższe poziomy stężenia ołowiu we krwi (PbB), a nowsze badania mogą odzwierciedlać zmiany

Tabela 5. Zestawienie zbiorcze danych dotyczących narażenia pracowników na ołów i jego związki nieorganiczne w latach 2012, 2022 i 2023 w Polsce (GIS 2024)**Table 5.** Summary of data on worker exposure to lead and its inorganic compounds in 2012, 2022, and 2023 in Poland (GIS 2024)

Nazwa substancji (CAS)	Kody PKD	2012 r.			2022 r.			2023 r.		
		liczba pracowników zatrudnionych w warunkach			liczba pracowników zatrudnionych w warunkach			liczba pracowników zatrudnionych w warunkach		
		>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS	>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS	>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS
Ołów i jego związki nieorganiczne (7439-92-1), z wyjątkiem arsenianu(V) ołowiu(II) oraz chromianu(VI) ołowiu(II) – w przeliczeniu na Pb – frakcja wdychalna	20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 32, 33, 35, 38, 41, 43, 46, 49	3497, w tym: PKD24 – 1645; PKD25 – 254; PKD35 – 347	1929	2569	2349	1047	1451	2413	869	1267

Objaśnienia kodów PKD:

- 20 – Produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych.
- 22 – Produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych.
- 23 – Produkcja wyrobów z pozostałych mineralnych surowców niemetalicznych.
- 24 – Produkcja metali.
- 25 – Produkcja metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i urządzeń.
- 27 – Produkcja urządzeń elektronicznych.
- 28 – Produkcja maszyn i urządzeń.
- 32 – Pozostała produkcja wyrobów.
- 33 – Naprawa, konserwacja i instalowanie maszyn i urządzeń.
- 35 – Wytwarzanie i zaopatrywanie w energię elektryczną, gaz, parę wodną.
- 38 – Działalność związana ze zbieraniem, przetwarzaniem i unieszkodliwianiem odpadów.
- 41 – Roboty budowlane związane ze wznoszeniem budynków.
- 43 – Wykonywanie pozostałych robót budowlanych i wykończeniowych.
- 46 – Handel hurtowy z wyłączeniem handlu detalicznego pojazdami samochodowymi.
- 49 – Transport lądowy oraz transport rurociągowy.

w przepisach i praktykach bezpieczeństwa pracy (Aneks 1 2020):

- huty, Szwecja, 1950-1987; średnie stężenia PbB mieściły się w zakresie 621 ÷ 331 µg/l, z tendencją spadkową w okresie badania;
- huty, Szwecja, 1987; mediana stężenia PbB wyniosła 320 µg/l z zakresem 50 ÷ 474 µg/l;
- zakład produkcji kadmu, Wielka Brytania, 1970-1979; średnie stężenie PbB wyniosło 280 µg/l;
- obszar pieca, Wielka Brytania, 1970-1979; średnie stężenie PbB wyniosło 590 µg/l;
- obszar spiekania, Wielka Brytania, 1970-1979; średnie stężenie PbB wyniosło 560 µg/l;
- huty, Szwecja, 1969-1985; średnie stężenia PbB mieściły się w zakresie 621 ÷ 331 µg/l, z tendencją spadkową w okresie badania;
- fabryka akumulatorów kwasowo-ołowiowych, Finlandia, 1992; średnie stężenie PbB wyniosło 300 µg/l;
- Finlandia, 2000-2014; badanie krwi pracowników (11 507 próbek) wykazało, że obszarami

o najwyższych średnich poziomach narażenia były „produkcja wyrobów metalowych” ($n = 100$, średnia 410 µg/l), „działalność klubów sportowych” ($n = 10$, średnia 298 µg/l) oraz „odlewnictwo pozostałych metali nieżelaznych” ($n = 599$, średnio 208 µg/l), (gdzie n oznacza liczbę próbek), (Kiilunen 2017).

Średnie wartości stężenia ołowiu we krwi i wartości stężenia 90. percentyla (P90) zgodnie z badaniem ILA 2013-2016 (Aneks 1 2020) zestawiono w tabeli 6.

Na poziom ołowiu we krwi istotny wpływ ma rodzaj związku ołowiu, na który jest narażony pracownik. Narażenie na słabo rozpuszczalne związki ołowiu spowoduje prawdopodobnie mniejszy wzrost poziomu ołowiu we krwi niż narażenie na związki lepiej rozpuszczalne. W fabryce, w której produkowano i przetwarzano tlenek ołowiu i tytanu-cyrkonu (związki słabo rozpuszczalne), Roy i in. (1989) odnotowali średnie poziomy ołowiu w powietrzu do 2,7 mg/m³. Poziom ołowiu we krwi był jednak dość niski i wynosił <26 µg/100 g krwi.

Tabela 6. Średnie wartości stężenia ołowiu we krwi i wartości 90. percentyla (P90) – badanie ILA 2013-2016 (Aneks 1 2020)

Table 6. Average blood lead concentrations and 90th percentile (P90) values – ILA study 2013-2016 (Annex 1 2020)

Sektor	Średnie wartości stężenia ołowiu we krwi, µg/l			Wartości ołowiu P90 we krwi (wszyscy pracownicy), µg/l
	kobiety w wieku rozrodczym	wszystkie kobiety	wszyscy pracownicy	
Producenci akumulatorów ołowiowych	<100	<100	140	290
Producenci ołowiu pierwotnego	<50	60	160	270
Producenci ołowiu wtórnego	<50	60	170	280
Producenci blach ołowianych	<50	<50	140	300
Produkcja wyrobów ceramicznych	110	120	130	140
Produkcja szkła kryształowego ołowiowego	70	80	110	240
Producenci tlenku ołowiu i stabilizatorów	60	60	160	280

W wykazie chorób zawodowych ołów i związki ołowiu zaliczono do grupy 1: zatrucia ostre albo przewlekłe lub ich następstwa wywołane przez substancje chemiczne (tab. 7), (IMP 2024).

Poniżej podsumowano dane dotyczące stężeń ołowiu we krwi (PbB) w populacji ogólnej w różnych krajach Europy, zebrane w latach 1990-2014 (Aneks 1 2020):

- Armenia (2013): dzieci (4 ÷ 6 lat): 60±30 µg/l (średnia geometryczna±odchylenie standardowe),
- Belgia (2009): mężczyźni: średnia geometryczna: 31,7 µg/l (95-procentowy przedział ufności – 95% CI: 27,9–36,1), kobiety: średnia geometryczna: 21,4 µg/l (95% CI: 18,1–25,3), dzieci (2,5 ÷ 6 lat): średnia geometryczna: 166 µg/l (95% CI: 14,8–18,2),
- Chorwacja (2007-2008): dzieci (7 ÷ 14 lat): średnia geometryczna: 17,9 µg/l (zakres: 10,0 ÷ 42,0),
- Czechy (1994-2003, 2005-2009): kobiety (karmiące piersią pierworódki): średnia geometryczna: 14,0 µg/l, chłopcy (8 ÷ 10 lat): średnia geometryczna: 22,0 µg/l, dziewczęta (8 ÷ 10 lat): średnia geometryczna: 19,0 µg/l, ogólnie: średnia geometryczna: 23,0 µg/l,
- Czechy (2007-2008): dzieci (7 ÷ 14 lat): średnia geometryczna: 15,5 µg/l (zakres: 12,0 ÷ 22,0),
- Dania (2011-2014): ogólnie: średnia geometryczna: 8,1 µg/l (95. percentyl: 15,8),
- Finlandia (1997): mężczyźni: średnia geometryczna: 17,06±1,84 µg/l, kobiety: średnia geometryczna: 9,06 µg/l (odchylenie standardowe SD: ±2,2),
- Francja (2006-2007): dorośli (18 ÷ 75 lat): średnia geometryczna: 26 µg/l (95% CI: 25,1–26,7), dorośli (18 ÷ 39 lat): średnia geometryczna: 19 µg/l (95% CI: 17,8–19,6), dorośli (40 ÷ 59 lat): średnia geometryczna: 29 µg/l (95% CI: 28,2–30,5), dorośli (60 ÷ 75 lat): średnia geometryczna: 39 µg/l (95% CI: 37,7–41,1), dzieci (1 ÷ 6 lat): średnia geometryczna: 14,9 µg/l (95% CI: 14,5–15,4),
- Hiszpania (2007-2010): dorośli: średnia geometryczna: 24 µg/l (95% CI: 23,0–25,1),
- Kosowo (2012-2014): dzieci (5 ÷ 11 lat): średnia arytmetyczna: 24±19 µg/l (zakres: 5 ÷ 163 µg/l), dzieci (6 ÷ 12 lat): średnia arytmetyczna: 23±7 µg/l (zakres: 12 ÷ 52 µg/l), dzieci (w wieku przedszkolnym): średnia arytmetyczna: 38±13 µg/l (zakres: 22 ÷ 77 µg/l),
- Niemcy (1985-1986): ogólnie: średnia geometryczna: 61 µg/l,
- Niemcy (1990-1992): ogólnie: średnia geometryczna: 45 µg/l,
- Niemcy (1997-1999): ogólnie: średnia geometryczna: 32 µg/l,
- Niemcy (2003-2006): dzieci (3 ÷ 14 lat): średnia geometryczna: 17 µg/l,
- Polska (2007-2018): kobiety w ciąży: średnia geometryczna: 11,0 µg/l (zakres: 3,0 ÷ 57,0 µg/l),
- Polska (2010-2011): dzieci (2 ÷ 18 lat): średnia arytmetyczna: 19,7±13,59 µg/l,
- Polska (2013): ogólnie: średnia geometryczna: 24,7±17,5 µg/l,
- Słowacja (2007-2008): dzieci (7 ÷ 14 lat): średnia geometryczna: 19,4 µg/l (zakres: 8,0 ÷ 47,0 µg/l),

Tabela 7. Stwierdzone przypadki chorób zawodowych będących wynikiem zarażenia na ołów i/lub jego związki (IMP 2024)**Table 7.** Confirmed cases of occupational diseases resulting from exposure to lead and/or its compounds (IMP 2024)

Rok	Czynnik	Nazwa choroby zawodowej	Kod grupy	Kod w grupie
2012	związki ołowiu	zatrucie związkami ołowiu pod postacią kolki i niedokrwistości ołowicznej	1	0
	związki ołowiu	zatrucie związkami ołowiu pod postacią niedokrwistości ołowicznej	1	0
	związki ołowiu	zatrucie związkami ołowiu pod postacią niedokrwistości ołowicznej	1	0
2014	ołów i jego związki	zatrucie ołowiem pod postacią niedokrwistości ołowicznej	1	0
2015	ołów i jego związki nieorganiczne	zatrucia ostre albo przewlekłe lub ich następstwa wywołane ołowiem i jego związkami nieorganicznymi (polineuropatia)	1	0
2016	związki ołowiu (narażenie przez 3,5 miesiąca)	przebyte zatrucie ołowiem pod postacią niedokrwistości ołowicznej	1	0
	związki ołowiu	przewlekłe zatrucie ołowiem pod postacią polineuropatii czuciowo-ruchowej aksonalno-demielinizacyjnej	1	0
	związki ołowiu (narażenie przez 3,5 miesiąca)	przebyte zatrucie ołowiem pod postacią niedokrwistości ołowicznej	1	0
2018	ołów - praca przy naprawie dachu na hali pieców i namiarowni - praca przy produkcji ołowiu rafinowanego (narażenie przez 3 miesiące)	zatrucie ostre ołowiem pod postacią kolki ołowicznej i niedokrwistości ołowicznej	1	0
2022	czynniki chemiczne – ołów i jego związki	zatrucie ołowiem	1	0

- Słowenia (2007-2008): dzieci (7 ÷ 14 lat): średnia geometryczna: 13,4 µg/l (zakres: 6,9 ÷ 24,0 µg/l),
- Słowenia (2011-2014): dorośli (20 ÷ 35 lat): średnia geometryczna (kobiety): 19,6 µg/l, dorośli (20 ÷ 35 lat): średnia geometryczna (mężczyźni): 17,3 µg/l, dorośli (50 ÷ 60 lat): średnia geometryczna: 26,7 µg/l, dzieci (6 ÷ 11 lat): średnia geometryczna: 16,1 µg/l,
- Szwecja (2004-2014): mężczyźni (25 ÷ 35 lat): 11,1 µg/l, kobiety (25 ÷ 35 lat): 9,69 µg/l, dzieci (7 ÷ 14 lat): 14,0 µg/l (zakres: 6,0 ÷ 25,0 µg/l), (średnia geometryczna),
- Szwecja (2007-2008): mężczyźni (50 ÷ 60 lat) 15,1 µg/l, kobiety (50 ÷ 60 lat): 13,1 µg/l,
- Węgry (2006): dzieci (4 ÷ 15 lat): średnia geometryczna: 30 µg/l,
- Włochy (2008-2011): dorośli (18 ÷ 65 lat): średnia geometryczna: 19,9 µg/l (95% CI: 19,2–20,5).

Ponadto źródło podaje, że niemiecki Bank Prób Środowiskowych ustalił następujące statystycznie wyprowadzone poziomy referencyjne: 40 µg/l dla dorosłych mężczyzn, 30 µg/l dla dorosłych kobiet i 35 µg/l dla dzieci (HBM4EU 2019).

Warto zauważyć, że stężenia ołowiu we krwi w populacji ogólnej w Europie wykazywały

tendencję spadkową od lat 80. XX w. od około 200 µg/l do około 50 µg/l.

W Unii Europejskiej stosowanie ołowiu ograniczono rozporządzeniem (WE) nr 98/70 zakazującym stosowania benzyny ołowiowej w państwach członkowskich. W załączniku I rozporządzenia określono, że zawartość ołowiu w benzynie jest ograniczona do 0,005 g/l. Ograniczenie stosowania ołowiu określają także postanowienia dyrektywy 86/278/EWG dotyczącej ochrony środowiska, a w szczególności gleby, w przypadku stosowania osadów ściekowych w rolnictwie, oraz dyrektywy 2003/40/WE dotyczącej naturalnych wód mineralnych. Na mocy dyrektywy 86/278/EWG ograniczono zawartość ołowiu poprzez ustanowienie dopuszczalnych poziomów tego metalu w osadach ściekowych stosowanych w rolnictwie oraz w glebach, na które są one wprowadzane. Postanowienia dyrektywy 2003/40/WE przyczyniają się do ochrony zdrowia konsumentów poprzez określenie maksymalnej zawartości ołowiu w naturalnych wodach mineralnych. ECHA planuje zaproponować dalsze ograniczenia dotyczące ryzyka dla dzikiej przyrody i ludzi (poprzez spożycie dziczyzny) związanego z ołowiem w śrucie, ołowiem w amunicji (pociiskach) i ołowiem w sprzęcie wędkarskim (przewidywane złożenie dokumentacji). Ponadto ECHA

zapropnuje ograniczenie dotyczące wyrobów zawierających chromian ołowiu. Istnieje również wniosek dotyczący ograniczenia stosowania ołowiu w śrucie na terenach podmokłych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Literatura naukowa na temat wpływu ołowiu na zdrowie ludzi jest obszerna i obejmuje bardzo wiele badań epidemiologicznych wśród pracowników i populacji ogólnej, w szczególności wśród dzieci. Ze względu na obszerność bazy danych dotyczących działania ołowiu u ludzi, nie jest możliwe cytowanie lub przegląd całego piśmiennictwa, dlatego też w niniejszej dokumentacji podsumowano najważniejsze badania przede wszystkim z udziałem ludzi i w celu ustalenia dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego skoncentrowano się na istotnych punktach końcowych i kluczowych dowodach epidemiologicznych.

Uważa się, że toksyczność związków ołowiu jest spowodowana kationem ołowiu, niezależnie od tego, czy źródłem narażenia jest ołów metaliczny, czy nieorganiczny związek ołowiu i czy to źródło jest zawodowe, czy środowiskowe.

W badaniach z udziałem ludzi prawie wyłącznie wykorzystywano pomiar stężenia ołowiu we krwi (PbB) jako miarę narażenia lub obciążenia organizmu, a tym samym do powiązania zaobserwowanych skutków zdrowotnych ze zmierzonymi poziomami PbB.

Należy zauważyć, że narażenie środowiskowe na ołów zmniejszyło się nawet dziesięciokrotnie w ciągu kilku dekad. Ten malejący trend narażenia środowiskowego jest dobrą wiadomością dla obecnych populacji i stanowi znaczące osiągnięcie w dziedzinie zdrowia publicznego. Komplikuje to jednak badanie skutków zdrowotnych niskiego narażenia na ołów u dorosłych, którzy w przeszłości byli narażeni na większe stężenia. Ponieważ ołów utrzymuje się w kościach przez dziesięciolecia (biologiczny okres półtrwania w kościach wynosi $6 \div 37$ lat), pomiar PbB u dorosłych pracowników nie odzwierciedla tylko aktualnego narażenia zawodowego, ale także uwalnianie ołowiu z kości w wyniku narażenia zawodowego lub środowiskowego w przeszłości. Opublikowano wyniki jedynie pojedynczych badań, w których mierzono ołów w kościach, co dostarcza informacji na temat obciążenia całego organizmu ołowiem w czasie, gdy

badanie było prowadzone, i daje wskazówki dotyczące wielkości narażenia na ołów w przeszłości (biorąc pod uwagę okres półtrwania substancji).

Inną ważną kwestią w badaniach z udziałem ludzi jest to, że w badaniach epidemiologicznych, grupy narażenia są niejednorodne w odniesieniu do indywidualnych narażeń i istnieją różnice między badaniami w sposobie uwzględniania i zgłaszania tej niejednorodności.

Wykazano, że ołów i jego związki nieorganiczne mają różnorodne skutki biologiczne u ludzi. Skoncentrowano się na skutkach neurologicznych, nerkowych, sercowo-naczyniowych, krwiotwórczych, reprodukcyjnych, genotoksycznych i rakotwórczych zaobserwowanych u badanych osób, zwłaszcza u pracowników narażonych na ołów.

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre i krótkoterminowe

Ostre zatrucie ołowiem wywołuje poważne konsekwencje i może być śmiertelne, zwłaszcza u dzieci. Amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH), (2014) oszacował ostrą dawkę śmiertelną dla osoby dorosłej na około 21 g drogą pokarmową (co odpowiada 450 mg/kg mc.) i 21 000 mg/m³ przez 30 min drogą oddechową (LDAI 2008). Ze względu na długi okres półtrwania ołowiu w organizmie toksyczność przewlekła powinna być generalnie uważana za większe ryzyko niż toksyczność ostra.

W tabeli 8 przedstawiono opublikowane wyniki obserwacji skutków działania ołowiu u ludzi w zależności od jego stężenia we krwi. Najczęściej obserwowanym objawem zatrucia ołowiem w wyniku krótkotrwałego narażenia na wysokie dawki jest kolka ołowicza. Początkowe objawy zatrucia to brak łaknienia, niestrawność, zaparcia. Następnie rozwija się atak kolki ołowiczej charakteryzujący się rozległym napadowym bólem brzucha, bladeścią skóry, bradykardią. Ostra encefalopatia ołowicza występuje rzadko u dorosłych, opisano natomiast szereg przypadków 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 i śpiączkę. W śmiertelnych przypadkach zatruciu ołowiem stwierdzano uszkodzenie mózgu w postaci obrzęku i zmian w naczyniach krwionośnych. Stężenia

Tabela 8. Objawy ostrej toksyczności ołowiu w zależności od stężenia ołowiu we krwi (PbB), (ATSDR 2020)**Table 8.** Symptoms of acute lead toxicity depending on blood lead levels (PbB) (ATSDR 2020)

Stężenie ołowiu we krwi, µg/l	Skutki związane z narażeniem na ołów	Piśmiennictwo
120 ÷ 160	nie zaobserwowano skutków związanych z narażeniem	<i>Fergusson i in.</i> 1993
	ból głowy	<i>Lyons, Filston</i> 1994
405 ÷ 470	nie zaobserwowano skutków związanych z narażeniem	<i>Clifton i in.</i> 2002; <i>Hatten i in.</i> 2013
540 ÷ 610	nie zaobserwowano skutków związanych z narażeniem	<i>Mowad i in.</i> 1998; <i>Treble, Thompson</i> 2002
	kolka brzuszna, skutki hematologiczne (podwyższone stężenie wolnej protoporfiryny erytrocytarnej lub niedokrwistość mikrocytarna i zwiększone stężenie protoporfiryny we krwi)	<i>Banner i in.</i> 2012
790	kolka brzuszna i wymioty, skutki hematologiczne (obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi i hematokrytu), skutki neurologiczne (łagodne spowolnienie mowy)	<i>McKinney</i> 2000
1230	kolka brzuszna, wymioty, biegunka, skutki hematologiczne (niedokrwistość normocytarna, podwyższone stężenie protoporfiryny)	CDC 2004
1460	wymioty, objawy neurologiczne (obniżony poziom aktywności oraz nadpobudliwe odruchy rzepki i ramienno-promieniowe)	<i>Hatten i in.</i> 2013
1800	wymioty, drgawki, obrzęk mózgu, śmierć	CDC 2006
3910	kolka brzuszna, krwawienie z przewodu pokarmowego, niedokrwistość	<i>McNutt i in.</i> 2001

PbB u osób z objawami encefalopatii wynosiły od 800 ÷ 1000 µg/l do 3000 µg/l (ATSDR 2007; *Jakubowski i in.* 1997; *Jakubowski* 2014).

Według ATSDR (2020) z poziomem ołowiu we krwi ≤100 µg/l wiąże się zwiększone ryzyko śmierci z wszystkich przyczyn (w tym nowotworów i chorób układu krążenia), oceniane w kilku badaniach z ogólnie spójnymi wynikami. Przy wartości >100 µg/l występuje:

- zwiększone ryzyko śmierci z wszystkich przyczyn (w tym nowotworów i chorób układu krążenia); oceniane w kilku badaniach z pozytywnymi powiązaniami w niektórych badaniach;
- zwiększone ryzyko śmierci z powodu przewlekłego lub niespecyficznego zapalenia nerek lub niezłośliwych chorób nerek; oceniane w kilku badaniach z pozytywnymi powiązaniami w niektórych badaniach;
- zwiększone ryzyko śmierci z powodu infekcji; udowodnione w jednym badaniu;
- zwiększone ryzyko śmierci z powodu chorób endokrynologicznych; udowodnione w jednym badaniu;
- zwiększone ryzyko śmierci z powodu chorób przewodu pokarmowego; oceniane w kilku badaniach z pozytywnymi powiązaniami w niektórych badaniach;
- zwiększone ryzyko śmierci z powodu chorób krwi i narządów krwiotwórczych; udowodnione w jednym badaniu;

- zwiększone ryzyko śmierci z powodu chorób układu oddechowego (rozedma płuc, zapalenie płuc i inne choroby układu oddechowego); oceniane w kilku badaniach z pozytywnymi powiązaniami w niektórych badaniach.

Działanie przewlekłe

Ołów wpływa na czynność szeregu układów i narządów. Istnieją dane potwierdzające zależności dawka–skutek i dawka–odpowiedź uzyskane w wyniku badań populacji ludzi narażonych w środowisku pracy i w środowisku życia.

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

Układ krwiotwórczy

Wpływ ołowiu na biosyntezę hemu i enzymy

W wyniku zawodowego narażenia na działanie ołowiu może wystąpić niedokrwistość. Obecnie ten skutek działania występuje rzadko ze względu na znaczne zmniejszenie narażenia i wczesne odśsuwanie pracowników od pracy w narażeniu. Ołów zaburza biosyntezę hemu, co powoduje inhibicję trzech podstawowych enzymów związanych z tym procesem:

- pod wpływem dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego (ALAD) z dwóch cząstek kwasu δ -aminolewulinowego (ALA) powstaje porfobilinogen. Ołów powoduje inhibicję ALAD, a w wyniku tego wzmożone wydalenie ALA w moczu (ALA-U);
- oksydaza koproporfirynogenu przeprowadza koproporfirynogen II w porfiryne IX. Inhibicja enzymu pod wpływem ołowiu powoduje wzmożone wydalenie koproporfiryny w moczu;
- w wyniku inhibicji syntazy hemowej, enzymu katalizującego reakcję protoporfiryna + $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{protohem} + 2\text{H}^+$, w trakcie biosyntezy hemu wzrasta stężenie wolnych protoporfiryn w erytrocytach (FEP), występujących w około 90% w połączeniu z cynkiem (ZnPP).

Zidentyfikowano liczne polimorfizmy genetyczne, które mogą wpływać na stężenie ołowiu poprzez zmienioną toksykokinetykę (tj. wchłanianie, dystrybucję i kumulację ołowiu) lub toksykodynamikę. Najdokładniej przebadane są polimorfizmy ALAD i receptora witaminy D (VDR). Ołów wiąże się z ALAD, przez co wypiera niezbędny cynk i hamuje przekształcenie ALA do porfobilinogenu, co powoduje zmniejszone tworzenie hemoglobiny, mieralne spadki stężenia hemoglobiny we krwi i niedokrwistość. ALAD jest głównym miejscem wiązania ołowiu we krwi, w związku z czym polimorfizmy ALAD mogą potencjalnie zmieniać toksykokinetykę ołowiu. Potencjalny wpływ polimorfizmów ALAD na dystrybucję ołowiu i jego toksyczność oceniano w wielu badaniach (ATSDR 2020).

Ołów zmniejsza syntezę hemu, co wpływa na inhibicję aktywności ALAD i syntazy hemowej. W wyniku tych zmian wzrasta aktywność enzymu regulującego biosyntezę hemu, czyli syntazy kwasu δ -aminolewulinowego (ALAS).

Badania populacji generalnej wskazują, że aktywność ALAD ulega inhibicji w zakresie bardzo niskich stężeń PbB. Aktywność ALAD była ujemnie skorelowana ze stężeniami PbB w zakresie $30 \div 340 \mu\text{g/l}$ u osób nienarażonych zawodowo (Hernberg, Nikkanen 1970). Potwierdzono brak wyraźnego progu inhibicji ALAD (Roels, Lauwerys 1987; Roels i in. 1976).

Zahamowanie aktywności ALAD i stymulacja ALAS powodują zwiększenie stężeń ALA we krwi, osoczu i moczu. Opublikowano szereg prac

wskazujących na prostoliniową zależność pomiędzy stężeniem PbB a wartościami logarytmów stężeń ALA w moczu (ALA-U) osób narażonych zawodowo. Zależność uzyskana przez Roelsa i Lauwerysa (1987) wskazuje, że zwiększenie wydalenia ALA-U może występować u mężczyzn przy stężeniach PbB $>400 \mu\text{g/l}$, a u kobiet przy stężeniach PbB $>350 \mu\text{g/l}$.

Akumulacja protoporfiryny IX w erytrocytach jest skutkiem krytycznym, który najwcześniej występuje w zaburzonym procesie biosyntezy hemu. Według Roelsa i in. (1979) można oczekiwać 20-procentowego zwiększenia stężenia FEP u kobiet przy PbB $2000 \mu\text{g/l}$, a u mężczyzn przy PbB $2800 \mu\text{g/l}$.

Za wartość progową dla obniżenia stężenia hemoglobiny u osób dorosłych narażonych zawodowo przyjmowano stężenie PbB $500 \mu\text{g/l}$. W zakresie stężeń PbB $600 \div 800 \mu\text{g/l}$ wzrasta liczba retikulocytów oraz nakrapiań zasadochłonnych w krwinkach czerwonych, a u niektórych osób może wystąpić niedokrwistość.

Skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych stanowi drugi mechanizm mogący prowadzić do niedokrwistości spowodowanej działaniem ołowiu. Za próg wystąpienia tego skutku działania można uznać stężenia PbB $600 \div 700 \mu\text{g/l}$.

LDAI (2008) dokonało przeglądu danych i stwierdziło, że:

- stężenia PbB $<100 \mu\text{g/l}$ są już związane z hamowaniem ALAD (dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego);
- stężenia PbB w zakresie $170 \div 250 \mu\text{g/l}$ są wymagane do podwyższenia poziomu ZPP (protoporfiryny cynkowej);
- stężenia PbB $>500 \mu\text{g/l}$ powodują zmniejszenie produkcji hemoglobiny u dorosłych.

Assi i in. (2016) przeanalizowali dane dotyczące wpływu ołowiu i doszli do wniosku, że hamowanie ALAD występuje już przy poziomach PbB wynoszących $100 \div 200 \mu\text{g/l}$, jednak biosynteza hemu nie ulega zmniejszeniu, dopóki aktywność ALAD nie zostanie zahamowana o $80 \div 90\%$, co ma miejsce przy wyższym stężeniu PbB – około $550 \mu\text{g/l}$.

Murata i in. (2009) dokonali przeglądu szkodliwych skutków działania ołowiu. Na podstawie wcześniejszych badań wykorzystujących BMD (Benchmark Dose – wartość dawki lub stężenia substancji chemicznej, przy której obserwowany

jest określony, niewielki, ale istotny skutek biologiczny lub zdrowotny), (Araki i in. 1992; Araki, Honma 1976; Iwata i in. 2005; Murata i in. 1995; Mutti, Smargiassi 1998) stwierdzono, że stężenia PbB poniżej 500 µg/l hamowały u pracowników enzymy zaangażowane w biosyntezę hemu, w tym ALAD.

Jednak zgodnie z oceną Komitetu Naukowego ds. Dopuszczalnych Wartości Narażenia Zawodowego (SCOEL), (2002) takie skutki nie są uznawane za szkodliwe.

Wpływ ołowiu na parametry hematologiczne

Hsiao i in. (2001) oceniali zależność między poziomem PbB a wskaźnikami hematologicznymi, wątrobowymi i nerkowymi u 30 pracowników fabryki akumulatorów ołowiowych na Tajwanie w latach 1989-1999. Poziomy PbB w 1989 r. wynosił około 600 µg/l, a w 1999 r. około 300 µg/l. Autorzy stwierdzili, że długotrwałe narażenie stymuluje produkcję erytrocytów i hematokrytu, ale wpływ na funkcję wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej) i nerek (stężenie kreatyniny we krwi) był niejednoznaczny.

Karita i in. (2005) przeprowadzili badania w grupie 388 pracowników narażonych na ołów w Japonii, u których średnie poziomy PbB wynosił 296 ± 207 µg/l (zakres $10 \div 1139$ µg/l). Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 150 ± 11 g/l (zakres $110 \div 176$ µg/l). Wartości BMD (jako dolne 95-procentowe przedziały ufności) dla zwiększonego prawdopodobieństwa nieprawidłowych parametrów krwi wynosiły: 195 µg/l dla wpływu na poziom hemoglobiny, 194 µg/l dla wpływu na poziom erytrocytów, 296 µg/l dla wpływu na hematokryt.

Khan i in. (2008) zaobserwowali niewielkie, ale w porównaniu z grupą kontrolną statystycznie istotne obniżenie stężenia hemoglobiny u 87 pracowników narażonych na związki ołowiu ($15,12 \pm 1,24$ g/l vs $15,62 \pm 0,96$ g/l). Poziomy PbB u pracowników wynosił średnio 291 µg/l (zakres $90 \div 611$ µg/l), a u osób z grupy kontrolnej – 83 µg/l (zakres $10 \div 217$ µg/l). Warto zwrócić uwagę, że podane stężenia hemoglobiny są o rząd wielkości niższe niż typowe wartości referencyjne (Khan i in. 2008).

Zgodnie z opinią ATSDR (2020) z poziomem ołowiu we krwi (PbB) ≤ 100 µg/l powiązано następujące skutki hematologiczne:

- hamowanie aktywności ALAD (dehydratazy

kwasu δ-aminolewulinowego); wykazane w kilku badaniach;

- obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi; oceniane w kilku badaniach z mieszanymi wynikami;
- obniżoną liczbę płytek krwi;
- obniżone stężenie erytropoetyny (EPO) w osoczu u dorosłych mężczyzn.

Dla stężenia ołowiu >100 µg/l odnotowano (ATSDR 2020):

- zależne od dawki obniżenie syntezy hemu wskutek hamowania ALAD i innych enzymów biorących udział w metabolizmie hemu; wykazane w licznych badaniach;
- niedokrwistość i obniżenie poziomu hemoglobiny; wykazane w licznych badaniach;
- obniżoną aktywność innych enzymów erytrocytarnych (np. 5'-nukleotydazy pirymidynowej lub ATPazy błony erytrocytów zależnej od $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$); wykazaną w kilku badaniach;
- zmiany w stężeniu erytropoetyny (EPO) w osoczu: obniżone u dorosłych mężczyzn, oceniane w kilku badaniach z mieszanymi wynikami; obniżone u kobiet w ciąży, wykazane w jednym badaniu, ale brak potwierdzenia w innych; mieszane wyniki (zarówno zwiększenie, jak i obniżenie) u dzieci, oceniane w kilku badaniach.

Podsumowanie skutków hematologicznych

SCOEL (2002) podsumował, że ołów hamuje enzymy biosyntezy hemu zależnie od dawki (zarówno pod względem częstości występowania, jak i nasilenia działania). Istnieje szereg powiązanych parametrów, dla których można wstępnie określić poziomy PbB, przy których zmiany są nie do wykrycia (wartości NOAEL):

- koproporfiryna: 400 µg/l;
- poziomy kwasu δ-aminolewulinowego w moczu i krwi: $300 \div 350$ µg/l;
- zahamowanie chelatacji żelaza: $200 \div 250$ µg/l;
- poziom protoporfiryny cynkowej: 200 µg/l;
- aktywność dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego (ALAD): 100 µg/l.

SCOEL (2002) stwierdził, że subkliniczne zmiany w parametrach biosyntezy hemu mogą występować poniżej 400 µg Pb/l krwi, ale nie są one uznawane za „szkodliwe”. Zauważono również, że

choć baza danych jest słaba, to jednak istnieje ryzyko rozwoju anemii wywołanej ołowiem (stężenie hemoglobiny <140 g/l) przy poziomach PbB przekraczających około $500 \mu\text{g/l}$ (SCOEL 2002). Karita i in. (2005) oszacowali BMDL_5 (*Benchmark Dose lower confidence limit at the 5% level* – dolna granica przedziału ufności dla BMD, wyliczona dla poziomu skutku wynoszącego 5%, czyli 5% zmiany w stosunku do tła) dla zwiększonego prawdopodobieństwa nieprawidłowego poziomu hemoglobiny na $195 \mu\text{g Pb/l}$ krwi.

Układ sercowo-naczyniowy

SCOEL (2002) omówił mechanizmy wpływu ołowiu na ciśnienie krwi i stwierdził, że konieczne są dalsze badania nad tym zagadnieniem. Obecnie nie jest jasne, czy niskie poziomy PbB (do $400 \mu\text{g/l}$) mogą powodować skutki, które należałoby uznać za „szkodliwe”.

Wpływ na ciśnienie krwi

Nawrot i in. (2002) przeprowadzili metaanalizę 31 badań oceniających związek między PbB a ciśnieniem krwi u dorosłych. W analizie uwzględniono 19 badań populacji ogólnej oraz 12 badań obejmujących populację zawodowo narażoną – łącznie 58 518 osób. Tylko cztery badania miały charakter prospektywny, a większość była przekrojowa. Zależność między ciśnieniem krwi a PbB była podobna u mężczyzn i kobiet. W badaniach łącznie wykazano, że podwojenie PbB było związane ze wzrostem ciśnienia skurczowego (SBP) o $1,0$ mm Hg (95% CI: od $+0,5$ mm Hg do $+1,4$ mm Hg; $p < 0,001$) oraz wzrostem ciśnienia rozkurczowego (DBP) o $0,6$ mm Hg (95% CI: od $+0,4$ mm Hg do $+0,8$ mm Hg; $p < 0,001$). W badanych populacjach średnie poziomy PbB mieściły się w przedziale $23 \div 640 \mu\text{g/l}$, a w ośmiu badaniach poziom PbB przekraczał $150 \mu\text{g/l}$. Warto zauważyć, że zależności te zaobserwowano dla podwojenia PbB, ale nie przeprowadzono dalszych analiz w odniesieniu do bezwzględnych poziomów PbB. Stwierdzono, że „nie zaobserwowano istotnej zależności między wielkością skutku a średnim stężeniem ołowiu we krwi; ważony współczynnik korelacji wynosił $0,27$ ($p = 0,07$) dla ciśnienia skurczowego i $0,17$ ($p = 0,23$) dla ciśnienia rozkurczowego”.

Badanie nie zawiera analizy za pomocą wykresu lejkowego (*funnel plot*), który jest graficzną

metodą stosowaną do oceny obecności błędu publikacyjnego (*bias*) w przeglądach systematycznych i metaanalizach. Wykres ten pozwala zweryfikować, czy wyniki badań uwzględnionych w analizie są symetrycznie rozproszone wokół średniej skutku, co sugerowałoby brak stronniczości publikacyjnej. Brak takiej analizy oznacza, że nie sprawdzono, czy wyniki mogły zostać wypaczone przez selektywne publikowanie badań z pozytywnymi lub istotnymi statystycznie wynikami.

Navas-Acien i in. (2008) przeprowadzili metaanalizę trzech badań kohortowych i siedmiu badań przekrojowych, badających związek między stężeniem ołowiu w kości a ciśnieniem krwi i nadciśnieniem u dorosłych. Zwiększenie stężenia ołowiu w kości piszczelowej o $10 \mu\text{g/g}$ było związane z ciśnieniem skurczowym wyższym o $0,26$ mm Hg (95% CI: od $+0,02$ mm Hg do $+0,50$ mm Hg) oraz zwiększonym ryzykiem nadciśnienia (OR = $1,04$; 95% CI: $1,01$ – $1,07$), ale nie z ciśnieniem rozkurczowym ($0,02$ mm Hg; 95% CI: od $-0,15$ mm Hg do $+0,19$ mm Hg). Dla zwiększenia stężenia ołowiu w rzepce o $10 \mu\text{g/g}$ skorygowany iloraz szans (OR) dla nadciśnienia wynosił $1,04$ (95% CI: $0,96$ – $1,12$). Ponieważ wszystkie badania obejmowały również dane PbB, w metaanalizie obliczono także zależności dla PbB w celu porównania z wcześniejszymi metaanalizami. Zwiększenie PbB o $50 \mu\text{g/l}$ było związane z nieistotnym statystycznie podwyższeniem ciśnienia skurczowego ($1,53$ mm Hg; 95% CI: od $-0,19$ mm Hg do $+3,25$ mm Hg), ciśnienia rozkurczowego ($1,19$ mm Hg; 95% CI: $-0,69$ mm Hg do $+3,08$ mm Hg) oraz nadciśnienia (OR = $1,02$; 95% CI: $0,93$ – $1,13$). Autorzy podkreślili, że z powodu małej liczby badań trudno było oszacować stopień heterogeniczności między badaniami, źródła tej heterogeniczności oraz możliwość błędu publikacyjnego. W badaniach uwzględnionych w analizie średnie stężenie ołowiu w kości piszczelowej mieściło się w zakresie $4,2 \div 38,4 \mu\text{g/g}$, a PbB w zakresie $23 \div 320 \mu\text{g/l}$. Warto zauważyć, że analizowane zależności odnosiły się do zwiększenia stężenia ołowiu w kości piszczelowej o $10 \mu\text{g/g}$ lub PbB o $50 \mu\text{g/l}$, bez dalszych analiz w odniesieniu do bezwzględnych wartości tych parametrów.

Poszczególne badania uwzględnione w powyższych metaanalizach różniły się pod względem wziętych pod uwagę czynników zakłócających. Większość badań kontrolowała wpływ wieku,

natomiast występowały większe różnice w uwzględnianiu wskaźnika masy ciała, palenia tytoniu, spożycia alkoholu, kofeiny, mleka, wapnia w diecie lub stężenia wapnia i cynku w surowicy, narażenia na kadm, stężenia hemoglobiny we krwi lub hematokrytu, aktywności fizycznej, statusu społeczno-ekonomicznego oraz statusu menopauzalnego.

Dodatkowym aspektem metodologicznym jest to, że w metaanalizie Nawrot i in. (2002) w niektórych dużych badaniach wspierających pozytywną zależność między ciśnieniem krwi a PbB wnioski wysnuwano na podstawie pojedynczego pomiaru ciśnienia krwi. Bardziej wiarygodne wyniki opierałyby się na wielokrotnych pomiarach lub 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia krwi, które charakteryzuje się wysoką powtarzalnością, nie podlega preferencji cyfr czy błędom obserwatora oraz minimalizuje przejściowe podwyższenie ciśnienia krwi w odpowiedzi na obecność badacza (tzw. efekt białego fartucha).

Wyniki szeregu badań epidemiologicznych wskazywały na stosunkowo słaby, lecz istotny statystycznie wpływ narażenia na ołów na wielkość ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) krwi. W tabeli 9 przedstawiono wyniki ostatnich badań dotyczące wpływu na ciśnienie krwi (BP) i/lub nadciśnienie tętnicze (HT) u pracowników narażonych na ołów (Aneks 1 2020).

Metaanaliza wyników 31 prac opublikowanych w latach 1980–2001, w których uczestniczyło 58 518 osób (Nawrot i in. 2002), wskazuje, że dwukrotny wzrost stężenia PbB powodował wzrost SPB o 1 mm Hg (95% CI: 0,5–1,5) oraz wzrost DBP o 0,6 mm Hg (95% CI: 0,4–0,8). Wyniki dwóch innych metaanaliz były zbliżone. Staessen i in. (1994) dokonali oceny wyników 23 prac opublikowanych w latach 1984–1993 (33 141 osób badanych). Dwukrotny wzrost stężenia PbB powodował wzrost SPB o 1 mm Hg (95% CI: 0,4–1,6) i wzrost DBP o 0,6 mm Hg (95% CI: 0,2–1,0). Schwarz (1995) w wyniku oceny 15 prac opublikowanych w latach 1985–1993 stwierdził, że dwukrotny wzrost stężenia PbB powodował wzrost SPB o 1,25 mm Hg (95% CI: 0,87–1,63).

W 2010 r. Panel European Food Safety Authority (EFSA 2010) dokonał ilościowej oceny zależności dawka–odpowiedź pomiędzy aktualnym stężeniem PbB lub stężeniem ołowiu w kości piszczelowej (Pb-TB) a ciśnieniem krwi (SPB). Oceny zależności dawka–odpowiedź dokonano na

podstawie następujących prac: Cheng i in. (2001), Glenn i in. (2003), Vupputuri i in. (2003), Nash i in. (2003) oraz Glenn i in. (2006).

Cheng i in. (2001) przeprowadzili przekrojowe badanie zależności pomiędzy Pb-TB a skurczowym ciśnieniem krwi u uczestników programu „US Veterans Affairs Normative Aging Study” w Bostonie. Stwierdzili istotny związek pomiędzy tymi parametrami w grupie 519 uczestników. Wzrost SPB wyniósł 0,1 mm Hg/ μ g Pb-TB (95% CI: 0,0015–0,2).

Glenn i in. (2003) przeprowadzili badania w grupie 496 pracowników zakładów chemicznych w New Jersey (USA). Średni roczny wzrost SPB wynosił 0,025 mm Hg przy wzroście stężenia PbB o 1 μ g/l (95% CI: 0,0054–0,044) i 0,78 mm Hg przy wzroście stężenia Pb-TB o 1 μ g/g (95% CI: 0,024–0,13).

Vupputuri i in. (2003) dokonali oceny zależności SPB od PbB w grupie 4404 Afroamerykanów uczestniczących w przekrojowym badaniu NHANES III. Po uwzględnieniu wpływu czynników zakłócających, takich jak: wiek, wykształcenie, wskaźnik masy ciała (BMI), spożycie alkoholu, aktywność fizyczna, pobranie sodu i potasu z żywnością i całkowite pobranie kalorii średni wzrost SPB u kobiet ($n = 2300$) wyniósł 0,047 mm Hg/ μ g PbB/l.

Nash i in. (2003) badali zależność pomiędzy PbB i SPB u 2165 kobiet w wieku 40 ÷ 59 lat uczestniczących w przekrojowym badaniu NHANES III (1988–1994). Badaną populację podzielono na cztery grupy, w których średnie stężenia PbB wynosiły 10 (5 ÷ 16) μ g/l, 21 (17 ÷ 25) μ g/l, 32 (26 ÷ 39) μ g/l i 64 (40 ÷ 331) μ g/l. Stwierdzono istotny statystycznie pozytywny trend pomiędzy aktualnym stężeniem PbB i SPB ($p < 0,001$). U kobiet bez nadciśnienia stwierdzono, że każdy wzrost stężenia PbB o 1 μ g/l wiązał się ze wzrostem skurczowego ciśnienia krwi (SBP) o 0,032 mm Hg (95% CI: 0,0006–0,0634 mm Hg/ μ g/l). Uwzględniono wpływ czynników zakłócających, takich jak: wiek, rasa, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, wskaźnik masy ciała i czynność nerek.

Glenn i in. (2006) objęli prospektywnym badaniem kohortowym, trwającym ponad 3 lata (1997–2001), 575 narażonych zawodowo na ołów pracowników zakładów w Korei Południowej. Ocenie poddano zmiany SPB w kolejnych okresach w stosunku do Pb-TB i aktualnego PbB. W trakcie pierwszego pomiaru średnie stężenie PbB wynosiło 314 μ g/l (SD 142 μ g/l), natomiast Pb-TB wynosiło 38 μ g/g składników mineralnych kości (SD 42,9 μ g/g).

Tabela 9. Wybrane badania dotyczące wpływu na ciśnienie krwi (BP) i/lub nadciśnienie tętnicze (HT) u pracowników narażonych na ołów (Aneks 1 2020)

Table 9. Selected studies on the effects on blood pressure (BP) and/or hypertension (HT) in workers exposed to lead (Annex 1 2020)

Stężenie ołowiu we krwi, µg/l	Badana populacja	Zgłoszone skutki	Piśmiennictwo
714±113 380±109 129±48	łącznie 529 pracowników huty Pb: 63 pracowników huty Pb, 374 pracowników huty Pb, 92 pracowników huty Pb	ciśnienie skurczowe ($p = 0,09$) i rozkurczowe ($p = 0,33$) nie zwiększało się istotnie statystycznie* wraz ze wzrostem PbB (<200 µg/l, 200 ÷ 600 µg/l, >600 µg/l), SBP: 115±16, 117±14, 120±15 mm Hg, DBP: 75±10, 77±10, 77±10 mm Hg, nieprawidłowości przewodzenia w sercu – zmiany w EKG (wysokie napięcie zespołów QRS)* nasilały się wraz ze wzrostem PbB: wysokie napięcie zespołów QRS: 4,3%, 9,9%, 23,8%*, arytmia zatokowa: 20,7%, 30,2%, 39,7%*	Xie i in. 2019
655±185 625±154 584±202 102±58	mężczyźni pracujący przy produkcji baterii, Indie: 30 (>10 lat narażenia), 30 (6 ÷ 10 lat narażenia), 30 (1 ÷ 5 lat narażenia), 30 (kontrola)	skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze zwiększało się istotnie* wraz ze wzrostem czasu narażenia (kontrola, 1 ÷ 5 lat, 6 ÷ 10 lat, >10 lat narażenia), SBP: 116, 123*, 127*, 131* mm Hg, DPB: 77, 81*, 87*, 90* mm Hg, objawy: zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy i zjonizowanego wapnia, fosforu, wit. D	Dongre i in. 2013
554±135 (225 ÷ 994) 64±15,5 (38 ÷ 114)	123 pracownice fabryki zabawek krytalowych, wiek 27 lat, Chiny; w grupie kontrolnej 70 kobiet pracujących, średni wiek 24 lata	skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze zwiększało się istotnie* wraz ze wzrostem poziomu PbB (kontrola, <114 µg/l, 114 ÷ 400 µg/l, >400 ÷ 600 µg/l, ≥600 µg/l): SBP: 110, 115, 116*, 120* mm Hg, DBP: 73, 76, 77*, 79* mm Hg, starzenie się, białko moczu i trójglicerydy w osoczu również przyczyniły się do zwiększenia ciśnienia skurczowego/rozkurczowego lub tętna	Nomiyama i in. 2002
4±201 137±48,1	60 mężczyzn, mechaników samochodowych, Nigeria, wiek 18 ÷ 55 lat; 60 kontroli dopasowanych do wieku	skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze zwiększone* w porównaniu z grupą kontrolną, SBP: 124 mm Hg* w porównaniu z 119 mm Hg, DBP: 82 mm Hg* w porównaniu z 78 mm Hg	Obi-Ezeani i in. 2019
314±142 203, 208, 198 350, 365, 354	prospektywne badanie kohortowe, 3 badania (1997-2001), 575 pracowników narażonych na ołów (średni wiek 41 lat), narażenie 8,5 roku, Korea Południowa, 140 kobiet, 435 mężczyzn	zwiększenie skurczowego ciśnienia krwi podczas badania związane z jednoczesną zmianą ołowiu we krwi, ze średnim rocznym wzrostem o 0,9 mm Hg (95% CI: 0,1–1,6) na każde 100 µg/l wzrostu poziomu ołowiu we krwi rocznie; ciśnienie skurczowe na 3 wizytach: kobiety: 125, 124, 124 mm Hg, mężczyźni: 123, 121, 120 mm Hg; brak wpływu na rozkurczowe ciśnienie krwi	Glenn i in. 2006
309±167	652 obecnych i byłych głównych pracowników (77% mężczyzn), średnia wieku 43±10 lat, narażenie 10,0±6,5 roku, Korea Południowa, w tym pracownicy trzeciego badania <i>Glenna</i> i in. (2006)	skurczowe ciśnienie krwi (średnio 123 mm Hg) było skorelowane z PbB (nie z odprowadzeniem rzepki), brak wpływu na rozkurczowe ciśnienie krwi lub nadciśnienie	Weaver i in. 2008
254±120 65±37	144 pracowników, produkcja baterii, Chiny, 78% mężczyzn, 94 osób w grupie kontrolnej	skurczowe ciśnienie krwi i rozkurczowe ciśnienie krwi wyższe istotnie* u narażonych pracowników w porównaniu z grupą kontrolną: SBP (mm Hg): 121±9,9* w porównaniu z 117±10, DPB (mm Hg): 80±7,8* w porównaniu z 76±7,3, nieprawidłowe EKG (%): 30 w porównaniu z 15 Uwaga: grupa kontrolna istotnie starsza (42 vs 38 lat), mniej palących (26,6% vs 35,4%), mniej pijących alkohol (22,3% vs 27,1%)	Qui i in. 2019

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Stężenie ołowiu we krwi, µg/l	Badana populacja	Zgłoszone skutki	Piśmiennictwo
Kwartyle: <46 (Q1) 47–109 (Q2) 110–175 (Q3) >175 (Q4)	21 688 pracowników w fabrykach różnej wielkości, Chiny	skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze zmieniło się istotnie* w Q2, Q3, Q4 w porównaniu z Q1: SBP (zmiana w mm Hg): 1,98*, 1,81*, 1,34* DBP (zmiana w mm Hg): 0,65*, 1,26*, 0,7* OR dla objawów nadciśnienia tętniczego zwiększone* Q2, Q3, Q4 w porównaniu z Q1 HT (OR): 1,06, 1,14*, 1,11* dostosowane do maksymalnie ośmiu zmiennych, w tym np. płci, wieku, typu fabryki; brak korekty z powodu potencjalnego zakłócenia przez jakiekolwiek znane czynniki ryzyka odnoszące się do stylu życia związane ze zwiększonym Pb i HT	Han i in. 2018
79,2±34,4	182 mężczyzn pracujących przy produkcji akumulatorów, Iran	ciśnienie skurczowe i rozkurczowe nie różniło się istotnie statystycznie* w zależności od stężenia ołowiu we krwi (PbB) PbB >100 µg/l i <100 µg/l (model wielowymiarowy)	Taheri i in. 2014
46±26 (zakres 10 ÷ 200)	prospektywne badania kohortowe, 3 ÷ 4 badania (1994–1998), 496 obecnych i byłych pracowników, średni wiek na początku badania 56 lat, 18 lat (średnia) od ostatniego narażenia	zwiększenie ciśnienia skurczowego było skorelowane z dawką ołowiu, przy średnim rocznym zwiększeniu wynoszącym 0,64 mm Hg (95% CI: 0,14–1,14); 0,73 mm Hg (0,23–1,23) i 0,61 mm Hg (0,09–1,13) odpowiednio dla każdego wzrostu o jedno odchylenie standardowe stężenia ołowiu we krwi na początku badania, stężenia ołowiu w kości piszczelowej w 3. roku badania lub maksymalnego historycznego stężenia ołowiu w kości piszczelowej	Glenn i in. 2003
Mediana maksymalnego stężenia ołowiu wynosiła 25 µg/l (zakres 0 ÷ 340 µg/l), a mediana najwyższego wcześniejszego pomiaru PbB wynosiła 290 µg/l (zakres 40 ÷ 950 µg/l)	211 pracowników narażonych na działanie ołowiu, program nadzoru, USA, mediana wieku 62 lata, mediana czasu trwania narażenia 20 lat	skurczowe ciśnienie krwi wykazało dodatni trend liniowy tylko w przypadku stężeń ołowiu w kościach, związany z poziomami Pb w kościach ≥13,8 µg/g, lecz nie zaobserwowano go dla aktualnych stężeń Pb we krwi (PbB)	Barry, Steenland 2019
45 (GM; rozstęp międzykwartyłowy 26,0–91,5)	236 nowo zatrudnionych pracowników, średnia wieku 29 lat, bez wcześniejszego narażenia na Pb, nieleczonych z powodu nadciśnienia tętniczego	brak związku między skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniem krwi a PbB	Yang i in. 2018

Objaśnienia:

* istotność statystyczna (wartości *p* nie podano).

DBP – ciśnienie rozkurczowe.

EKG – elektrokardiografia/elektrokardiogram.

GM – średnia geometryczna.

HT – nadciśnienie tętnicze.

OR – iloraz szans – miara statystyczna używana w analizach zależności (np. w badaniach epidemiologicznych). Informuje, jak bardzo występowanie danego czynnika (np. ekspozycji) zwiększa lub zmniejsza szansę wystąpienia nadciśnienia (*odds ratio*).

Q1, Q2, Q3, Q4 – kwadranty elektrycznej osi serca.

QRS – jeden z podstawowych zespołów fal w zapisie EKG.

SBP – ciśnienie skurczowe.

Średni roczny wzrost SPB wynosił 0,009 mm Hg/µg PbB/l (95% CI: 0,001–0,016). Uwzględniono możliwy wpływ wieku, spożycia alkoholu, wskaźnika masy ciała, płci i leków obniżających ciśnienie krwi.

Autorzy opracowania EFSA (2010) przyjęli średnie zwiększenie SPB o 1% w ciągu roku za wartość,

która może powodować konsekwencje zdrowotne w skali populacji ogólnej. Na przykład zwiększenie SPB o 1% może powodować zwiększenie odsetka osób leczonych z powodu nadciśnienia o 3,1% lub przewidywaną roczną liczbę zgonów z powodu udaru mózgu o 2,6%, a zawału mięśnia sercowego

o 2,4% (Selmer i in. 2000). Przy przyjęciu 120 mm Hg za wartość średnią SPB i 1% zwiększenia SPB za wartość krytyczną (*benchmark response*), zwiększenie SPB o 1,2 mm Hg stanowi podstawę do obliczenia wartości BMD₁ i BMDL₁ [terminy odnoszące się do wartości *Benchmark Dose* (BMD) oraz jej dolnej granicy przedziału ufności (BMDL), które oblicza się w kontekście minimalnego skutku zdrowotnego lub biologicznego wynoszącego 1%].

W tabeli 10 zamieszczono obliczone przez ekspertów EFSA (2010) wartości BMD₁ i BMDL₁. Średnia wartość BMDL₁ oznacza, że zwiększenie stężenia PbB o 36 µg/l może powodować zwiększenie SBP o 1,2 mm Hg.

Niewielki wpływ na ciśnienie krwi w normotensyjnym zakresie ciśnienia krwi nie jest sam w sobie wynikiem zdrowotnym, ale czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych. Przy podwyższeniu skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi rzędu 1 mm Hg ryzyko jest niewielkie dla wielu osób, jednak w populacji może być ważne, ponieważ może zmienić jej rozmieszczenie w kontekście zwiększenia odsetka osób uważanych za osoby z nadciśnieniem. Nie ma badań, w których oceniano by w populacji pracującej długoterminową wartość predykcyjną tak małego podwyższenia ciśnienia krwi dla zachorowalności lub umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W populacji ogólnej szacuje się, że każde 10 mm Hg poniżej normalnego skurczowego ciśnienia krwi wiąże się z niższym ryzykiem choroby nadciśnieniowej i choroby serca (WHO 2004). Stosowanie takich szacunków

do obliczania korzyści zdrowotnych dla populacji zdrowych pracowników jest niepewne, a różnice w ciśnieniu krwi są mniejsze.

Podsumowanie wpływu na podwyższone ciśnienie krwi

W badaniach przekrojowych analizujących pracowników narażonych na ołów, u których średnie aktualne stężenia PbB przekraczały 400 µg/l, odnotowano istotne podwyższenie zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego (Dongre i in. 2013; Nomiyama i in. 2002; Obi-Ezeani i in. 2019). W prospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 575 pracowników (Glenn i in. 2006) oraz w odrębnej analizie przekrojowej tej samej grupy zawodowo narażonych osób (*n* = 652), (Weaver i in. 2008) stwierdzono podwyższenie ciśnienia skurczowego, ale nie rozkurczowego podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Średnie stężenie PbB wynosiło odpowiednio 314 µg/l i 309 µg/l.

W dużym badaniu przekrojowym obejmującym 21 688 pracowników (Han i in. 2018) poziomy PbB >175 µg/l były związane z podwyższeniem ciśnienia skurczowego o 1,34 mm Hg oraz rozkurczowego o 0,70 mm Hg, a także ze skorygowanym OR dla nadciśnienia wynoszącym 1,11 (95% CI: 1,08–1,15). Podobne zmiany ciśnienia zaobserwowano również w grupach o niższym narażeniu na ołów. Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania ryzyka nie były skorygowane o znane czynniki ryzyka związane ze stylem życia, które mogą wpływać na ciśnienie krwi i rozwój nadciśnienia.

Z kolei w badaniu przekrojowym obejmującym 182 pracowników z poziomami PbB powyżej

Tabela 10. Wartości BMD₁ i BMDL₁ dla ołowiu (EFSA 2010)

Table 10. BMD₁ and BMDL₁ values for lead (EFSA 2010)

Wybrane badanie	Zwiększenie SPB wraz ze zwiększeniem PbB	BMD ₁ , µg/l	BMDL ₁ , µg/l
PbB			
Glenn i in. (2003)	0,025 (0,005 ÷ 0,044) mm Hg/µg/l	48	29
Vupputuri i in. (2003)	0,047 (0,014 ÷ 0,08) mm Hg/µg/l	26	16
Nash i in. (2003)	0,032 (0,001 ÷ 0,0634) mm Hg/µg/l	38	21
Glenn i in. (2006)	0,009 (0,001 ÷ 0,016) mm Hg/µg/l	133	78
Pb-TB			
Cheng i in. (2001)	0,10 (0,0015 ÷ 0,20) mm Hg/µg/g TB	12	6,5
Glenn i in. (2003)	0,078 (0,024 ÷ 0,13) mm Hg/µg/g TB	13	9,7

Objaśnienia:

BMD – dawka referencyjna.

BMDL – dolna granica przedziału ufności dawki referencyjnej.

PbB – stężenie ołowiu we krwi.

Pb-TB – stężenie ołowiu w kości piszczelowej.

SBP – ciśnienie skurczowe.

i poniżej 100 µg/l nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (Taheri i in. 2014).

Na podstawie tych wyników przyjmuje się, że LOAEL dla niewielkiego podwyższenia ciśnienia krwi (rzędu 1 mm Hg), które zaobserwowano w populacjach pracujących, wynosi około 300 µg PbB/l. W populacji ogólnej podobne skutki odnotowano przy jeszcze niższych poziomach PbB.

Umieralność sercowo-naczyniowa

Niektóre nowsze badania, szczególnie te analizujące zależność między poziomem narażenia a umieralnością (Bertke i in. 2016; Chowdhury i in. 2014; Kim i in. 2015; McElvenny i in. 2015; Steenland i in. 2017), sugerują istnienie związku między wcześniejszym narażeniem na ołów a umieralnością sercowo-naczyniową. W badaniach, w których PbB stosowano jako miarę narażenia, skutek ten był zwykle obserwowany przy poziomach przekraczających 200 ÷ 400 µg/l.

Jednakże badania te nie uwzględniały potencjalnego wpływu niezawodowych czynników ryzyka. Ponadto nie jest jasne, dlaczego poziomy PbB związane ze zwiększeniem zapadalności na choroby układu krążenia i umieralnością w populacji pracującej są wyższe w porównaniu z wynikami populacji ogólnej. W interpretacji tych wyników należy wziąć pod uwagę efekt zdrowego pracownika oraz możliwe zakłócenie wyników przez czynniki związane ze stylem życia.

Dodatkowym problemem w badaniach populacyjnych jest to, że pierwsze pomiary PbB w populacji ogólnej zazwyczaj przeprowadzano u dorosłych, podczas gdy narażenie mogło rozpocząć się już w dzieciństwie. W rezultacie poziomy PbB w dorosłości mogły nie odzwierciedlać rzeczywistego obciążenia narażeniem na ołów w całym okresie życia.

Układ nerwowy

Osoby dorosłe

Murata i in. (2009) dokonali przeglądu niekorzystnych skutków działania ołowiu. Na podstawie danych z wcześniejszych badań wykorzystujących podejście BMD (Araki i in. 1992; Araki, Honma 1976; Iwata i in. 2005; Murata i in. 1995; Mutti, Smargiassi 1998) uznano, że krytycznym układem w toksycznym działaniu ołowiu u pracowników jest układ nerwowy, a poziom PbB wywołujący odwracalne

skutki neurologiczne mieścił się w zakresie 107 ÷ 175 µg/l.

Vlasak i in. (2019) przeprowadzili metaanalizę mającą na celu zbadanie zależności między funkcjonowaniem neurokognitywnym a narażeniem na ołów u osób dorosłych oraz ocenę potencjalnych progów skutków. Do analizy włączono artykuły indeksowane w bazie Medline, opublikowane do stycznia 2017 r., w których opisano zależności między narażeniem na ołów i poziomem ołowiu we krwi a zdolnościami poznawczymi i wydolnością sensomotoryczną. Nieskorygowane, zstandaryzowane różnice średnich między grupami narażonymi i kontrolnymi, wyodrębnione z badań pierwotnych, połączono za pomocą trójpoziomego modelu metaanalizy o losowych skutkach z ograniczonym estymatorem największej wiarygodności. Analizy moderatorów przeprowadzono przy użyciu ważonej analizy regresji o mieszanych efektach. Autorzy zidentyfikowali 22 artykuły ($n = 3849$ uczestników, średni wiek $39,94 \pm 7,87$ lat) opublikowane w latach 1976-2014, w których przedstawiono wpływ narażenia na ołów na parametry poznawcze i sensomotoryczne (zdolności werbalne, zdolności wzrokowo-przestrzenne, pamięć, uwagę, funkcje psychomotoryczne). Średnie stężenie ołowiu we krwi w grupie narażonej wynosiło $340,8 \pm 136,3$ µg/l, a w grupie kontrolnej $121,8 \pm 71,9$ µg/l. Średnia różnica stężeń PbB między osobami narażonymi a kontrolnymi wynosiła $210,9 \pm 64,4$ µg/l. Po wykluczeniu wartości odstających trójpoziomowa metaanaliza losowych skutków wykazała istotną ($p < 0,001$) skumulowaną różnicę średnich między grupami narażonymi a kontrolnymi. Poza niewielkim skutkiem w teście zastępowania symboli cyframi ($p < 0,05$), narażenie na ołów nie powodowało istotnych różnic w badanych parametrach poznawczych. Ze względu na ograniczenia metodologiczne badań (mała liczba kwalifikujących się próbek) nie udało się określić progu dla zaburzeń poznawczych. Ponadto wielkości skutków były niewielkie. Na podstawie marginalnie istotnej różnicy w poziomach narażenia ($p = 0,06$) oszacowano, że wzrost poziomu PbB o 100 µg/l przekłada się na zmniejszenie zdolności poznawczych odpowiadające wartości Hedgesa $g = 0,09$. Według Cohena wartości Hedgesa g wynoszące 0,2 uznaje się za „małe skutki”, 0,5 za „średnie skutki”, a 0,8 za „duże skutki”. Zgodnie z tą klasyfikacją wartość Hedgesa $g = 0,09$ można interpretować jako skutek bardzo mały.

SCOEL (2002) podsumował, że badania działania toksycznego na nerwy obwodowe, oparte na pomiarze prędkości przewodzenia nerwowego (NCV), dostarczają dowodów na związek przyczynowy między zmniejszeniem NCV a PbB większym niż 700 µg/l, ale ze skutkami możliwymi przy poziomach PbB tak niskich, jak 300 µg/l. SCOEL (2002) ocenił, że w wielu badaniach spójne skutki neurobehawioralne, które należy uznać za „niekorzystne”, pojawiają się przy poziomach PbB 400 µg/l i wyższych.

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

Próg stężeń PbB, przy którym mogą występować subkliniczne zaburzenia funkcji OUN, określa się na poziomie 400 ÷ 600 µg/l. Objawy te, często niezauważalne klinicznie, obejmują zaburzenia inteligencji wzrokowej i koordynacji wzrokowo-ruchowej, zmniejszenie zdolności uczenia się oraz upośledzenie zdolności wysławiania i pamięci. Ponadto stwierdzono wpływ narażenia na ołów w tym zakresie stężeń PbB na wywołane potencjały wzrokowe i słuchowe pochodzące z pnia mózgu oraz istotnie gorszą stabilność posturalną, wykazywaną w badaniach posturograficznych (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 u robotników narażonych na ołów obserwowano opadanie dłoni w wyniku porażenia nerwu promieniowego.

U osób narażonych zawodowo na ołów stwierdzano zmniejszenie szybkości przewodzenia włókien ruchowych nerwu łokciowego i nerwu pośrodkowego. Badania tych skutków działania prowadzono u narażonych zawodowo osób bez klinicznych objawów neuropatii. W wyniku badania grupy 78 pracowników Seppäläinen i in. (1979) stwierdzili obniżenie przewodzenia w nerwie łokciowym u osób, u których stężenia PbB nigdy nie były wyższe niż 500 µg/l.

W kolejnym badaniu Seppäläinen i in. (1983) wykazali możliwość zmniejszenia przewodzenia w nerwie łokciowym przy stężeniu PbB 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 PbB są niższe niż 700 µg/l. Wyniki tych prac odnoszono do aktualnych stężeń PbB, chociaż działanie ołowiu nasila się w miarę czasu narażenia. Chia i in. (1996b) badali 72 pracowników wytwórni akumulatorów i 82 osoby z grupy kontrolnej. Obserwacje prowadzono co pół roku przez 3 lata. W tym czasie oznaczano stężenia PbB oraz badania przewodnictwa w nerwie łokciowym i pośrodkowym. W czasie badania stężenia PbB wynosiły średnio w grupie narażonej 369 µg/l (73 ÷ 685 µg/l), a w grupie kontrolnej 105 µg/l (44 ÷ 198 µg/l). Dwadzieścia osób, które ukończyły badania, podzielono na dwie grupy jedną narażano na stężenia <400 µg/l, a drugą na stężenia >400 µg/l. W grupie o wyższym narażeniu szybkość przewodzenia w nerwie łokciowym korelowała ujemnie ze stężeniem PbB. Autorzy stwierdzili brak skutków działania na obwodowy układ nerwowy przy stężeniach PbB <400 µg/l.

Wyniki uzyskane przez Muijsers i in. (1987) wskazują, że obniżenie szybkości przewodzenia nerwowego może być objawem przejściowym. U grupy pracowników narażonych na wysokie stężenia ołowiu przez 5 miesięcy oceniano parametry prędkości przewodzenia nerwowego po zakończeniu narażenia, a także po 3 i 15 miesiącach. Po zakończeniu narażenia średnie stężenie ołowiu we krwi wynosiło 4,0 µmol/l (829 µg/l), prędkości przewodzenia w nerwach pośrodkowym i łokciowym były wolniejsze, a dystalne latencje w nerwie pośrodkowym dłuższe w porównaniu z wartościami zmierzonymi po 15 miesiącach. Prędkości przewodzenia czuciowego, mierzone dystalnie w tych samych nerwach, nie były obniżone w porównaniu z wartościami zmierzonymi po 3 lub 15 miesiącach. Wstępnie stwierdzono, że wpływ ołowiu na prędkość przewodzenia w nerwach ruchowych ma początkowo odwracalny charakter i zależy od czasu trwania narażenia.

Bilińska i in. (2003) wykonali badania 41 robotników narażonych na ołów i 35 osób w grupie kontrolnej. Osoby narażone podzielono na grupy zależnie od stężenia PbB, za punkt odcięcia przyjęto 400 µg/l. W przedmiotowym badaniu neurologicznym nie ujawniono u żadnego z pracowników cech uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Parametry przewodnictwa ruchowego (w nerwach promieniowym i strzałkowym) i czuciowego (w nerwach promieniowym i łydkowym) nie różniły się istotnie między grupami pracowników i grupą kontrolną. W obu grupach pracowników wykazano zmiany neurogenne w zapisie elektromiograficznym (EMG) oraz znamienne obniżenie odpowiedzi skórnej i odpowiedzi współczulnej potowydzielniczej (SOW) w stosunku do grupy kontrolnej. Objawy te korelowały ze stężeniami PbB. Wyniki te wskazują, że cechy obwodowego uszkodzenia układu nerwowego mogą występować przy stężeniach PbB <400 µg/l.

Schwarz i in. (2005) przeprowadzili prospektywne badanie kohortowe 803 pracowników narażonych na ołów w Korei Południowej. U każdego z pracowników przeprowadzono trzy badania w okresie 2,2 lat. Średnie stężenie PbB wynosiło 320 ± 150 µg/l (średnia $\pm$ SD). Uzyskane wyniki wykazały istotną zależność między stężeniem PbB a wynikami testów neurobehawioralnych, sprawności manualnej i obwodowego progu czucia wibracji. Zwiększenie stężenia PbB z 21 µg/l do 40 µg/l w trakcie pierwszego badania wiązało się z obniżeniem o 11% wyników testu Purdue dla ręki dominującej.

W sumie zmniejszenie szybkości przewodzenia impulsów w nerwach obwodowych u osób dorosłych narażonych na ołów obserwowano w wielu badaniach i choć skutek tego działania może nie mieć znaczenia dla poszczególnych osób, to jednak może mieć znaczenie w skali populacji. Dolną granicę stężeń PbB, przy których mogą występować te skutki działania, określa się na około $300 \div 400$ µg/l (ATSDR 2007).

Narażenie na ołów wpływa na utrzymywanie równowagi ciała. Chia i in. (1996a) ocenili możliwy związek pomiędzy wynikami badania równowagi z zastosowaniem platformy balansowej a aktualnym oraz skumulowanym stężeniem PbB w grupie 60 osób narażonych zawodowo i w grupie kontrolnej o tej samej liczebności. Średnie aktualne stężenie PbB w grupie badanej wyniosło 360 µg/l,

a w grupie kontrolnej – 63 µg/l. Stwierdzono istotne różnice wyników badań posturograficznych, gdy uczestnicy testów mieli zamknięte oczy. Korelacja między tymi parametrami była istotna jedynie wtedy, gdy uwzględniano narażenie na ołów w ciągu ostatnich 2 lat. Wyniki badań 49 osób narażonych w fabryce produkującej stearynian ołowiu (średnia PbB 180 µg/l) wykazały związane z aktualnym narażeniem na ołów zaburzenia równowagi przy otwartych oczach skierowanych do przodu (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 przedsionko-mózdkowe są zależne od aktualnego narażenia, podczas gdy zmiany w przednim płacie mózgu są zależne od narażenia w przeszłości.

Murata i in. (2009) obliczyli wartości BMD₅ i BMDL₅ 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 PbB $183 \div 307$ µg/l, a wartości BMDL₅ w zakresie $121 \div 169$ µg/l.

Wpływ ołowiu na somatosensoryczne potencjały wywołane był przedmiotem szeregu badań u osób narażonych zawodowo na ołów. Zwiększenie latencji wzrokowych potencjałów wywołanych stwierdzano u pracowników narażonych na ołów przy stężeniu PbB około 400 µg/l (Abbate i in. 1995; Araki i in. 1987; Hirata, Kosaka 1993). Murata i in. (1995) nie stwierdzili zależności pomiędzy stężeniami PbB (średnio 560 µg/l) i latencją wzrokowych potencjałów wywołanych oraz latencją potencjałów wywołanych z pnia mózgu u 36 pracownic huty szkła. W podobnym badaniu 29 kobiet pracujących w hucie szkła (średnie stężenie PbB 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 grupą kontrolną (średnie stężenie PbB 61 µg/l).

W metaanalizie wartość LOAEL dla prędkości przewodzenia nerwowego u pracowników wynosiła $330 \div 640$ µg/l w zależności od badanego nerwu, przy czym najniższą wartość stwierdzono dla nerwu pośrodkowego czuciowego (Krieg i in. 2008). W innej metaanalizie (Seeber i in. 2002) odnotowano dowody na subtelne deficyty neurobehawioralne w zakresie stężeń PbB $370 \div 520$ µg/l. Trzecia

metaanaliza wykazała zmiany w parametrach poznawczych i sensoryczno-motorycznych (zdolności werbalne, zdolności wizualno-przestrzenne, pamięć, uwaga, funkcje psychomotoryczne) u pracowników narażonych na ołów, u których średnie stężenie PbB wynosiło $340,8 \pm 136,3 \mu\text{g/l}$ (Vlasak i in. 2019).

Przy średnich poziomach PbB $200 \div 310 \mu\text{g/l}$ kilka innych badań wykazało skutki obserwowane w testach neurobehawioralnych (Böckelmann i in. 2011; Dorsey i in. 2006; Chuang i in. 2005; Qiao i in. 2001; Winker i in. 2006).

Na podstawie badania przekrojowego obejmującego 938 pracowników Schwartz i in. (2001) zalekowali NOAEL dla łagodnych skutków neurobehawioralnych na poziomie $180 \mu\text{g/l}$, mimo że niektóre subtelne parametry były nadal zmienione. Powyżej tego poziomu zarówno linie regresji, jak i linie Lowess (*Locally Weighted Scatterplot Smoothing*)³ wskazują na obniżenie wyników testów wraz ze wzrostem stężenia PbB. Autorzy uznali jednak, że zmiany przy $180 \mu\text{g/l}$ są na tyle niewielkie, iż można ten poziom traktować jako NOAEL dla klinicznie istotnej neurotoksyczności. W kolejnej publikacji Schwartz i in. (2005) potwierdzili zależność między stężeniem PbB a wynikami testów w badaniu podstawowym oraz między stężeniem ołowiu w kości piszczelowej a obniżeniem wyników testów w ciągu roku.

U pracowników fabryki farb ołowiowych zmiany w metabolizmie mózgu odnotowano przy średnim poziomie PbB wynoszącym $170 \mu\text{g/l}$ (Hsieh i in. 2009a), a wczesne zmiany w istocie białej przy $115 \mu\text{g/l}$ (Hsieh i in. 2009b). Jednak w badaniach tych nie uwzględniono narażenia na inne potencjalnie szkodliwe substancje (np. kadm czy rozpuszczalniki). Na podstawie wcześniejszych badań, wykorzystujących metodę BMD, krytyczny poziom PbB dla skutków neurotoksycznych oszacowano na $107 \div 175 \mu\text{g/l}$ (Murata i in. 2009). Iwata i in. (2005) wyznaczyli BMDL (95-procentowy dolny limit ufności) na poziomie $144 (121 \div 173) \mu\text{g/l}$ dla wpływu na równowagę posturalną.

U starszych pracowników z przeszłym narażeniem na ołów przy obecnych medianach PbB wynoszących $120 \mu\text{g/l}$ odnotowano obniżenie funkcji poznawczych (Khalil i in. 2009a) oraz

zaburzenia funkcjonalne związane z kumulacyjnym narażeniem na ołów w kości piszczelowej (Caffo i in. 2008). Ponadto zaobserwowano gorszą wydajność pamięci roboczej podczas zadania o dużym obciążeniu pamięciowym oraz zmniejszoną aktywację w grzbietowo-bocznej i brzuszno-bocznej korze przedczołowej, w obszarach przedruchowych oraz korze ciemieniowej dolnej (Seo i in. 2014).

U nowo zatrudnionych pracowników narażonych na ołów, u których średnie stężenie PbB wynosiło $45 \mu\text{g/l}$ (zakres $13 \div 122 \mu\text{g/l}$), nie zaobserwowano zmian w prędkości przewodzenia nerwowego (Yu i in. 2019).

Istotne badania dotyczące skutków neurologicznych u pracowników narażonych na ołów, u których stężenie PbB wynosiło $400 \mu\text{g/l}$ lub mniej, opublikowane od 2000 r., podsumowano w tabeli 11. Badania uszeregowano wg malejących poziomów PbB (ATSDR 2020).

Dzieci

Dzieci stanowią populację krytyczną w przypadku narażenia środowiskowego na ołów. Wynika to z większego pobrania i wchłaniania z przewodu pokarmowego niż u osób dorosłych oraz większej wrażliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Za skutek krytyczny dla działania ołowiu na OUN u dzieci przyjęto obniżenie wartości ilorazu inteligencji (IQ). Wpływ narażenia na ołów na czynność OUN u dzieci był przedmiotem szeregu badań epidemiologicznych. W opracowaniu IPCS (1995) dokonano metaanalizy wyników tych badań, co pozwoliło wysnuć hipotezę, że zwiększenie stężenia PbB ze $100 \mu\text{g/l}$ do $200 \mu\text{g/l}$ może powodować obniżenie wartości IQ o 2 punkty. Późniejsza analiza wyników tych badań przez Lanpheara i in. (2005) wykazała jednak, że największe obniżenie wartości IQ ma miejsce poniżej stężeń PbB $100 \mu\text{g/l}$. W zakresach stężeń PbB $24 \div 100 \mu\text{g/l}$, $100 \div 200 \mu\text{g/l}$ i $200 \div 300 \mu\text{g/l}$ obniżenie wartości IQ wynosiło odpowiednio: 3,9; 1,9 i 1,1 jednostek.

Grupa ekspertów EFSA (2010) wyznaczyła na podstawie tej samej bazy danych wartości BMD₀₁ i BMDL₀₁ określające ryzyko obniżenia wartości IQ wraz ze wzrostem stężenia PbB przy stężeniach PbB $<100 \mu\text{g/l}$. Wartość BMD₁ określono jako zwiększenie stężenia PbB, które powoduje obniżenie wartości IQ o 1 punkt, a wartość BMDL₁ jako dolne ograniczenie 95-procentowego przedziału ufności wartości BMD. Zgodnie z obliczeniami

³ Linie Lowess – umożliwiają dopasowanie krzywej do wykresu punktowego, pokazując ogólny trend w danych bez potrzeby stosowania ścisłego równania regresji.

BMDL₁ dla ryzyka obniżenia wartości IQ o 1 punkt wynosi 12 µg Pb/l. Podobne wyniki opublikowali Carlisle i in. (2009). Według tych autorów obniżenie wartości IQ o 1 punkt wiązało się ze wzrostem stężenia PbB o 10 µg/l.

W związku z tym, że działanie ołowiu na OUN dzieci ma charakter bezprogowy, nie jest możliwe przyjęcie dopuszczalnych wartości stężeń PbB ustalonych na podstawie kryteriów zdrowotnych. W CDC (2012) zaproponowano wartość referencyjną 50 µg/l odpowiadającą 97,5. percentylowi

wartości PbB u dzieci w wieku 1 ÷ 5 lat w USA. Narażenie środowiskowe na ołów znacznie się zmniejszyło w ciągu ostatnich dziesięcioleci, głównie z powodu stosowania benzyny bezołowiowej. W związku z tym, ze względu na długi okres półtrwania, obserwuje się spadek zależny od wieku. Poziom ołowiu we krwi pracowników nienarażonych na ołów jest zbliżony w całej Europie, ze średnimi wartościami około 30 ÷ 35 µg/l. Na podstawie próbek z Niemieckiego Banku Próbek Środowiskowych określono poziomy referencyjne: 40 µg/l dla

Tabela 11. Wybrane indywidualne badania dotyczące skutków neurologicznych u pracowników narażonych na działanie ołowiu (Aneks 1 2020)
Table 11. Selected individual studies on neurological effects in workers exposed to lead (Annex 1 2020)

Poziom ołowiu we krwi, µg/l	Poziom ołowiu w kościach, µg/g	Badane kohorty	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
370 ÷ 520		dwie różne metaanalizy, 24 wybrane publikacje	testy funkcji psychomotorycznych – skutki neurobehawioralne German Battery Association (Exponent 2000) 6 testów uczenia się i pamięci wskazuje na skutki w 2 testach, obejmujących pamięć logiczną i pamięć wzrokową; opisano zaburzenia uwagi i przetwarzania uwagi i przetwarzania informacji wzrokowo-przestrzennych w 4 testach (Simple Reaction, Test uwagi d2, Projektowanie bloków i Uzupełnianie obrazków), badanie 4 testów funkcji psychomotorycznych wykazuje upośledzenie w 3 testach: Santa Ana, Grooved Pegboard i Eye-hand Coordination; wyniki tych testów dostarczają dowodów na subtelne deficyty związane ze średnim poziomem ołowiu we krwi pomiędzy 370 µg/l a 520 µg/l	Seeber i in. 2002
434±90 (<400 ÷ >700)		72 pracowników płci męskiej, średnia wieku 39,4±10,4 lat, zatrudnionych 13,0±8,7 lat, pogrupowanych wg poziomów PbB w zakresie <400 ÷ >700 µg/l, brak kontroli	testy funkcji poznawczych brak dowodów na poważne upośledzenie funkcji poznawczych; średnie wartości wyników MMSE (Mini-Mental State Exam), IST (Information Sampling Task), DRT (Digit Repetition Test) i CDT (Clock Drawing Test) wykazały istotną statystycznie tendencję do spadku wraz ze wzrostem poziomu PbB; u większości pracowników z wynikiem pozytywnym stwierdzono stężenia ołowiu we krwi na poziomie 400 ÷ 500 µg/l	Nestorova i in. 2018
411 (240 ÷ 720)		reprezentatywna próba dorosłych w ramach III Narodowego Badania Zdrowia i Żywienia (NHANES III), 26 badań zawodowych	testy neurobehawioralne (test czasu reakcji, test zastępowania symboli cyframi oraz test uczenia się sekwencji cyfr); osoby narażone na ołów (411 µg/l) konsekwentnie uzyskiwały gorsze wyniki w testach czasu reakcji oraz zastępowania symboli cyframi w porównaniu z grupami kontrolnymi	Krieg i in. 2005
>400 (przed i po 1980 r.)		40 pracowników z ciągłym wysokim narażeniem (H-H)	sprawność neuropsychologiczna 5 miar neuropsychologicznych; wskaźnik wydajności pamięci werbalnej lepszy u pracowników H-L (po dostosowaniu do współzmiennych) sugeruje, że odwracalność funkcji może wystąpić, gdy poziomy PbB są utrzymywane poniżej 400 µg/l	Lindgren i in. 2003
>400 (przed 1980 r.) <400 (po 1980 r.)		40 pracowników z wcześniejszym wysokim narażeniem, ale od 1980 r. niższym narażeniem (H-L); wiek, wykształcenie i staż pracy podobne dla obu grup; brak kontroli		

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Poziom ołowiu we krwi, µg/l	Poziom ołowiu w kościach, µg/g	Badane kohorty	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
400±150 (60 ÷ 890)		121 pracowników, 66% palaczy, recykling baterii, Japonia	zachwiana równowaga postawy BMDL (95-proc. dolna granica ufności) 144 (121 ÷ 173) µg/l	Iwata i in. 2005
Nie zgłoszono		60 osób z grupy kontrolnej dopasowanych pod względem wieku, wzrostu, wskaźnika masy ciała, spożycia alkoholu, 35% palaczy		
330		metaanaliza 49 badań narażenia zawodowego na ołów - 1629 osób zostało włączonych do grup kontrolnych (nienarażonych zawodowo), (849 mężczyzn, 230 kobiet, płeć nie zawsze była raportowana) - 2825 osób w grupach narażonych (1717 mężczyzn, 255 kobiet, płeć nie zawsze była raportowana), średni czas trwania narażenia wśród osób narażonych wynosił 7,7 roku	przewodnictwo nerwów obwodowych u dorosłych dłuższa prędkość przewodzenia w nerwach pośrodkowym, łokciowym i promieniowym w ramieniu oraz w głębokim nerwie strzałkowym w nodze oraz latencja dystalna nerwu pośrodkowego, łokciowego i głębokiego nerwu strzałkowego; nie stwierdzono zmian w amplitudzie złożonych potencjałów czynnościowych mięśni lub nerwów; najniższe stężenie, przy którym można było wykryć związek pomiędzy przewodnictwem a stężeniem ołowiu we krwi, wynosiło 330 µg/l dla prędkości przewodzenia nerwowego nerwu czuciowego pośrodkowego; w przypadku przewodności innych nerwów lub latencji najniższy poziom skutku wahał się 380 ÷ 640 µg/l	Krieg i in. 2008
320±150		938 pracowników, 6 branż, średnia wieku 40 lat, Korea Południowa	neurobehawioralny i obwodowy układ nerwowy ołów we krwi negatywnie wpływający na wyniki 8 testów (szybkość psychomotoryczna, zdolności wykonawcze, pamięć werbalna i uczenie się, pamięć wzrokowa, inteligencja niewerbalna, sprawność manualna, stan neuropsychiatryczny, próg drgań czuciowych obwodowego układu nerwowego, siła motoryczna obwodowego układu nerwowego); sugerowany NOAEL 180 µg/l	Schwartz i in. 2001
53±18		135 osób z grupy kontrolnej, średnia wieku 35 lat, wykształcenie wyższe niż pracownicy		
314±142 (40 ÷ 760)	38,4±43 (-7 ÷ 338)T	prospektywne badania kohortowe, 1997-2001, 3 badania, 576 obecnych i byłych pracowników, Korea Południowa (kontynuacja Schwartz i in. 2001)	wyniki testów neurobehawioralnych porównanie wyników testów z początku badania z poziomem ołowiu we krwi i piszczeeli konsekwentnie wskazuje na gorsze wyniki testów w ciągu następnego roku, głównie w zakresie zdolności wykonawczych, zręczności manualnej i progu drgań obwodowych; ołów prawdopodobnie ma ostry wpływ na wyniki testów neurobehawioralnych w funkcji ostatniej dawki i długoterminowy (prawdopodobnie postępujący) wpływ na pogorszenie funkcji poznawczych w funkcji dawki skumulowanej	Schwartz i in. 2005
309±167	33,5±43,4T 75,1±101P	652 pracowników narażonych na ołów	wyniki testów neurobehawioralnych stężenie ołowiu w rzepce było związane z gorszymi wynikami w 7 z 19 testów (zręczność manualna, próg wibracji czuciowej oraz objawy depresyjne); zależności między stężeniem ołowiu w rzepce a funkcjami poznawczymi były podobne do obserwowanych dla ołowiu we krwi lub w kości piszczelowej, lecz miały mniejsze nasilenie	Dorsey i in. 2006
308±112		47 pracowników obecnie narażonych	testy poznawcze obecnie narażeni pracownicy osiągnęli gorsze wyniki niż poprzednio w zmodyfikowanym teście sortowania kart z Wisconsin i teście projektowania bloków; brak wpływu na: wynik testu rozpoznawania wizualnego, prosty czas reakcji, reakcję wyboru i zastępowanie symboli cyfrowych	Winker i in. 2006
55±27		48 wcześniej narażonych pracowników dobranych pod względem wieku i inteligencji werbalnej		

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Poziom ołowiu we krwi, µg/l	Poziom ołowiu w kościach, µg/g	Badane kohorty	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
306±102		70 robotników płci męskiej, huta miedzi, Niemcy	sprawność psychometryczna/psychofizjologiczna jedynie główne parametry motoryczne (spowolnione przywracanie równowagi autonomicznego układu nerwowego) wykazywały korelację z poziomem PbB	Böckelmann i in. 2011
430±61		21/70 wysokie PbB		
253±63		49/70 niskie PbB		
Nie zgłoszono		27 mężczyzn w grupie kontrolnej		
290 (160 ÷ 420)	39 (-12 ÷ 90)T	61 pracowników huty ołowiu, Kanada, średni wiek 40 lat, 19 lat zatrudnienia; brak kontroli	istota biała mózgu zmiany były skorelowane z ważonym zintegrowanym stężeniem ołowiu we krwi w całym okresie aktywności zawodowej, tj. 8260 (650 ÷ 14 515) µg rok/l	Bleecker i in. 2007a
263±74,4 (60 ÷ 480) LoCR		112 pracowników huty ołowiu, Kanada, 56 par pracowników o niskiej (LoCR) i wysokiej (HiCR) rezerwie poznawczej, grupy CR o porównywalnej średniej (38 lat), liczbie lat pracy (14), podobnym spożywaniu alkoholu i poziomie PbB	rezerwa poznawcza chroniąca przed skutkami narażenia na ołów (wydajność neurobehawioralna) utrzymanie sprawności poznawczej	Bleecker i in. 2007b
259±107 (60 ÷ 620) HiCR				
260±71 (130 ÷ 430)	40±23,8T	74 pracowników huty ołowiu, Kanada, średnia wieku 44 lata, 20 lat zatrudnienia, brak kontroli	funkcja nerwów obwodowych przewlekłe narażenie na ołów we krwi było związane z uszkodzeniem dużych i małych zmielinizowanych włókien nerwów czuciowych	Bleecker i in. 2005
286±146		16 pracownic, drukarnia, Chiny, średni wiek 35±5 lat, zatrudnionych 13±5 lat	bateria neurobehawioralnych testów rdzeniowych prosty czas reakcji, symbol cyfry, celowanie pościgowe (PA) II i prawidłowe PA znacznie niższe w grupie narażonej na Pb; wszystkie negatywne stany nastroju profilu osiągają nieco wyższe wyniki u pracowników (niektóre ze znaczącą różnicą)	Qiao i in. 2001
124±47		36 osób w grupie kontrolnej		
263±120 (1994) 83±69 (1997) 69±42		27 pracowników fabryki szkliwa ołowiowego, Tajwan (średni wiek 39,7±9,6 lat); grupa kontrolna – średni wiek 39,6±8,5 lat	wydajność neurobehawioralna 263 µg/l: wskaźnik, różnica w 1/8 testów (stukanie palcem); redukcja z 263 µg/l do 83 µg/l: poprawa w 3 pod-testach: stukanie palcem, porównywanie wzorców, pamięć wzorców	Chuang i in. 2005
170±104	61,6±30,2T 66,3±19,5P	22 pracowników, fabryka farb ołowiowych, średni wiek 46 lat, Tajwan	metabolizm mózgu poziomy Pb we krwi i kościach są istotnie związane ze zmienionym metabolizmem mózgu, zwłaszcza w płacie potylicznym, co sugeruje, że ołów indukuje uszkodzenie lub utratę neuronów i aksonów nie objęte kontrolą pod kątem narażenia na inne substancje niebezpieczne	Hsieh i in. 2009a
34±11	18,5±22,4T 7,14±9,81P	18 grup kontrolnych dopasowanych pod względem wieku, wskaźnika masy ciała, płci, palenia, picia alkoholu		
115±12	51,7±1,79T 61,2±1,35P	prospektywne badanie kohortowe, Tajwan, 19 pracowników płci męskiej i żeńskiej, fabryka farb ołowiowych, średni wiek 44,2±6,9 lat, 11,8±8,4 lat narażenia, 18 osób w grupie kontrolnej, średni wiek w grupie kontrolnej 46,9±10,0 lat	mikrostruktura istoty białej subkliniczne zmiany mikrostrukturalne (wczesne) w istocie białej pracowników brak kontroli pod kątem narażenia na inne substancje niebezpieczne, takie jak kadm	Hsieh i in. 2009b
32±12	20,8±2,88T 14,2±1,76P			
120 median (80 ÷ 120),	57 (20 ÷ 86)T	89 byłych pracowników produkcji akumulatorów ołowiowych, USA; średni wiek 54 lata, 25±8 lat narażenia, 6 lat od ostatniego narażenia	funkcja poznawcza zmniejszone funkcje poznawcze po przewlekłym narażeniu; wyższe stężenie Pb w kościach u pracowników w wieku powyżej 55 lat; skumulowane obciążenie organizmu najprawdopodobniej odpowiada za postępujący spadek funkcji poznawczych spowodowany starzeniem się	Khalil i in. 2009a
30 (30 ÷ 40)	12 (8 ÷ 19)T	52 kontrole, wiek 55 lat		

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Poziom ołowiu we krwi, µg/l	Poziom ołowiu w kościach, µg/g	Badane kohorty	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Nie zmierzono	23,99±18,46T	513 byłych pracowników (mężczyzn) produkcji ołowiu organicznego, średni wiek 60±7,9 lat, 8,6 lat narażenia, 18 lat od ostatniego narażenia	funkcja poznawcza skumulowana dawka ołowiu w kości piszczelowej była istotnie statystycznie związana z niekorzystnym wpływem na funkcje w zakresie zdolności wzrokowo-przestrzennych, funkcji wykonawczych oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej	Caffo i in. 2008
54±27		48 byłych pracowników, mężczyźni, średnia wieku 40 lat, 10 lat narażenia, 5 lat od ostatniego narażenia	funkcja poznawcza brak wpływu na zmodyfikowany test sortowania kart z Wisconsin, test projektu bloku, test rozpoznawania wizualnego, prosty czas reakcji, reakcję wyboru i podstawienie symbolu cyfry; narażenie na ołów oceniano zarówno przy użyciu pomiarów bieżących, jak i skumulowanych	Winker i in. 2005
47±25		48 dopasowanych osób w grupie kontrolnej		
45 (13 ÷ 122)		328 nowo zatrudnionych pracowników wiodących, średnia wieku 28±10 lat	prędkość przewodnictwa nerwowego nie stwierdzono związku między poziomem ołowiu we krwi a autonomiczną aktywnością nerwową lub prędkością przewodzenia nerwowego u pracowników z niskim, średnim i wysokim poziomem PbB (odpowiednio 18 µg/l, 46 µg/l i 110 µg/l)	Yu i in. 2019
41 GM (9 ÷ 135)		31 wcześniej narażonych pracowników, średnia wieku 60 lat, 9 lat narażenia, 12 lat od ostatniego narażenia, Brazylia	aktywacja neuronalna i wydajność poznawcza/pamięć robocza narażeni wcześniej na ołów pracownicy wykazywali gorszą (niż osoby zdrowe) wydajność pamięci roboczej podczas zadania dużego obciążenia pamięci oraz zmniejszoną aktywację w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, brzuszno-bocznej korze przedczołowej, przedzupelniających obszarach motorycznych i dolnej korze ciemieniowej	Seo i in. 2014
20 (12 ÷ 65)		34 osoby z grupy kontrolnej, średnia wieku 59 lat, wyższy poziom wykształcenia niż pracownicy		

Objaśnienia:
CR – rezerwa poznawcza (pojęcie opisujące zdolność mózgu do kompensowania skutków uszkodzeń lub starzenia się dzięki wcześniejszym zasobom intelektualnym, edukacji, aktywności umysłowej itp.).
GM – średnia geometryczna.
HiCR – wysoki poziom rezerwy poznawczej.
LoCR – niski poziom rezerwy poznawczej.
P – stężenie ołowiu w kości rzepekowej.
T – stężenie ołowiu w kości piszczelowej.

dorosłych mężczyzn, 30 µg/l dla dorosłych kobiet i 35 µg/l dla dzieci (HBM4EU 2019).

Podsumowanie skutków neurologicznych

SCOEL (2002) stwierdził, że nie ma spójnych dowodów na wpływ ołowiu na obwodowy układ nerwowy przy stężeniach PbB do 400 µg/l, natomiast skutki neurobehawioralne, które należy uznać za „szkodliwe”, pojawiają się w wielu badaniach przy poziomach PbB 400 µg/l i wyższych.

Metaanalizy dotyczące skutków neurologicznych dostarczają wiarygodnej bazy danych do określenia LOAEL dla przewodzenia nerwowego na poziomie 330 ÷ 640 µg/l, w zależności od badanego nerwu (Krieg i in. 2008), dla subtelnych deficytów neurobehawioralnych w zakresie 370 ÷ 520 µg/l (Seeber i in. 2002) oraz dla zmian

w parametrach poznawczych i sensomotorycznych u pracowników narażonych na ołów przy średnim stężeniu PbB wynoszącym 340±140 µg/l (Vlasak i in. 2019).

Na podstawie badania przekrojowego obejmującego 938 pracowników wartość NOAEL dla łagodnych skutków neurobehawioralnych przyjęto na poziomie 180 µg/l, mimo że u pewnej grupy osób nadal obserwowano zmiany w niektórych parametrach (Schwartz i in. 2001). Na podstawie wcześniejszych raportów wykorzystujących podejście BMD krytyczne stężenie PbB dla wpływu na układ nerwowy oszacowano na 107 ÷ 175 µg/l (Murata i in. 2009). Iwata i in. (2005) obliczyli BMDL (95-procentowy dolny przedział ufności) wynoszący 144 µg/l (121 ÷ 173) dla wpływu na równowagę posturalną.

Wartość NOAEL dla skutków neurobehawioralnych na poziomie 180 µg/l (Schwartz i in. 2001) uznaje się obecnie za najbardziej wiarygodną wartość dotyczącą neurotoksyczności ołowiu u dorosłych ze względu na stosunkowo dużą liczebność badanej grupy pracowników.

Podsumowując, dane pochodzące od zawodowo narażonych osób dostarczają wartości NOAEL i LOAEL dla różnych skutków przewlekłej neurotoksyczności ołowiu. Subtelne skutki neurotoksyczne zaczynają się powyżej stężenia PbB wynoszącego około 180 µg/l (Schwartz i in. 2001; 2005), a inne skutki pojawiają się przy nieco wyższych poziomach. Uwzględniając wszystkie dostępne dowody, w tym metaanalizy (np. Krieg i in. 2008; Meyer-Baron, Seeber 2000 oraz Seeber i in. 2002), wartość 180 µg/l można uznać za NOAEL dla neurotoksyczności.

Nerka

Działanie ostre i przewlekłe

Wpływ ołowiu na czynność nerek wywołuje ostre i przewlekłe skutki działania. Ostre skutki w przeciwieństwie do skutków przewlekłych są w większości odwracalne po przerwaniu narażenia.

Ostre skutki działania występują w obrębie proksymalnej części kanalik 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, wapnia (zespół Fanconiego). Możliwe jest zmniejszenie przesączania kłębkowego, a zmiany morfologiczne w kłębuszkach nerkowych obserwowano w ostrych i przewlekłych postaciach zatrucia. Ciała wtrętowe były w przeszłości głównym markerem w diagnostyce zatrucia ołowiem. Stanowią one kompleks białka z ołowiem, a ich tworzenie uważano za mechanizm ochronny (Jacobs 2012).

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

Opublikowano szereg prac dotyczących skutków działania ołowiu na nerkę, głównie u osób narażonych zawodowo. W przeglądzie prac dokonanym 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-β-*D*-glukozaminidazy (NAG). Proteinurię oceniano na podstawie stężeń w moczu białka całkowitego, albuminy lub białek niskocząsteczkowych (β₂-mikroglobuliny, β₂-M oraz białka wiążącego retinol, RBP). Zgodnie z oceną ATSDR (2007) zmniejszenie szybkości przesączania kłębkowego obserwowano przy niskich stężeniach ołowiu we krwi (PbB) <200 µg/l. Enzymurię i proteinurię w większości prac stwierdzano w zakresie stężeń PbB 200 ÷ 500 µg/l. Przy stężeniach PbB >500 µg/l obserwowano zmiany czynnościowe, takie jak enzymuria, proteinuria, zaburzenia transportu, zmniejszenie szybkości przesączania kłębkowego.

Z poziomem ołowiu we krwi ≤100 µg/l powiązано następujące skutki w nerkach (ATSDR 2020):

- obniżony współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR); potwierdzony w licznych badaniach;
- proteinuria (obecność białka w moczu); wykazana w kilku badaniach;
- przewlekła choroba nerek (PChN); wykazana w dwóch badaniach.

W przypadku poziomu >100 µg/l były to:

- obniżony GFR; potwierdzony w licznych badaniach;
- enzymuria (obecność enzymów w moczu); potwierdzona w licznych badaniach;
- proteinuria; potwierdzona w licznych badaniach;
- upośledzony transport kanalikowy; wykazany w kilku badaniach.
- zmiany histopatologiczne; wykazane w kilku badaniach.

Lin i Tai-Yi (2007) podjęli próbę oceny dawki wyznaczającej (*Benchmark Dose*) na podstawie wyników badań 135 robotników zatrudnionych w fabryce akumulatorów przynajmniej przez rok. Grupę kontrolną stanowiły 143 osoby nienarażone na żadne czynniki toksyczne. Obie grupy nie różniły się wiekiem i nawykiem palenia tytoniu. Na markery czynności nerek wybrano wydalanie białka całkowitego (UTP, *urinary total protein*), β₂-M i NAG. Wydalanie badanych markerów wzrastało istotnie ze stażem pracy od 1. do 7. roku pracy oraz ze wzrostem stężenia PbB w zakresie 210 ÷ 610 µg/l.

Wyznaczone wartości BMD₁₀ (dawka substancji chemicznej, przy której występuje 10-procentowa zmiana w stosunku do tła, na przykład 10-procentowy wzrost ryzyka wystąpienia skutku zdrowotnego lub biologicznego) wyniosły dla UTP, β₂-M i NAG odpowiednio: 588,7 µg PbB/l; 321,2 µg PbB/l i 299,4 µg PbB/l. Wartości BMDL₁₀ dla UTP, β₂-M i NAG wyniosły odpowiednio: 402,3 µg PbB/l; 267,1 µg PbB/l i 253,4 µg PbB/l.

Murata i in. (2009) obliczyli wartości BMD₁₀ i BMDL₁₀ na podstawie wyników badań przeprowadzonych w środowisku pracy. Spośród 25 analizowanych prac jedynie pięć zawierało wystarczające informacje do dokonania oceny. Obliczone wartości BMD₁₀ wyniosły dla UTP, β₂-M i NAG odpowiednio: 589 µg PbB/l; 321 µg PbB/l i 299 µg PbB/l, a wartości BMDL₁₀ odpowiednio: 402 µg PbB/l; 267 µg PbB/l i 253 µg PbB/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 (National Health and Nutrition Examination Survey, czyli Narodowe Badanie Zdrowia i Żywienia w USA), (lata 1999-2006). Badana populacja liczyła 14 778 osób. Za skutek krytyczny przyjęto przewlekłą chorobę nerek (PChN) zdefiniowaną jako zmniejszenie szybkości przesączania kłębkowego (GFR) do wartości <60 ml/1,73 m² powierzchni ciała/min. Częstość występowania PChN zwiększała się w porównaniu z grupą referencyjną (PbB < 11 µg/l) w miarę wzrostu stężeń PbB (tab. 12). Narażenie na wysoki poziom ołowiu (>600 µg/l) może powodować dysfunkcję nerek (Assi i in. 2016). ATSDR (2020) potwierdza, że liczne badania epidemiologiczne u dorosłych pokazują, że narażenie na Pb może

powodować zaburzenia czynności nerek i przyczyniać się do rozwoju przewlekłej choroby nerek. Wyniki badań są spójne – wskazują na uszkodzenie nerek i obniżoną czynność nerek związane z szerokim zakresem PbB (≤100 ÷ >500 µg/l), przy czym ogólny wzorzec dawka-skutek sugeruje rosnące nasilenie nefrotoksyczności związane ze wzrostem PbB.

Po przyjęciu tych samych kryteriów PChN grupa robocza EFSA (2010) określiła na podstawie danych Navas-Acien i in. (2009) wartość BMDL₁₀ na 15 µg PbB/l. W tabeli 13 przedstawiono najnowsze wyniki badań wpływu poziomu ołowiu we krwi na parametry funkcji nerek (Aneks 1 2020).

Badania GFR u robotników narażonych na ołów wykazały niespójne wyniki. Nie stwierdzono wpływu na GFR u pracowników, u których średni poziom PbB wynosił 390 µg/l (Garçon i in. 2007) i 362±177 µg/l (Karimooy i in. 2010), natomiast znaczny spadek odnotowano u pracowników, u których mediana PbB wynosiła 291 µg/l (zakres do 611 µg/l), (Khan i in. 2008). U obecnych i byłych pracowników narażonych, u których aktualne stężenia PbB były niższe (mediana 25 µg/l; maksymalnie 340 µg/l), zaobserwowano istotny dodatni trend dla GFR i poziomu ołowiu w kościach, ale nie dla aktualnych stężeń PbB, co wskazuje na związek z wcześniejszym narażeniem na ołów (Barry, Steenland 2019).

W badaniach z udziałem pracowników narażonych na ołów poziom kreatyniny w surowicy jako wskaźnik GFR był nieznacznie zwiększony w badaniach przekrojowych przy średnich poziomach PbB wynoszących 700 µg/l (Onuegbu i in. 2011) i 400 µg/l (Hernández-Serrato i in. 2006), ale nie przy 390 µg/l (Orisakwe i in. 2007). W większym

Tabela 12. Zależność dawka-odpowiedź pomiędzy poziomem ołowiu we krwi (PbB) a przewlekłą chorobą nerek (PChN), (Navas-Acien i in. 2009)

Table 12. Dose-response relationship between blood lead levels (PbB) and chronic kidney disease (CKD) (Navas-Acien et al. 2009)

Zakres stężeń ołowiu we krwi, µg/dl* (mediana)	Liczba osób ze stwierdzoną PChN	Liczba osób łącznie w badaniu	Iloraz szans** (95% CI) bez uwzględnienia wpływu kadmu	Iloraz szans** (95% CI) z uwzględnieniem wpływu kadmu
≤1,1 (0,8)	147 (4,5%)	3242	1	1
>1,1 ÷ 1,6 (1,3)	274 (8,7%)	3167	1,08 (0,79–1,47)	1,1 (0,8–1,51)
>1,6 ÷ 2,4 (1,9)	468 (12,5%)	3734	1,25 (0,92–1,69)	1,36 (0,99–1,85)
>2,4 (3,2)	779 (16,8%)	4635	1,41 (1,07–1,86)	1,56 (1,17–2,08)
ρ_{trendu}			<0,001	<0,001

Objaśnienia:

* 1 µg/dl = 10 µg/l.

** w obliczeniach ilorazu szans uwzględniono wpływ takich czynników zakłócających, jak: rok badania, wiek, płeć, rasa, wskaźnik masy ciała, wykształcenie, palenie tytoniu, nadciśnienie, cukrzyca, status menopauzalny i stężenie kadmu we krwi.

prospektywnym badaniu kohortowym z udziałem 537 pracowników stwierdzono zmiany czynności nerek (azot mocznikowy we krwi, kreatynina w surowicy, obliczony klirens kreatyniny) przy średnich poziomach PbB mierzonych w ciągu 3 lat między 313 µg/l a 326 µg/l (Weaver i in. 2009), ale wyniki u mężczyzn i kobiet były różne. U mężczyzn czynność nerek zwiększyła się (tj. stężenie kreatyniny w surowicy zmniejszyło się, a GFR wzrosło w trakcie badania, również u osób ze zwiększonym poziomem PbB). W innym badaniu, w którym wzięło udział tylko 30 pracowników z aktualnym stężeniem PbB wynoszącym około 300 µg/l i wcześniejszymi wyższymi poziomami (około 600 µg/l), stężenie kreatyniny wskazujące na zaburzoną czynność nerek nie dało jednoznacznego wyniku (Hsiao i in. 2001).

Wczesne markery skutku biologicznego (takie jak *N*-acetylo-β-*D*-glukozaminidaza – NAG w moczu) były zwiększone przy średnich poziomach PbB wynoszących 625 µg/l (Gao i in. 2010), bez skutków przy 390 µg/l (Garçon i in. 2007; Orisakwe i in.

2007). Obliczono BMDL₁₀ na poziomie 253 µg/l dla zmian NAG (Lin, Tai-Yi 2007). Są to zmiany subkliniczne, a ich długoterminowa wartość prognostyczna jest niejasna, a zatem nie można uznać ich za niekorzystne.

Podsumowanie działania na nerki

Na podstawie dostępnych wówczas danych SCOEL (2002) stwierdził, że nie ma dowodów na nefrotoksyczność i/lub toksyczność żołądkowo-jelitową przy poziomach ołowiu we krwi wynoszących 400 µg/l i poniżej.

W badaniach dotyczących pracowników stężenie kreatyniny w surowicy jako wskaźnik przesączania kłębuszkowego było nieznacznie podwyższone w badaniach przekrojowych przy średnich poziomach PbB wynoszących 700 µg/l (Onuegbu i in. 2011) oraz 400 µg/l (Hernández-Serrato i in. 2006). W większym badaniu przekrojowym, obejmującym 537 pracowników, zaburzenia funkcji nerek (azot mocznikowy we krwi, kreatynina w surowicy, obliczony klirens kreatyniny) odnotowano

Tabela 13. Wybrane badania parametrów wpływu na nerki u pracowników narażonych na działanie ołowiu (Aneks 1 2020)

Table 13. Selected studies on renal effect parameters in workers exposed to lead (Annex 1 2020)

Stężenie ołowiu we krwi (PbB), µg/l	Badana populacja	Zgłoszone skutki	Piśmiennictwo
697±132	53 różnych pracowników narażonych na ołów, średnia wieku 31 lat, Nigeria	kreatynina i mocznik istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej: - kreatynina: 97,4 µmol/l* vs 84,9 µmol/l - mocznik: 5,7 µmol/l* vs 4,7 µmol/l	Onuegbu i in. 2011
185±36 (kontrola)	42 osoby z grupy kontrolnej, średnia wieku 30 lat		
625±15	135 pracowników (mężczyzn i kobiet) fabryki akumulatorów w Chinach, średnia wieku 29 lat; w grupie tej stwierdzono 9 osób z genotypem ALAD1-2 oraz 126 osób z genotypem ALAD1-1	u pracowników z genotypem ALAD1-2 poziomy uNAG oraz PbB były wyższe w porównaniu z osobami o genotypie ALAD1-1	Gao i in. 2010
410±19	126 pracowników ALAD1-1		
422±18,6 GM±GSD	135 pracowników zajmujących się akumulatorami, średnia wieku 29 lat, Chiny	BMDL ₁₀ dla uNAG 253 µg/l białko BMDL ₁₀ w moczu 402 µg/l	Lin, Tai-Yi 2007
119±19,6	143 mechaników bez zawodowego narażenia na ołów, średnia wieku 27 lat	uwaga: brak korekty z tytułu innych czynników ryzyka	
	dorośli (zawodowe lub środowiskowe narażenie na ołów), średnia wieku 37 lat, Meksyk	≥400 µg/l w porównaniu z <400 µg/l; istotne skutki obejmowały: - zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy (>15 mg/l), - hiperurykemia (kwas moczowy w surowicy >70 mg/l), - mocznica (mocznik we krwi >500 mg/l)	Hernández-Serrato i in. 2006
466±141	156 pracowników płci męskiej		
422±133	257 pracujących kobiet		
435±145	413 osób z populacji ogólnej		
387±99	57 pracowników huty metali nieżelaznych, średnia wieku 44 lata, Francja	NAG lub białko wiążące retinol niezwiązane z PbB uwaga: brak korekty z tytułu innych czynników ryzyka	Garçon i in. 2007
56±35	57 dopasowanych grup kontrolnych (pod względem wieku, płci, palenia tytoniu, zażywania narkotyków i statusu społeczno-ekonomicznego)		

cd. tab. 13 / Table 13 cont.

Stężenie ołowiu we krwi (PbB), µg/l	Badana populacja	Zgłoszone skutki	Piśmiennictwo
390±40	25 pracowników fabryki farb, Nigeria	stężenie kreatyniny lub mocznika w surowicy nie różni się między grupą narażoną a kontrolną: - kreatynina: 80,5 µmol/l vs 80,4 µmol/l; - mocznik: 3,15 µmol/l vs 3,44 µmol/l	Orisakwe i in. 2007
170±40	25 osób kontrolnych (studenci, pracownicy obsługi)		
362±177	108 głównych pracowników, średnia wieku 37 lat, średnie narażenie 9,8 roku, Iran	GFR brak korelacji z PbB uwaga: tylko 30 pracowników miało prawidłowo pobraną 24-godzinną zbiórkę moczu	Karimooy i in. 2010
3 oceny: 313 326 314	dwuletnie prospektywne badanie kohortowe, Korea Południowa, 537 obecnych i byłych głównych pracowników łącznie (298 mężczyzn, 139 kobiet), średni wiek 42±9,3 lat, 8,8±6,3 roku narażenia, 3 oceny od października 1997 r. do czerwca 2001 r.	brak oznak nefropatii; czynność nerek zmienia się w normalnym zakresie, ale jest związana z PbB i Pb kości; u mężczyzn stężenie kreatyniny w surowicy zmniejszyło się, a obliczony klirens kreatyniny zwiększył się w trakcie badania zarówno u osób ze wzrostem i spadkiem PbB, jak i u osób z wysokim lub niskim poziomem ołowiu piszczelowego; u kobiet zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy wiązało się ze spadkiem PbB (jak u mężczyzn), jednak zwiększenie PbB wiązało się z jednoczesnym wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy	Weaver i in. 2009
około 600 (1989) około 300 (1999)	prospektywne badania kohortowe 1989-1999, 30 głównych pracowników (17 mężczyzn, 13 kobiet), 1992: średni wiek 38,3 lat, 13,1 lat narażenia	wpływ na kreatyninę niejasny; stymulowana produkcja czerwonych krwinek	Hsiao i in. 2001
190 (GM) >300 (u 22% pracowników) <300 (u 78% pracowników)	459 pracowników fabryki akumulatorów ołowiowych i stabilizatorów ołowiu, średni wiek 39±11 lat, 13±10 lat narażenia, Wietnam, Singapur	uNAG związane z poziomami PbB; pracownicy z genotypem ALAD2 są bardziej podatni, zwłaszcza przy wyższym narażeniu (powyżej 400 µg/l); dostosowanie do wieku, płci, rasy, czasu narażenia, polimorfizmu ALAD	Chia i in. 2006
291 mediana (zakres: 90 ÷ 611)	87 pracowników huty ołowiu, Pakistan, średnia wieku 40 lat	skutki u pracowników w porównaniu z grupą kontrolną: – współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) istotnie niższy (86,05 ml/min vs 94,81 ml/min), – stężenie mocznika istotnie wyższe (5,09 µmol/l vs 4,25 µmol/l), – stężenie kreatyniny nieistotnie wyższe (81,83 µmol/l vs 79,72 µmol/l), – stężenie kwasu moczowego nieistotnie wyższe (357 µmol/l vs 332 µmol/l); brak uwzględnienia innych czynników ryzyka oraz podziału na podkategorie	Khan i in. 2008
83 mediana (zakres: 10 ÷ 217)	61 pracowników biurowych tej samej huty ołowiu dopasowanych pod względem wieku i płci, średnia wieku 38 lat		
200 GM (67 ÷ 658)	155 pracowników fabryki akumulatorów, średnia wieku 44 lata, Chiny	najbardziej czuły parametr uNAG BMDL ₅ wynosi 101 µg/l	Sun i in. 2008
90 GM (36 ÷ 219)	36 pracowników biurowych płci męskiej z tego samego zakładu, w wieku 45 lat		
25 (0 ÷ 340) mediana maksymalnego aktualnego PbB; 290 (40 ÷ 50) mediana maksymalnego wcześniejszego PbB	211 obecnych i byłych pracowników narażonych na ołów, program nadzoru, USA, mediana wieku 62 lata, mediana czasu trwania narażenia 20 lat	GFR wykazywał dodatni trend jedynie dla poziomu ołowiu w kościach, wynikający z poziomów Pb w kościach ≥13,8 µg/g kości, a nie dla aktualnych stężeń PbB	Barry, Steenland 2019

Objaśnienia:

* poziom istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej.

ALAD – dehydrataza kwasu δ-aminolewulinowego.

ALAD1-1, ALAD1-2 – genotypy genu ALAD.

BMDL₁₀/BMDL₅ – dolna granica przedziału ufności dla dawki, przy której obserwuje się odpowiednio 10% lub 5% zmian w stosunku do grupy kontrolnej.

BMDL – dolna granica przedziału ufności dawki referencyjnej.

GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej.

GM – średnia geometryczna.

GSD – geometryczne odchylenie standardowe.

uNAG – *N*-acetylo-β-*D*-glukozaaminidaza w moczu.

przy średnich poziomach PbB (mierzonych przez 3 lata) w zakresie 313 ÷ 326 µg/l (*Weaver i in.* 2009). Jednakże u mężczyzn obserwowane zależności wskazywały na niższe stężenie kreatyniny i wyższy wskaźnik przesączania kłębuszkowego w trakcie badania, niezależnie od tego, czy PbB wzrastał, czy malał. W innym badaniu, które obejmowało jedynie 30 pracowników z aktualnym PbB wynoszącym około 300 µg/l i wcześniejszymi wyższymi poziomami (około 600 µg/l), wpływ na funkcję nerek (stężenie kreatyniny) był niejednoznaczny (*Hsiao i in.* 2001).

Wczesny biomarker skutku biologicznego (jakim jest aktywność NAG) był podwyższony przy średnim poziomie PbB wynoszącym 625 µg/l (*Gao i in.* 2010), natomiast nie zaobserwowano zmian przy 390 µg/l (*Garçon i in.* 2007; *Orisakwe i in.* 2007).

Obliczono wartość BMDL₁₀ wynoszącą 253 µg/l dla zmian w aktywności NAG (*Lin, Tai-Yi* 2007). Jest to skutek subkliniczny, który nie może być uznany za szkodliwy.

W badaniu *Steenland i in.* (2017) obejmującym ponad 88 000 pracowników i ponad 14 000 zgonów nie stwierdzono statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka zgonu z powodu choroby nerek w żadnej z kategorii narażenia (PbB >400 µg/l, 300 ÷ 390 µg/l i 200 ÷ 290 µg/l w porównaniu z <200 µg/l), a także nie zaobserwowano trendu w zależności od poziomu narażenia (*p* = 0,25). Nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka ciężkiej choroby nerek (schyłkowej niewydolności nerek) w długoterminowej obserwacji (mediana 26 lat) 10 000 szwedzkich pracowników narażonych na ołów, zarówno ogółem (mediana PbB 238 µg/l), jak i wśród osób z PbB >414 µg/l (*Evans i in.* 2017).

Układ oddechowy

W kilku badaniach epidemiologicznych oceniano skutki oddechowe związane z narażeniem na ołów. Obejmowały one analizy przekrojowe u dorosłych oraz badania prospektywne i przekrojowe u dzieci. Wykazano związki między poziomem ołowiu we krwi (PbB) a zmniejszoną funkcją płuc, zwiększoną reaktywnością oskrzeli, częstszym i silniejszym występowaniem objawów chorób układu oddechowego oraz wyższym ryzykiem ich rozwoju (np. astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc).

Z narażeniem na PbB ≤100 µg/l wiąże się zaburzona funkcja płuc (zmniejszona wydajność), potwierdzona w kilku badaniach, w tym badaniach z udziałem dzieci, oraz zwiększona reaktywność oskrzeli i zwiększone ryzyko astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, oceniane w kilku badaniach z mieszanymi wynikami (tab. 14).

Skutkami oddechowymi przy poziomie PbB >100 µg/l są: zaburzona funkcja płuc, objawy chorób układu oddechowego (np. duszność) i zwiększone ryzyko astmy.

Badania wykazują związek pomiędzy PbB ≤100 µg/l a zmniejszoną funkcją płuc, zwiększoną nadreaktywnością oskrzeli oraz zwiększonym ryzykiem astmy; wyniki są zgodne z obrazem choroby obturacyjnej płuc. W badaniu przekrojowym przeprowadzonym wśród dorosłych w Chinach, u których średnie stężenie PbB wynosiło 25,0 µg/l, zaobserwowano odwrotną zależność pomiędzy stosunkiem FEV₁⁴/FVC⁵ a PbB; wyniki te są zgodne

⁴FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*) – objętość powietrza, którą badana osoba jest w stanie wydmuchać z płuc w ciągu 1 sekundy po pełnym wdechu. Jest to wskaźnik przepływu powietrza w drogach oddechowych.

⁵FVC (*forced vital capacity*) – całkowita objętość powietrza, którą badana osoba jest w stanie wydmuchać z płuc po maksymalnym wdechu.

Tabela 14. Przegląd skutków oddechowych u dorosłych i dzieci przewlekłe narażonych na ołów

Table 14. Review of respiratory effects in adults and children chronically exposed to lead

Średnie stężenie ołowiu we krwi, µg/l	Skutki związane z narażeniem na ołów	Piśmiennictwo
≤100	zmniejszona funkcja płuc	<i>Chung i in.</i> 2015; <i>Leem i in.</i> 2015; <i>Little i in.</i> 2017; <i>Zeng i in.</i> 2017
	zwiększona reaktywność oskrzeli	<i>Min i in.</i> 2008
	astma	<i>Joseph i in.</i> 2005; <i>Rokadia, Agarwal</i> 2013; <i>Wells i in.</i> 2014; <i>Zeng i in.</i> 2016
>100 ÷ 300	astma	<i>Pugh Smith, Nriagu</i> 2011
>300 ÷ 500	zmniejszona funkcja płuc	<i>Bagci i in.</i> 2004
>500	objawy chorób płuc (flegma), choroba płuc (astma)	<i>Beneri i in.</i> 2001

z występowaniem obturacyjnej choroby dróg oddechowych (Chung i in. 2015). W dużym badaniu przekrojowym z udziałem dorosłych mieszkańców Korei stwierdzono spadek stosunku FEV_1/FVC w najwyższym kwartylu narażenia (Leem i in. 2015). W małym badaniu u dzieci ze średnim PbB wynoszącym 55,3 $\mu g/l$ zaobserwowano odwrotne zależności pomiędzy PbB a wynikami badań czynnościowych płuc, w tym FEV_1 i FVC (Little i in. 2017). U dorosłych ze średnim PbB wynoszącym 29,6 $\mu g/l$ stwierdzono zwiększoną reaktywność oskrzeli w odpowiedzi na test z metacholiną, co jest zgodne z rozpoznaniem astmy (Min i in. 2008). Ponadto ryzyko choroby obturacyjnej płuc wykazano w dużej populacji dorosłych objętych badaniem NHANES, ze średnim PbB wynoszącym 17,3 $\mu g/l$ (Rokadia, Agarwal 2013).

Badania u dzieci oceniające związek między PbB a ryzykiem astmy nie przynoszą jednoznacznych wyników. W dużym badaniu prospektywnym stwierdzono zwiększone ryzyko astmy u czarnoskórych dzieci zarówno z PbB <50 $\mu g/l$, jak i $\geq 50 \mu g/l$, w porównaniu z białymi dziećmi z PbB <50 $\mu g/l$. Jednak nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka u białych dzieci z PbB $\geq 50 \mu g/l$ w porównaniu z białymi dziećmi z PbB <50 $\mu g/l$ (Joseph i in. 2005). Przyczyny tych różnic rasowych nie zostały wyjaśnione. Autorzy badania wskazali jednak na możliwe czynniki wpływające, takie jak: czynniki społeczno-ekonomiczne, różnice rasowe w poziomie IgE, różnice w warunkach mieszkaniowych i źródłach ołowiu w pomieszczeniach (np. farby ołowiowe) oraz zmienność genetyczną w podatności na toksyczne działanie ołowiu (np. gen receptora witaminy D).

W badaniach przekrojowych zwiększone ryzyko astmy wykazano u dzieci z Tajwanu, zarówno w całej badanej populacji, jak i u chłopców, ale nie u dziewcząt (Wang i in. 2017b) i dzieci z Chin z PbB $\geq 50 \mu g/l$ (Zeng i in. 2016). Dla porównania, duże badanie przekrojowe dzieci uczestniczących w NHANES nie wykazało związku pomiędzy PbB (średnio 10,7 $\mu g/l$) a astmą – zarówno z towarzyszącą atopią, jak i bez niej (Wells i in. 2014).

Inne skutki toksycznego działania ołowiu

Skutki działania ołowiu na inne układy i narządy są znacznie gorzej udokumentowane i nie mogą być podstawą do ustalenia wartości NDS.

U pracowników narażonych na działanie ołowiu mogą występować objawy zaburzeń czynności

układu pokarmowego, takie jak: brak apetytu, zaparcia, biegunki, bóle nadbrzusza, nudności. Objawy pojawiają się przy stężeniach PbB >600 $\mu g/l$ (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. Według Skerfvinga i Bergdahla (2007) różne skutki działania na układ odpornościowy stwierdzano u grup robotników narażonych na ołów przy średnich stężeniach PbB około 400 $\mu g/l$.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Najmniejsze dawki toksyczne i śmiertelne ołowiu i jego związków nieorganicznych dla zwierząt zamieszczono w tabeli 15 i 16. Odnoszą się one do nieorganicznych form ołowiu, takich jak octan ołowiu, węglan ołowiu czy pył metalicznego ołowiu. Organiczne związki ołowiu, takie jak tetraetyl ołowiu, są znacznie bardziej toksyczne niż nieorganiczne związki ołowiu, z LD_{50} u szczurów wynoszącą $10 \div 40 \text{ mg Pb/kg mc.}$ (INCHEM 1994; Sax 1989).

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Według EFSA (2010) ołów jest klasyczną substancją działającą toksycznie po narażeniu przewlekłym.

Skutki neurologiczne u dorosłych zwierząt

EFSA (2010) podsumowała neurologiczne skutki działania ołowiu na dorosłe zwierzęta: liczne badania z udziałem ludzi przypisują związane z ołowiem zaburzenia funkcji poznawczych deficytom uwagi, w badaniach eksperymentalnych deficyty te u narażonych na ołów naczelnych interpretowano jako zwiększoną podatność na rozpraszające bodźce (Rice 1985).

Kliniczna diagnoza zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) opiera się na trzech domenach behawioralnych: nieuwadze, nadpobudliwości i impulsywności (Goldman i in. 1998). Wyniki niektórych badań sugerują, że impulsywność jest bardziej podatna na działanie ołowiu niż utrzymanie uwagi, a impulsywność

jako dysfunkcja behawioralna może ostatecznie prowadzić do zaburzeń poznawczych (Cory-Slechta 2003). W odniesieniu do nadpobudliwości doniesienia na temat zachowań hiperkinetycznych w modelach zwierzęcych narażenia na ołów były niespójne – odnotowano zarówno wzrost, spadek, jak i brak zmian (Bornschein i in. 1980).

Dwie grupy 7-tygodniowych szczurów otrzymywały przez 3 miesiące wodę pitną z dodatkiem odpowiednio 50 mg/l octanu sodu i 50 mg/l octanu ołowiu. Funkcję motoryczną oczu testowano poprzez obracanie zwierząt na platformie o zwiększającej się prędkości kątowej i mierzenie oczopląsu po zatrzymaniu obrotu. Zwierzęta narażone na ołów wykazywały skrócenie oczopląsu postrotacyjnego, które było istotnie skorelowane ze stężeniem ołowiu we krwi i w mózgu. U zwierząt otrzymujących octan sodu nie stwierdzono takich zmian. Wyniki te wskazują, że niskie stężenia ołowiu mogą upośledzać funkcje sensoryczne i motoryczne, co sugeruje możliwość wykorzystania takich pomiarów jako narzędzia przesiewowego do oceny neurotoksycznego działania ołowiu nawet przy braku klinicznych objawów zatrucia ołowiem (Mameli i in. 2001).

Pięć kotów w wieku 12 ÷ 28 miesięcy poddano stymulacji precyzyjnie kontrolowanym prądem elektrycznym poprzez elektrody wprowadzone do

bocznego podwzgórza. Mierzono próg ataku drapieżnego, czyli natężenie prądu wymagane do wywołania reakcji ataku w 50% prób. Ołów (jako octan ołowiu) dodawano do karmy dla kotów w dawkach 50 ÷ 150 mg/kg mc. dziennie przez 4 ÷ 5 tygodni. Stężenie ołowiu we krwi (PbB) wynosiło <10 µg/l, 210 ÷ 770 µg/l oraz <200 µg/l odpowiednio przed narażeniem, w trakcie i po zakończeniu narażenia. U trzech z pięciu kotów w trakcie narażenia próg ataku drapieżnego uległ istotnemu obniżeniu, a u czterech z pięciu wzrósł po zakończeniu narażenia ($p < 0,01$). Zaobserwowano istotną ($p < 0,002$) odwrotną korelację między natężeniem progowym a stężeniem ołowiu we krwi. Wyniki te pokazują, że narażenie na ołów zwiększa agresję drapieżną u kotów (Li i in. 2003).

Wyniki testów behawioralnych przeprowadzonych głównie na szczurach i małpach narażonych na ołów sugerują, że osłabienie wydajności wynika częściowo z połączenia podatności na rozproszenie uwagi, niezdolności do hamowania nieodpowiednich reakcji i utrzymywania zachowań, które nie są już adekwatne (ATSDR 2007).

U małp upośledzenie zdolności poznawczych stwierdzano przy stężeniach PbB w zakresie 100 ÷ 150 µg/l (najniższe badane dawki), a u szczurów podobne skutki obserwowano przy nieco wyższych

Tabela 15. Najmniejsze dawki toksyczne i śmiertelne nieorganicznych związków ołowiu u zwierząt
Table 15. Lowest toxic and lethal doses of inorganic lead compounds in animals

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka	Skutek
Pies	<i>p.o.</i>	191 mg/kg	najmniejsza dawka śmiertelna
Kawia domowa	<i>p.o.</i>	313 mg/kg	najmniejsza dawka śmiertelna
Szczur	<i>p.o.</i>	790 mg/kg	najmniejsza dawka toksyczna
Szczur	<i>p.o.</i>	1100 mg/kg (ponad 14 dni)	najmniejsza dawka toksyczna
Szczur	inhalacyjna	10 mg/m ³ /24 h	najmniejsza dawka toksyczna
Szczur	dootrzewnowo	1000 mg/kg	najmniejsza dawka śmiertelna

Objaśnienie:

p.o. – podanie doustne.

Tabela 16. Najmniejsze dawki śmiertelne (LDL₀) związków ołowiu
Table 16. Lowest lethal doses (LDL₀) of lead compounds

Gatunek zwierząt	Związek ołowiu	Droga podania	Wartość LDL ₀ , mg/kg	Piśmiennictwo
Pies	PbO	<i>p.o.</i>	1400	Flury, Zernik 1935
Pies	PbC ₄ H ₆ O ₄	<i>p.o.</i>	300	Flury, Zernik 1935
Kawia domowa	PbCl ₂	<i>p.o.</i>	1500	Budavari 1989
Kawia domowa	Pb(NO ₃) ₂	<i>p.o.</i>	500	Tartler 1941
Szczur	Pb(CN) ₂	<i>i.p.</i>	100	NRC 1953

Objaśnienia:

i.p. – podanie dootrzewnowe.

p.o. – podanie doustne.

stężeniach PbB. Przy wyższych stężeniach dochodziło do upośledzenia wzroku i słuchu, zmian w zachowaniu oraz zmian neurobiochemicznych i neurofizjologicznych. Podobnie jak u ludzi, niektóre skutki utrzymywały się po narażeniu w młodym wieku (ATSDR 2007; EPA 2013; LDAI 2008).

Skutki neurologiczne u potomstwa

EFSA (2010) podsumowała neurologiczne skutki działania ołowiu na potomstwo gryzoni i naczelnych innych niż ludzie: badania wykazały deficyty uczenia się związane ze stężeniami PbB w zakresie 100 ÷ 150 µg/l, czyli w przedziale porównywalnym do tego obserwowanego w badaniach epidemiologicznych, w których u dzieci stwierdzano deficyty w nauce (Cory-Slechta 2003). Deficyty w zakresie odwracalnego lub powtarzanego uczenia się są stałym wynikiem narażenia na ołów. Wydaje się, że te zaburzenia uczenia się mają charakter ogólny, ponieważ były zgłaszane u różnych gatunków i w odniesieniu do różnych bodźców.

Prenatalne narażenie ośmiu ciężarnych małp wiewiórczych (w okresie ciąży od 5 do 8,5 tygodnia) na ołów, skutkujące stężeniem ołowiu we krwi matki w zakresie 210 ÷ 790 µg/l, wykazało, że przy stężeniach powyżej 400 µg/l zdolność uczenia się potomstwa była zaburzona w wieku 5 ÷ 6 lat. Przy niższych stężeniach PbB u matek nadal obserwowano pewne skutki dotyczące zdolności uczenia się (Newland i in. 1994).

U małp, którym od urodzenia podawano ołów w dawkach prowadzących do stężenia PbB w zakresie 320 ÷ 360 µg/l, zadanie odwracalnej dyskryminacji przestrzennej było upośledzone w wieku 7 ÷ 8 lat (Rice 1985). Nie wiadomo, czy różne okresy krytyczne narażenia odpowiadają różnym rodzajom zaburzeń uczenia się. Badań nad wpływem ołowiu na różne obszary zachowania nie prowadzono systematycznie w odniesieniu do różnych okresów rozwojowych narażenia, co uniemożliwia określenie krytycznych okresów dla jakichkolwiek deficytów behawioralnych (Cory-Slechta 2003).

Szczury narażano na ołów w dawce 775 mg/kg pa-szy na różnych etapach rozwoju, a następnie poddawano testom dotyczącym uczenia się unikania czynnego oraz długoterminowej potencjacji hipokampa. Gdy narażenie obejmowało okres prenatalny i wczesny okres postnatalny i było kontynuowane w dorosłości, oba procesy były zaburzone. Jednak

gdy narażenie rozpoczęto 16 dni po urodzeniu, nie stwierdzono wpływu na uczenie się ani na potencjację hipokampalną. Wyniki te odzwierciedlają większą wrażliwość rozwijającego się hipokampa na deficyty funkcjonalne indukowane przez ołów w porównaniu z dojrzałym hipokampem (Altmann i in. 1993).

Wpływ na nerki

EFSA (2010) podsumowała wpływ ołowiu na nerki dorosłych zwierząt: przewlekłe zatrucie ołowiem wiąże się z obecnością charakterystycznych wewnątrzjądrowych inkluzji w komórkach nabłonka cewek proksymalnych nefronów. Powstawanie tych inkluzji indukowanych przez ołów zaobserwowano w nerkach królików, szczurów, małp oraz psów.

Modele eksperymentalne nefropatii ołowiowej opracowano na samcach szczurów Sprague-Dawley karmionych dietą ubogą w wapń (Khalil-Manesh i in. 1992; 1993). Octan ołowiu podawano w wodzie pitnej w stężeniach 0,5% (wysoka dawka) oraz 0,01% (niska dawka) przez okres 1 ÷ 12 miesięcy, a narażane na ołów zwierzęta porównywano z parami dopasowanych kontrolnych szczurów. U zwierząt otrzymujących 0,5% octanu ołowiu maksymalne stężenie PbB wyniosło 1254±101 µg/l po 6 miesiącach, po czym dawkę zmniejszono do 0,1% (Khalil-Manesh i in. 1992). Po 12 miesiącach średnie stężenie PbB wynosiło 550 µg/l. U szczurów narażanych na ołów wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) wzrósł po 3 miesiącach (1,00±0,14 vs 0,83±0,26 ml/min/100 g mc., $p = 0,05$), a następnie obniżył się po 6 miesiącach (0,78±0,16 vs 0,96±0,08 ml/min/100 g mc.). Po 6 miesiącach pojawiły się ogniskowy zanik cewek nerkowych i włóknienie śródmiąższowe, które nasilały się do 12 miesiąca. Po 12 miesiącach w kłębuszkach stwierdzono ogniskowe i segmentalne stwardnienie.

W drugim badaniu (Khalil-Manesh i in. 1993) przebieg zmian obserwowano przez 12 miesięcy u zwierząt poddanych ciągłemu narażeniu na niskie dawki ołowiu. Maksymalne stężenie PbB u tych zwierząt zaobserwowano po 3 miesiącach i wynosiło ono średnio 294±41 µg/l. GFR był istotnie statystycznie wyższy niż u kontrolnych szczurów po 1 i 3 miesiącach, ale w innych punktach czasowych pozostawał w normie. Do 12. miesiąca nie zaobserwowano innych zmian patologicznych w nerkach, choć stwierdzono

łagodną atrofię cewek nerkowych i włóknienie śródmiąższowe. Należy zauważyć, że zarówno u zwierząt narażanych na niskie, jak i wysokie dawki ołowiu obserwowano efekt hiperfiltracji (zwiększonej filtracji kłębuszkowej w nerkach) w pierwszych 3 miesiącach narażenia.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

EFSA (2010) podsumowała wpływ ołowiu na układ sercowo-naczyniowy dorosłych zwierząt w następujący sposób:

Szereg badań na zwierzętach sugeruje dwufazową odpowiedź ciśnienia krwi na narażenie na ołów (Victory i in. 1982; Victory 1988). Evis i in. (1987) wykazali, że długotrwałe (3 miesiące lub 12 miesięcy) narażenie spontanicznie nadciśnieniowych szczurów na niskie dawki ołowiu (25 mg/l octanu ołowiu w wodzie pitnej) zwiększało podatność serca na arytmie wywołane niedokrwieniem po 3 miesiącach, ale nie po 12 miesiącach, przy braku wpływu na ciśnienie krwi. Natomiast subprzewlekłe (3 miesiące) narażenie na wysokie stężenia ołowiu (250 mg/l lub 1000 mg/l w wodzie pitnej) u tych samych szczurów powodowało jedynie nieznaczne zwiększenie podatności serca na arytmie wywołane niedokrwieniem mięśnia sercowego. Obie dawki ołowiu przyspieszały rozwój nadciśnienia, a u szczurów normotensyjnych wyższa dawka również prowadziła do podwyższenia ciśnienia krwi (Evis i in. 1987).

We wszystkich grupach 15 ÷ 18 samic młodych szczurów Long-Evans karmionych dietą ubogą w ołów i narażanych na ołów w wodzie pitnej (0,1 mg/l; 1,0 mg/l lub 5,0 mg/l) przez 3 miesiące, 6 miesięcy lub 1 rok skurczowe ciśnienie krwi (SBP) było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (Perry i in. 1988). Potwierdzono to w badaniu, w którym grupy dziesięciu albinotycznych szczurów otrzymywały ołów w stężeniach: 25 mg/l, 50 mg/l lub 1000 mg/l w wodzie pitnej. Po 90 dniach zmierzono ciśnienie krwi u pięciu szczurów z każdej grupy, a pozostałe pięć poddano badaniom histopatologicznym i histochemicznym tkanki serca. Statystycznie istotne podwyższenie ciśnienia tętniczego zaobserwowano jedynie w dwóch grupach otrzymujących najwyższe dawki. W badaniu wykazano również, że ołów zwiększał napływ wapnia do beczek przedsionkowych i mięśni brodawkowatych. Zasugerowano, że mechanizm ten jest związany ze zdolnością ołowiu do zmiany procesów transportu wapnia (Lal i in. 1991).

Wpływ na układ krwiotwórczy

Dostępnych jest wiele badań wykazujących spójne wyniki dotyczące skrócenia przeżycia i upośledzenia funkcji erytrocytów (zmniejszenie poziomu hemoglobiny, hematokrytu, zwiększona eryptoza, zmniejszona hematopoeza, zwiększony stres oksydacyjny) u gryzoni przy stężeniach PbB wynoszących 17 ÷ 71 µg/l (EPA 2013).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Genotoksyczność ołowiu badano u narażonych pracowników i w populacji ogólnej, na modelach zwierzęcych in vivo oraz w hodowlach in vitro mikroorganizmów i komórek ssaków. Informacje na temat badań in vitro oraz in vivo na zwierzętach zaczerpnięto z kompleksowych przeglądów genotoksyczności ołowiu (EPA 2014; García-Lestón i in. 2010; IARC 2006; NTP 2016).

Najczęściej wykonywane badania obejmowały aberracje chromosomowe (CA), wymianę chromatyd siostrzanych (SCE), test mikrojądrowy (MN) i pęknięcia nici DNA z zastosowaniem testu kometowego. Opublikowano szereg prac poglądowych z tego zakresu (Forni 1980; Gerber i in. 1980; Johnson 1998; Winder, Bonin 1993). Wnioski wypływające z tych prac były niejednoznaczne i nie było możliwe dokonanie oceny, czy ołów jest czynnikiem genotoksycznym. Opublikowany przegląd piśmiennictwa z tego zakresu (García-Lestón i in. 2010) obejmuje wyniki 29 badań in vitro, 31 eksperymentalnych oraz 51 z udziałem ludzi.

Ludzie

Wyniki badań CA, wykonanych głównie u osób narażonych zawodowo, są kontrowersyjne. W szeregu prac ($n = 15$) wykazano zwiększoną częstość występowania CA, natomiast w innych ($n = 6$) nie stwierdzono tego działania. Autorzy zwracają uwagę na możliwy wpływ na wyniki czynników zakłócających, takich jak nawyk palenia lub równoczesne narażenie na inne substancje toksyczne (Beckman i in. 1982). Mäki-Paakkanen i in. (1981), badając częstość CA w leukocytach krwi obwodowej u pracowników huty i w grupie kontrolnej, nie stwierdzili istotnych różnic między tymi grupami. Stwierdzili natomiast istotnie większą ilość

aberracji w kulturach inkubowanych przez 72 h niż w kulturach inkubowanych przez 52 h.

Zwiększenie SCE obserwowano u większości populacji narażonych zawodowo na ołów ($n = 13$). W sześciu pracach odnotowano zależność pomiędzy poziomem ołowiu we krwi a częstością SCE, podczas gdy w dwóch nie stwierdzono takiej zależności. *Mäki-Paakkanen* i in. (1981) oraz *Rajah* i *Ahuja* (1995) stwierdzili zwiększenie SCE u palaczy tytoniu narażonych na ołów w porównaniu z grupą palących 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 zwiększenie częstości dodatnich wyników MN w porównaniu z grupami kontrolnymi ($n = 12$). Tylko w jednej pracy nie stwierdzono tego skutku działania ołowiu (*García-Lestón* i in. 2010).

Test kometowy zastosowano w wielu badaniach epidemiologicznych jako istotną metodę badania możliwego działania genotoksycznego ołowiu. We wszystkich badaniach ($n = 8$), w przeciwieństwie do innych testów oceniających genotoksyczność ołowiu, uzyskano pozytywne wyniki. Może to być spowodowane tym, że testy cytogenetyczne odzwierciedlają skutki przewlekłego narażenia, podczas gdy test kometowy dostarcza informacji o skutkach aktualnego narażenia, które mogą łatwo ulegać naprawie (*García-Lestón* i in. 2010).

W podsumowaniu *García-Lestón* i in. (2010) stwierdzają, że na wyniki badań dotyczących działania genotoksycznego ołowiu może wpływać szereg aspektów takich jak czas inkubacji kultur, typ badanych komórek oraz wpływ czynników zakłócających. Chociaż 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 zwiększeniem CA, SCE i MN 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 (*García-Lestón* i in. 2010; IARC 2006; *Silbergeld* 2003; *Silbergeld* i in. 2000).

Według ekspertów ATSDR (2020) u pracowników narażonych na średnie poziomy ołowiu we krwi (PbB) $\geq 400 \mu\text{g/l}$ zaobserwowano zwiększoną częstość występowania skutków genotoksycznych, w tym:

- uszkodzenia DNA zmierzone za pomocą testu kometowego w limfocytach (*Dobrakowski* i in. 2017; *Minozzo* i in. 2010; *Olewinska* i in. 2010; *Palus* i in. 2003; *Shaik, Jamil* 2009),
- skutki klastogenne zmierzone poprzez zwiększoną liczbę mikrojąder (test mikrojądrowy), (*Hamurcu* i in. 2001; *Kašuba* i in. 2010; *Minozzo* i in. 2010; *Palus* i in. 2003; *Stoia* i in. 2009; *Vaglenov* i in. 2001),
- aberracje chromosomowe (*Shaik, Jamil* 2009),
- wymianę chromatyd siostrzanych (*Palus* i in. 2003),
- upośledzenie zdolności naprawy DNA (*Karakaya* i in. 2005).

Przy stężeniach PbB wynoszących $300 \div 400 \mu\text{g/l}$ wszystkie badania wykazały skutki klastogenne, którymi były:

- uszkodzenia DNA zmierzone za pomocą testu kometowego w limfocytach (*Chen* i in. 2006; *Chinde* i in. 2014; *Danadevi* i in. 2003; *Fracasso* i in. 2002; *Grover* i in. 2010; *Jannuzzi, Alpertunga* 2016; *Kašuba* i in. 2012),
- zwiększona ilość mikrojąder (*Chinde* i in. 2014; *Grover* i in. 2010; *Kašuba* i in. 2012; *Minozzo* i in. 2004; *Yu* i in. 2018),
- aberracje chromosomowe (*Chinde* i in. 2014; *Grover* i in. 2010),
- upośledzenie zdolności naprawy DNA (*Jannuzzi, Alpertunga* 2016),
- wymiana chromatyd siostrzanych (test SCE), (*Duydu, Süzen* 2003; *Palus* i in. 2003; *Wu* i in. 2002),
- zwiększenie liczby wiązań krzyżowych DNA-białko (*Wu* i in. 2002).

Liczne badania z PbB $\geq 100 \mu\text{g/l}$ wskazują na powiązania między narażeniem na ołów a genotoksycznymi skutkami końcowymi (mutacja genu, uszkodzenie DNA, SCE, tworzenie MN i metylacja DNA). W tabeli 17 zebrano wyniki badań epidemiologicznych, w których genotoksyczność oceniano przy szerokim zakresie stężeń PbB.

Niewielu autorów oceniało genotoksyczność ołowiu w stężeniach PbB $\leq 100 \mu\text{g/l}$. Niektóre

Tabela 17. Wyniki badań epidemiologicznych oceniających genotoksyczność związaną z przewlekłym narażeniem na ołów (ATSDR 2020)
Table 17. Results of epidemiological studies assessing genotoxicity associated with chronic lead exposure (ATSDR 2020)

Średni poziom ołowiu we krwi, µg/l	Skutki związane z narażeniem na ołów	Piśmiennictwo
≤100	mutacja genu	<i>Van Larebeke</i> i in. 2004
	uszkodzenie/naprawa DNA	<i>Akram</i> i in. 2019; <i>Jasso-Pineda</i> i in. 2012
	zmniejszona długość telomerów	<i>Pawlas</i> i in. 2015
	MN	<i>Mielżyńska</i> i in. 2006; <i>Wu</i> i in. 2017
	metylacja DNA	<i>Hanna</i> i in. 2012; <i>Li</i> i in. 2016a; <i>Pilsner</i> i in. 2009
>100 ÷ 300	uszkodzenie/naprawa DNA	<i>Chinde</i> i in. 2014; <i>Danadevi</i> i in. 2003; <i>Dobrakowski</i> i in. 2017; <i>Jannuzzi, Alpertunga</i> 2016; <i>Kašuba</i> i in. 2012; <i>Kayaalti</i> i in. 2015; <i>Méndez-Gómez</i> i in. 2008; <i>Shaik, Jamil</i> 2009
	aberracje chromosomowe	<i>Pinto</i> i in. 2000
	SCE	<i>Anwar, Kamal</i> 1988; <i>Pinto</i> i in. 2000
	MN	<i>Chinde</i> i in. 2014; <i>Khan</i> i in. 2010b; <i>Kašuba</i> i in. 2012; <i>Nordenson</i> i in. 1978; <i>Pinto</i> i in. 2000
>300 ÷ 500	uszkodzenie/naprawa DNA	<i>Dobrakowski</i> i in. 2017; <i>Fracasso</i> i in. 2002; <i>Grover</i> i in. 2010; <i>Pawlas</i> i in. 2017
	zmniejszona długość telomerów	<i>Pawlas</i> i in. 2016
	aberracje chromosomowe	<i>Fornii</i> i in. 1976; <i>Grover</i> i in. 2010; <i>Schwanitz</i> i in. 1970
	SCE	<i>Duydu</i> i in. 2001; 2005; <i>Wiwanitkit</i> i in. 2008; <i>Wu</i> i in. 2002
	MN	<i>Grover</i> i in. 2010; <i>Hamurcu</i> i in. 2001; <i>Minozzo</i> i in. 2004
	metylacja DNA	<i>Devózi</i> i in. 2017
>500	uszkodzenie/naprawa DNA	<i>de Restrepo</i> i in. 2000
	aberracje chromosomowe	<i>Al-Hakkaki</i> i in. 1986; <i>Fornii</i> i in. 1976; <i>Huang</i> i in. 1988; <i>Nordenson</i> i in. 1978; <i>Schwanitz</i> i in. 1970
	SCE	<i>Huang</i> i in. 1988
	MN	<i>Shaik, Jamil</i> 2009; <i>Singh</i> i in. 2013; <i>Vaglenov</i> i in. 1998; 2001

Objaśnienia:

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy.

MN – mikrojądra.

SCE – wymiana chromatyd siostrzanych.

wskaźniki oceniano tylko w jednym badaniu, co utrudnia wysnucie jednoznacznych wniosków. Z wyjątkiem dużego badania przeprowadzonego wśród uczestników NHANES (*Zota* i in. 2015) skutki genotoksyczne oceniano tylko w małych populacjach ($n = 12 \div 103$). Mutacje genowe zaobserwowano w jednym badaniu fińskich kobiet przy zakresie PbB wynoszącym $16 \div 52$ µg/l (*Van Larebeke* i in. 2004). Wyniki badań dotyczących uszkodzeń DNA są mieszane: brak zależności w przypadku pracowników dorosłych ze średnimi wartościami PbB wynoszącymi $21 \div 44$ µg/l (*Al Bakheet* i in. 2013; *Hengstler* i in. 2003), a pozytywne zależności w małym badaniu dzieci ze średnim PbB wynoszącym 73 µg/l (*Jasso-Pineda* i in. 2012). Brak wpływu na długość telomerów zaobserwowano w badaniu NHANES wśród dorosłych ze średnim PbB 16,7 µg/l (*Zota* i in. 2015). Nie zaobserwowano

zależności dotyczących wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) w jednym badaniu pracowników ze średnim PbB wynoszącym 93 µg/l ani mikrojąder w przypadku dzieci ze średnim PbB wynoszącym 76,9 µg/l (*Mielżyńska* i in. 2006; *Wu* i in. 2002). Badania dotyczące metylacji DNA wykazały pozytywną zależność u dorosłych kobiet poddawanych zapłodnieniu in vitro (średni PbB 28,8 µg/l), dzieci (średni PbB 13,6 µg/l) i noworodków (średni PbB w pępowinie 66 µg/l lub prenatalne RBC Pb 12 µg/l), (*Hanna* i in. 2012; *Li* i in. 2016b; *Pilsner* i in. 2009; *Wu* i in. 2017).

Wyniki badań genotoksyczności przy stężeniu ołowiu we krwi ≤100 µg/l przedstawiono w tabeli 18.

W tabeli 19 zestawiono badania, które wykazały istotne statystycznie genotoksyczne skutki in vivo po zawodowym narażeniu na ołów oraz odpowiadające im stężenia ołowiu we krwi

Tabela 18. Wyniki badań genotoksyczności przy stężeniach ołowiu we krwi (PbB) ≤100 µg/l

Table 18. Results of genotoxicity studies at blood lead levels (PbB) ≤100 µg/L

PbB, µg/l	Badana populacja (liczebność grupy)	Mutacja genowa	Uszkodzenie DNA	Długość telomerów	SCE	MN	Metylacja DNA	Piśmiennictwo
16 ÷ 52	kobiety (99)	↑	NA	NA	NA	NA	NA	Van Larebeke i in. 2004
21	mężczyźni (40)	NA	0	NA	NA	NA	NA	Al Bakheet i in. 2013
32,8	dzieci (99)	NA	NA	↓	NA	NA	NA	Pawlas i in. 2015
44	pracownicy (78)	NA	0	NA	NA	NA	NA	Hengstler i in. 2003
73	dzieci (12)	NA	↑	NA	NA	NA	NA	Jasso-Pineda i in. 2012
16,7	dorośli (6796) ^{a)}	NA	NA	0	NA	NA	NA	Zota i in. 2015
93	pracownicy (34)	NA	NA	NA	0	NA	NA	Wu i in. 2002
76,9	dzieci	NA	NA	NA	NA	0	NA	Mielżyńska i in. 2006
>7,3	kobiety (43)	NA	NA	NA	NA	NA	↓	Hanna i in. 2012
14,5	dorośli (78) ^{b)}	NA	NA	NA	NA	NA	↓	Li i in. 2016b
66 ^{c)}	noworodki (103)	NA	NA	NA	NA	NA	↓↑	Pilsner i in. 2009
80	pracownicy (100)	NA	↑	NA	NA	NA	NA	Akram i in. 2019
12 ^{d)}	noworodki (268)	NA	NA	NA	NA	NA	↓	Wu i in. 2002

Objaśnienia:

^{a)} Uczestnicy NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey).

^{b)} Badanie prospektywne; genotoksyczność oceniana u dorosłych i porównywana z poziomem PbB uzyskanym w dzieciństwie (od urodzenia do 78. miesiąca życia).

^{c)} Poziom PbB w pępowinie.

^{d)} Poziom ołowiu w krwinkach czerwonych matki w 28. tygodniu ciąży.

↑ – zaobserwowany wzrost dla konkretnego skutku.

↓ – zaobserwowany spadek dla konkretnego skutku.

↑↓ – zmniejszona metylacja DNA w niektórych różnicowo metylowanych regionach i zwiększona metylacja DNA w innych regionach.

0 – brak obserwowanego skutku.

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy.

MN – mikrojądra.

NA – nie oceniane.

RBC – krwinki czerwone.

SCE – wymiana chromatyd siostrzanych.

Tabela 19. Zestawienie badań, które wykazały istotne statystycznie genotoksyczne skutki in vivo po zawodowym narażeniu na ołów oraz odpowiadające im stężenia ołowiu we krwi uznane za najniższe powodujące szkodliwe skutki (LOAEC)

Table 19. Summary of studies that demonstrated statistically significant in vivo genotoxic effects after occupational lead exposure, along with corresponding blood lead levels considered the lowest observed adverse effect concentrations (LOAEC)

Stężenie ołowiu we krwi (LOAEC)	Punkty końcowe	Piśmiennictwo
250 ÷ 400 µg/l	mikrojądra w limfocytach	Vaglenov i in. 2001
431,7 µg/l	test kometowy w limfocytach	Olewińska i in. 2010
320 µg/l	zmniejszenie aktywności ALAD w erytrocytach, mutacje receptora limfocytów T w leukocytach, mikrojądra w leukocytach, test kometowy w leukocytach, polimorfizmy, naprawa DNA	García-Lestón i in. 2012
301 µg/l	test kometowy w limfocytach, mikrojądra w limfocytach i komórkach błony śluzowej jamy ustnej, aberracje chromosomowe w limfocytach	Chinde i in. 2014
285,8 µg/l	test kometowy w limfocytach, naprawa DNA w limfocytach	Jannuzzi, Alpertunga 2016
325 µg/l	wymiana chromatyd siostrzanych w limfocytach, wiązania krzyżowe białko–DNA w leukocytach	Wu i in. 2002
354 µg/l	mikrojądra w limfocytach	Minozzi i in. 2004
303 µg/l	mikrojądra w limfocytach i komórkach błony śluzowej jamy ustnej, test kometowy, aberracje chromosomowe w limfocytach	Grover i in. 2010
320 µg/l	mikrojądra w limfocytach	Chen i in. 2006

Objaśnienia:

ALAD – dehydrataza kwasu δ-aminolewulinowego; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy.

uznane za najniższe powodujące szkodliwe skutki (LOAEC).

Zwierzęta

Zarówno badania *in vivo* na zwierzętach, jak i *in vitro* na komórkach dostarczają dowodów na genotoksyczne działanie ołowiu, obejmujące uszkodzenia DNA, aberracje chromosomowe i powstawanie mikrojader. Mechanizmy działania obejmują między innymi generowanie reaktywnych form tlenu i interferencję z mechanizmami naprawy DNA.

Działanie mutagenne i genotoksyczne ołowiu *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach podsumował Komitet ds. Oceny Ryzyka (RAC) Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA), (Aneks 1 2020) i poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski.

Badania *in vitro*

Powstawanie reaktywnych form tlenu

W badaniu na komórkach CHO K1 stwierdzono wysokie częstości mutacji i widma mutacji podobne do tych indukowanych przez reaktywne formy tlenu (ROS). Sugeruje się, że ołów poprzez inhibicję dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego powoduje akumulację kwasu δ -aminolewulinowego, co prowadzi do generowania ROS i oksydacyjnego uszkodzenia DNA. Potwierdzono mechanizm powstawania pęknięć nici DNA związanych z ROS.

Mutagenność

Testy mutagenności na bakteriach były przeważnie negatywne. W komórkach ssaków obserwowano głównie wyniki pozytywne, ale ich zakres i stosowane stężenia były bardzo zróżnicowane i zależały od linii komórkowej i warunków inkubacji. W klasycznych testach mutagenności obserwowano przeważnie słabe skutki mutagenne.

Mikrojądra

W komórkach V79 stwierdzono zwiększoną częstość występowania mikrojader (MN) po narażeniu na chlorek ołowiu i octan ołowiu, co prawdopodobnie jest związane z inhibicją funkcji mikrotubul. Cytotoksyczność chlorku ołowiu i octanu ołowiu na komórki V79 była niemal identyczna.

Aberracje chromosomowe

W badaniu na hodowlach komórek ssaków nie stwierdzono zależności dawka–odpowiedź w zakresie aberracji chromosomowych (CA), nawet przy wysokich stężeniach ołowiu. Jednak po traktowaniu ludzkich leukocytów octanem ołowiu

obserwowano aberracje chromosomowe. Ołów wykazywał również wyraźny skutek komutageny w połączeniu z promieniowaniem UV-C. Ogólnie można stwierdzić, że baza danych jest dość solidna i wykazuje klastogenne skutki działania ołowiu (takie jak uszkodzenia DNA i zwiększoną częstość MN i CA) w grupach narażonych na średnie poziomy PbB powyżej 300 $\mu\text{g/l}$.

Badania *in vivo*

Pęknięcia nici DNA

Pęknięcia pojedynczej nici DNA, mierzone testem kometowym, zaobserwowano w różnych układach narządów, szpiku kostnym, leukocytach oraz plemnikach myszy i szczurów po powtarzanych narażeniach na ołów lub octan ołowiu drogą inhalacyjną, doustną, dożylną i dootrzewnową i opisano je w opracowaniach zbiorczych (ATSDR 2020; EPA 2006; 2014; Greim 2002; 2009; IARC 2006; NTP 2016). U szczurów narażonych na octan ołowiu przez 13 tygodni zaobserwowano zwiększone uszkodzenia DNA w pachytenowych spermatocytach. U myszy narażonych na octan ołowiu przez zgłębnik przez 4 tygodnie stwierdzono zależne od dawki zwiększenie częstości występowania pęknięć pojedynczej nici DNA w limfocytach. DFG (2009) uznała te badania za mało wartościowe z powodu wad metodologicznych.

Aberracje chromosomowe

Nie stwierdzono zwiększenia częstości aberracji chromosomowych (CA) u myszy karmionych octanem ołowiu. Inne badania wykazały zróżnicowaną indukcję różnych typów CA. U myszy obserwowano znaczące zwiększenie częstości przerw chromatydowych przy najwyższych dawkach ołowiu w paszy. U małp (makak krabożerny) typ indukowanych CA zależał od spożycia wapnia w paszy. U myszy po podaniu octanu ołowiu drogą pokarmową stwierdzono jedynie aberracje strukturalne, takie jak przerwy chromatydowe, delecje i fragmenty w komórkach szpiku kostnego. U szczurów traktowanych samym octanem ołowiu zaobserwowano znaczące zwiększenie liczby komórek z aberracjami i aberracji numerycznych, ale nie strukturalnych.

Mikrojądra

W licznych badaniach na gryzoniach (w teście mikrojądrowym) wykazano zwiększenie częstości występowania mikrojader (MN) po narażeniu na

oetan ołowiu. U szczurów obserwowano znaczące zwiększenie całkowitej liczby MN w polichromatycznych erytrocytach u obu płci. U myszy traktowanych azotanem ołowiu częstość występowania MN nie wykazywała zależności od dawki, ale wrażliwsze były samce. W niektórych badaniach na myszach i królikach nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania MN po narażeniu na ołów.

Podsumowanie

Badania dotyczące genotoksyczności ołowiu prowadzono w różnych grupach, obejmujących pracowników narażonych zawodowo, populację ogólną, zwierzęta w badaniach *in vivo* oraz komórki ssaków i mikroorganizmy w badaniach *in vitro*. W wyniku tych badań, których wyniki zostały szczegółowo omówione w przeglądach literatury (EPA 2014; *García-Lestón* i in. 2010; IARC 2006; NTP 2012), wykazano genotoksyczne działanie ołowiu w różnych testach, takich jak aberracje chromosomowe (CA), wymiana chromatyd siostrzanych (SCE), test mikrojądrowy (MN) i test kometowy.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wyniki były niejednoznaczne, co utrudniało ostateczną ocenę genotoksyczności ołowiu. Jednakże wg przeglądu *García-Lestón* i in. (2010) istnieje dowód na genotoksyczność ołowiu, zwłaszcza w przypadku osób zawodowo narażonych, choć warunki badawcze oraz czynniki zakłócające (np. palenie papierosów, inne toksyczne substancje) mogły wpływać na wyniki. W badaniach przeprowadzonych u pracowników z poziomami PbB ≥ 400 $\mu\text{g/l}$ stwierdzono zwiększoną częstość występowania uszkodzeń DNA, skutków klastogennych (mikrojądra, aberracje chromosomowe) oraz upośledzenie zdolności naprawy DNA. Podobne skutki, choć w mniejszym stopniu, występowały także przy poziomach PbB 300 ÷ 400 $\mu\text{g/l}$.

Podsumowując, można stwierdzić, że ołów wykazuje działanie genotoksyczne, zwłaszcza w kontekście zawodowego narażenia, a jego mechanizm działania może być pośredni – poprzez inhibicję naprawy DNA lub tworzenie wolnych rodników. Mimo to niektóre wyniki badań pozostają kontrowersyjne, a wpływ na nie mogą mieć różne czynniki zakłócające takie jak styl życia (np. palenie).

AGS (2017) ustaliła wartość LOAEC dla PbB na poziomie 300 $\mu\text{g/l}$, uwzględniając badania: IARC 2006, *García-Lestón* i in. 2010; 2012, *Grover* i in. 2010, *Kašuba* i in. 2012 oraz *Khan* i in. 2008. AGS

zauważyła również, że inne publikacje wskazują na niższe wartości minimalnych stężeń ołowiu, które wywołują skutki (*Manikantan* i in. 2010; *Pinto* i in. 2000), jednak wymagają one dodatkowego wsparcia, aby mogły zostać uwzględnione w ocenie ilościowej i przyczynowej. Należy również zaznaczyć, że dostępne są dane dokumentujące uszkodzenia genetyczne u dzieci przy niższych wartościach ołowiu we krwi (*Kapka* i in. 2007).

Safe Work Australia (2014) stwierdziła, że „wskaźniki mutagenności (np. częstotliwość wymiany chromatyd siostrzanych, wiązanie krzyżowe DNA–białko) były podwyższone u pracowników ze średnim lub medianowym poziomem PbB w zakresie od 200 $\mu\text{g/l}$ (*Kašuba* i in. 2012) do 610 $\mu\text{g/l}$ (*Vaglenov* i in. 1998)”.

Biorąc pod uwagę pozytywne wyniki dotyczące uszkodzeń DNA u pracowników narażonych na ołów, RAC ECHA przyjął wartość LOAEL dla skutków klastogennych na poziomie 300 $\mu\text{g/l}$. Zauważono niepewność wynikającą z ograniczonych danych w zakresie narażenia poniżej 300 $\mu\text{g/l}$ (jak omówiono wcześniej).

Działanie rakotwórcze

Ludzie

Przedstawione badania obejmują narażenie pracowników i populacji ogólnej, przy czym wiele badań dotyczy poziomu ołowiu we krwi (PbB). W większości badań średnie wartości PbB wynoszą <100 $\mu\text{g/l}$. Chociaż obserwacje dostarczają ograniczonych dowodów na rakotwórczość ołowiu u ludzi, wyniki są niespójne, a interpretacja może być ograniczona ze względu na czynniki zakłócające. Badania te wykazały związek między narażeniem zawodowym na ołów a występowaniem nowotworów, w tym ogólną umieralnością z powodu raka płuca, mózgu, żołądka, nerki i pęcherza moczowego.

Badania populacji ogólnych obejmują duże przekrojowe analizy ($n = 5482 \div 13\,946$) uczestników NHANES (*Cheung* i in. 2013; *Jemal* i in. 2002; *Menke* i in. 2013; *Schober* i in. 2006). Średnie poziomy PbB w większości badań są niższe niż 100 $\mu\text{g/l}$, chociaż w niektórych badaniach, stratyfikujących wg poziomu PbB, najwyższe kategorie narażenia są wyższe niż 100 $\mu\text{g/l}$ (*Jemal* i in. 2002; *Kelly* i in. 2013; *Schober* i in. 2006). Wyniki dwóch badań z poziomem PbB <100 $\mu\text{g/l}$ wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia wszystkich ww. rodzajów

raka (Cheung i in. 2013; Schober i in. 2006), chociaż inne badania nie wykazują takiego wzrostu (Jemal i in. 2002; Khalil i in. 2009a; 2009b; Kelly i in. 2013; Menke i in. 2013; Santibañez i in. 2008; Weisskopf i in. 2009).

Wyniki obserwacji dotyczących narażenia zawodowego są mieszane i nie wskazują na jednoznaczne zależności między dawką a odpowiedzią. Poziomy PbB w tych badaniach zwykle są wyższe niż 400 µg/l. Wykazano związki między PbB a wszystkimi rodzajami nowotworów (Anttila i in. 1995; Lundström i in. 1997; Lustberg, Silbergeld 2002; McElvenny i in. 2015; Wong, Harris 2000), nowotworami oskrzeli, tchawicy i płuc (Anttila i in. 1995; Barry, Steenland 2019; Chowdhury i in. 2014; Kim i in. 2015; Lundström i in. 1997; McElvenny i in. 2015; Steenland, Boffetta 2000; Steenland i in. 2017; 2019), nowotworem krtani (Barry, Steenland 2019; Chowdhury i in. 2014; Steenland i in. 2019), rakiem przełyku (Steenland i in. 2019), rakiem żołądka (Cooper i in. 1985, Steenland, Boffetta 2000; Steenland i in. 2017; 2019; Wong, Harris 2000), rakiem jelita lub odbytnicy (Kim i in. 2015; Steenland i in. 2019), rakiem pęcherza moczowego (Steenland i in. 2017) oraz glejakiem (Anttila i in. 1996).

Poniżej podsumowano informacje zamieszczone w RAC ECHA (Aneks 1 2020) i najnowsze (po 2010 r.) badania epidemiologiczne dotyczące nowotworów mózgu, nerek, płuc i żołądka.

Nowotwory mózgu

Parent i in. (2017) przeprowadzili populacyjne badanie kliniczno-kontrolne obejmujące dane z siedmiu krajów. W badaniu uwzględniono 1800 przypadków glejaków oraz 5160 osób z grupy kontrolnej. Glejaki stanowią około 75% wszystkich złośliwych nowotworów mózgu. Narażenie na ołów, kadm, nikiel, chrom i żelazo, a także na dymy spawalnicze, zostało ocenione na podstawie historii zawodowej i matrycy narażenia zawodowego. Chociaż analizy uwzględniały wiek i szereg zmiennych społeczno-ekonomicznych, nie uwzględniono w nich jednoczesnego narażenia na inne badane metale. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka w przypadku narażenia na ołów (kiedykolwiek/nigdy; OR = 0,8; 95% CI: 0,7–1,0) ani w żadnej kategorii skumulowanego czasu trwania narażenia.

Badania kohortowe McElvenny'ego i in. (2015) oraz Chowdhury'ego i in. (2014) również analizowały ryzyko umieralności z powodu raka mózgu

u 9122 i 56 368 pracowników odpowiednio w Wielkiej Brytanii i USA. Badani pracownicy byli objęci monitoringiem stężenia ołowiu we krwi w związku z narażeniem zawodowym. W żadnym z tych badań nie stwierdzono zwiększonej umieralności z powodu raka mózgu wśród osób narażonych. Ponieważ kohorty te uwzględniono w analizie zbiorczej Steenland i in. (2017), nie są one tutaj szczegółowo opisane.

Steenland i in. (2017) przeanalizowali umieralność na podstawie danych z trzech kohort pracowników narażonych na ołów, w których dostępne były dane dotyczące PbB z programów monitorowania zdrowia (USA, Finlandia, Wielka Brytania), obejmujących ponad 88 000 pracowników i ponad 14 000 zgonów. Wykonano zarówno porównania wewnętrzne (w zakresach stężeń ołowiu we krwi: >400 µg/l, 300 ÷ 399 µg/l i 200 ÷ 299 µg/l vs <200 µg/l), jak i porównania z krajowymi wskaźnikami umieralności. W porównaniu wewnętrznym ryzyko zachorowania na raka mózgu nie było istotnie statystycznie zwiększone w żadnej kategorii narażenia, jednak trend wzrostowy w zależności od poziomu narażenia był na granicy istotności ($p = 0,09$; trend ciągły). W porównaniu z zewnętrznymi wskaźnikami umieralności SMR (standaryzowany wskaźnik umieralności) dla raka mózgu był <1 we wszystkich kategoriach narażenia.

Steenland i in. (2019) przedstawili dalszą obserwację kohort fińskich i brytyjskich z wcześniejszego badania (Steenland i in. 2017). W nowej analizie zamiast umieralności uwzględniono zapadalność na nowotwory, koncentrując się na porównaniach wewnętrznych (>400 µg/l, 300 ÷ 399 µg/l i 200 ÷ 299 µg/l vs <200 µg/l) oraz analizie trendów (logarytmowane i nielogarytmowane wartości PbB). Porównania między grupami i analizy trendów wskazywały na pewien wzrost ryzyka dla wszystkich złośliwych nowotworów mózgu, nowotworów złośliwych i łagodnych łącznie, oponiaków i glejaków. Jednakże związki te nie były spójne w obu krajach – zwiększone ryzyko zaobserwowano jedynie w kohorcie fińskiej. Warto zauważyć, że chociaż poziomy PbB były wyższe w Wielkiej Brytanii, liczba przypadków była niewielka, zwłaszcza w grupie porównawczej z PbB poniżej 200 µg/l. W analizie porównującej kohorty do populacji ogólnej i ograniczonej do najwyższej kategorii PbB (>400 µg/l) wzrost zachorowalności (SIR)

stwierdzono w populacji fińskiej, jednak nie przy połączeniu obu kohort.

Liao i in. (2016) obserwowali 73 363 kobiety i 61 379 mężczyzn uczestniczących w badaniach Shanghai Women's Health Study i Shanghai Men's Health Study. Narażenie na ołów oceniono na podstawie historii zawodowej i matrycy narażenia zawodowego (JEM). Po połączeniu danych obu płci stwierdzono, że ryzyko raka mózgu było podwyższone dla osób kiedykolwiek narażonych, ale nie osiągnęło istotności statystycznej ($RR = 1,8$; 95% CI: 0,7–4,8; 10 przypadków). Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka u osób z wysokim narażeniem. Stwierdzono również zwiększone ryzyko występowania oponiaka u kobiet ($RR = 2,4$; 95% CI: 1,1–5,0; 9 przypadków), natomiast u mężczyzn nie można było obliczyć ryzyka, ponieważ wszystkie 12 przypadków wystąpiło w grupie nienarażonej. Dane dotyczące PbB nie były dostępne.

Gwini i in. (2012) obserwowali 4114 australijskich pracowników płci męskiej objętych monitoringiem zdrowia, w tym pomiarami PbB, ze względu na zatrudnienie w zawodach związanych z narażeniem na ołów. Ogólne ryzyko raka mózgu nie było podwyższone w porównaniu z regionalnymi wskaźnikami ($SMR = 1,05$; 95% CI: 0,47–2,33). Wszystkie przypadki nowotworów wystąpiły w grupie PbB <300 µg/l, więc nie można było oszacować ryzyka dla grupy PbB >300 µg/l (spodziewano się 1 przypadku na podstawie wskaźników regionalnych). Pełna data urodzenia (dzień, miesiąc, rok) była znana tylko dla 35% uczestników, co ograniczało możliwość śledzenia losów badanych.

Ilychova i *Zaridze* (2012) obserwowali 1432 mężczyzn i 3102 kobiety, którzy pracowali co najmniej 2 lata w przemyśle poligraficznym w Moskwie. Umieralność z powodu raka mózgu nie była zwiększona ani u mężczyzn ($SMR = 1,24$; 95% CI: 0,39–3,84), ani u kobiet ($SMR = 0,71$; 95% CI: 0,23–2,19). Dane dotyczące PbB nie były dostępne.

Bhatti i in. (2011) przeprowadzili badanie kliniczno-kontrolne obejmujące 355 pacjentów z glejakiem, 151 pacjentów z oponiakiem oraz 505 osób z grupy kontrolnej w USA, analizując również wpływ genotypu ALAD (dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego) na związek między narażeniem na ołów a ryzykiem nowotworów. Nie znaleziono dowodów na ogólny związek między narażeniem na ołów a glejakiem, ale wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia oponiaka u osób z najwyższą

kategorią skumulowanego narażenia ocenianego przez eksperta ($OR = 2,7$; 95% CI: 1,0–7,8).

Przy uwzględnieniu badań *McElvenny'ego* i in. (2015) i *Chowdhury'ego* i in. (2014), nawet jeśli częściowo pokrywają się one z pracą *Steenland* i in. (2017), oraz gdy rozpatrzy się osobno badanie dotyczące umieralności *Steenland* i in. (2017) i badanie dotyczące zachorowalności *Steenland* i in. (2019), łącznie dostępnych będzie dziewięć nowszych badań. Pięć z nich nie wykazało związku między narażeniem na ołów a ryzykiem wystąpienia raka mózgu. Obserwacja *Steenland* i in. (2017) wykazała trend na granicy istotności statystycznej w analizach wewnętrznych ($p = 0,09$), podczas gdy porównanie ze wskaźnikami umieralności w populacji ogólnej nie wskazało na wpływ narażenia. *Steenland* i in. (2019) stwierdzili oznaki zwiększonego ryzyka w fińskiej kohorcie, ale nie w brytyjskiej.

Badanie *Liao* i in. (2016) zasugerowało pewien związek w analizie narażenia kiedykolwiek/nigdy, jednak nie zaobserwowano zależności dawka–odpowiedź przy porównaniu niskiego i wysokiego poziomu narażenia. Trudno ocenić intensywność narażenia w tym badaniu, ponieważ definicja niskiego i wysokiego poziomu nie opierała się na całkowitym narażeniu na ołów, lecz na połączeniu narażenia na pył i dym ołowiowy oraz ich medianach.

Analiza *Bhattiego* i in. (2011), choć nie wykazała spójnych dowodów na to, że ogólne ryzyko wystąpienia glejaka lub oponiaka wzrasta wraz ze wzrostem narażenia, wskazała jednak, że przy prawdopodobnie dokładniejszej ocenie narażenia (wykonanej przez eksperta zamiast za pomocą matrycy narażenia zawodowego), istnieją pewne oznaki zwiększonego ryzyka oponiaka oraz wpływu genotypu ALAD na ryzyko związane z narażeniem na ołów. Ogólnie rzecz biorąc, zestaw danych wydaje się bardzo podobny do dostępnego w momencie oceny IARC (2006), a w badaniach kohortowych brak spójnych dowodów epidemiologicznych na istnienie związku. Większość badań opiera się również na niewielkiej liczbie przypadków wśród osób narażonych.

Podsumowując, większość badań nie wykazała jednoznacznego związku między narażeniem na ołów a ryzykiem wystąpienia raka mózgu, a dostępne dane są podobne do tych, które były podstawą oceny IARC (2006).

Rak nerki

Michalek i in. (2019) przeprowadzili zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne obejmujące 59 778 przypadków i 298 890 osób z grupy kontrolnej z Finlandii, Islandii i Szwecji. Przypadki zidentyfikowano na podstawie rejestrów nowotworów z lat 1961-2005. Do historii zawodowej każdej osoby przypisano matrycę narażenia zawodowego obejmującą 29 substancji. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wraz ze wzrostem skumulowanego narażenia na ołów – ani ogółem, ani wśród mężczyzn, ani kobiet (p dla trendu wynosiło odpowiednio: 0,58; 0,78 i 0,87, a ilorazy szans były bliskie 1).

Callahan i in. (2019) przeprowadzili obserwacje obejmujące 1217 przypadków raka nerki i 1235 osób z grupy kontrolnej. Narażenie na ołów oceniano na podstawie historii zawodowej oraz kwestionariuszy dotyczących wykonywanych czynności w miejscu pracy, a oceny dokonywali higieniści przemysłowi. Nie znaleziono dowodów na zwiększone ryzyko związane z jakimkolwiek parametrem narażenia na ołów (p dla trendu mieściło się w zakresie $0,32 \div 0,98$, a OR we wszystkich kategoriach narażenia były bliskie 1). Nie stwierdzono również wpływu wariantów genu ALAD, który bierze udział w toksykokinetyce ołowiu. Jednak zaobserwowano pewne oznaki zwiększonego ryzyka wśród osób, które nigdy nie paliły.

W analizie łącznej Steenland i in. (2017), obejmującej 88 000 pracowników narażonych na ołów, dla których posiadano dane dotyczące stężeń ołowiu we krwi (PbB), nie stwierdzono zwiększonego ryzyka – ani w porównaniach wewnętrznych (p dla trendu 0,79; analiza trendu ciągłego, logarytm maksymalnego PbB w przypadku wielu pomiarów), ani w porównaniach zewnętrznych (wskaźniki SMR poniżej 1 we wszystkich kategoriach narażenia). Podobnie subkohorty z Wielkiej Brytanii i USA nie wykazały w tym badaniu związku między poziomem PbB a ryzykiem raka nerki (Chowdhury i in. 2014; McElvenny i in. 2015).

W aktualizacji badań dotyczących zachorowalności przeprowadzonej przez Steenland i in. (2019), obejmującej kohorty z Wielkiej Brytanii i Finlandii (badanie Steenland i in. 2017), nie wykazano zwiększonego ryzyka w zależności od kategorii PbB ani w analizie trendu ciągłego dla maksymalnego PbB ($p = 0,51$) lub logarytmu maksymalnego PbB ($p = 0,70$).

Bertke i in. (2016) obserwowali 1900 pracowników hut ołowiu w USA. Jedenaście przypadków raka nerki dało podwyższony wskaźnik SMR, lecz bez istotności statystycznej (SMR = 1,56; 95% CI: 0,78–2,79). Nie zaobserwowano również zależności dawka–odpowiedź wg szacowanego skumulowanego narażenia (p dla trendu 0,87). Warto zauważyć, że początek okresu obserwacji dla danej kategorii skumulowanego narażenia ($\text{mg}/\text{m}^3\text{-dni}$) ustalano na moment rozpoczęcia zatrudnienia, a nie na moment osiągnięcia danego poziomu narażenia skumulowanego. Może to prowadzić do niedoszacowania ryzyka związanego z wysokim skumulowanym narażeniem u osób z długim stażem pracy w porównaniu z osobami zatrudnionymi krócej.

W kohortach monitorowania zdrowia ogólnej populacji w Szanghaju (Liao i in. 2016) ryzyko było statystycznie istotnie zwiększone w grupie o wysokim narażeniu wśród mężczyzn na podstawie 8 przypadków (RR = 2,3; 95% CI: 1,1–4,7), ale nie wśród kobiet (RR = 1,2; 95% CI: 0,5–3,4). Jak wyjaśniono powyżej w przypadku raka mózgu, brak było danych dotyczących poziomu PbB.

W australijskiej kohorcie narażonych na ołów 4114 mężczyzn, których obserwowano w ramach programu monitorowania zdrowia (Gwini i in. 2012), stwierdzono tylko 6 przypadków raka nerki, a ryzyko nie było zwiększone (SMR = 0,65; 95% CI: 0,29–1,46). Nie stwierdzono żadnych przypadków wśród osób z PbB powyżej 300 $\mu\text{g}/\text{l}$, ale również przewidywana liczba przypadków na podstawie krajowych wskaźników była niewielka. Pełne dane o dacie urodzenia były dostępne tylko dla 35% kohorty, co utrudniało dalsze monitorowanie. Wszystkie przypadki wystąpiły wśród osób, które miały niekompletną datę urodzenia.

Southard i in. (2012) przeprowadzili zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne wśród fińskich palaczy biorących udział w badaniu prewencji nowotworów z zastosowaniem α -tokoferolu i β -karotenu. Poziom PbB mierzono na początku badania prewencyjnego. Skorygowany iloraz szans (OR) wykazał zależność dawka–odpowiedź wg kwartyli PbB ($p = 0,022$), z OR równym 2,0 (95% CI: 1,0–3,9) w Q4 [$>46,6 \mu\text{g}/\text{l}$ w porównaniu z Q1 ($<25 \mu\text{g}/\text{l}$)]. Wyniki te skorygowano o czynniki takie jak wiek, palenie, ciśnienie krwi, wskaźnik masy ciała, spożycie alkoholu, stężenie wapnia we krwi oraz o wariant genetyczny w regionie promotora genu Calbindin D28K oznaczony jako -366

(rs1800645), (kodującego białko związane z transportem wapnia w komórkach).

Ilychova i Zaridze (2012) monitorowali 1432 mężczyzn i 3102 kobiety zatrudnionych przez co najmniej 2 lata w przemyśle poligraficznym w Moskwie. Ogólnie umieralność z powodu raka nerki nie była zwiększona ani wśród mężczyzn (SMR = 1,26; 95% CI: 0,46–2,75), ani wśród kobiet (SMR = 1,42; 95% CI: 0,57–2,93). W najwyższej kategorii skumulowanego narażenia wystąpiła pewna sugestia zwiększonego ryzyka (SMR = 2,12; 95% CI: 1,10–4,07; połączone obie płci). Niemniej jednak nie uwzględniono czynników mogących wpływać na wyniki. Brakowało danych dotyczących PbB.

Boffetta i in. (2011) przeprowadzili badanie kliniczno-kontrolne w szpitalach w Czechach, Polsce, Rumunii i Rosji. Narażenie na arsen, kadm, chrom(III), chrom(VI), ołów i nikiel zostało oszacowane na podstawie historii zawodowej, uwzględniającej czas trwania (lata) oraz skumulowane narażenie ($\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-lata}$). Skorygowany OR analizowano pod kątem wieku, płci, miejsca zamieszkania, palenia tytoniu, wskaźnika masy ciała, nadciśnienia i obecności innych metali. Ryzyko było zwiększone w przypadku jakiegokolwiek narażenia na ołów, OR = 1,55 (95% CI: 1,10–2,19), ale nie stwierdzono wyraźnej zależności dawka–odpowiedź w zależności od czasu trwania narażenia czy skumulowanego narażenia (p dla trendu nie podano). OR był jednak statystycznie istotnie zwiększony w najwyższym kwartyle skumulowanego narażenia (2,25; 95% CI: 1,21–4,19).

Jeśli uwzględnimy również badania McElvenny'ego i in. (2015) i Chowdhury'ego i in. (2014) mimo ich pokrywania się z obserwacją Steenland i in. (2017) oraz jeśli rozpatrzy się osobno analizy dotyczące umieralności Steenland i in. (2017) i prace dotyczące zachorowalności Steenland i in. (2019), w sumie istnieje dwanaście ostatnich badań. Osiem z nich nie stwierdziło żadnego związku między narażeniem na ołów a ryzykiem raka nerki. Badanie Liao i in. (2016) wskazało pewne sugestie dotyczące związku w przypadku mężczyzn o wysokim narażeniu, ale oparte na małej liczbie przypadków. Trudno określić intensywność narażenia w tym badaniu, ponieważ definicja niskiego i wysokiego narażenia opierała się nie na całkowitym narażeniu na ołów, lecz na kombinacji narażenia na pył ołowiowy i pary, a także ich medianach stężeń. Ocena Boffetty

i in. (2011) wskazała pewne dowody na zwiększone ryzyko w najwyższym kwartyle skumulowanego narażenia, ale brakowało wyraźnej zależności dawka–odpowiedź w zależności od czasu trwania narażenia lub skumulowanego narażenia. Southard i in. (2012) wykazali statystycznie istotny trend zwiększającego się ryzyka w przypadku wyższych poziomów PbB, a ryzyko było statystycznie istotnie zwiększone w najwyższym PbB w porównaniu z najniższym, przy pełnej korekcie o czynniki zakłócające w zagnieżdżonym (dopasowanym) badaniu kliniczno-kontrolnym. Ilychova i Zaridze (2012) wykazali pewne dowody na zwiększone ryzyko w najwyższej kategorii narażenia, ale nie uwzględnili potencjalnych czynników zakłócających. Ogólnie rzecz biorąc, zbiór danych wydaje się bardzo podobny do danych dostępnych podczas oceny IARC (2006), a w badaniach kohortowych nie ma spójnych dowodów epidemiologicznych na istnienie związku, przy czym większość badań opiera się na małej liczbie przypadków wśród narażonych.

Rak płuca

W analizie połączonych danych (Steenland i in. 2017), obejmującej 88 000 narażonych na ołów pracowników z danymi poziomami PbB, ryzyko raka płuca było zwiększone, szczególnie w analizie wewnętrznej, gdzie porównano grupy z poziomem PbB poniżej 200 $\mu\text{g}/\text{l}$ (p dla trendu < 0,0001, trend ciągły, logarytm maksymalnego PbB w przypadku kilku pomiarów). Względne ryzyko wynosiło: 1,39; 1,54 i 1,78 odpowiednio dla osób z poziomem PbB w zakresie: 200 ÷ 299 $\mu\text{g}/\text{l}$, 300 ÷ 399 $\mu\text{g}/\text{l}$ lub >400 $\mu\text{g}/\text{l}$. Jednakże oszacowanie ryzyka nie zostało skorygowane o palenie papierosów ani inne narażenia zawodowe związane z ołowiem.

W podgrupie 112 uczestników, u których znane były zwyczaje palenia, nie stwierdzono związku między liczbą paczkolet a stężeniem PbB, co sugeruje, że palenie nie miało istotnego wpływu na wyniki. Należy również zauważyć, że zaburzenia spowodowane przez palenie papierosów są uważane za mniej prawdopodobne, gdy porównuje się robotników narażonych z innymi pracownikami (tak jak w analizach wewnętrznych Steenland i in.) niż gdy porównuje się pracowników z ogólną populacją (Siemiatycki i in. 1988b). Ponadto zaobserwowane względne ryzyko w najwyższej kategorii narażenia, którego miarą było stężenie ołowiu we krwi, było dość wysokie w porównaniu z tym, co zwykle

uważa się za potencjalną wielkość nadmiaru ryzyka z powodu chorób ściśle związanych z paleniem papierosów (Kriebel i in. 2004; Siemiatycki i in. 1988a). Także we wcześniejszym zagnieżdżonym badaniu kliniczno-kontrolnym dotyczącym raka płuca w fińskiej kohorcie, które miało dane dotyczące palenia, nie stwierdzono związku między poziomem PbB a paleniem (Anttila i in. 1995).

W zaktualizowanej analizie zachorowalności (Steenland i in. 2019) obejmującej kohorty brytyjską i fińską z badania Steenland i in. (2017) wykazano pewne symptomy dotyczące wzrostu ryzyka w zależności od kategorii PbB, a także po analizie PbB lub logarytmu PbB jako zmiennych ciągłych po połączeniu obu kohort. Jednakże związki te nie były spójne w obu krajach, a zwiększone ryzyko obserwowano tylko w fińskiej kohorcie. Warto zauważyć, że choć poziomy PbB były wyższe w Wielkiej Brytanii, to liczba przypadków była niższa, szczególnie w grupie porównawczej z poziomem PbB poniżej 200 µg/l. W analizie, w której porównano kohorty z ogólną populacją i ograniczono je do najwyższej grupy PbB (>400 µg/l), zaobserwowano zwiększoną zachorowalność (SIR) w fińskiej populacji, ale tylko marginalnie zwiększoną po połączeniu obu kohort. Analizy w tej aktualizacji nie były skorygowane o palenie papierosów, jednakże uwagi te odnoszą się również do badania Steenland i in. (2017).

W podkohorcie amerykańskiej tego badania również wykazano związek między poziomem PbB a ryzykiem raka płuca, gdy porównano ją z najniższą kategorią narażenia, którego miarą była wielkość stężenia ołowiu we krwi. Przy porównaniu z ogólną populacją SMR się nie zwiększył, ale w najwyższej kategorii narażenia zauważono niewielki wzrost (Chowdhury i in. 2014). Należy podkreślić, że w tej kohorcie występował wyraźny efekt zdrowego pracownika, ponieważ całkowita umieralność była wyraźnie poniżej 1 (SMR = 0,69; 95% CI: 0,66–0,71), a wszystkie główne przyczyny śmierci (z wyjątkiem raka płuca w najwyższej kategorii narażenia) miały wskaźnik standaryzowanej umieralności (SMR) poniżej 1. W podkohorcie brytyjskiej również zaobserwowano nadmiar przypadków raka płuca, choć nie było wyraźnej korelacji z poziomem PbB (McElvenny i in. 2015). W żadnym z tych badań wyników nie skorygowano o palenie papierosów.

W badaniu kontrolnym obejmującym 1900 pracowników amerykańskiej huty ołowiu SMR

wyniósł 1,94 (95% CI: 1,64–2,27). Nie stwierdzono jednak wyraźnej zależności dawka–odpowiedź względem szacowanego skumulowanego narażenia (p dla trendu = 0,39), (Bertke i in. 2016). Należy zauważyć, że rozpoczęcie monitorowania dla danej kategorii skumulowanego narażenia (mg/m³-dni) miało miejsce na początku zatrudnienia, a nie od momentu osiągnięcia danego skumulowanego narażenia, co może prowadzić do niedoszacowania ryzyka w przypadku grup o długim czasie zatrudnienia w porównaniu z grupami z krótszym okresem zatrudnienia.

W kohortach monitorowania zdrowia ogólnej populacji w Szanghaju (Liao i in. 2016) ryzyko było zwiększone w grupie o wysokim narażeniu wśród mężczyzn (RR = 1,4; 95% CI: 1,0–2,0), ale nie wśród kobiet (RR = 0,8; 95% CI: 0,35–1,0). Oszacowanie ryzyka skorygowano o palenie papierosów. Jak wyjaśniono powyżej, brak było danych dotyczących poziomu PbB.

Wynant i in. (2013) przeprowadzili analizę połączonych danych z dwóch badań przypadków i kontroli w Montrealu, obejmujących 1593 mężczyzn z rakiem płuca i 1426 mężczyzn stanowiących grupę kontrolną. Narażenie na ołów organiczny i nieorganiczny oraz inne substancje zawodowe szacowano na podstawie historii zatrudnienia. Brakowało danych o poziomie PbB. Badanie uwzględniło korekty o potencjalne czynniki zakłócające, w tym palenie papierosów. W badaniu populacyjnym przypadków i kontroli nie stwierdzono zwiększonego ryzyka raka płuca w związku z narażeniem na ołów organiczny lub nieorganiczny. Należy jednak zauważyć, że liczba osób z wysokim narażeniem zawodowym była ograniczona, co mogło wpłynąć na możliwość wykrycia takiego skutku.

Kim i in. (2015) przeprowadzili obserwacje 81 067 pracowników narażonych na ołów w Korei Południowej, którzy przeszli testy PbB w ramach nadzoru zdrowotnego. Porównanie przeprowadzono w stosunku do osób z poziomem PbB poniżej 100 µg/l, ale ryzyko nie wzrosło wśród mężczyzn z poziomem PbB 100 ÷ 200 µg/l lub >200 µg/l, natomiast dla kobiet liczba przypadków była zbyt mała, aby przeprowadzić znaczące porównania.

W australijskiej kohorcie 4114 mężczyzn narażonych na ołów, objętych programem nadzoru zdrowotnego (Gwini i in. 2012), nie stwierdzono istotnego wzrostu ogólnego ryzyka (SMR = 1,25; 95% CI: 0,92–1,69). Analiza danych wg poziomu

PbB nie wykazała wyraźnego trendu. Szacowanie ryzyka nie było korygowane pod kątem palenia papierosów. Kompletne informacje dotyczące daty urodzenia były dostępne tylko dla 35% uczestników, co utrudniało pełne śledzenie, jednak szacunki ryzyka w grupie z pełnymi danymi były zbliżone do wyników całej kohorty. Zaobserwowano istotne dodatnie trendy ($p < 0,05$) między maksymalnym poziomem PbB a ryzykiem chłoniaka Hodgkina, natomiast dla czerniaka stwierdzono trend ujemny względem maksymalnego PbB. Dodatkowo pozytywne trendy ($0,05 \leq p \leq 0,10$) odnotowano dla raka przełyku. W przypadku raka przełyku wykazano również istotną interakcję między krajami: w Finlandii obserwowano wyraźne dodatnie trendy, natomiast w Wielkiej Brytanii nie stwierdzono podobnych zależności. Nie zaobserwowano żadnego trendu dla raka piersi.

Ilychova i Zaridze (2012) przeprowadzili badanie 1432 mężczyzn i 3102 kobiet zatrudnionych przez co najmniej 2 lata w przemyśle poligraficznym w Moskwie. Ogólnie umieralność z powodu raka płuca nie była zwiększona ani u mężczyzn (SMR = 0,94; 95% CI: 0,69–1,28), ani u kobiet (SMR = 0,48; 95% CI: 0,23–0,99). Brakowało danych na temat wartości PbB.

Jeśli uwzględnić badania McElvenny'ego i in. (2015) oraz Chowdhury'ego i in. (2014), które częściowo pokrywają się z obserwacjami Steenland i in. (2017), a także osobno rozpatrzyć badania dotyczące umieralności (Steenland i in. 2017) oraz zachorowalności (Steenland i in. 2019), można wyróżnić dziesięć nowych badań. Pięć z nich nie wykazało związku między narażeniem na ołów a ryzykiem wystąpienia raka płuca. Analiza Steenland i in. (2017) wykazała wyraźny trend wzrostu ryzyka w związku ze wzrostem poziomu PbB, ale wyniki nie zostały skorygowane o palenie papierosów. Wskazania dotyczące wzrostu ryzyka znaleziono również w badaniach Chowdhury'ego i in. (2014) oraz McElvenny'ego i in. (2015), które również były częścią badania Steenland i in. (2019) i nie uwzględniały palenia. Steenland i in. (2019) wykazali wyraźne wskazania na zwiększone ryzyko w fińskiej kohorcie, ale nie w brytyjskiej. Badanie Bertkego i in. (2016) wykazało zwiększony SMR ogólnie, ale brakowało wskazań na zależność dawka–odpowiedź, a wyniki nie były skorygowane o potencjalne czynniki zakłócające.

Podsumowując, nowe badania różnią się nieco od danych dostępnych w czasie oceny IARC (2006),

która tak podsumowała wyniki: „Ogólnie, z wyjątkiem pracowników hut w Szwecji, badania te były zgodne w wykazywaniu braku lub niewielkiego nadmiaru raka płuca w porównaniu z populacjami referencyjnymi. Zaobserwowane nadmiary były niewielkie i mieściły się w zakresie, który mógłby być wyjaśniony przypadkiem lub czynnikami zakłócającymi związanymi z paleniem papierosów. Niewiele lub brak danych do analiz dawka–odpowiedź i brak danych o paleniu papierosów”. W nowszych badaniach częściej dostarczano informacji na temat (i czasami wskazań na) zależność dawka–odpowiedź, jednak nadal pozostaje problem braku uwzględnienia palenia papierosów oraz innych potencjalnych czynników zakłócających.

Rak żołądka

Wspomniana już analiza zbiorcza (Steenland i in. 2017) obejmująca 88 000 pracowników narażonych na ołów, dla których były dostępne dane dotyczące PbB, nie wykazała zwiększonego ryzyka ani w porównaniach wewnętrznych (p dla trendu 0,93), ani w porównaniach zewnętrznych (SMR poniżej lub blisko 1 we wszystkich kategoriach narażenia). Ani w przypadku brytyjskich, ani amerykańskich subkohort tego badania nie znaleziono związku między poziomem PbB a ryzykiem raka żołądka (Chowdhury i in. 2014; McElvenny i in. 2015).

W badaniu amerykańskim, które objęło 1900 pracowników obsługi pieców do przetopu ołowiu, SMR wynosił 1,31 (95% CI: 0,67–2,28, oparty na 12 przypadkach) i nie stwierdzono zależnego od dawki związku z narażeniem na podstawie oszacowanego skumulowanego narażenia (p dla trendu 0,21), (Bertke i in. 2016).

W kohortach ogólnej populacji z nadzoru zdrowotnego w Szanghaju (Liao i in. 2016) ryzyko było statystycznie istotnie wyższe w grupie o wysokim narażeniu u mężczyzn (RR = 1,6; 95% CI: 1,0–2,4), ale nie u kobiet (RR = 0,8; 95% CI: 0,5–1,5). Jak wyjaśniono wcześniej w odniesieniu do raka mózgu, brakowało danych o poziomach PbB.

Kim i in. (2015) śledzili 81 067 pracowników z Korei Południowej, którzy przeszli testy PbB w ramach nadzoru zdrowotnego. Porównano ich z grupą, w której poziom PbB wynosił poniżej 100 µg/l. Ryzyko nie było zwiększone u mężczyzn z poziomami PbB 100 ÷ 200 µg/l lub >200 µg/l, podczas gdy u kobiet liczba przypadków była zbyt mała, by przeprowadzić znaczące porównania.

W australijskiej kohorcie 4114 pracowników płci męskiej z programu nadzoru zdrowotnego (Gwini i in. 2012) zanotowano osiem przypadków raka żołądka, ale ryzyko nie było zwiększone (SMR = 1,04; 95% CI: 0,52–2,07). Nie zanotowano przypadków u osób z PbB powyżej 300 µg/l, ale również oczekiwana liczba przypadków na podstawie krajowych wskaźników była niewielka.

Ilychova i Zaridze (2012) śledzili 1432 mężczyzn i 3102 kobiety zatrudnionych przez co najmniej 2 lata w przemyśle poligraficznym w Moskwie. Ogólnie umieralność z powodu raka żołądka nie była wyższa ani u mężczyzn (SMR = 0,84; 95% CI: 0,55–1,22), ani u kobiet (SMR = 0,96; 95% CI: 0,69–1,34). Dane dotyczące PbB nie były dostępne.

Podsumowując, z dziewięciu badań siedem nie wykazało związku między narażeniem na ołów a ryzykiem raka żołądka. Badanie Bertkego i in. (2016) wykazało zwiększony (statystycznie nieistotnie) SMR, ale nie wskazało na zależność od dawki (*p* dla trendu 0,21). Obserwacja Liao i in. (2016) wykazała pewne wskazanie na związek u mężczyzn z wysokim narażeniem, ale opierało się ono na niewielkiej liczbie przypadków. Trudno jest określić intensywność narażenia w tym badaniu, ponieważ definicja niskiego i wysokiego narażenia nie opierała się na całkowitym narażeniu na ołów, lecz na kombinacji stężeń pyłu ołowiowego i par oraz ich medianach. Tak więc nowsze badania wydają się nieco różnić od zbioru

danych dostępnych w czasie oceny IARC (2006) i dostarczyły one nieco mniej przekonujących dowodów niż wnioski IARC: „w czterech z pięciu badań stwierdzono stosunkowo konsekwentny nadmiar 30 ÷ 50% raka żołądka w porównaniu z populacjami referencyjnymi zewnętrznymi”.

Ogólne wnioski z analizy danych

Liczne badania epidemiologiczne analizowały zależności między narażeniem na ołów a ryzykiem zachorowania na raka. Badania obejmowały zarówno pracowników, jak i populację ogólną, przy czym w wielu z nich raportowano poziomy ołowiu we krwi (PbB). W większości badań średnie wartości PbB wynosiły poniżej 100 µg/l (Aneks 1 2020).

Chociaż badania dostarczają ograniczonych dowodów na rakotwórczość ołowiu u ludzi, wyniki są niespójne, a ich interpretacja może być utrudniona przez występowanie czynników zakłócających. Wiele badań dotyczących kohort zawodowych i ryzyka nowotworów nie zawiera danych na temat PbB.

Uważa się, że dane epidemiologiczne są niespójne w odniesieniu do zwiększonego ryzyka nowotworów związanego z nieorganicznymi związkami ołowiu, a pierwotne wnioski IARC (2006) pozostają aktualne, tj. dowody na rakotwórczość nieorganicznych związków ołowiu u ludzi są ograniczone.

W tabeli 20 przedstawiono przegląd wybranych badań epidemiologicznych.

Tabela 20. Badania epidemiologiczne działania rakotwórczego w zależności od stężenia ołowiu we krwi (PbB), (ATSDR 2020)

Table 20. Epidemiological studies of carcinogenic effects depending on blood lead levels (PbB) (ATSDR 2020)

Autor badania i populacja badana	PbB, µg/l	Przypadki nowotworów	Skutki
Populacja ogólna			
Cheung i in. 2013; badanie przekrojowe; <i>n</i> = 3482 (NHANES III)	średnia (SE): 44,4 (1,4)	wszystkie nowotwory	OR: 1,071 (1,036–1,106)*
		rak płuca	OR: 1,090 (1,054–1,127)*
Jemali in. 2002; badanie przekrojowe; <i>n</i> = 3592 (NHANES II, wiek 6 miesięcy ÷ 74 lata)	kwartyle: • Q1: ≤98 • Q2: 99–129 • Q3: 130–169 • Q4: ≥170	wszystkie nowotwory	korygowany RR Q4: 1,50 (0,75–3,01)
Khalil i in. 2009b; prospective badanie kohortowe; <i>n</i> = 532 kobiety (wiek 65 ÷ 87 lat)	średnia: 53 <80 (<i>n</i> = 453) ≥80 (<i>n</i> = 79)	wszystkie nowotwory	korygowany HR PbB ≥80 (vs <80): 1,64 (0,73–3,71)
Kelly i in. 2013; badanie kliniczno-kontrolne; <i>n</i> = 194 przypadki NHL; 76 przypadków MM; 270 osób z grupy kontrolnej (średnia wieku 53,08 lat)	średnia (zakres) • mężczyźni: 61,8 (15,4 ÷ 672) • kobiety: 52,7 (11 ÷ 401) kwartyle: • Q1: 15,423–39,86 • Q2: 39,504–58,763 • Q3: 58,832–87,218 • Q4: 87,531–400,843	NHL	OR Q4: 0,93 (0,43–2,02) <i>p</i> -trend = 0,849
		MM	OR Q4: 1,63 (0,45–5,94) <i>p</i> -trend = 0,533

cd. tab. 20 / Table 20 cont.

Autor badania i populacja badana	PbB, µg/l	Przypadki nowotworów	Skutki
Menke i in. 2006; badanie przekrojowe; n = 13 946 (NHANES 1988-1994; średnia wieku 44,4 lat)	średnia: 25,8 tertyle: • T1: <19,3 • T2: 19,4–36,2 • T3: ≥36,2	wszystkie nowotwory	korygowany OR • T2: 0,72 (0,46–1,12); p-trend = 0,130 • T3: 1,10 (0,82–1,47); p-trend = 0,101
Santibañez i in. 2008; badanie kliniczno-kontrolne; n = 185 pacjentów z rakiem przełyku; 285 osób z grupy kontrolnej (wiek 30 ÷ 80 lat)	niski: ≤49 wysoki: >49	przełyk	korygowany OR • niski: 0,79 (0,43–1,46) • wysoki: 1,69 (0,57–5,03)
Schober i in. 2006 badanie przekrojowe; n = 9757 (NHANES III; wiek ≥40 lat)	tertyle: • T1: <50 (średnia 26) • T2: 50–90 (średnia 63) • T3: >100 (średnia 118)	wszystkie nowotwory	korygowany RR • T2: 1,44 (1,12–1,86)* • T3: 1,69 (1,14–2,52)* • p-trend < 0,01*
Weisskopf i in. 2009; badanie prospektywne; n = 868 mężczyzn (Normative Aging Study; wiek 21 ÷ 80 lat)	średnia (SD): 56 (34) tertyle: • T1: <40 • T2: 40–60 • T3: >60	wszystkie nowotwory	korygowany HR T3: 0,48 (0,25–0,91)*; p-trend = 0,02
Pracownicy			
Anttila i in. 1995; badanie przekrojowe; n = 20 700 pracowników (wiek 30 ÷ 74 lata)	tertyle: • T1: 0–186 • T2: 207–394 • T3: 411–1616	wszystkie nowotwory	SMR T2: 1,4 (1,1–1,8)* SMR T3: 1,2 (0,9–1,8)
		płuca, tchawica	SMR T2: 2,0 (1,2–3,2)* SMR T3: 1,5 (0,8–2,1)
Anttila i in. 1996; badanie przekrojowe; n = 20 741 pracowników (wiek 18 ÷ 74 lata)	tertyle: • T1: 21–145 • T2: 166–269 • T3: 290–891	wszystkie nowotwory układu nerwowego	adjusted OR T3: 2,2 (0,7–6,6) p-trend = 0,17
		glejak	adjusted OR T3: 11 (1,0– 626)* p-trend = 0,037
Barry, Steenland 2019; badanie retrospektywne; n = 58 368 pracowników płci męskiej (działania następcze w związku z Chowdhury i in. 2014)	kwartyle: • Q1: 0–<50 • Q2: 50–<250 • Q3: 250–<400 • Q4: ≥400	odbyt	HR Q4: 1,19 (0,54–2,61)
		przełyk	HR Q4: 0,97 (0,43–2,20)
		nerka	HR Q4: 0,92 (0,32–2,58)
		wątroba	HR Q4: 1,53 (0,79–2,99)
		płuco	HR Q2: 1,61 (1,04–2,48)* HR Q3: 2,03 (1,34–3,10)* HR Q4: 2,92 (1,91–4,46)* p-trend < 0,01*
	tertyle: • T1: 0–<250 • T2: 250–<400 • T4: ≥400 ^{a), b)}	żołądek	HR Q4: 0,64 (0,22–1,82)
		mózg	HR Q4: 1,49 (0,71–3,12)
		pęcherz	HR Q4: 1,71 (0,83–3,55)
		krtań	HR Q4: 3,42 (1,29–9,09)*
		chłoniak nieziarniczy	HR Q4: 1,60 (0,85–3,01)
		trzustka	HR Q4: 1,15 (0,72–1,85)
		odbyt	HR Q4: 2,06 (0,87–4,84)
	Chowdhury i in. 2014; badanie ankietowe/badanie przekrojowe; n = 58 368 pracowników płci męskiej (średnia wieku 38,9 lat)	płuco	SMR Q4: 1,20 (1,03–1,39)*
		mózg	SMR Q4: 0,83 (0,41–1,49)
		nerka	SMR Q4: 0,72 (0,33–1,37)
		żołądek	SMR Q4: 0,92 (0,44–1,69)
		przełyk	SMR Q4: 0,65 (0,32–1,16)
		krtań	SMR Q4: 2,11 (1,05–3,77)*
		pęcherz	SMR Q4: 0,70 (0,28–1,45)

cd. tab. 20 / Table 20 cont.

Autor badania i populacja badana	PbB, µg/l	Przypadki nowotworów	Skutki
<i>Cooper</i> i in. 1985; badanie kohortowe; <i>n</i> = 4519 pracowników akumulatorowych; 2300 pracowników hut	średnia: • bateria (<i>n</i> = 1326): 627 • huty (<i>n</i> = 537): 797	wszystkie nowotwory	bateria: PMR: 1,06 (0,96–1,16) huty: PMR: 1,02 (0,87–1,19)
		żołądek	bateria: PMR: 1,54 (1,11–2,15)* huty: PMR: 1,03 (0,75–1,42)
		jelito grube	bateria: PMR: 0,98 (0,69–1,40) huty: PMR: 1,19 (0,62–2,28)
		krtani	bateria: PMR: 1,19 (0,54–2,65) huty: PMR: 1,06 (0,27–4,21)
		oskrzela, tchawica, płuca	bateria: PMR: 1,16 (0,97–1,39) huty: PMR: 1,13 (0,84–1,51)
		mózg i inne organy OUN	bateria: PMR: 1,09 (0,55–2,18) huty: PMR: 0,97 (0,32–3,01)
		krtani	bateria: PMR: 1,19 (0,54–2,65) huty: PMR: 1,06 (0,27–4,21)
<i>Kim</i> i in. 2015; badanie przekrojowe; <i>n</i> = 81 067 pracowników narażonych na nieorganiczne związki Pb (54 788 mężczyzn; 26 279 kobiet; wiek 20 ÷ ≤50 lat)	średnia (SD) • mężczyźni: 88 (85) • kobiety 58 (54) tertyle: • T1: <100 • T2: 100–200 • T3: >200	wszystkie nowotwory	mężczyźni: RR T3: 0,95 (0,56–1,61) kobiety: RR T3: 1,68 (0,40–7,13)
		żołądek	mężczyźni: RR T3: 0,80 (0,23–2,71) kobiety: RR T2: 1,82 (0,20–16,36) kobiety: T3: brak przypadków
		jelito grube	mężczyźni: RR T3: 1,86 (0,35–9,79) kobiety: RR T2: 13,42 (1,21–149,4)*; <i>p</i> < 0,05 kobiety: T3: brak przypadków
		wątroba	mężczyźni: RR T3: 1,72 (0,72–4,14) kobiety: T2 RR: 0,83 (0,10– 6,56) kobiety: T3: brak przypadków
		oskrzela, płuca	mężczyźni: RR T3: 0,46 (0,10–2,01) kobiety: RR T2: 10,45 (1,74–62,93)*; <i>p</i> < 0,05 kobiety: RR T3: 12,68 (1,69–147,86)*; <i>p</i> < 0,05
<i>Lundström</i> i in. 1997; badanie przekrojowe; <i>n</i> = 3979 pracowników	stężenie średnie: • w 1950 r.: 622 • w 1987 r.: 332	wszystkie nowotwory	SMR: 1,2 (1,0–1,5)*
		płuco	SMR: 2,8 (2,0–3,8)*
<i>Lundström</i> i in. 2006; zagnieżdżone badanie kliniczno-referencyjne; 3979 pracowników huty	maksimum: przypadki (<i>n</i> = 40): 497 kontrola (<i>n</i> = 114): 559	płuco	OR: 0,93 (0,60–1,44)
<i>Lustberg, Silbergeld</i> 2002; badanie przekrojowe; <i>n</i> = 4292 (NHANES II, wiek 30 ÷ 74 lata)	tertyle: • T1 (<i>n</i> = 818): <100 • T2 (<i>n</i> = 2,735): 100–190 • T3 (<i>n</i> = 637): 200–290	wszystkie nowotwory (współczynnik zachorowalności)	RR T2: 1,46 (0,87–2,48) RR T3: 1,68 (1,02–2,78)*
<i>McElvenny</i> i in. 2015; badanie kohortowe; <i>n</i> = 9122 pracowników (średni wiek 29,2 lat)	średnia (SD): 443 (227) zakres: 23 ÷ 3215	wszystkie nowotwory	SMR: 1,13 (1,07–1,20)*
		przełyk	SMR: 1,05 (0,78–13,8)
		żołądek	SMR: 1,11 (0,86–1,43)
		odbytnica	SMR: 0,98 (0,77–1,26)
		nerka	SMR: 1,30 (0,91–1,86)
		pęcherz	SMR: 0,95 (0,67–1,35)
		oskrzela, tchawica, płuca	SMR: 1,42 (1,29–1,57)*
<i>Selevan</i> i in. 1985; retrospektywne badanie kohortowe; <i>n</i> = 1987 pracowników płci męskiej	średnia: 563	mózg	SMR: 0,92 (0,61–1,38)
		wszystkie nowotwory	SMR: 0,95 (0,78–1,14)
		narządy trawienne	SMR: 0,77 (0,52–1,10)
		układ oddechowy	SMR: 1,11 (0,80–1,51)
		nerka	SMR: 2,04 (0,75–4,44)
		pęcherz	SMR: 1,44 (0,53–3,14)

cd. tab. 20 / Table 20 cont.

Autor badania i populacja badana	PbB, µg/l	Przypadki nowotworów	Skutki
<i>Steenland, Boffetta</i> 2000; metaanaliza; dane z ośmiu badań przeprowadzonych na pracownikach narażonych na Pb; <i>n</i> = 36 027 pracowników	zakres średnich w badaniach: 260 ÷ 800	płuco	RR: 1,14 (1,04–1,25)*
		żołądek	RR: 1,34 (1,14–1,57)*
		mózg	RR: 1,06 (0,81–1,40)
<i>Steenland</i> i in. 1992; badanie kohortowe (ta sama kohorta, co <i>Selevan</i> i in. 1985); <i>n</i> = 1990 mężczyzn pracujących w hucie	średnia: 563	wszystkie nowotwory	SMR: 0,98 (0,84–1,12)
		odbytnica	SMR: 0,48 (0,22–0,90)
		płuco	SMR: 1,18 (0,92–1,48)
		nerka	SMR: 1,93 (0,88–3,67)
<i>Steenland</i> i in. 2017; badanie kohortowe; <i>n</i> = 88 000 pracowników narażonych na Pb	mediana: 260	pęcherz (>400 µg/l)	HR: 1,86 (1,04–3,33)*
		nerka (>400 µg/l)	HR: 1,21 (0,74–1,97)
		krtań (>400 µg/l)	HR: 2,69 (1,07–6,76)*
		płuco (200 ÷ <300 µg/l)	HR: 1,39 (1,19–1,64)*
		żołądek (200 ÷ <400 µg/l)	HR: 1,62 (1,13–2,32)*
<i>Steenland</i> i in. 2019; badanie kohortowe; <i>n</i> = 29 874 pracowników narażonych na Pb	mediana: 290	mózg (>400 µg/l)	HR: 1,71 (0,94–3,12)
		pęcherz (>400 µg/l)	HR: 1,24 (0,87–1,75)
		przełyk (300 ÷ 390 µg/l)	HR: 2,00 (1,08–3,71)*
		nerka (>400 µg/l)	HR: 1,00 (0,66–1,51)
		krtań (>400 µg/l)	HR: 1,92 (0,94–3,91)
		płuco (200 ÷ 290 µg/l)	HR: 1,39 (1,17–1,65)*
		odbytnica (>400 µg/l)	HR: 1,49 (1,03–2,17)*
		żołądek (200 ÷ 290 µg/l)	HR: 1,55 (1,10–2,18)*
<i>Wong, Harris</i> 2000; badanie kohortowe; <i>n</i> = 4519 pracowników produkcji akumulatorów; 2300 pracowników hut (ta sama kohorta, co <i>Cooper</i> i in. 1985)	średnia: • wszyscy pracownicy: 640 • pracownicy akumulatorowni: 627 • pracownicy hut: 797	wszystkie nowotwory	SMR: 1,045 (1,012–1,080)*
		żołądek	SMR: 1,474 (1,125–1,898)*
		jelito grube	SMR: 0,994 (0,789–1,235)
		oskrzela, tchawica, płuca	SMR: 1,164 (1,039–1,299)
		nerka	SMR: 0,636 (0,339–1,087)
		OUN	SMR: 0,748 (0,419–1,234)

Objaśnienia:
Gwiazdka oznacza związek z Pb; o ile nie określono inaczej, wartości w nawiasach to 95% CI; wartości *p* < 0,05, chyba że w tabeli zaznaczono inaczej.

a) użyto niestandardowej numeracji grup:

- T1: 0–<250 (najniższe narażenie),
- T2: 250–<400 (średnie narażenie),
- T4: ≥400 (najwyższe narażenie).

b) do opisu populacji (grupy narażenia) użyto tercyl (T1–T3), do analizy ryzyka nowotworów – kwartyli (Q1–Q4).

Adjusted OR – skorygowany iloraz szans dla trzeciego tercylu (T3).

CI – przedział ufności.

HR – współczynnik ryzyka.

MM – szpiczak mnogi.

NHANES – amerykańskie Krajowe Badanie Zdrowia i Żywności.

NHL – chłoniak nieziarniczy.

OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

OR – iloraz szans.

Pb – ołów.

PMR – proporcjonalny współczynnik umieralności.

Q_n – *n*-ty kwartył stężenia ołowiu we krwi (PbB, µg/l).

RR – ryzyko względne.

SD – odchylenie standardowe.

SE – błąd standardowy.

SMR – standardowy współczynnik umieralności.

T_n – *n*-ty tercyl stężenia ołowiu we krwi (PbB, µg/l).

Zwierzęta

W różnych badaniach wykazano, że ołów indukuje guzy nerek u samców szczurów (np. API 1971; Azar i in. 1973; Fears i in. 1989; Fowler, Lipsky 1999; Koller i in. 1985; van Esch i in. 1962). Najniższe stężenie powodujące rozwój guzów nerek (określonych jako gruczolaki i raki) wynosiło 250 ppm octanu ołowiu w wodzie pitnej (10 mg/kg mc./dzień), (Fowler, Lipsky 1999).

W badaniach na myszach octan ołowiu w najniższym testowanym stężeniu, wynoszącym 500 ppm w wodzie pitnej (około 100 mg/kg mc./dzień), prowadził do wzrostu atypowej hiperplazji oraz pojawienia się jednego przypadku raka (Waalkes i in. 1995).

EFSA (2010) stwierdziła, że szeroki zakres badań eksperymentalnych wykazuje, iż różne rozpuszczalne i nierozpuszczalne związki ołowiu w wysokich dawkach mogą indukować nowotwory w narządach u gryzoni. Ponadto jedno badanie wykazało, że guzy nerek mogą wystąpić przy minimalnej nefropatii indukowanej przez ołów (Waalkes i in. 1995). Warto również zauważyć, że glejaki mózgu, które rzadko występują spontanicznie, były indukowane po narażeniu szczurów na ołów drogą pokarmową (IARC 2006). Ołów okazał się promotorem nowotworów nerek u szczurów i myszy narażonych na różne organiczne czynniki rakotwórcze dla nerek.

Nowotwory nerek u szczurów

Liczne badania na szczurach wykazały, że narażenie na związki ołowiu może prowadzić do rozwoju nowotworów nerek. W badaniu z 1973 r. (Azar i in. 1973) u szczurów narażonych na octan ołowiu w wodzie pitnej obserwowano nienowotworową guzkową i gruczolakową hiperplazję kanalików nerkowych oraz nowotwory nabłonka kory nerkowej, które nie zostały bliżej określone. Skutki te obserwowano przy stężeniach od 10 ppm w wodzie (0,1 g całkowitego ołowiu) do 1000 ppm (12 g całkowitego ołowiu), a częstość występowania zmian nowotworowych zwiększała się wraz z poziomem narażenia.

Badanie Fowlera i Lipsky'ego (1999), cyt. w AGS (2017) i OEHA (2002), wykazało gruczolaki i raki nerek u samców szczurów przy stężeniach ≥ 250 ppm octanu ołowiu (10 mg/kg mc./dzień). Stężenie NOAEL w tym badaniu wynosiło 50 ppm (2 mg/kg mc./dzień).

Fears i in. (1989), cyt. w AGS (2017), podawali szczurom F344 ($n = 24$ /płeć/dawkę) octan ołowiu w paszy przez okres 2 lat. W tym badaniu raportowano tylko nowotwory złośliwe nerek. Przy stężeniu 1000 ppm w paszy (40 mg/kg mc./dzień) obserwowano nowotwory u obu płci.

Kasprzak i in. (1985) badali wpływ octanu wapnia na rakotwórczość octanu ołowiu w nerkach samców szczurów Sprague-Dawley po podaniu w paszy. Przy stężeniu octanu ołowiu w paszy 10 000 ppm (146 g całkowitego ołowiu) obserwowano gruczolaki i raki nerek.

Mao i Molnar (1967) również donosili o gruczolakach i rakach nerek u samców szczurów Wistar narażonych na stężenie 10 000 ppm octanu ołowiu w diecie.

Nowotwory nerek u myszy

Badania na myszach również wykazały rakotwórcze działanie ołowiu na nerki.

Waalkes i in. (1995) narażali myszy B6C3F1 na octan ołowiu w wodzie pitnej w okresie życia płodowego i później do 112. tygodnia. Obserwowano zależne od stężenia w wodzie zwiększenie skutków w nerkach, w tym nietypową hiperplazję i/lub gruczolaka, i/lub raka. Inne typy nowotworów nie wykazywały zwiększonej częstości występowania.

W innym badaniu Waalkes i in. (2004) stwierdzili hiperplazję kanalików nerkowych u myszy narażonych przez 104 tygodnie na octan ołowiu w wodzie pitnej. Przy stężeniach ≥ 1000 ppm obserwowano również gruczolaka u jednego zwierzęcia przy stężeniu 4000 ppm w wodzie. Myszy z podwójnym wyłączeniem metalotioneiny I/II były hiperwrażliwe na indukowane ołowiem nowotwory nerek.

Van Esch i Kroes (1969) podawali myszom octan ołowiu w diecie. Przy stężeniu 1000 ppm w paszy (44 g całkowitego ołowiu) obserwowano gruczolaki i raki nerek. Badacze doszli do wniosku, że na podstawie danych eksperymentalnych wydaje się prawdopodobne, że rakotwórczość ołowiu opiera się na mechanizmach pośrednich, a nie na bezpośrednim działaniu genotoksycznym. Sugeruje to możliwość istnienia praktycznego progu dla skutków rakotwórczych ołowiu.

Podsumowując, badania na zwierzętach dostarczają wystarczających dowodów na rakotwórczość niektórych związków ołowiu, zwłaszcza na nerki u szczurów i myszy. Różne związki ołowiu i drogi narażenia wykazały w tych modelach zwierzęcych

potencjał rakotwórczy. Ołów wywołuje nowotwory nerek u samców szczurów (API 1971; Azar i in. 1973; Fears i in. 1989; Fowler, Lipsky 1999; Koller i in. 1985; van Esch i in. 1962), (tab. 21 i 22). Najniższe stężenie, które wywołało nowotwory nerek (specyficznie gruczolaki i raki), wynosiło 250 ppm octanu ołowiu w wodzie pitnej (co odpowiadało dawce 10 mg/kg mc./dzień).

Jakościowa ocena działania rakotwórczego

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC 2006) oceniła ryzyko rakotwórcze dla ludzi nieorganicznych i organicznych związków ołowiu i sformułowała następujące wnioski:

- istnieją ograniczone dowody na rakotwórczość nieorganicznych związków ołowiu u ludzi;
- brak jest wystarczających dowodów na rakotwórczość organicznych związków ołowiu u ludzi;
- istnieją wystarczające dowody na rakotwórczość nieorganicznych związków ołowiu u zwierząt doświadczalnych;
- istnieją wystarczające dowody na rakotwórczość octanu ołowiu, chromianu ołowiu i fosforanu ołowiu u zwierząt doświadczalnych;
- brak jest wystarczających dowodów na rakotwórczość tlenku ołowiu i arsenianu ołowiu u zwierząt doświadczalnych;
- brak jest wystarczających dowodów na rakotwórczość organicznych związków ołowiu u zwierząt doświadczalnych;

- brak jest wystarczających dowodów na rakotwórczość tetraetylku ołowiu u zwierząt doświadczalnych;
- brak jest wystarczających dowodów na rakotwórczość proszku ołowiowego u zwierząt doświadczalnych.

Podsumowując, IARC (2006) stwierdziła, że:

- nieorganiczne związki ołowiu są prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi (grupa 2A);
- organiczne związki ołowiu nie są klasyfikowane pod względem rakotwórczości dla ludzi (grupa 3).

Grupa robocza IARC (2006) zauważyła, że organiczne związki ołowiu są metabolizowane, przynajmniej częściowo, do jonowego ołowiu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Należy oczekiwać, że pochodzący z organicznych związków ołowiu jonowy ołów występujący w organizmie będzie wykazywał toksyczność charakterystyczną dla nieorganicznych związków ołowiu.

W Unii Europejskiej klasyfikacja zharmonizowana pod kątem działania rakotwórczego obejmuje zasadowy octan ołowiu, który zaliczono do kategorii 2 (substancje, co do których podejrzewa się, że są rakotwórcze dla człowieka). Ponadto niektóre pigmenty, jak np. żółty sulfochromian ołowiu, czerwony chromian molibdenian siarczan ołowiu, wodorarsenian(V) ołowiu(II) są zaklasyfikowane do kategorii rakotwórczości 1B lub 1A (substancje,

Tabela 21. Wybrane badania rakotwórczości ołowiu i jego związków u szczurów
Table 21. Selected studies on the carcinogenicity of lead and its compounds in rats

Stężenie w paszy/ wodzie pitnej, ppm	Dawka ołowiu		Przypadki nowotworów		Opis badania i wynik	Piśmiennictwo
	mg/kg mc.	dawka skumulowana, g	samce (M)	samice (F)		
3	0,12 (M) 0,15 (F)	0,06	0/20	0/20	octan ołowiu, pasza, 104 tygodnie szczury, 20, 50 lub 100 zwierząt na pleć i dawkę guzy nerek: głównie gruczolaki, ale także raki (nieokreślone szczegółowo) u samców przy ≥548 ppm (42,3 mg/kg mc./dzień), NOAEL 141 ppm (5,6 mg/kg mc./dzień); u samic LOAEL przy 2102 ppm (162 mg/kg mc./dzień); zwiększona śmiertelność, szczególnie przy najwyższej dawce (80%)	Azari i in. 1973; EPA 1989; EHHA 2002
5	0,22 (M) 0,25 (F)	0,06	0/100	0/100		
18	0,72 (M) 0,9 (F)	0,2	0/50	0/50		
62	2,5 (M) 3,1 (F)	0,8	0/100	0/100		
141	5,6 (M) 7,1 (F)	2	0/50	0/50		
548	22 (M) 27 (F)	7	5/50 (10%)	0/50		
1130	45 (M) 56 (F)	14	10/20 (50%)	0/20		
2102	84 (M) 105 (F)	26	16/20 (80%)	7/20 (35%)		

cd. tab. 21 / Table 21 cont.

0		0	0	0	octan ołowiu, pasza, 22 miesiące szczury (CD), 50 zwierząt na pleć i dawkę nerki: nienowotworowa guzkowa i gruczolowa hiperplazja kanalików, nowotwory zgłoszone w nabłonku korowym, ale nieokreślone szczegółowo	API 1971
10		0,1	0	0		
50		0,6	1	1		
100		1,2	4/14	0		
1000		12	7/15	3/15		
0	0		0/55	–	octan ołowiu, woda pitna, do 104 tygodni	Fowler, Lipsky 1999
50	2		0/42	–	szczury (Fischer), 80 samców na dawkę	
250	10		5/52 gruczolaki 5/52 raki	–	nerki: gruczolaki i raki nerek u samców szczurów przy stężeniu ≥250 ppm (10 mg/kg mc. / dzień); NOAEL 50 ppm (2 mg/kg mc. / dzień)	
1000	40		22/41 gruczolaki 24/41 raki	–		
0		0/213	0/214	–	octan ołowiu, dieta, do 2 lat szczury (F344), grupy kontrolne: 213 samców, 214 samic, grupy narażone: 24 zwierzęta na pleć i dawkę nerki: zgłoszone tylko nowotwory złośliwe; jedynie 24 zwierzęta na pleć i dawkę	Fears i in. 1989; AGS 2017
500		0/24	0/24			
2000		11/24	1/24			
8000		19/24	4/24			
0	1		0/16	–	octan ołowiu, woda pitna, 76 tygodni	Koller i in. 1985
2600	130		13/16	–	szczury (Sprague-Dawley), 16 samców nerki: rakotwórcze guzy kanalików nerkowych; brak innych nowotworów	
0	0		0/14	0/15	zasadowy octan ołowiu, pasza, 104 tygodnie (wysoka dawka), 126 tygodni (niska dawka)	van Esch i in. 1962
1000	15 (M) 18 (F)		5/16	6/16	szczury (Wistar), 11 ÷ 16 szczurów na pleć i dawkę	
10 000	146 (M) 183 (F)		6/13	6/11	nerki: gruczolaki i rakotwórcze guzy	
0	0		0/30	–	zasadowy octan ołowiu, dieta, 78 tygodni	Kasprzak i in. 1985
10 000	146	73	13/29	–	szczury (Sprague-Dawley), 30 samców na dawkę nerki: gruczolaki i rakotwórcze guzy	
0	0			–	zasadowy octan ołowiu, dieta, 99 tygodni	Mao, Molnar 1967
10 000	146	97	31/34	–	szczury (Wistar), kontrola: 20 samców, grupa narażana: 30 samców nerki: gruczolaki i rakotwórcze guzy; brak innych nowotworów	

Tabela 22. Wybrane badania rakotwórczości ołowiu i jego związków u myszy
Table 22. Selected studies on the carcinogenicity of lead and its compounds in mice

Stężenie w wodzie pitnej, ppm	Dawka ołowiu		Przypadki nowotworów		Opis badania i wynik	Piśmiennictwo
	mg/kg mc.	dawka skumulowana, g	samce (M)	samice (F)		
0		–	1/25 hiperplazja	0/25	octan ołowiu, woda pitna, narażenie w okresie prenatalnym do 112. tygodnia mysz (B6C3F1), 25 ÷ 35 zwierząt na płęć i dawkę nowotwory nerek: zwiększenie częstości występowania zmian związanych z dawką (nietypowy przerost i/lub gruczolaki i/lub raki)	Waalkes i in. 1995
500	100	–	3/25 hiperplazja 0/25 gruczolaki 1/25 raki	0/25		
750	150	–	5/25 hiperplazja 0/25 gruczolaki 1/25 raki	1/25 gruczolaki		
1000	200	–	7/25 hiperplazja 0/25 raki 5/25 gruczolaki	4/25 hiperplazja		
0		–	0/25	–	octan ołowiu, woda pitna, 104 tygodnie mysz (dziki typ MT+), 25 samców myszy na dawkę nowotwory nerek: hiperplazja przy ≥1000 ppm, 1/24 zwierząt z gruczolakiem przy 4000 ppm	Waalkes i in. 2004
1000		–	1/24 hiperplazja	–		
2000		–	3/25 hiperplazja	–		
4000		–	4/24 hiperplazja 1/24 gruczolaki	–		
0		–	0/25	–	octan ołowiu, woda pitna, 104 tygodnie mysz (dziki typ MT+), 25 samców myszy na dawkę nowotwory nerek: hiperplazja przy ≥1000 ppm, 1/24 zwierząt z gruczolakiem przy 4000 ppm	Waalkes i in. 2004
1000		–	8/25 hiperplazja 2/25 gruczolaki	–		
2000		–	9/25 hiperplazja 3/25 gruczolaki 1/25 raki	–		
4000		–	10/25 hiperplazja 5/25 gruczolaki	–		
0	0	–	0/25	0/25	octan ołowiu, woda pitna, 104 tygodnie mysz (Swiss), 25 zwierząt na płęć i dawkę nowotwory nerek: gruczolaki i raki; brak innych nowotworów	van Esch, Kroes 1969
1000	44	–	2/25 gruczolaki 4/25 raki	1/2 gruczolaki		

co do których wiadomo lub istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka) ze względu na zawartość rakotwórczego chromu(VI) lub arsenu(V) (rozporządzenie CLP), (tab. 1).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne oraz wpływ na rozrodczość

Ludzie

Liczne badania epidemiologiczne oceniły wpływ ołowiu na funkcje rozrodcze mężczyzn i kobiet. U mężczyzn większość narażenia miała charakter zawodowy, a średnie stężenie ołowiu we krwi (PbB) przekraczało 100 µg/l. Ogólnie badania

u mężczyzn wykazują spójne dowody na wpływ ołowiu na parametry nasienia (produkcję, ruchliwość, żywotność i morfologię plemników), ilość i skład nasienia, poziomy hormonów płciowych w surowicy oraz płodność, przy czym nasilenie skutków zwiększało się wraz ze wzrostem PbB.

W przeciwieństwie do narażenia mężczyzn, u kobiet większość narażenia miała charakter pozazawodowy, a średnie PbB wynosiło ≤100 µg/l. Badania oceniające wpływ na poziomy hormonów płciowych w surowicy, płodność, poronienia samoistne i przedwczesne porody dają niejednoznaczne wyniki, dlatego trudne jest określenie zależności skutków od dawki u kobiet.

Według ATSDR (2020) skutki rozrodcze u mężczyzn powiązane z poziomem PbB ≤ 100 $\mu\text{g/l}$ to podwyższone stężenie testosteronu w surowicy, oceniane w kilku badaniach z mieszanymi wynikami, oraz wpływ na parametry nasienia (zmniejszona liczba plemników, ich stężenie, ruchliwość i żywotność, a także zwiększony odsetek niedojrzałych plemników oraz plemników o nieprawidłowej morfologii), oceniane w kilku badaniach z mieszanymi wynikami.

Dla PbB > 100 $\mu\text{g/l}$ u mężczyzn odnotowano następujące skutki:

- zmiany w stężeniach hormonów rozrodczych w surowicy (testosteron, hormon folikulotropowy – FSH, hormon luteinizujący – LH); oceniane w kilku badaniach z mieszanymi wynikami;
- wpływ na parametry nasienia (zmniejszona liczba, stężenie, ruchliwość i żywotność plemników oraz zwiększony odsetek niedojrzałych i morfologicznie nieprawidłowych plemników); potwierdzone w kilku badaniach;
- zmiany jakości nasienia (zmniejszona objętość oraz zmieniony skład płynu nasiennego); oceniane w kilku badaniach;
- zmniejszona płodność; oceniana w kilku badaniach;
- zmiany histopatologiczne w jądrach (włóknienie okołocewkowe, oligospermia i wakuolizacja komórek Sertolego); oceniane w kilku badaniach.

U kobiet skutkami rozrodczymi powiązanymi z poziomem PbB ≤ 100 $\mu\text{g/l}$ są:

- podwyższone stężenia estradiolu, FSH i LH w surowicy; badania dają mieszane wyniki;
- zmniejszona płodność; badania dają mieszane wyniki;
- zwiększone ryzyko poronienia samoistnego; badania dają mieszane wyniki.
- zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu; badania dają mieszane wyniki;
- wcześniejsze wystąpienie menopauzy; wykazane w kilku badaniach.

W przypadku PbB > 100 $\mu\text{g/l}$ są to zmniejszona płodność i zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu (w obu przypadkach badania dają mieszane wyniki).

Wiele badań epidemiologicznych oceniało wpływ narażenia na ołów na rozwój [wyniki porodowe, wady wrodzone, wady cewy nerwowej, obniżone wskaźniki antropometryczne (morfometryczne) u dzieci oraz opóźnione dojrzewanie], przy czym baza danych dotycząca skutków rozwojowych jest zdominowana przez badania dotyczące narażenia środowiskowego z poziomem PbB ≤ 100 $\mu\text{g/l}$. Ogólnie rzecz biorąc, badania dostarczają niejednoznacznych dowodów dotyczących wpływu na wyniki porodowe (np. wielkość noworodka) i wskaźniki antropometryczne u dzieci, a bardziej spójnych dowodów w odniesieniu do opóźnionego dojrzewania. Chociaż badania wskazują na istnienie związków między PbB a skutkami rozwojowymi, wyniki są niespójne, a kilka badań – w tym prospektywnych – przy PbB ≤ 100 $\mu\text{g/l}$ nie wykazało żadnych związków z rozwojem.

Skutki rozwojowe powiązane z poziomem PbB ≤ 100 $\mu\text{g/l}$ są następujące:

- wpływ na wyniki porodowe (obniżona masa urodzeniowa, obwód głowy i długość ciemniowo-piętowa); wyniki są niejednoznaczne w zależności od badania;
- obniżone wskaźniki antropometryczne u dzieci (masa ciała, wzrost, obwód głowy, długość tułowia, nóg, ramion, wskaźnik masy ciała); wyniki są niejednoznaczne;
- opóźnione dojrzewanie u dziewcząt (rozwój piersi, owłosienie łonowe, początek miesiączkowania); potwierdzone w wielu badaniach;
- opóźnione dojrzewanie u chłopców (objętość jąder, rozwój genitaliów, owłosienie łonowe); kilka badań z niejednoznacznymi wynikami.

Na podstawie nielicznych badań z poziomem PbB > 100 $\mu\text{g/l}$ powiązano:

- wpływ na wyniki porodu (niskie urodzeniowe masy ciała);
- obniżone wskaźniki antropometryczne u dzieci (masa ciała, wzrost, obwód głowy, obwód klatki piersiowej);
- opóźnione dojrzewanie u dziewcząt (rozwój piersi);
- opóźnione dojrzewanie u chłopców (zmniejszona wielkość jąder, opóźniony rozwój owłosienia łonowego, opóźniony rozwój prącia).

Wpływ na nasienie

W badaniu przeprowadzonym na populacji mężczyzn z Chorwacji (Telisman i in. 2007) zaobserwowano istotną zależność między wzrostem poziomu ołowiu w surowicy (PbB) $\leq 100 \mu\text{g/l}$ a wzrostem odsetka morfologicznie nieprawidłowych plemników, szerokich plemników oraz plemników okrągłych. Średni poziom PbB wynosił $49,2 \mu\text{g/l}$, a maksymalny – $149 \mu\text{g/l}$, jednak ponad 90% uczestników miało poziom PbB $< 100 \mu\text{g/l}$.

Li i in. (2015) stwierdzili małe, ale istotne odwrotne zależności między PbB a liczbą plemników, koncentracją plemników, plemnikami motylnymi oraz morfologicznie normalnymi w grupie 154 mężczyzn z kliniki leczenia niepłodności na Tajwanie. Mediana PbB wynosiła $27,8 \mu\text{g/l}$ (SD 18,5); zakresu i percentyli nie podano.

Liczba plemników była związana z PbB w małej grupie mężczyzn z niepłodnością, u których średni poziom PbB wynosił $17,1 \div 20,5 \mu\text{g/l}$ (Famurewa, Ugwuja 2017).

Inne badania wykazały związki między poziomami Pb w nasieniu i/lub plemnikach a zwiększonym odsetkiem morfologicznie nieprawidłowych plemników oraz zmniejszoną motoryką i żywotnością plemników, chociaż nie stwierdzono związków między PbB a tymi wynikami (Hernández-Ochoa i in. 2005; Mendiola i in. 2011). Średni poziom PbB w badaniu Hernández-Ochoa i in. (2005) wynosił $93 \mu\text{g/l}$, a w badaniu Mendioli i in. (2011) – $28 \mu\text{g/l}$. W badaniu Meeker i in. (2008; 2010) nie zaobserwowano związków między PbB a koncentracją plemników, ich motoryką ani morfologicznymi nieprawidłowościami, a mediana PbB wynosiła $15 \mu\text{g/l}$. Objętość nasienia (ml) była odwrotnie związana z PbB przy średnim poziomie PbB wynoszącym $93 \mu\text{g/l}$; jednak 48% uczestników miało PbB $> 100 \mu\text{g/l}$ (Hernández-Ochoa i in. 2005). W badaniu przekrojowym Bonde i in. (2002), cyt. w Aneksie 1 (2020), w którym zbadano 503 pracowników, wskazano na próg skutku dla jakości nasienia przy poziomie PbB wynoszącym $440 \mu\text{g/l}$. Jednak źródło to nie przedstawia szczegółowej metodologii badania, pełnych wyników wszystkich analizowanych parametrów ani dyskusji w takim stopniu, jak miałyby to miejsce w artykule naukowym. Opis w źródle koncentruje się na wnioskach istotnych z punktu widzenia oceny ryzyka związanego z narażeniem na ołów.

Telisman i in. (2000) zbadali związek między jakością nasienia i funkcją endokrynną układu rozrodczego a biomarkerami ołowiu, kadmu, cynku i miedzi u mężczyzn. Stwierdzili ograniczony związek między zwiększonym stężeniem ołowiu we krwi a obniżoną jakością nasienia. Źródło wprost nie precyzuje charakteru tej populacji.

W tabeli 23 przedstawiono wpływ przewlekłego narażenia na ołów na męski układ rozrodczy.

Stężenie krytyczne dla zmniejszenia liczby plemników, ich ruchliwości i morfologii u mężczyzn narażonych zawodowo na ołów określono na $440 \mu\text{g/l}$ (Bonde i in. 2002; Lerda 1992; Telisman i in. 2000).

Badanie płodności mężczyzn narażonych zawodowo na ołów, ocenianej na podstawie długości czasu potrzebnego do zajścia w ciążę (*time to pregnancy*, TTP), wykazało statystycznie dłuższy czas do uzyskania ciąży u par, u których stężenia PbB 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 (PbB $< 500 \mu\text{g/l}$), nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między stężeniem PbB 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 PbB $> 350 \mu\text{g/l}$ (Ng i in. 1991). W innych badaniach nie stwierdzano tych skutków narażenia przy wyższych stężeniach PbB (Assennato i in. 1987; Gennart i in. 1992). Wyniki niektórych badań wskazywały na możliwość zwiększonego ryzyka spontanicznych poronień (OR = 3,8; 95% CI: 1,2–12) u żon mężczyzn narażonych na ołów (PbB $> 300 \mu\text{g/l}$) w porównaniu z żonami mężczyzn narażonych w mniejszym stopniu (PbB $< 200 \mu\text{g/l}$), (Lindbohm i in. 1991). Według Skerfvinga i Bergdahla (2007) skutki działania ołowiu na reprodukcję u mężczyzn, takie jak wpływ na układ hormonalny, jakość nasienia i być może płodność, mogą występować przy stężeniach PbB rzędu $300 \div 400 \mu\text{g/l}$ lub wyższych.

RAC ECHA (Aneks 1 2020) popiera wniosek SCOEL (2002), że oznaki toksyczności reprodukcyjnej u mężczyzn pojawiają się przy poziomach PbB powyżej $400 \mu\text{g/l}$. Należy jednak zauważyć, że dostępne badania mają ograniczoną moc statystyczną z powodu małej liczby pracowników w badanych grupach narażenia i mogą być

Tabela 23. Wpływ przewlekłego narażenia na ołów na męski układ rozrodczy (ATSDR 2020)**Table 23.** Effects of chronic lead exposure on the male reproductive system (ATSDR 2020)

Średnie stężenie ołowiu we krwi, µg/l	Skutek spowodowany przez narażenie na ołów	Piśmiennictwo
≤100	wpływ na plemniki (zmniejszone stężenie, ruchliwość i żywotność plemników; częstsze nieprawidłowości morfologiczne)	<i>Famurewa, Ugwuja</i> 2017; <i>Hernández-Ochoa</i> i in. 2005; <i>Li</i> i in. 2015; <i>Meeker</i> i in. 2008; <i>Telisman</i> i in. 2007
	wpływ na hormony (zwiększenie stężenia testosteronu, estradiolu, LH, FSH i SHBG w surowicy; zmniejszenie stężenia prolaktyny i SHBG w surowicy)	<i>Chen</i> i in. 2016; <i>Kresovich</i> i in. 2015; <i>Lewis, Meeker</i> 2015; <i>Meeker</i> i in. 2010; <i>Telisman</i> i in. 2007
>100 ÷ 300	wpływ na plemniki (zmniejszenie liczby plemników, koncentracji, gęstości, ruchliwości, żywotności; nieprawidłowości morfologiczne)	<i>Alexander</i> i in. 1998; <i>Bonde</i> i in. 2002; <i>Morán-Martínez</i> i in. 2013
	wpływ na nasienie (zmniejszona objętość)	<i>Bonde</i> i in. 2002
	zmniejszona płodność	<i>Sallmén</i> i in. 2000
>300 ÷ 500	wpływ na plemniki (zmniejszona liczba, stężenie, ruchliwość, żywotność; nieprawidłowości morfologiczne)	<i>Hsu</i> i in. 2009; <i>Lancranjan</i> i in. 1975; <i>Lerda</i> 1992; <i>Telisman</i> i in. 2000
	wpływ na skład płynu nasennego	<i>Telisman</i> i in. 2000
	wpływ na hormony (zwiększenie stężenia estradiolu, LH, FSH; zmniejszenie poziomu testosteronu)	<i>Braunstein</i> i in. 1978; <i>Ng</i> i in. 1991; <i>Telisman</i> i in. 2000
	zmiany histopatologiczne jąder (zwłóknienie okołokanalikowate, oligospermia, wakuolizacja komórek Sertolego)	<i>Braunstein</i> i in. 1978
	zmniejszona płodność	<i>Sallmén</i> i in. 2000; <i>Shiau</i> i in. 2004
>500	wpływ na plemniki (zmniejszona liczba, stężenie, ruchliwość, żywotność; nieprawidłowości morfologiczne)	<i>Assennato</i> i in. 1987; <i>Cullen</i> i in. 1984; <i>Kasperczyk</i> i in. 2008; <i>Lancranjan</i> i in. 1975; <i>Lerda</i> 1992; <i>Naha, Chowdhury</i> 2006; <i>Wildt</i> i in. 1983
	wpływ na nasienie (zmniejszona objętość; zmieniony skład)	<i>Naha, Chowdhury</i> 2006; <i>Wildt</i> i in. 1983
	wpływ na hormony (zmienione stężenie testosteronu, FSH, LH, prolaktyny w surowicy)	<i>Assennato</i> i in. 1987; <i>Rodamilans</i> i in. 1988
	zmniejszona płodność	<i>Sallmén</i> i in. 2000

Objaśnienia:

FSH – hormon folikulotropowy.

LH – hormon luteinizujący.

SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe.

obarczone błędami systematycznymi, takimi jak błąd doboru próby. Ponadto niektóre badania miały stosunkowo niską stopę odpowiedzi.

Wpływ na żeński układ rozrodczy

SCOEL (2002) zauważył, że brakuje danych dotyczących płodności kobiet w odniesieniu do współczesnych poziomów narażenia zawodowego na ołów. Ołów przenika przez łożysko w okresie od 12. do 14. tygodnia ciąży.

Zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące kobiet pracujących, które były narażone na ołów. *Paredes Alpaca* i in. (2013) oceniali wpływ narażenia na ołów na zdrowie reprodukcyjne (poronienia, płodność, ciążę mnogą, stosunek płci przy narodzinach, występowanie niektórych chorób w czasie ciąży) w kohorcie 2067 kobiet pracujących w przemyśle płytek ceramicznych we Włoszech, wielokrotnie poddawanych testom poziomu PbB w latach 1998-2004. Obserwacje prowadzono dla

każdej uczestniczki przez 12 miesięcy po każdym badaniu poziomu PbB. Zarejestrowano 31 poronień i 212 żywych urodzeń. Wskaźnik poronień (5,42‰) wśród badanych kobiet nie różnił się statystycznie od wskaźnika w populacji regionalnej (5,00‰), natomiast wskaźnik płodności (37,05‰) był niższy (RR = 0,72; 95% CI: 0,63–0,83). Częstość ciąż mnogich (1,9%) była zbliżona do wskaźnika regionalnego (1,2%). Urodziło się 86 dziewczynek (40,57%) i 126 chłopców (59,43%), w porównaniu z regionalnymi proporcjami 49% dziewczynek i 51% chłopców. Spośród wszystkich badanych wskaźników tylko poronienie wykazywało dodatnią tendencję wśród kobiet narażonych na ołów (3,31%, 5,87%, 5,68% odpowiednio dla poziomów PbB: ≤50 µg/l, >50 ÷ ≤150 µg/l, >150 µg/l). Ponadto kobiety narażone na ołów miały wyższą częstotliwość nadciśnienia tętniczego w czasie ciąży (RR = 1,34; 95% CI: 1,07–1,68), stanu przedrzucawkowego/eklampsj (RR = 1,47; 95% CI: 1,08–2,00),

przedłużonej ciąży (RR = 1,37; 95% CI: 1,09–1,73) i problemów z jamą płodową (RR = 1,16; 95% CI: 1,02–1,33). Ryzyko względne dla przedłużonej ciąży było znacznie wyższe przy poziomach PbB >50 µg/l, a ryzyko względne dla innych skutków wzrastało przy poziomach PbB >150 µg/l.

W trakcie ciąży ołów ulega mobilizacji z kości matki, co powoduje wzrost stężenia PbB. Łożysko nie stanowi bariery dla ołowiu. Stężenie ołowiu w krwi pępowinowej stanowi około 85% stężenia ołowiu w krwi matki. Wskazywano na możliwość powodowania przez ołów spontanicznych poronień. Wiele z badań dotyczących tego zagadnienia miało 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 PbB około 100 µg/l, chociaż nie można wykluczyć wpływu czynników zakłócających.

W tabeli 24 przedstawiono wpływ przewlekłego narażenia na ołów na żeński układ rozrodczy i wyniki ciąży (cyt. za ATSDR 2020).

Wpływ na rozwój

Skutkiem krytycznym działaniu ołowiu u 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. W tabeli 25 przedstawiono badania zależności wyniku ciąży od poziomu ołowiu we krwi kobiet (Aneks 1 2020).

Schnaas i in. (2006) przeprowadzili badania kohorty 150 matek i dzieci z miasta Meksyk. Kobiety przystępowały do badania w 12. tygodniu ciąży. Stężenia PbB mierzono co 8 tygodni do porodu. Do pomiaru IQ wykorzystano Skalę Inteligencji Wechslera dla Dzieci w wersji hiszpańskiej. Średnie stężenie geometryczne PbB w trakcie ciąży wynosiło 80 µg/l (10 ÷ 30 µg/l), w wieku dziecka 1 ÷ 5 lat – 98 µg/l (28 ÷ 364 µg/l), a w wieku 6 ÷ 10 lat – 62 µg/l (22 ÷ 186 µg/l). IQ u dzieci w wieku 6 ÷ 10 lat uległo istotnemu obniżeniu tylko przy wzroście wartości logarytmów naturalnych PbB w trzecim trymestrze ciąży (β -3,9; 95% CI: od -6,1 do 1,36). Autorzy sądzą, że narażenie na ołów w około 28. tygodniu ciąży jest krytyczne dla rozwoju intelektualnego dzieci z możliwie trwałymi skutkami. Skutek ten był bezprogowy, a największe obniżenie IQ występowało przy stężeniach PbB <100 µg/l.

Hu i in. (2006) przeprowadzili badania kohorty 146 matek i dzieci także z terenu miasta Meksyk. Matki nie różniły się wiekiem, wykształceniem ani IQ. Wykonywano pomiary stężeń PbB i ołowiu w osoczu (P-Pb) matek w kolejnych trymestrach

Tabela 24. Wpływ przewlekłego narażenia na ołów na żeński układ rozrodczy i wyniki ciąży (cyt. za ATSDR 2020)
Table 24. Effects of chronic lead exposure on the female reproductive system and pregnancy outcomes (cited from ATSDR 2020)

Średnie stężenie ołowiu we krwi, µg/l	Skutki związane z narażeniem na ołów	Piśmiennictwo
≤100	zwiększenie stężenia hormonów w surowicy (estradiol, FSH, LH)	<i>Chang i in.</i> 2006; <i>Chen i in.</i> 2016; <i>Krieg</i> 2007
	zmniejszona płodność	<i>Chang i in.</i> 2006
	zwiększona liczba poronień samoistnych	<i>Yin i in.</i> 2008
	zwiększona liczba porodów przedwczesnych	<i>Lii in.</i> 2017; <i>Rabito i in.</i> 2014
	wcześniejszy wiek w okresie menopauzy	<i>Eum i in.</i> 2014; <i>Popovic i in.</i> 2005
>100 ÷ 300	zwiększona liczba poronień samoistnych	<i>Borja-Aburto i in.</i> 1999
	zmniejszona liczba dni ciążowych	<i>Jelliffe-Pawłowski i in.</i> 2006
	zwiększona liczba porodów przedwczesnych	<i>McMichael i in.</i> 1986
>300 ÷ 400	wydłużony czas do zajścia w ciążę	<i>Antilla, Sallmén</i> 1995
	zmniejszona liczba dni ciążowych	<i>Jelliffe-Pawłowski i in.</i> 2006
	zwiększona liczba porodów przedwczesnych	<i>Jelliffe-Pawłowski i in.</i> 2006
>400 ÷ 500	zwiększona liczba porodów przedwczesnych	<i>Jelliffe-Pawłowski i in.</i> 2006

Objaśnienia:
FSH – hormon folikulotropowy.
LH – hormon luteinizujący.

Tabela 25. Podsumowanie badań epidemiologicznych wpływu stężenia ołowiu we krwi (PbB) $\leq 100 \mu\text{g/l}$ na wynik ciąży (ATSDR 2020)
Table 25. Summary of epidemiological studies on the effects of blood lead levels (PbB) $\leq 100 \mu\text{g/L}$ on pregnancy outcomes (ATSDR 2020)

Populacja referencyjna i badana	PbB, $\mu\text{g/l}$ ^{a)}	Oceniany parametr	Wynik
<i>Al-Saleh</i> i in. 2014; badanie przekrojowe; $n = 1578$ par matka–niemowlę	średnia dla PbB matki: 28,97	waga urodzeniowa	OR: 1,107 (0,797–1,538); $p = 0,545$
		długość urodzeniowa	OR: 1,299 (0,945–1,786); $p = 0,107$
		długość ciemieniowo–piętowa	OR: 1,061 (0,795–1,415); $p = 0,689$
		SGA	OR: 1,168 (0,837–1,631); $p = 0,362$
		obwód głowy	OR: 1,007 (0,724–1,400); $p = 0,968$
		skala Apgar	OR: 1,027 (0,787–1,341); $p = 0,842$
<i>Bloom</i> i in. 2015; badanie kliniczno-kontrolne; $n = 235$ par matka–niemowlę	średnia wartość PbB u matki: 7,1 tertile: • T1: $<5,5$ (wartość referencyjna) • T2: $5,5–<7,3$ • T3: $7,3–22,3$	waga urodzeniowa	współczynnik regresji liniowej (g na $\mu\text{g/dl}$) T3: -34,85 (-97,76, 128,06); trend $p = 0,202$
		długość urodzeniowa	współczynnik regresji liniowej (cm na $\mu\text{g/dl}$) T3: 0,14 (-0,81; 1,09); trend $p = 0,671$
		obwód głowy	współczynnik regresji liniowej (cm na $\mu\text{g/dl}$) T3: -0,33 (-1,07; 0,41); trend $p = 0,132$
<i>Bornschein</i> i in. 1989; badanie prospektywne; $n = 202$ pary matka–niemowlę	średnia (SD): 75	waga urodzeniowa	współczynnik regresji (g na $\ln \mu\text{g/dl}$) dla wszystkich urodzeń: -114; $p < 0,001^*$ współczynnik regresji (g na $\ln \mu\text{g/dl}$) z istotną interakcją z wiekiem matki ($p = 0,0073$)*: wiek matki 18 lat: -58* wiek matki 30 lat: -601*
		długość urodzeniowa	współczynnik regresji (cm na $\ln \mu\text{g/dl}$): -2,5; $p = 0,019^*$
		obwód głowy	współczynnik regresji (cm na $\ln \text{PbB } \mu\text{g/dl}$): 0,0 $p = 0,97$
<i>García-Esquinas</i> i in. 2014; badanie kohortowe urodzeń; $n = 100$ par matka–niemowlę	średnia PbB u matki: 18,3	waga urodzeniowa	skorygowana średnia różnica w gramach dla dwukrotnego wzrostu PbB ($\mu\text{g/l}$): 62,4 (-73,1, 197,8)
		długość urodzeniowa	skorygowana średnia różnica w cm dla dwukrotnego wzrostu PbB ($\mu\text{g/l}$): 0,17 (-0,56; 0,91)
		średnica głowy	skorygowana średnia różnica w cm dla dwukrotnego wzrostu PbB ($\mu\text{g/l}$): 0,15 (-0,21; 0,51)
<i>González-Cossío</i> i in. 1997; badanie kohortowe urodzeń; $n = 272$ pary matka–niemowlę	PbB: • matka - średnia (SD): 89 (41) - kwartyle: Q1: ≤ 58 Q2: 59–80 Q3: 81–110 Q4: ≥ 111 • krew pępowinowa - średnia (SD): 71 (35) - kwartyle: Q1: $\leq 4,60$ Q2: 47–61 Q3: 62–85 Q4: ≥ 86	waga urodzeniowa	współczynnik regresji: • PbB matki w najwyższym czwartym kwartylu (Q4) -98,30 (59,55); $p = 0,100$ • krew pępowinowa PbB dla Q4: -41,74 (64,04); $p = 0,514$
<i>Kim</i> i in. 2017; prospektywne badanie kohortowe; $n = 280$ par matka–niemowlę	PbB: krew pępowinowa, średnia (SE) • wszystkie: 13,1 (0,6) • chłopcy: 13,9 (0,9) • dziewczynki: 12,1 (0,7)	waga urodzeniowa	współczynnik regresji: • chłopcy: 0,010 (-0,014, 0,034); $p = 0,403$ • dziewczynki: 0,001 (-0,025, 0,027); $p = 0,950$
		długość urodzeniowa	współczynnik regresji: • chłopcy: 0,017 (0,003, 0,031); $p = 0,019^*$ • dziewczynki: 0,007 (-0,010, 0,025); $p = 0,410$
		obwód głowy	współczynnik regresji: • chłopcy: 0,010 (-0,001, 0,022); $p = 0,083$ • dziewczynki: -0,007 (-0,016, 0,002); $p = 0,148$
		indeks wagowy	współczynnik regresji: • chłopcy: -0,055 (-0,103, -0,006); $p = 0,027^*$ • dziewczynki: -0,009 (-0,062, 0,045); $p = 0,748$

cd. tab. 25 / Table 25 cont.

Populacja referencyjna i badana	PbB, µg/l ^{a)}	Oceniany parametr	Wynik
Nishioka i in. 2014; badanie kohortowe; n = 386 par matka–niemowlę	średnia PbB u matki w tygodniu ciąży: • 12 tygodni: 9,8 • 25 tygodni: 9,2 • 36 tygodni: 9,9	waga urodzeniowa	współczynnik regresji oparty na logarytmie µg/dl: • niemowlęta płci męskiej: -0,151 ($p < 0,05$)* • niemowlęta płci żeńskiej: -0,098 ($p > 0,05$)
Odland i in. 1999; badanie kohortowe; n = 262 pary matka–niemowlę	matczyny, średnia (zakres); wartości p porównują kohorty rosyjską i norweską • kohorta rosyjska: 29 (8,3–135) • kohorta norweska: 23 (4,1–39); $p < 0,001$	waga urodzeniowa	współczynnik regresji, połączone kohorty rosyjska i norweska [g na µmol/l (g na 20,7 µg/dl)]: -1068 (95% CI: -2134, -2); $p < 0,05$ *
Perkins i in. 2014; badanie kohortowe urodzeń; n = 829 par matka–niemowlę	średnie stężenie RBC Pb (µg/ dl): 1,22 kwartyle dla RBC Pb; średnia: • Q1: 6,5 • Q2: 9,6 • Q3: 12,7 • Q4: 20,2 szacowana średnia PbB u matki: 4,0	waga urodzeniowa	współczynnik β regresji liniowej dla RBC (µg/dl) Q4: -47 (-128, 35); trend $p = 0,27$
		długość urodzeniowa	współczynnik β regresji liniowej dla RBC (µg/dl) Q4: -0,15 (-0,54; 0,23); trend $p = 0,37$
		obwód głowy	współczynnik β regresji liniowej dla RBC (µg/dl) Q4: -0,08 (-0,33; 0,16); trend $p = 0,56$
Rabito i in. 2014; badanie kohorty urodzeniowej; n = 98 par matka–niemowlę	średnia PbB w 2. trymestrze cięża: 4,2 średnia PbB matki w 3. trymestrze ciąży: 4,5	waga urodzeniowa	współczynnik β regresji liniowej, g na µg/dl matczyny: • 2. trymestr: -43,21 (-88,6; 2,18); $p = 0,06$ • 3. trymestr: β nie podano; $p = 0,68$ • poród: β niezgłoszona; $p = 0,83$
Rodosthenous i in. 2017; prospektywne badanie kohortowe; n = 944 pary matka–niemowlę	matki w 2. trymestrze ciąży PbB: 37 kwartyle: • Q1: <19,3 • Q2: 19,3–27,9 • Q3: 28,0–45,3 • Q4: >45,3	waga urodzeniowa dla wieku ciążowego Z-score	• regresja liniowa β dla podwojenia dla PbB: -0,06 (-0,13, 0,003); $p = 0,06$
		SGA	regresja logistyczna OR Q4: 1,62 (0,99–2,65)
Taylor i in. 2013; 2015; przedłużone badanie kohortowe; n = 4285 par matka–niemowlę	średnia dla matki PbB: 36,7 populacja stratyfikacja wg PbB <50 i ≥50	waga urodzeniowa	współczynnik β (g na µg/dl): -13,23 (-23,75, -2,70); $p = 0,014$ *
		obwód głowy	współczynnik β (cm na µg/dl): -0,04 (-0,07, -0,06)e; $p = 0,021$ *
		długość ciemieniowo- piętowa	współczynnik β (cm na µg/dl): -0,05 (-0,10, -0,00); $p = 0,034$ *
Thomas i in. 2015; kohorta prospektywna; n = 1835 par matka–niemowlę	mediana PbB matki: 5,9 tertile: • T1: <5,2 • T2: 5,2–10,4 • T3: >10,4–40,4	SGA	RR skorygowany dla T3: 1,19 (95% CI: 0,65–2,18)
Wang i in. 2017c; prospektywne badanie kohortowe; n = 3125 par matka–niemowlę	średnia Pb w surowicy matki: 15,0 tertile : • T1: <11,8 • T2: 11,8–17,0 • T3: ≥17,1	waga urodzeniowa	współczynnik regresji β : -2,74 (-5,17, -0,31); $p = 0,03$ *
		długość urodzeniowa	współczynnik regresji β : -0,013 (-0,026, 0,001); $p = 0,06$
		obwód głowy	współczynnik regresji β : -0,008 (-0,019, 0,004); $p = 0,18$
		obwód klatki piersiowej	współczynnik regresji β : -0,008 (-0,018, 0,002); $p = 0,13$
		SGA	OR T2: 1,45 (1,04-2,02); $p = 0,03$ * OR T3: 1,69 (1,22-2,34); $p = 0,002$ *
Xie i in. 2013; badanie kohortowe urodzeń; n = 252 pary matka–niemowlę	średnia wartość PbB u matki: 35,3	waga urodzeniowa	współczynnik β (g na pierwiastek kwadratowy µg/dl): -148,99 (-286,33, -11,66); $p = 0,03$ *
		długość urodzeniowa	współczynnik β (cm na pierwiastek kwadratowy µg/dl): -0,46 (-1,25; 0,34); $p = 0,26$
		obwód głowy	β współczynniki (cm na pierwiastek kwadratowy µg/dl): -0,37 (-0,78, 0,19); $p = 0,24$

cd. tab. 25 / Table 25 cont.

Populacja referencyjna i badana	PbB, µg/l ^{a)}	Oceniany parametr	Wynik
Wang i in. 2017a; badanie przekrojowe; <i>n</i> = 1009 par matka–niemowlę	PbB: krew pępowinowa PbB, GM (95% CI) wszystkie: 40,7 (39,8, 41,7) niemowlęta chłopcy: 40,7 (38,9, 41,7) niemowlęta dziewczynki: 41,7 (39,8, 43,6)	waga urodzeniowa	współczynnik regresji β (95%), na 1 jednostkę wzrostu PbB z transformacją log 10: • wszystkie: 60,78 (-66,30, 187,85); $p = 0,35$ • chłopcy: 182,32 (15,24, 349,39); $p = 0,03^*$ • dziewczynki: -96,06 (-289,23, 97,10); $p = 0,33$
		długość urodzeniowa	współczynnik regresji β (95%), na 1 jednostkę wzrostu PbB z transformacją log10: • wszystkie: 0,32 (-0,18, 0,82); $p = 0,21$ • chłopcy: nie podano • dziewczynki: 0,30 (-0,46, 1,05); $p = 0,44$
		obwód głowy	współczynnik regresji β (95%), na 1 jednostkę wzrostu PbB z transformacją log10: • wszystkie: -0,36 (-0,78, 0,06); $p = 0,09$ • chłopcy: -0,50 (-1,09, 0,09); $p = 0,10$ • dziewczynki: -0,32 (-0,91, 0,27); $p = 0,29$
		indeks wagowy	współczynnik regresji β (95%), na 1 jednostkę wzrostu PbB z transformacją log10: • wszystkie: -0,01 (-0,10, 0,09); $p = 0,94$ • chłopcy: 0,10 (-0,03, 0,23); $p = 0,12$ • dziewczynki: -0,17 (-0,31, -0,02); $p = 0,02^*$
Zhu i in. 2010; retrospektywne badanie kohortowe; <i>n</i> = 43 288 par matka–niemowlę	średnia wartość PbB u matki: 21	waga urodzeniowa	β współczynnik g na µg/dl (95% CI): 0: odniesienie 1: -27,4 (-17,1, -37,8)* 2: -38,8 (-24,1, -53,4)* 3: -47,5 (-29,6, -65,4)* 4: -54,8 (-34,2, -75,5)* 5: -61,3 (-38,2, -84,4)* 6: -67,2 (-41,8, -92,5)* 7: -72,5 (-45,2, -99,9)* 8: -77,6 (-48,3, -106,8)* 9: -82,3 (-51,2, -113,3)* 10: -86,7 (-54,0, -119,4)*
		SGA	OR skorygowany dla Q4: 1,07 (0,93, 1,23)

Objaśnienia:

Gwiazdka wskazuje na związek ze stężeniem Pb; o ile nie określono inaczej, wartości w nawiasach to 95% CI.

Wartości $p < 0,05$, chyba że w tabeli zaznaczono inaczej.^{a)} Wartości dotyczą matczynego PbB, chyba że określono inaczej. β – wynik poza 95-procentowym przedziałem ufności.

CI – przedział ufności.

GM – średnia geometryczna.

OR – iloraz szans.

RBC – czerwona krwinka.

RR – ryzyko względne.

SD – odchylenie standardowe.

SE – błąd standardowy.

SGA – mała masa urodzeniowa w stosunku do wieku ciążowego.

ciąży oraz pomiary stężeń ołowiu w krwi pępowinowej w trakcie porodu. U dzieci w wieku 24 miesięcy wykonano badania PbB oraz badania psychologiczne z zastosowaniem Bayley Scales of Children Development. Stężenia PbB w pierwszym trymestrze ciąży wynosiły 71 µg/l (SD 5,1 µg/l), a 14% wartości było >100 µg/l. Stężenia PbB i P-Pb w pierwszym trymestrze, lecz nie w drugim i trzecim, były istotnymi predyktorami ($p < 0,05$) gorszych wyników indeksu rozwoju umysłowego (*Mental Development Index*, MDI). Wzrost stężenia P-Pb o jedno odchylenie standardowe był związany

z obniżeniem wartości MDI o 3,5 pkt. Postnatalne poziomy PbB słabiej korelowały z wynikami MDI.

Podsumowanie

Narażenie na ołów zaburza syntezę hormonów i ich regulację u obu płci. Narażenie mężczyzn na ołów może wpływać na jakość nasienia i integralność DNA plemników, co może prowadzić do obniżonej płodności oraz poronień lub przedwczesnych poro-
dów u partnerki. Dane z ostatnich badań dotyczące pracowników narażonych na ołów potwierdzają wnioski z raportu SCOEL (2002), które sugerują,

że niekorzystne skutki dla reprodukcji mężczyzn mogą wystąpić przy poziomach PbB powyżej 400 µg/l. W odniesieniu do płodności kobiet baza danych jest zbyt ograniczona, by wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski. Skutki związane z ołowiem u dzieci (obniżenie IQ) mogą wystąpić przy poziomach PbB poniżej 50 µg/l.

SCOEL (2002) uznał, że w przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy utrzymać PbB poniżej 100 µg/l, aby zapobiec szkodliwemu wpływowi na płód, oraz zalecał, aby u kobiet niezdolnych do rozrodu i u mężczyzn utrzymywać PbB poniżej 150 µg/l, głównie ze względu na ryzyko nadciśnienia. Wartości te są niższe niż ogólne zalecenia dotyczące neurotoksyczności u dorosłych.

Zwierzęta

Narażenie na ołów może negatywnie wpływać na różne aspekty rozrodczości u zwierząt (w tym na strukturę narządów rozrodczych, spermatogenezę, hormony rozrodcze, płodność oraz rozwój potomstwa), zarówno u samców, jak i samic.

Badanie Assiego i in. (2016), odwołujące się między innymi do badania Chowdhury'ego i in. (1984), wykazało u samców szczurów zmniejszoną liczbę plemników przy stężeniu ołowiu we krwi 720 µg/l, natomiast stężenie PbB 540 µg/l było stężeniem niedziałającym. Przy stężeniu PbB 190 µg/l zaobserwowano zwiększoną masę prostaty. Wykazano korelację między poziomem ołowiu we krwi a skutkami dotyczącymi jakości i produkcji plemników oraz testosteronu po podawaniu octanu ołowiu w wodzie pitnej w stężeniach 0,1% i 0,3%. U królików, którym podskórnie wstrzykiwano octan ołowiu, próg wpływu na jakość nasienia (liczba plemników, objętość ejakulatu, procent ruchliwych plemników, prędkość pływania, morfologia) ustalono na poziomie 160 ÷ 240 µg Pb/l krwi (Moorman i in. 1998). U szczurów obserwowano zmniejszenie pęcherzyków nasiennych i subtelne zaburzenia funkcji komórek Sertolego i przysadki mózgowej przy stężeniach PbB 340 ÷ 370 µg/l (Sokol, Berman 1991). U myszy narażonych przez 60 dni na octan ołowiu w wodzie pitnej w stężeniach: 0,5 g/l, 1,0 g/l i 1,5 g/l (co odpowiada: 89 mg/kg mc./dzień, 183 mg/kg mc./dzień i 279 mg octanu ołowiu/kg mc./dzień) stwierdzono zahamowanie spermatogenezy i rozwoju plemników oraz zmniejszoną płodność (Wang i in. 2013).

W badaniu Assiego i in. (2016) wspomniano, że u samic szczurów narażonych na ołów zaobserwowano zaburzenia cyklu rujowego przy stężeniu 300 µg/l oraz cysty jajników przy stężeniu 530 µg/l.

W badaniu Tapisso i in. (2009) na myszach algierskich wykazano istotny wzrost procentowy nieprawidłowych plemników w grupach narażonych na octan ołowiu (0,46 mg/kg mc.) po 5 i 10 iniekcjach dootrzewnowych w porównaniu z grupą kontrolną. Skutek ten był związany z narażeniem na ołów i podaną dawką.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Pokarmowa i inhalacyjna droga narażenia to najistotniejsze drogi wchłaniania ołowiu. W przypadku większości form nieorganicznych po tym, jak dostanie się do płuc, ołów osadzający się w pęcherzykach płucnych jest niemal całkowicie wchłaniany, choć możliwe, że związki ołowiu o niskiej rozpuszczalności, takie jak siarczek ołowiu, w pewnym stopniu akumulują się w płucach (SCOEL 2002).

Wchłanianie ołowiu z przewodu pokarmowego u dorosłych jest stosunkowo niewielkie. Jednak niewiele wiadomo na temat porównawczych wskaźników wchłaniania różnych form ołowiu z przewodu pokarmowego (SCOEL 2002). Skuteczność doustnego wchłaniania ołowiu może się różnić w zależności m.in. od wielkości i kształtu cząstek (powierzchni właściwej), czasu przebywania w przewodzie pokarmowym, jednoczesnego spożycia pokarmu oraz poziomu żelaza i wapnia u danej osoby. Przy założeniu najgorszego scenariusza można przyjąć, że biodostępność ołowiu metalicznego jest równoważna biodostępności rozpuszczalnych związków ołowiu, takich jak np. octan ołowiu (LDAI 2008).

Chociaż wchłanianie ołowiu bezpośrednio przez skórę jest uznawane za pomijalne, ołów może przedostawać się do organizmu w wyniku zachowań typu ręka–usta. Taka droga narażenia jest możliwa u dorosłych i dzieci mających kontakt z przedmiotami zawierającymi ołów, zarówno w środowisku domowym, jak i zawodowym (LDAI 2008).

Reprezentatywne wartości wchłaniania ołowiu u dorosłych i dzieci różnymi drogami narażenia przedstawiono w tabeli 26 (Aneks 1 2020).

Tabela 26. Reprezentatywne wartości wchłaniania ołowiu u dorosłych i dzieci różnymi drogami narażenia**Table 26.** Representative lead absorption values in adults and children via different exposure routes

Droga narażenia	Wchłanianie ołowiu	
	dorośli	dzieci
Doustna (żywność)	10%	50%
Doustna (gleba)	6%	30%
Skórna	<0,01%	<0,01%
Inhalacyjna (osadzanie w dolnych drogach oddechowych)	100%	100%
Inhalacyjna (osadzanie w górnych drogach oddechowych)	zmienne	nie dotyczy

Wydajność deponowania cząstek aerozolu zawierającego ołów w płucach ocenia się na 30 ÷ 50%. Cząstki aerozolu osadzające się w drzewie oskrzelowym są usuwane do jamy ustnej i mogą zostać połknięte. Ołów zawarty we frakcji respirabilnej ulega całkowitemu wchłonięciu z płuc. We krwi około 99% ołowiu wiąże się z erytrocytami. Ołów w erytrocytach jest związany z białkami, głównie z dehydratazą kwasu δ-aminolewulinowego (ALAD). Łożysko nie stanowi bariery dla ołowiu.

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

Rozmieszczenie

Ołów ulega rozmieszczeniu w ustroju niezależnie od drogi wchłaniania.

U osób dorosłych około 94% całkowitej zawartości ołowiu w organizmie znajduje się w kościach. W wyniku długotrwałego narażenia stężenie ołowiu w kościach wzrasta z wiekiem i 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 ustroju) jest on praktycznie nieczynny. Przedział drugi, labilny,

znajduje się w kości beleczkowatej (23% ołowiu zawartego w ustroju) i umożliwia utrzymywanie stanu równowagi między kością, krwią i tkankami miękkimi.

Ołów we krwi, w 99% przenoszony przez krwinki czerwone, odzwierciedla zarówno niedawne narażenie (w ciągu ostatnich 1 ÷ 2 miesięcy), jak i ilość ołowiu uwalnianego oraz recyrkulującego z zapasów kostnych (Rabinowitz 1991). Zarówno poziom ołowiu w kościach (Korrick i in. 2002; Oliveira i in. 2002), jak i we krwi (Korrick i in. 2002; Mujaj i in. 2019; Oliveira i in. 2002) wzrastają wraz z wiekiem. Stężenie ołowiu w tkance kostnej jest skorelowane z poziomem ołowiu we krwi (Korrick i in. 2002; Oliveira i in. 2002) i wyjaśnia około 20% jego wahań, zależnych od sezonowości (Oliveira i in. 2002), czynników hormonalnych oraz innych bodźców endogennych i środowiskowych wpływających na równowagę między tworzeniem kości a ich resorpcją.

U kobiet ciąża, laktacja i stan pomenopauzalny mogą zwiększać demineralizację kości, a przez to mobilizować ołów z kości do krwi i potencjalnie redystrybuować ołów do innych tkanek (ATSDR 2020). Recyrkulacja ołowiu z kości wyjaśnia, dlaczego występuje opóźnienie w zmniejszeniu stężenia ołowiu we krwi, gdy zmniejsza się narażenie na ołów w środowisku zawodowym lub pozazawodowym (Rabinowitz 1991).

Zawartość ołowiu w kościach ulega zmniejszeniu u kobiet w trakcie ciąży oraz po menopauzie w wyniku osteoporozy. Łożysko nie stanowi bariery pomiędzy krwią matki i płodem (Skerfving, Berghdal 2007).

Metabolizm

Ołów nie jest metabolizowany w organizmie.

Wydalanie

Klotz i Göen (2017) podsumowali, że główną drogą eliminacji ołowiu z organizmu jest wydalanie z moczem, które odpowiada za $75 \div 80\%$ całkowitej eliminacji. Drugorzędną drogą jest eliminacja przez przewód pokarmowy (z kałem). Inne drogi wydalania, takie jak włosy, paznokcie i pot, łącznie dają mniej niż 8% całkowitej eliminacji. Dodatkowe wydalanie zachodzi w okresie laktacji przez mleko matki. Tempo eliminacji ołowiu z organizmu jest bardzo wolne. Ponieważ różne tkanki i przedziały organizmu charakteryzują się odmiennymi właściwościami magazynowania i wymiany ołowiu, poziom ołowiu we krwi wykazuje kinetykę eliminacji wielofazowej.

Po zakończeniu narażenia na ołów stężenie we krwi zmniejsza się w pierwszej fazie z okresem półtrwania wynoszącym $29 \div 36$ dni. Dla kolejnych przedziałów należy uwzględnić dodatkowe procesy eliminacji, z okresem półtrwania wynoszącym 1,2 roku dla drugiego przedziału oraz 13 lat dla trzeciego. Badania *in vivo* dotyczące zmniejszenia stężenia ołowiu w kościach wykazały okresy półtrwania $6 \div 37$ lat. Okres półtrwania jest dłuższy w kości korowej niż w kości gąbczastej. U małych dzieci ciągły wzrost powoduje stałe przebudowywanie kości, co skutkuje znacznie częstszą wymianą ołowiu zmagazynowanego w kościach z ołowiem we krwi niż u dorosłych (na podstawie przeglądów Barbosy i in. 2005 oraz Hu i in. 2007).

Ze względu na długi biologiczny okres półtrwania ołów może powodować wewnętrzne narażenie jeszcze długo po zakończeniu narażenia zewnętrznego w wyniku redystrybucji między różnymi pulami tkankowymi (LDAI 2008).

Mobilizacja ołowiu z kości (proces uwalniania zmagazynowanego w kościach ołowiu do krwiobiegu) zwiększa się w czasie ciąży, kiedy dochodzi do katabolizmu kości matki w celu tworzenia szkieletu płodu. Zawartość ołowiu w kościach zmniejsza się także z wiekiem. Zmniejszenie to jest najbardziej wyraźne u kobiet i może być związane z osteoporozą oraz następującym w jej wyniku uwalnianiem ołowiu z kości do krwi. Poziomy ołowiu szybko osiąga stan równowagi pomiędzy krwią a innymi tkankami miękkimi, jednak dane dotyczące tempa obrotu ołowiu w innych narządach są ograniczone (NTP 2012).

Z praktycznego punktu widzenia (prewencyjnego) warto zauważyć, że uwalnianie ołowiu z kości wpływa na faktyczne zmniejszenie poziomu ołowiu we krwi (PbB) u pracownika po zakończeniu narażenia/odsunięciu od pracy w narażeniu. Zależy to od poziomu i czasu trwania wcześniejszego narażenia. Biuro Oceny Zagrożeń dla Zdrowia Środowiskowego Kalifornijskiej Agencji Ochrony Środowiska (OEHHA 2013) w 2013 r. dostosowało model Leggetta z 1993 r., aby móc symulować warunki w miejscu pracy. Stosując model do mediany, 90. i 95. percentyla populacji aktywnych zawodowo przy różnych średnich poziomach PbB, Vork i Carlisle (2020) oraz Vork i in. (2023) oszacowali czas potrzebny do obniżenia stężenia ołowiu we krwi do $150 \mu\text{g/l}$ po usunięciu z miejsca pracy zgodnie z kalifornijskimi przepisami BHP Medical Removal Protection (tab. 27).

Przy średnim poziomie PbB wynoszącym $200 \mu\text{g/l}$ konieczne byłoby odsunięcie od źródła narażenia na $1 \div 2$ miesiące, a przy średnim poziomie PbB wynoszącym $600 \mu\text{g/l}$ na $2 \div 6$ lat, w zależności od liczby lat przepracowanych przy tym poziomie narażenia przed zwolnieniem z pracy (Vork, Carlisle 2020; Vork i in. 2023).

Ołów w moczu jest kolejnym prawdopodobnym biomarkerem narażenia, ponieważ jego wydalanie z moczem stanowi główną drogę eliminacji z organizmu. Odzwierciedla on głównie niedawne narażenie. Ponadto stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniem ołowiu w moczu a stężeniem ołowiu we krwi zarówno u osób zawodowo narażonych, jak i w populacji ogólnej (bez narażenia zawodowego). Jednakże porównanie obu parametrów za pomocą liniowego modelu korelacji wykazało dużą zmienność i niepewność ogólną, co może być wyjaśnione odmiennym zachowaniem kinetycznym obu wskaźników. Korelacja pomiędzy stężeniem ołowiu w moczu a stężeniem w osoczu okazała się porównywalna lub nieco silniejsza niż korelacja między ołowiem w moczu a ołowiem we krwi. Obecnie wiedza naukowa na temat związku pomiędzy poziomem ołowiu w moczu a działaniami toksycznymi jest ograniczona, co utrudnia ocenę zdrowotnych wartości granicznych dla tego parametru. W związku z tym zastosowanie tego wskaźnika w ocenie ryzyka narażenia na ołów jest ograniczone (Klotz, Göen 2017).

Tabela 27. Czas obniżenia poziomu ołowiu we krwi (PbB) do 150 µg/l po odsunięciu od źródła narażenia na ołów (Vork i in. 2023)**Table 27.** Time required for blood lead levels (PbB) to decrease to 150 µg/L after removal from lead exposure (Vork et al. 2023)

Okres narażenia	Percentyl	PbB aktualny, µg/l				
		200 µg/l	300 µg/l	400 µg/l	500 µg/l	600 µg/l
		liczba dni do osiągnięcia stężenia PbB 150 µg/l krwi				
1 rok	50.	21	128	280	435	615
	90.	38	234	511	795	1123
	95.	45	277	605	940	1329
10 lat	50.	31	200	400	630	920
	90.	57	365	731	1151	1681
	95.	67	432	865	1362	1989
25 lat	50.	32	207	416	670	1005
	90.	58	378	760	1224	1836
	95.	69	447	899	1448	2172
40 lat	50.	32	210	425	685	1045
	90.	58	384	776	1251	1909
	95.	69	454	919	1481	2259

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Układ krwiotwórczy

Ołów zmniejsza syntezę biohemu, przez co wpływa na obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi. Mechanizm działania ołowiu na biosyntezę hemoglobiny omówiono w rozdziale pt. „Działanie toksyczne u 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'-nukleotydyazy, co powoduje akumulację nukleotydów pirymidynowych (fosforanów cytydyny i urydyny) w erytrocytach lub 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 i niedokrwistości normocytowej z retikulocytozą (ATSDR 2007).

Układ nerwowy

Opisano szereg możliwych mechanizmów działania ołowiu na czynność układu nerwowego. Ostatnio opublikowane podsumowania prac z tego zakresu wskazują, że najważniejszy mechanizm polega na

zastępowaniu wapnia przez ołów i zaburzaniu homeostazy wapnia. Wpływa to na wiele procesów komunikowania komórkowego. Ołów może także zastępować cynk w niektórych enzymach i białkach istotnych dla funkcjonowania układu nerwowego. Chociaż ołów wpływa praktycznie na wszystkie systemy neurotransmisji w mózgu, badania w ostatnim okresie koncentrowały się na układach glutaminergicznym, dopaminergicznym i cholinergicznym (Jacobs 2012).

Główne anatomicznie miejsca działania ołowiu na mózg stanowią komórki śródbłónka bariery krew-mózg. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują, że niedojrzałe komórki śródbłónka 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 ośeszków 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 istotnych procesów, takie jak: zakłócenia neurotransmiterów, blokowanie kanałów wapniowych w błonie komórkowej, zastępowanie wapnia w pompie wapniowo-sodowej ATP, konkurencja o miejsca wiązania wapnia, konkurencja o wchłanianie do mitochondriów, wiązanie z receptorami wapnia działającego jako przekaźnik wtórny, np. kalmoduliną czy kinazą białkową C.

Nerka

Objawem nefropatii spowodowanej działaniem ołowiu są zmiany strukturalne mitochondriów komórek proksymalnego kanalik nerkowego (Fowler i in. 1980). Mitochondria szczurów zatrutowanych ołowiem zawierają ołów głównie w przestrzeni śród błonka lub w formie związanej z zewnętrzną i wewnętrzną częścią błony. Mitochondria w komórkach proksymalnego kanalik nerkowego wykazują zmiany morfologiczne i zaburzenia oksydatywnej fosforylacji. Uważa się, że zmiany czynnościowe w postaci objawu Fanco-niego są wynikiem działania ołowiu na mitochondria. Ołów 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.

Zwiększenie wydalania wapnia w moczu może być wynikiem zwiększenia stężenia wapnia w nerce w konsekwencji działania toksycznego ołowiu na komórki nabłonkowe nerek. Wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia jest normalnie niższe niż 1 mM i ściśle regulowane przez pompę kationową zależną od energii wytwarzanej przez mitochondria. W wyniku działania ołowiu następuje zakłócenie procesu regulacji. Wczesnym objawem działania na komórki nabłonka jest zwiększenie zawartości wapnia i wody w komórce. Zmiany zawartości wapnia w nerce stwierdzano przy stężeniach PbB >450 µg/l. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że jest to progowy skutek działania. Zmiany te są odwracalne, o ile w wyniku działania przewlekłego nie nastąpi rozrywanie błony komórkowej i śmierć komórki. Kontynuacja narażenia może prowadzić do zwłóknienia, które jest procesem nieodwracalnym (Jacobs 2012).

Układ sercowo-naczyniowy

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że na podwyższenie ciśnienia krwi stwierdzanego w wyniku przewlekłego narażenia na ołów może wpływać szereg różnych mechanizmów. Działanie nefrotoksyczne ołowiu może powodować zaburzenie czynności nerek oraz rozwinięcie się tzw. nadciśnienia nerkopochodnego. Ołów wpływa na czynność układów hormonalnego i nerwowego, które mają wpływ na obwodowy opór naczyniowy, częstość akcji serca i pojemność minutową serca. Nadciśnienie wywołane działaniem ołowiu 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), (Gonick i in. 1997; Vasiri i in. 1997). Obniżenie stężenia tlenu azotu może być (przynajmniej częściowo) spowodowane stresem oksydacyjnym (Ding i in. 2001; Vaziri i in. 1999). Ołów może także zaburzać wpływ tlenu azotu na rozszerzanie naczyń, a przez to zakłócać mechanizmy sygnalizacji w komórkach śród błonka (Marques i in. 2001). Przewlekłe narażenie na ołów powodowało zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron bezpośrednio i pośrednio poprzez stymulację współczulnego układu nerwowego (Boscolo, Carmigiani 1988; Carmigiani i in. 1988). Chai i Webb (1988) stwierdzili podwyższenie ciśnienia skurczowego u szczurów. Autorzy sugerowali, że podwyższenie ciśnienia było spowodowane zmianami mechanizmów komórkowych regulujących stężenie wapnia, co mogło zwiększyć odpowiedź czynnika presyjnego na działanie amin katecholowych. Ołów wywiera bezpośrednie działanie skurczowe na mięśnie gładkie naczyń, które wydaje się 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). Przenoszenie wniosków z badań (eksperymentalnych na zwierzętach na ludzi) odnoszących się do mechanizmów działania ograniczają bardzo wysokie dawki. Ołów podawano zwykle w wodzie do picia w bardzo wysokich stężeniach rzędu 300 ÷ 600 mg/l (Boscolo, Carmigiani 1988) lub 1000 mg/l (Chai, Webb 1988).

Działanie rakotwórcze

Zaproponowano liczne mechanizmy kancerogenności indukowanej przez ołów (EPA 2014). Jednak prawdopodobnie jest to kombinacja mechanizmów, a nie pojedynczy mechanizm. Choć ołów uważany jest za słaby mutagen, wykazano, że powoduje uszkodzenia DNA (złamania pojedynczych i podwójnych nici), wymianę chromatyd siostrzanych, aberracje chromosomowe, tworzenie mikrojąder oraz uszkodzenia cyto-genetyczne. Proponowane są również mechanizmy epigenetyczne (np. zmiany w ekspresji genów bez zmian w DNA), zmiany posttranslacyjne w strukturze białek oraz modulacja układu odpornościowego w odpowiedzi na uszkodzenia oksydacyjne wywołane przez ołów i stany zapalne, które mogą mieć udział w kancerogenezie indukowanej przez ołów (ATSDR 2020).

Genotoksyczność

Wiele mechanizmów działania może być zaangażowanych w genotoksyczne skutki powodowane przez ołów (EPA 2014; IARC 2006; NTP 2016). Badania w populacjach narażonych zawodowo wykazały istotne korelacje między pęknięciami DNA, zmniejszeniem poziomu glutationu w limfocytach a zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS), co może wskazywać na stres oksydacyjny jako możliwy mechanizm tego skutku. Produkcja ROS po narażeniu na ołów jest procesem wielokierunkowym, który wynika z utleniania kwasu δ -aminolewulinowego, utleniania lipidów, aktywacji oksydazy NAD(P)H oraz wyczerpania enzymów antyoksydacyjnych. Zakłócenie funkcji jonów metali, które tworzą enzymy (dysmutazę ponadtlenkową, katalazę oraz peroksydazę glutationową), może występować w ramach tego procesu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Obecność wapnia i fosforu w diecie wpływa na wydajność wchłaniania ołowiu z przewodu pokarmowego. Badania z zastosowaniem izotopu ^{203}Pb wykazały, że u osób dorosłych bez dodatku tych pierwiastków do diety 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. Podanie łącznie zmniejszało wchłanianie 6-krotnie. Cynk pełni funkcję ochronną, powodując zmniejszenie inhibicji dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego (ALAD) przez ołów. Dzieci o wyższych stężeniach PbB ($500 \div 670 \mu\text{g/l}$) spożywały mniej cynku niż dzieci z poziomami PbB $120 \div 290 \mu\text{g/l}$. Stwierdzono ujemną zależność pomiędzy stężeniem kwasu δ -aminolewulinowego (ALA) w moczu a ilością aktywnego i chelatowalnego cynku u 66 dzieci z poziomem PbB $450 \div 600 \mu\text{g/l}$ (Chislom 1992).

Stwierdzono także wpływ niedoborów żelaza na wchłanianie ołowiu i skutki działania ołowiu. Wchłanianie ołowiu u osób z deficytem żelaza było $2 \div 3$ razy większe niż u osób bez deficytu (Watson i in. 1980). Badanie 299 dzieci w wieku od 9 miesięcy do 5 lat wykazało istotnie ujemną zależność pomiędzy stężeniami PbB a pobraniem żelaza z diety (Hammad i in. 1996). Wyniki uzyskane w ramach NHANES II wykazały u dzieci z niskim poziomem żelaza wzrost zależności dawka–odpowiedź pomiędzy PbB a wskaźnikami hematotoksyczności (Marcus, Schwartz 1987).

Flora i Tandon (1987) wykazali, że jednoczesne narażenie szczurów na ołów i etanol zwiększało stężenia ołowiu we krwi, mózgu i wątrobie; wg raportu ATSDR (2020) stany lub choroby zaburzające funkcje fizjologiczne oraz spożywanie alkoholu, palenie tytoniu lub zażywanie innych substancji mogą nasilać szkodliwe działanie ołowiu.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Dane o zależności między stężeniem ołowiu we krwi (PbB) a skutkami działania o osób narażonych zawodowo zamieszczono w tabeli 28.

Tabela 28. Zależność pomiędzy stężeniem ołowiu we krwi (PbB) a skutkami działania u osób narażonych zawodowo (RAC 2020)
Table 28. Relationship between blood lead levels (PbB) and effects in occupationally exposed individuals (RAC 2020)

Stężenie ołowiu we krwi, µg/l	Skutek	Piśmiennictwo
>400	niekorzystny wpływ na jakość nasienia	Bonde i in. 2002; Kasperczyk i in. 2008
~300	niewielkie (0,5 ÷ 2 mm Hg) zwiększenie skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi ^{a)}	Glenn i in. 2006; Weaver i in. 2008
≥300	LOAEL dla skutków klastogennych u pracowników	Chinde i in. 2014; García-Lestón i in. 2012; Januzzi, Alpertunga 2015; Olevinska i in. 2010; Vaglenov i in. 2001
253	obliczona wartość BMDL ₁₀ (NOAEL) dla subklinicznych, niepożądanych zmian parametru nerkowego (NAG)	Lin, Tai-Yi 2007
200 ÷ 400	zwiększona umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych; w badaniach nie uwzględniono jednak potencjalnego zakłócającego wpływu niezawodowych czynników ryzyka	Steenland i in. 2017
195	obliczona BMDL ₅ (NOAEL) na podstawie zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia nieprawidłowej hemoglobiny	Karita i in. 2005
180	NOAEL dla subtelnych skutków neurobehawioralnych u pracowników, LOAEL dla niewielkich skutków neurologicznych >300 µg/l	Krieg i in. 2008; Meyer-Baron, Seeber 2000; Schwartz i in. 2001; Seeber i in. 2002

Objaśnienia:

^{a)} W populacji ogólnej podobne skutki zaobserwowano przy jeszcze niższych poziomach PbB. Wpływ na ciśnienie krwi nie jest jednak sam w sobie wynikiem zdrowotnym, ale czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych. Przy zwiększeniu skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi rzędu 1 mm Hg ryzyko jest niewielkie na poziomie indywidualnym i nie ma badań, które oceniałyby w populacji pracującej długoterminową wartość predykcyjną tak małego zwiększenia ciśnienia krwi dla zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe lub umieralność.

BMDL₁₀/BMDL₅ – dolna granica przedziału ufności dla dawki, przy której obserwuje się odpowiednio 10% lub 5% zmian w stosunku do grupy kontrolnej.

LOAEL – najniższy poziom narażenia powodujący skutki szkodliwe.

NOAEL – najwyższy poziom niepowodujący skutków szkodliwych.

NAG – *N*-acetylo-β-D-glukozaminidaza (enzym stosowany jako wskaźnik uszkodzenia nerek).

PbB – poziom ołowiu we krwi.

mm Hg – milimetry słupa rtęci (jednostka ciśnienia).

µg/l – mikrogramy na litr.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Polska

Obecnie obowiązujące w Polsce wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) i najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) dla ołowiu (numer CAS: 7439-92-1) i jego związków nieorganicznych w przeliczeniu na Pb – frakcja wdychalna wynoszą: NDS 0,05 mg/m³, NDSch – nie ustalono (Rozporządzenie MRPPS 2024).

Dla ołowiu istnieje ustalona prawnie wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) – 50 µg ołowiu/100 ml krwi (Rozporządzenie MZ 2004).

Ponadto w ocenie narażenia na ołów zaleca się stosowanie innych biomarkerów, m.in. aktywności dehydratazy kwasu 4-aminolewulinowego (ALAD),

stężenia kwasu 4-aminolewulinowego (ALA) w moczu i stężenia protoporfiryn cynkowych (ZPP), (Załącznik I do rozporządzenia MZOS 1996).

Unia Europejska

Wartość wiążąca w powietrzu środowiska pracy

Zgodnie z dyrektywą 98/24/WE w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym ze środkami chemicznymi w miejscu pracy do tej pory obowiązująca dopuszczalna wartość narażenia zawodowego dla ołowiu nieorganicznego i jego związków w UE wynosiła 0,15 mg/m³ (8-godzinne TWA). W dniu 9 marca 2022 r. zmieniono zakres stosowania dyrektywy 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r. ze zm. dotyczącej ochrony pracowników przed narażeniem na działanie czynników rakotwórczych, mutagennych i reprotoksycznych w miejscu pracy. Zmiana ta została wprowadzona na mocy dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431, rozszerzającej zakres dyrektywy 2004/37/WE o substancje reprotoksyczne, w tym ołów i jego związki nieorganiczne

(Dz. Urz. UE L88 z 16.03.2022). W rezultacie zarówno w dyrektywie 98/24/WE, jak i dyrektywie 2004/37/WE ustanowiono tę samą dopuszczalną wartość narażenia zawodowego i dopuszczalną wartość biologiczną dla ołowiu i jego związków nieorganicznych (tj. 0,15 mg/m³).

Kolejną dyrektywą 2024/869 zmieniającą dyrektywę 2004/37/WE i dyrektywę 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu do dnia 31 grudnia 2028 r. (Dz. Urz. UE z 13.03.2024) wprowadzono wartość wiążącą dla ołowiu nieorganicznego i jego związków na poziomie 0,03 mg/m³ oraz zastosowano notację „nieprogowa substancja reprotoksyczna”. Wartość ta ma obowiązywać w państwach członkowskich od dnia 9 kwietnia 2026 r. (tab. 29).

Wartość dopuszczalna w materiale biologicznym

Zgodnie z wymaganiami zawartymi w dyrektywie Rady 98/24/WE wykonywanie oznaczeń stężenia ołowiu we krwi u osób narażonych zawodowo na związki tego metalu jest obowiązkowe. Wartość DSB przyjęto na poziomie 700 µg/l, przy czym opieką medyczną powinni zostać objęci pracownicy, u których wartość ta przekracza 400 µg/l. Ponadto w ocenie narażenia na ołów zaleca się stosowanie innych biomarkerów, m.in. aktywności dehydratazy kwasu 4-aminolewulinowego (ALAD), stężenia kwasu 4-aminolewulinowego (ALA) w moczu lub stężenia protoporfiryn cynkowych (ZPP).

Ponieważ skutki zdrowotne są powiązane ze znacznie niższymi poziomami ołowiu we krwi, obecna wiążąca dopuszczalna wartość biologiczna nie może być uznana za wystarczająco chroniącą pracowników. Tym bardziej, że poziom ołowiu we krwi dla populacji ogólnej w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat znacząco się obniżył. Średnie

geometryczne stężenie PbB u osób dorosłych nie-narażonych zawodowo wynosi w Niemczech 30 ÷ 35 µg/l.

Następnie zgodnie z dyrektywą 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. zmieniającą dyrektywę 2004/37/WE oraz dyrektywę 98/24/WE (Dz. Urz. UE z 13.03.2024) ustanowiono wiążącą dopuszczalną wartość biologiczną dla ołowiu i jego związków nieorganicznych na poziomie 15 µg Pb/100 ml krwi. W celu umożliwienia państwom członkowskim dostosowania się do nowej wartości DSB ustalono okresy przejściowe (tab. 30).

Zgodnie z dyrektywą 2024/869 po 9 kwietnia 2026 r. należy przeprowadzać kontrolne badania medyczne. Załącznik IIIA pt. „Dopuszczalne wartości biologiczne i środki kontroli zdrowia” (art. 16 ust. 4) do dyrektywy 2024/869 wprowadza następujący zapis dotyczący kontroli stanu zdrowia u osób narażonych na ołów i jego związki nieorganiczne:

„1.1. Biomonitoring musi obejmować pomiar poziomu ołowiu we krwi (PbB) za pomocą spektrometrii absorpcyjnej lub metody dającej równoważne rezultaty.

1.1.1. Do dnia 31 grudnia 2028 r. wiążąca dopuszczalna wartość biologiczna wynosi: 30 µg Pb/100 mL krwi. W przypadku pracowników, u których stężenie ołowiu we krwi przekracza dopuszczalną wartość biologiczną 30 µg Pb/100 mL krwi w wyniku narażenia, do którego doszło przed dniem 9 kwietnia 2026 r., ale jest niższe niż 70 µg Pb/100 mL krwi, przeprowadza się regularne badania medyczne. Jeżeli u tych pracowników stwierdzi się tendencję spadkową w kierunku wartości dopuszczalnej 30 µg Pb/100 mL krwi, można im zezwolić na dalszą pracę wiążącą się z narażeniem na działanie ołowiu.

Tabela 29. Dopuszczalna wartość narażenia zawodowego dla ołowiu i jego związków nieorganicznych [7439-92-1] wg dyrektywy 2024/869
Table 29. Occupational exposure limit for lead and its inorganic compounds [CAS 7439-92-1] according to Directive 2024/869

Wartość BOELV, mg/m ³	Okres przejściowy
0,15 mg/m ³	do dnia 8 kwietnia 2026 r.
0,03 mg/m ³ – frakcja wdychalna notacja: nieprogowa substancja reprotoksyczna	od dnia 9 kwietnia 2026 r.

Tabela 30. Dopuszczalna wartość biologiczna DSB dla ołowiu i jego związków nieorganicznych [7439-92-1] wg dyrektywy 2024/869
Table 30. Biological limit value (BLV) for lead and its inorganic compounds [CAS 7439-92-1] according to Directive 2024/869

Wartość DSB	Okres przejściowy
70 µg Pb/100 ml krwi	do dnia 8 kwietnia 2026 r.
30 µg Pb/100 ml krwi	od dnia 9 kwietnia 2026 r. do dnia 31 grudnia 2028 r.
15 µg Pb/100 ml krwi	od dnia 1 stycznia 2029 r.

1.1.2. Od dnia 1 stycznia 2029 r. wiążąca dopuszczalna wartość biologiczna wynosi: 15 µg Pb/100 mL krwi^{*}. W przypadku pracowników, u których stężenie ołowiu we krwi przekracza dopuszczalną wartość biologiczną 15 µg Pb/100 mL krwi w wyniku narażenia, do którego doszło przed dniem 9 kwietnia 2026 r., ale jest niższe niż 30 µg Pb/100 mL, przeprowadza się regularne badania medyczne. Jeżeli u tych pracowników stwierdzi się tendencję spadkową w kierunku wartości dopuszczalnej 15 µg Pb/100 mL krwi, można im zezwolić na dalszą pracę wiążącą się z narażeniem na działanie ołowiu.

1.2. Badania medyczne przeprowadza się, jeżeli narażenie na stężenie ołowiu w powietrzu jest większe niż 0,015 mg/m³, obliczane jako średnia ważona w czasie 40 h tygodniowo lub gdy u poszczególnych pracowników stwierdzono przez pomiar

^{*} Zaleca się, aby stężenie ołowiu we krwi kobiet w wieku rozrodczym nie przekraczało wartości odniesienia dla populacji ogólnej, u której w danym państwie członkowskim nie występuje zawodowe narażenie na działanie ołowiu. Gdy krajowe poziomy odniesienia nie są dostępne, zaleca się, aby stężenia ołowiu we krwi kobiet w wieku rozrodczym nie przekraczały biologicznej wartości wskaźnikowej na poziomie 4,5 µg/100 mL.

poziom ołowiu we krwi wyższy niż 9 µg Pb/100 mL krwi. Badania medyczne przeprowadza się również w odniesieniu do pracownic w wieku rozrodczym, u których stężenie ołowiu we krwi przekracza 4,5 µg Pb/100 mL krwi lub krajową wartość odniesienia dla populacji ogólnej, u której nie występuje zawodowe narażenie na działanie ołowiu, o ile taka wartość istnieje”.

Inne istniejące wartości NDS i DSB

W różnych państwach członkowskich UE ustanowiono wartości OEL i dodatkowe limity krótkotrwałego narażenia (STEL). Są one przedstawione w tabeli 31, ale lista ta nie powinna być uważana za wyczerpującą.

W tabeli 31 zawarto wartości graniczne dla związków nieorganicznych ołowiu. Należy pamiętać, że niektóre państwa członkowskie opublikowały wartości OEL również dla poszczególnych związków ołowiu. Wartości dla tych związków ołowiu są dostępne w bazie GESTIS.

W tabeli 32 przedstawiono wykaz obowiązujących w różnych państwach wartości DSB dla ołowiu we krwi.

Tabela 31. Istniejące wartości NDS dla ołowiu i jego związków nieorganicznych (ACGIH 2024; Aneks 1 2020; GESTIS 2024; MAK 2024)

Table 31. Existing occupational exposure limits for lead and its inorganic compounds (ACGIH 2024; Annex 1 2020; GESTIS 2024; MAK 2024)

Państwo	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Uwagi
Austria	0,1 (I)	0,4 (I)	
Belgia	0,15		frakcja wdychalna, pary
Dania	0,05 (I)	0,1 (I)	
Finlandia	0,1		
Francja	0,1 (I)		
Hiszpania	0,15 (I)		
Holandia	0,15 (I)		wartość wiążąca
Irlandia	0,15		
Japonia	0,03		
Łotwa	0,005	0,01	
Niemcy (AGS)	0,15		
Niemcy (DFG)	0,004 (I)	0,032 (I)*	* 15-min.
Norwegia	0,05		
Polska	0,05		
Rumunia	0,15		
Szwajcaria	0,1 (I)		
Szwecja	0,1 (I) ; 0,05 (R)		
USA – ACGIH	0,05		
USA – NIOSH	0,05 (pył całkowity)		
USA – OSHA	0,05 (pył całkowity)		

cd. tab. 31 / Table 31 cont.

Państwo	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Uwagi
Węgry	0,15 (I) ; 0,05 (R)	0,6 (I); 0,2 (R)	
Wielka Brytania	0,15	0,8 (I)	
Włochy	0,15		

Objaśnienia:

I – frakcja wdychalna.

R – frakcja respirabilna.

Tabela 32. Wykaz obowiązujących wartości DSB dla ołowiu we krwi

Table 32. List of applicable biological limit values (BLVs) for blood lead

Państwo	Dopuszczalny poziom ołowiu we krwi	Uwagi
Austria	700 µg/l krwi (mężczyźni, kobiety >50 r.ż.) 450 µg/l krwi (kobiety <50 r.ż.)	
Belgia	700 µg/l krwi	
Bułgaria	400 µg/l krwi 300 µg/l krwi (kobiety <45 r.ż.)	
Chorwacja	700 µg/l krwi	
Cypr	700 µg/l krwi	
Czechy	400 µg/l krwi	
Dania	200 µg/l krwi	
Finlandia	1,4 µmol/l (290 µg/l)	
Francja	400 µg/l krwi (mężczyźni) 300 µg/l krwi (kobiety)	
Francja (ANSES 2017b)	180 µg/l krwi	wartość zalecana
Grecja	700 µg/l krwi	
Hiszpania	700 µg/l krwi (zakazane jest narażenie pracownic w ciąży na związki ołowiu, które mogą być wchłaniane przez organizm ludzki)	obowiązkowe badania, kiedy stężenie ołowiu >400 µg/l
Holandia	700 µg/l krwi	
Litwa	700 µg/l krwi	
Luksemburg	700 µg/l krwi	
Łotwa	400 µg/l krwi	
Malta	700 µg/l krwi	
Niemcy (DFG)	150 µg/l krwi	BAR – wartość referencyjna: 30 µg Pb/l krwi – kobiety 40 µg Pb/l krwi – mężczyźni
Norwegia	0,5 µmol/l krwi (104 µg/l krwi) – kobiety w wieku rozrodczym 1,5 µmol/l (311 µg/l) – pozostali pracownicy	
Polska	500 µg/l krwi	
Portugalia	700 µg/l krwi	
Rumunia	400 µg/l krwi	
Słowacja	400 µg/l krwi 100 µg/l krwi (kobiety <45 r.ż.)	
Słowenia	300 µg/l krwi (kobiety <45 r.ż.)	
Szwecja	<1,5 µmol/l (311 µg/l krwi; mężczyźni i kobiety >50 r.ż.) <0,5 µmol/l krwi (104 µg/l krwi; kobiety <50 r.ż.)	
Unia Europejska	150 µg/l krwi	zalecane 45 µg/l dla kobiet <45 r.ż.
Węgry	400 µg/l krwi 300 µg/l krwi kobiety <45 r.ż.	
Wielka Brytania	600 µg/l krwi – mężczyźni 300 µg/l krwi – kobiety	

Wybrane uzasadnienia dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego dla ołowiu

Safe Work Australia

W ramach projektu Safe Work Australia przeanalizowano związek między stężeniami ołowiu we krwi (PbB) a stężeniami w powietrzu (PbAir). Współczynnik ASF odzwierciedla przyrostowy wzrost poziomu ołowiu we krwi (PbB) na każdą jednostkę wzrostu stężenia w powietrzu i zdefiniowano go za pomocą jednostki $(\mu\text{g}/\text{dl})(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Organizacja Safe Work Australia uznała, że ASF jest nieliniowy, zwłaszcza przy niskich stężeniach ołowiu w powietrzu. Czynniki wpływające na ASF obejmują m.in.: wielkość cząstek, rozpuszczalność, dane indywidualne i obszarowe PbAir, czasowy związek pomiarów PbAir z pomiarami PbB, dokładność pomiarów PbAir pod kątem narażenia, PbAir jako całkowity ołów lub ołów respirabilny, palenie tytoniu, praktykę higieniczną (tj. prawdopodobieństwo interakcji ręka–usta), czas zatrudnienia, międzynosobniczą zmienność absorpcji ołowiu itd. Ponadto, chociaż poziomy PbB pracowników mogą być przede wszystkim wynikiem narażenia na ołów w miejscu pracy, obejmują one również udział tła w narażeniu na ołów.

Organizacja Safe Work Australia analizowała współczynnik ASF na podstawie opublikowanych danych pomiarowych z sześciu środowisk przemysłowych oraz oceniła zalety i implikacje tych danych.

Safe Work Australia przyznała, że uwzględnianie tła dla PbB w czasie, gdy badano związek między PbAir a PbB, ma znaczący wpływ na wartości ASF. Uśrednienie ASF z sześciu badań, które miały wystarczająco wiarygodne informacje, aby można było określić ASF, dało średni ASF na poziomie $0,19 (\mu\text{g}/\text{dl})(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ przy $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $0,25 (\mu\text{g}/\text{dl})(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ przy $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i $0,42 (\mu\text{g}/\text{dl})(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ przy $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Ze względów toksykokinetycznych oraz z uwagi na fakt, że w badaniach wykorzystanych do określenia ASF mierzono pył wdychany, stężenia PbAir dotyczyły frakcji wdychalnej. Safe Work Australia przyznała, że nie można oszacować ASF dla PbAir poniżej stężenia $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$, ponieważ takie stężenia PbAir często wykraczały poza zakres danych eksperymentalnych, a autorzy badania ostrzegli przed ekstrapolacją na niższe stężenia w powietrzu. Zalecono jednak stosowanie ASF $0,4 (\mu\text{g}/\text{dl})(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ dla PbAir $\leq 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$, uznawszy, że przy tych stężeniach w powietrzu zależność

staje się znacznie bardziej krzywoliniowa, a ASF może zaniżać PbB.

Organizacja Safe Work Australia wykorzystała następujące równanie do wyprowadzenia ASF na podstawie opublikowanych danych:

$$\text{ASF } (\mu\text{g}/\text{dl})(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1} = (\text{PbBOCC} - \text{PbBBkgd})(\mu\text{g}/\text{dl}) / \text{PbAir } (\mu\text{g}/\text{m}^3)$$

gdzie:

- ASF – średni współczynnik nachylenia krzywej między PbBBkgd a PbBOCC $(\mu\text{g}/\text{dl})(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$;
- PbBOCC – PbB $(\mu\text{g}/\text{dl})$ w badaniu narażenia zawodowego związanym z oczekiwanym PbAir;
- PbBBkgd – tło PbB $(\mu\text{g}/\text{dl})$ albo z samego badania, albo z danych dotyczących dorosłych Australijczyków w tym samym okresie;
- PbAir – stężenie ołowiu w powietrzu $(\mu\text{g}/\text{m}^3)$.

Safe Work Australia przyznała, że istnieje zmienność międzynosobnicza: „Jeśli grupa ludzi jest narażona na to samo stężenie ołowiu w powietrzu przez ten sam czas, będzie istniał zakres PbB wynikającego z różnic fizjologicznych między ludźmi, które wpływają na kinetykę wchłaniania ołowiu. Maksymalny stosunek PbB do średniej PbB w wielu różnych badaniach populacyjnych ($n = 23$) został określony jako średnio dwukrotny (zakres 1,4 – 2,6). Jest to zgodne z indywidualnymi maksymalnymi średnimi stężeniami dla populacji w badaniach zawodowych. Ten średni współczynnik zmienności jest sprzężony ze średnim ASF dla danej wartości PbAir (odpowiednikiem różnych międzynarodowych WES [standard narażenia w miejscu pracy, *workplace exposure standard*]), aby zapewnić wskazanie odsetka pracowników, którzy będą poniżej docelowego BLRL [poziom usuwania ołowiu z krwi, *blood lead removal level*] dla WES”.

W tabeli 33 przedstawiono ostateczne oszacowania Safe Work Australia.

ANSES

Francuski komitet ekspertów z ANSES (2017a; 2017b) dokonał przeglądu literatury naukowej i zaproponował zarówno biologiczną wartość graniczną (BLV), jak i biologiczne wartości referencyjne (BRV) dla ołowiu. Pierwsze z nich ustala się na

Tabela 33. Szacunkowe 8-godzinne wartości TWA w powietrzu wymagane dla około 50% pracowników lub prawie wszystkich pracowników (tj. około 97,5%), aby spełnić różne BLRL (poziom usuwania ołowiu z krwi) wg Safe Work Australia

Table 33. Estimated 8-hour TWA air concentrations required for approximately 50% of workers or nearly all workers (i.e., about 97.5%) to meet various BLRLs (Blood Lead Removal Levels) according to Safe Work Australia

Ołów w powietrzu (8 h TWA), $\mu\text{g}/\text{m}^3$	BLRL	
	przewidywane PbB, $\mu\text{g}/\text{l}$ (50. percentyl)	przewidywane PbB, $\mu\text{g}/\text{l}$ (95. percentyl)
2,1	46	100
3,9	69	150
6,0	93	200
11,5	150	320
34,0	300	650

podstawie danych dotyczących zdrowia, a drugie odnoszą się do stężeń w populacji ogólnej.

Agencja ANSES uznała, że skutki neurologiczne zostały szeroko udokumentowane dla narażenia powyżej 400 $\mu\text{g}/\text{l}$. Na podstawie badań *Schwartza* i in. (2001; 2005) z udziałem koreańskich pracowników ANSES stwierdziła, że LOAEL dla skutków neurologicznych wynosi 210 $\mu\text{g}/\text{l}$, a NOAEL 180 $\mu\text{g}/\text{l}$ dla skutków neurobehawioralnych.

Dopiero przy stężeniach przekraczających NOAEL ustalony dla neurotoksyczności w warunkach zawodowych pojawiają się klinicznie istotne niekorzystne skutki dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego. NOAEL dla toksycznego wpływu na rozrodczość mężczyzn był wyższy (450 $\mu\text{g}/\text{l}$), a wpływ na układ odpornościowy lub skutki hematologiczne uznano za mało prawdopodobny, tj. poniżej 400 $\mu\text{g}/\text{l}$. ANSES zaproponowała BLV na poziomie 180 $\mu\text{g}/\text{l}$.

ANSES oceniła, że szkodliwy wpływ na rozrodczość zaobserwowano przy matczynym poziomie PbB poniżej 100 $\mu\text{g}/\text{l}$. Przyznano również, że na podstawie istniejących badań trudno jest określić próg tych skutków.

Na podstawie 95. percentyla z danych francuskiej populacji ogólnej w wieku 18 ÷ 74 lat ANSES zaproponowała następujące biologiczne wartości referencyjne (BRV):

- 45 $\mu\text{g}/\text{l}$ dla kobiet w wieku rozrodczym,
- 60 $\mu\text{g}/\text{l}$ dla kobiet starszych,
- 85 $\mu\text{g}/\text{l}$ dla mężczyzn.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym działający w ramach ANSES Komitet ds. OEL zaleca, aby nie przekraczać BRV wynoszącego 45 $\mu\text{g}/\text{l}$, o ile nie jest możliwe określenie precyzyjnego progu bez wpływu na rozrodczość.

Jeżeli chodzi o OEL dla ołowiu w powietrzu, ANSES (2017a) w swoim projekcie wniosku odniosła się do opracowania Safe Work Australia (2014) i uznała, że spośród sześciu badań wykorzystanych w podejściu australijskim na podstawie jakości metrologicznej można wybrać dwa w celu obliczenia współczynnika ASF, tj. parametru określającego, w jakim stopniu zmienia się poziom ołowiu we krwi na jednostkę zmiany stężenia ołowiu w powietrzu. Korzystając z tego samego równania, co Safe Work Australia (patrz wyżej), ANSES użyła jako tła PbB poziomu 95. percentyla krajowego badania ENNS. Gdy wykorzystano wyniki dwóch badań zidentyfikowanych jako istotne dla sytuacji francuskiej, 8-godzinne stężenie TWA w powietrzu odpowiadające BLV równemu 180 $\mu\text{g}/\text{l}$ wynosiło odpowiednio 35,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i 26,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. ANSES wybrała bardziej konserwatywne oszacowanie i po zaokrągleniu skorelowała BLV na poziomie 180 $\mu\text{g}/\text{l}$ z OEL (8-godzinny TWA) na poziomie 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

ANSES podkreśliła, że: „Komitet OEL pragnie zwrócić uwagę, że chociaż ołów w powietrzu przynajmniej częściowo przyczynia się do wzrostu poziomu ołowiu we krwi, a tym samym do skutków zdrowotnych, najlepszym podejściem do zapobiegania narażeniu na ołów w miejscu pracy jest biologiczny monitoring narażenia zawodowego” (ANSES 2017a).

AGS

Biorąc pod uwagę dostępną bazę danych dotyczących skutków neurologicznych, niemiecka komisja AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe), (2017) ustaliła LOAEC na poziomie 300 $\mu\text{g}/\text{l}$ krwi, odnosząc się również do pomiarów ołowiu w kościach. W celu ekstrapolacji do NOAEC uznano za odpowiedni

współczynnik 2, co daje wartość 150 µg/l krwi, ponieważ obserwowane skutki były jedynie słabe, a zwyczajowy współczynnik ekstrapolacji z LOAEC do NOAEC w przypadku powietrza wynoszący 3 odpowiada współczynnikowi 2 w przypadku ołowiu we krwi ze względu na nieliniowość zależności. Należy zaznaczyć, że nie istnieje bezpośrednia, jednoznaczna konwersja pomiędzy poziomem ołowiu we krwi a zawartością ołowiu w kościach, dlatego odniesienie do kości służy jedynie ilustracji i nie może być traktowane jako równoważne z jednostką µg/l stosowaną dla krwi. AGS ustaliła wartość BLV równą 150 µg/l.

Inne punkty końcowe (takie jak wpływ na układ sercowo-naczyniowy, szkodliwy wpływ na rozrodczość, nefrotoksyczność, immunotoksyczność) są częściowo stwierdzane przy podobnych stężeniach ołowiu we krwi jak w przypadku neurotoksyczności. Na pochodne wpływają jednak również istotne niepewności, dlatego wystarczające jest wyprowadzenie OEL na podstawie wyraźnie potwierdzonych skutków neurotoksycznych.

AGS zauważyła, że stężenia ołowiu we krwi mierzone w ocenianych badaniach są związane z istotnymi niepewnościami. W tym kontekście zasadnicze znaczenie ma fakt, że zmierzona wartość ołowiu we krwi nie odzwierciedla rzetelnie przewlekłego narażenia i dlatego powinna być traktowana jako niezadowalający środek pomocniczy do oceny przewlekłej neurotoksyczności. Tylko wtedy, gdy stężenie ołowiu we krwi oblicza się na podstawie skumulowanego wskaźnika ołowiu we krwi (CBLI; zakładając okres narażenia wynoszący 40 lat dla rozważanego scenariusza), wartość ta może dostarczyć rozsądnych informacji na temat szacowanego poziomu narażenia na przewlekły wpływ ołowiu w miejscu pracy.

AGS zauważyła ponadto, że konkretne stężenie ołowiu we krwi zgłoszone w badaniu nie jest rozstrzygające, w szczególności jeśli:

- należy założyć znaczące zmiany w czasie (poprzednie narażenie, obecne narażenie),
- narażenie sięga wstecz, na przykład jeżeli ma zostać stwierdzony i oceniony wpływ na osobę będącą już na emeryturze,
- równoległe z narażeniem zawodowym należy uwzględnić bardzo wysokie (byłe) niezawodowe narażenie na ołów,

- czas narażenia jest krótki, co powoduje, że poziom ołowiu we krwi zasadniczo odzwierciedla tylko ostre stężenie ołowiu.

Niemniej AGS zauważyła, że przeprowadzone neurologiczne testy behawioralne (o różnej wadze) odzwierciedlają jedno i drugie: są wynikiem przewlekłego i ostrego działania ołowiu, ale przewlekłe skutki lepiej korelują albo ze skumulowanym ważonym stężeniem ołowiu we krwi, albo alternatywnie ze stężeniem ołowiu w kościach. W związku z tym AGS stwierdziła, że wszystkie wymienione stężenia powodujące skutki, które są bezpośrednio oparte na ocenie poziomów ołowiu we krwi w miejscu pracy, są bardzo niepewne, prowadzą do niespójnych danych LOAEC, a co za tym idzie są sporne.

Biorąc pod uwagę genotoksyczność ołowiu, AGS stwierdziła, że skutki cytogenetyczne należy zakładać przy stężeniach ołowiu we krwi wynoszących 300 µg/l. Wniosek ten oparto na kilku badaniach. Jednakże AGS zauważyła również, że nawet jeśli nie przewiduje się działania genotoksycznego, gdy przestrzegany jest określony poziom ołowiu we krwi wynoszący 150 µg/l, to należy dodatkowo podkreślić, że nie jest dostępna żadna kwalifikowana metoda ekstrapolacji jednoznacznego progu działania na poziomie około 300 µg/l na podstawie skutków cytogenetycznych. Z tych powodów zaleca się, aby wspomniany poziom ołowiu we krwi wynoszący 150 µg/l (wartość w materiale biologicznym) był korzystnie zaniżony. W szczególności nie ma pewności, czy margines bezpieczeństwa dla skutków toksyczności rozwojowej jest wystarczający.

Jednak w przypadku ołowiu zaobserwowane skutki genotoksyczności wtórnej nabierają dodatkowego znaczenia. Oprócz klasycznych „nierakotwórczych punktów końcowych” skutki te przyjmują „pozycję pośrednią”. Nawet jeśli nie można ich wystarczająco powiązać ilościowo i jakościowo z rozwojem nowotworu, zwiększenie uszkodzeń DNA lub upośledzenie zdolności naprawy DNA jest niekorzystnym skutkiem, przed którym OEL powinien chronić. Z tego względu skutki genotoksyczne zostały uwzględnione jako odrębne kryterium oceny.

AGS nie ustanowiła OEL dla ołowiu w powietrzu. Uznano, że niepewność związana z ustaleniem dopuszczalnego stężenia ołowiu w powietrzu jest tak znacząca, że nie można uzyskać wartości

o wystarczającej jakości naukowej. Odniesiono się (AGS 2017) do wcześniejszego oszacowania stężenia ołowiu w powietrzu na podstawie wartości ołowiu we krwi z modelu farmakokinetycznego (OEHHA 2013).

Zgodnie z tymi danymi BLV na poziomie 150 µg/l korelowałby z 8-godzinnym TWA wynoszącym 11,5 µg/m³ (na podstawie wartości 50. percentyla z modelu OEHHA). W AGS zwrócono jednak uwagę na wysoką niepewność co do korelacji między poziomami ołowiu we krwi a stężeniami ołowiu w powietrzu oraz na brak danych na temat dolnego zakresu narażenia. Ze względu na tę niepewność AGS nie wyprowadziła OEL dla ołowiu w powietrzu. Nie ustanowiono również STEL.

MAK (DFG)

Niemiecka Komisja ds. Badania Zagrożeń dla Zdrowia Związków Chemicznych w Obszarze Pracy dokonała ponownej oceny działania ołowiu i jego związków nieorganicznych (z wyjątkiem arsenianu ołowiu i chromianu ołowiu), biorąc pod uwagę wszystkie toksykologiczne punkty końcowe (Hartwig, MAK Commission 2023). Po wielokrotnym narażeniu pracowników ołów i jego związki nieorganiczne wykazują specyficzną toksyczność na narządy docelowe w układzie nerwowym, nerkach, układzie sercowo-naczyniowym i hematologicznym. Najbardziej wrażliwym działaniem toksycznym ołowiu i jego związków nieorganicznych są zaburzenia układu nerwowego. Skutki neurologiczne wywołane ołowiem obserwuje się również u niemowląt i dzieci i mogą one prowadzić do obniżenia funkcji neurologicznych na całe życie nawet przy niskim poziomie ołowiu we krwi. Ponieważ ołów ma długi okres półtrwania u ludzi, najbardziej wiarygodnym i specyficznym parametrem do określania wewnętrznego obciążenia ołowiem jest stężenie ołowiu we krwi. W związku z tym nie wolno przekraczać wartości BAT (wartości tolerancji biologicznej) wynoszącej 150 µg/l krwi i należy ją stosować w stosunku do wartości dopuszczalnej w powietrzu. Niemniej jednak maksymalne stężenie w miejscu pracy (wartość MAK) wynoszące 0,004 mg/m³ dla frakcji wdychalnej uzyskano poprzez zastosowanie zaktualizowanego i skaliowanego modelu farmakokinetyki opartej na fizjologii (PBPK). Skutek krytyczny jest ogólnoustrojowy, dlatego ołów został przypisany do

kategorii ograniczenia piku II ze współczynnikiem odchylenia wynoszącym 8 ze względu na jego długi okres półtrwania. Ponieważ wykazano jednoznacznie, że ołów powoduje uszkodzenie ludzkiego zarodka lub płodu i że skutków tych należy się spodziewać nawet wtedy, gdy wartości MAK i BAT nie zostaną przekroczone, ołów został zaliczony do grupy A dla ryzyka w ciąży. Rakotwórcze działanie ołowiu i jego związków nieorganicznych wykazano w badaniach na zwierzętach, ale dane dotyczące ludzi są niejednoznaczne. Podstawowy mechanizm działania jest niegenotoksyczny, a skutki genotoksyczne nie odgrywają żadnej roli lub co najwyżej niewielką, pod warunkiem że przestrzegane są wartości MAK i BAT. Ołów i jego związki nieorganiczne zostały zatem sklasyfikowane w kategorii rakotwórczej 4.

ACGIH

Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH), (2018) odnotowała dane podsumowane przez IARC (2006), NTP (2012) i EPA (2013), a następnie przeanalizowała informacje dotyczące skutków: neurologicznych i neurobehawioralnych u dorosłych, neurobehawioralnych u płodów i w okresie wczesnego dzieciństwa, sercowo-naczyniowych, dla nerek, reprodukcyjnych, genotoksycznych i dla ogólnej umieralności.

Odnotowano, że różne badania donoszą, iż „skutki neurologiczne i neurobehawioralne oraz skutki reprodukcyjne można zaobserwować przy PbB do 200 µg/l (20 µg/dl)” (ACGIH 2018). ACGIH zaleciła wskaźnik narażenia biologicznego (BEI) na poziomie 200 µg/l.

Ołów przenika przez łożysko i do mleka matki. Aby PbB płodu i noworodka nie przekraczało 50 µg/l, PbB matki powinno być ≤50 µg/l. Komitet BEI (ACGIH) stwierdził jednak, że dowody na trwałe wpływ prenatalnego narażenia na rozwój niemowląt są niejednoznaczne. Zgodnie z wytycznymi CDC (2010) przy PbB ≥50 µg/l u kobiet w ciąży zaleca się monitorowanie i interwencje w celu ograniczenia poporodowego narażenia dziecka na ołów.

ACGIH (2018) koncentrowała się na BEI i odnosiła się tylko do wcześniej ustalonego TLV-TWA dla ołowiu pierwiastkowego i jego związków nieorganicznych na poziomie 0,05 mg/m³, w przeliczeniu na ołów.

ACGIH formułuje wniosek dotyczący poziomu narażenia, którego typowy pracownik może doświadczyć bez negatywnych skutków zdrowotnych. Wartości TLV i BEI reprezentują warunki, w których ACGIH uważa, że prawie wszyscy pracownicy mogą być wielokrotnie narażeni bez negatywnych skutków dla zdrowia. Nie stanowią one cienkiej granicy między narażeniem bezpiecznym a niebezpiecznym ani też nie są względnym wskaźnikiem toksykologicznym. Z uwagi na fakt, że wartości TLV i BEI zaproponowane przez ACGIH opierają się wyłącznie na czynnikach zdrowotnych, nie bierze się pod uwagę wykonalności ekonomicznej ani technicznej.

OEHHA

Biuro Oceny Zagrożeń dla Zdrowia Środowiskowego Kalifornijskiej Agencji Ochrony Środowiska (OEHHA), (2013) zastosowało fizjologiczny model farmakokinetyczny (PBPK) do oszacowania stężeń ołowiu we krwi u pracowników w wyniku narażenia inhalacyjnego na ołów (pracujących bez ochrony układu oddechowego). Po przeanalizowaniu dostępnych modeli farmakokinetycznych OEHHA wybrało nieliniową wersję modelu Leggetta (Leggett 1993) i skalibrowało go tak, aby odpowiadał zebranym danym. OEHHA (2013) uznało, że model Leggetta „jest wystarczająco elastyczny, aby umożliwić modelowanie wymaganych scenariuszy; zawiera opcjonalny algorytm pozwalający na zastosowanie nieliniowej kinetyki uwzględniającej nasycenie krwinek czerwonych przy wyższych stężeniach PbB; dobrze odwzorowuje dane pochodzące od ludzi narażonych na ołów środowiskowy oraz ograniczone dane dotyczące pracowników narażonych zawodowo”.

Model dostosowano pod względem parametrów klirensu z krwi, kości i moczu, aby odpowiadał dostępnym danym dotyczącym pracowników (przewlekłe narażonych na ołów) oraz ogólnej populacji (narażonej środowiskowo). Dodatkowo model uwzględniał założenie dotyczące średniego dobowego wskaźnika wentylacji minutowej na poziomie $26 \text{ m}^3/\text{dobę}$ (na podstawie „przyjętego poziomu aktywności dla narażenia na ołów w powietrzu w miejscu pracy i poza nim”). Uwzględniono również domyslną wartość 30% dla transferu wdychanego ołowiu do krwi. Przyjęto założenie, że „ołów jest wdychany w wysoce rozpuszczalnej postaci, a cząsteczki ołowiu zdeponowane w pęcherzykowej

części płuc są wchłaniane do krwi w ciągu jednego dnia z niemal 100-procentową wydajnością. Cząsteczki zdeponowane w głowie i orzęsionych częściach układu oddechowego są usuwane do przewodu pokarmowego, gdzie są wchłaniane z mniejszą wydajnością” (OEHHA 2013).

W celu oceny działania dostosowanego modelu OEHHA wskazało dwa opublikowane badania, w których wystarczająco szczegółowo podano indywidualne stężenia ołowiu w powietrzu i we krwi, i porównało wyniki modelu z tymi danymi. Pierwszym testem wybranym do porównania było badanie komorowe Griffina i in. (1975). Ochotnicy – 24 zdrowych mężczyzn – byli narażani przez około 16 tygodni (najkrótszy okres narażenia 42 dni) przez 23 h dziennie na średnie stężenia ołowiu w powietrzu wynoszące $3,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lub $10,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Stężenia ołowiu we krwi mierzono przed narażeniem, w jego trakcie oraz po zakończeniu narażenia. W drugim badaniu (Chatterjee i in. 1969) zbadano stężenia ołowiu w powietrzu i krwi u 29 brytyjskich pracowników fabryki akumulatorów. Do walidacji modelu wybrano dane 16 z tych osób (stężenia ołowiu w powietrzu $8 \div 166 \mu\text{g}/\text{m}^3$; osoby z PbB $>610 \mu\text{g}/\text{l}$ zostały wykluczone jako niemające znaczenia dla celów raportu OEHHA). Nie było dostępnych danych indywidualnych dotyczących stażu pracy ani wartości PbB na początku zatrudnienia. Przyjęto, że wszyscy pracownicy byli narażeni na ołów przez 20 lat, a początkowy poziom PbB wynosił $200 \mu\text{g}/\text{l}$. W porównaniu poziomów PbB zmierzonych w badaniach z poziomami przewidywanymi przez model OEHHA średnia różnica wyniosła $8,3 \mu\text{g}/\text{l}$ (Griffin i in. 1975) oraz $1,5 \mu\text{g}/\text{l}$ (Williams i in. 1969).

Przy użyciu dostosowanego modelu OEHHA (2013) przewidziało stężenia ołowiu w powietrzu prowadzące do poziomów PbB u pracowników w zakresie $20 \div 300 \mu\text{g}/\text{l}$ (50. percentyl) po 40 latach narażenia zawodowego. Na podstawie tych wartości obliczono poziomy PbB dla 90. i 95. percentyla (tab. 27).

SCOEL

Głównym działaniem toksycznym ołowiu u mężczyzn i kobiet jest upośledzenie wyników w testach neurobehawioralnych. Większość autorów zgadza się, że długoterminowy poziom PbB wynoszący $400 \mu\text{g}/\text{l}$ prawdopodobnie stanowi LOAEL pod tym względem, ponieważ niektóre

osoby doświadczyły subtelnych skutków przy poziomie PbB 400 µg/l.

Inne punkty końcowe toksyczności ołowiu, a mianowicie wpływ na obwodowy układ nerwowy (PNS) i toksyczność nerkowa, są istotne dla wyższych poziomów narażenia. Zaobserwowana eksperymentalna rakotwórczość soli ołowiu jest w pierwszej kolejności skierowana na nerki jako tkankę docelową. Trwa dyskusja na temat rakotwórczości ołowiu i jego związków dla ludzi. Na podstawie wyników doświadczeń wydaje się prawdopodobne, że ołów nie ma bezpośredniego działania genotoksycznego, co przemawia za istnieniem praktycznych progów rakotwórczości. W związku z tym oczekuje się, że OEL oparty na unikaniu funkcjonalnych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jednocześnie ograniczy szkodliwe działanie substancji na obwodowy układ nerwowy (PNS) oraz na nerki, w tym potencjalnie ryzyko rozwoju raka nerki. Podobne wnioski można prawdopodobnie wyciągnąć w odniesieniu do innych skutków ogólnoustrojowych, na przykład biosyntezy hemu i ciśnienia krwi, choć istnieją rozbieżności w opiniach i potrzebne są dalsze badania w tym zakresie.

Istnieje znaczna niepewność co do upośledzenia funkcji rozrodczych przez ołów. W przypadku mężczyzn istnieją uzasadnione przesłanki, że tylko stężenie PbB powyżej 400 µg/l wiąże się z upośledzeniem płodności. U kobiet istotne jest jednak, że deficyty poznawcze potomstwa są zależne od dawki związanej z narażeniem na ołów. Kwestia odwracalności takich deficytów nie została jeszcze w zadowalający sposób rozwiązana. Na podstawie obecnych danych nie można jednoznacznie zaproponować wartości NOAEL, co wymaga zminimalizowania narażenia.

Kolejnym aspektem, na który należy zwrócić uwagę, są istniejące poziomy tła, które wynikają ze źródeł środowiskowych, nawet przy braku jawnego narażenia zawodowego. W większości państw UE poziomy tła PbB obniżyły się w ciągu ostatnich 20 ÷ 30 lat z około 200 µg/l do około 50 µg/l.

Na podstawie powyższych danych SCOEL (2002) zalecił biologiczną wartość graniczną dla PbB wynoszącą 300 µg/l z następującą uwagą: „Należy pamiętać, że zalecana wartość BLV nie jest postrzegana jako całkowicie chroniąca potomstwo pracujących kobiet. Brak jest progów dla potencjalnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy

u noworodków i niemowląt. Narażenie kobiet w wieku rozrodczym na ołów powinno być zminimalizowane”.

W odniesieniu do dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego (OEL) SCOEL zauważył, że „tylko część narażenia zawodowego następuje przez wdychanie, a znaczna część ołowiu jest wchłaniana po spożyciu doustnym (w zależności od higieny osobistej danej osoby i ogólnej czystości środowiska pracy). W konsekwencji ustalenie dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego dla ołowiu w powietrzu jest trudniejsze niż w przypadku innych związków. Na podstawie badań terenowych przeprowadzonych z udziałem pracowników zatrudnionych przy pracy z ołowiem zaleca się utrzymywać wartość OEL dla powietrza środowiska pracy na poziomie 100 µg/m³ (8-godzinny TWA)”. Nie zaproponowano wartości krótkoterminowej STEL.

RAC

Europejska Agencja Chemikaliów (ECHA) na wniosek Komisji Europejskiej dokonała oceny naukowej dotyczącej dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na ołów i jego związki. Komitet ds. Oceny Ryzyka (RAC) opracował opinię, w której proponuje nowe wartości graniczne narażenia, w tym rekomendowaną wartość graniczną narażenia zawodowego (OEL) w powietrzu na poziomie 4 µg Pb/m³ dla ołowiu nieorganicznego oraz biologiczną wartość graniczną (BLV) wynoszącą 150 µg Pb/l krwi (RAC 2020). RAC podkreśla, że monitorowanie biologiczne jest preferowane ze względu na lepsze odzwierciedlenie wewnętrznego narażenia, ale proponuje również limit w powietrzu jako wartość komplementarną. Ze względu na brak wystarczających danych nie zaproponowano wartości granicznych dla organicznych związków ołowiu, zaznaczając jednak ich potencjalnie większą neurotoksyczność. Opinię uzupełniają załączniki zawierające szczegółowe dane naukowe i odpowiedzi na zgłoszone uwagi.

Uzasadnienie wartości OEL dla ołowiu i jego związków nieorganicznych opiera się na przewlekłej toksyczności, przy czym najbardziej czułym wskaźnikiem jest neurotoksyczność ołowiu. RAC (2020) uważa, że ustalenie OEL mającego na celu ochronę przed działaniem neurotoksycznym chroni również przed potencjalnym działaniem genotoksycznym, a co za tym idzie działaniem rakotwórczym ołowiu, ponieważ podwyższone poziomy aberracji

chromosomowych i mikrojąder (wskaźniki działania klastogennego) obserwowano przy wyższych stężeniach ołowiu we krwi niż te związane ze skutkami neurotoksycznymi. Należy jednak podkreślić, że szczególną ochroną trzeba objąć kobiety w wieku rozrodczym.

W tabeli 28 przedstawiono poziomy ołowiu we krwi (PbB) i związane z nimi skutki działania toksycznego. Przy poziomach PbB powyżej 400 µg/l obserwuje się niekorzystny wpływ na jakość nasienia, a LOAEL dla skutków klastogennych u pracowników wynosi ≥ 300 µg/l. Opisano skutki genotoksyczne, takie jak uszkodzenia DNA i zwiększoną częstość mikrojąder oraz aberracji chromosomowych u narażonych pracowników, przy LOAEL wynoszącym 300 µg Pb/l krwi. NOAEL dla subtelnych skutków neurobehawioralnych u pracowników wynosi 180 µg/l. Chociaż dowody na rakotwórczość u ludzi są ograniczone, analizy kohortowe wskazują na pewne zwiększone ryzyko raka mózgu i płuca przy narażeniu na ołów.

Przy ustalaniu wartości granicznej w powietrzu (OEL) RAC oparł się na modelowaniu farmakokinetycznym (PBPK) przeprowadzonym przez Kalifornijską Agencję Ochrony Środowiska (California EPA), która oszacowała stężenia ołowiu w powietrzu w miejscu pracy związane z określonymi stężeniami ołowiu we krwi. Model ten uwzględniał zależności między narażeniem zewnętrznym (w powietrzu) a wewnętrznym (we krwi). Na podstawie tego modelowania wyprowadzono wartość OEL wynoszącą 4 µg/m³, której dotrzymanie ma na celu utrzymanie stężenia ołowiu we krwi poniżej lub na poziomie 150 µg/l u większości pracowników.

Szczegółowe uzasadnienie dla wartości OEL w powietrzu proponowane przez RAC jest następujące:

- korelacja między zewnętrznymi (w powietrzu) a wewnętrznymi (we krwi) poziomami ołowiu jest często słaba z kilku powodów, w tym akumulacji ołowiu w organizmie, narażenia środowiskowego oraz wpływu higieny osobistej i spożycia ołowiu z pożywienia i wody;
- uznano, że modelowanie farmakokinetyczne oparte na modelu fizjologicznym (PBPK) przeprowadzone przez California EPA jest najbardziej odpowiednie do oszacowania stężenia ołowiu w powietrzu w miejscu pracy, które skutkowałoby stężeniem

ołowiu we krwi nieprzekraczającym 150 µg/l u 95% pracowników. Model California EPA uwzględnia różne parametry i został zweryfikowany poprzez porównanie wyników modelu z danymi z opublikowanych badań. Na podstawie tego modelowania wyprowadzono stężenie ołowiu w powietrzu w miejscu pracy wynoszące 3,9 µg/m³, które jest powiązane ze stężeniem ołowiu we krwi na poziomie równym lub poniżej 150 µg/l u 95% pracowników;

- biorąc pod uwagę potrzebę ochrony większości pracowników (co najmniej 95%) przed przekroczeniem proponowanego wewnętrznego poziomu ołowiu 150 µg/l oraz fakt, że ekstrapolacja niskich poziomów ołowiu w powietrzu na poziomy ołowiu we krwi może niedoszacować wzrostu wewnętrznych poziomów ołowiu, RAC zaproponował OEL wynoszący 4 µg Pb/m³.

RAC podkreśla, że preferowane jest stosowanie wartości BLV niż wartości granicznej w powietrzu, ponieważ wewnętrzne poziomy ołowiu są decydujące dla przewlekłej toksyczności ołowiu i jego związków nieorganicznych. Wartość graniczna w powietrzu stanowi uzupełnienie BLV. RAC zwraca również uwagę na potencjalne dodatkowe narażenie wynikające ze spożycia, np. poprzez kontakt ręka–usta, które może znacząco wpływać na wewnętrzne narażenie i sprawić, że sama wartość graniczna w powietrzu może nie wystarczyć do ochrony przed przekroczeniem BLV.

Nie zaproponowano krótkoterminowej wartości granicznej (STEL), ponieważ ostra toksyczność ołowiu obserwuje się dopiero przy znacznie wyższych poziomach ołowiu we krwi (powyżej 400 µg/l), co odpowiada bardzo wysokim stężeniom w powietrzu.

W przypadku organicznych związków ołowiu ze względu na ograniczone dane nie zaproponowano żadnych wartości granicznych. Neurotoksyczność jest uważana za krytyczny punkt końcowy również dla tych związków.

Ani proponowana biologiczna wartość graniczna (BLV) wynosząca 150 µg Pb/l krwi, ani proponowana wartość graniczna w powietrzu wynosząca 4 µg Pb/m³ nie chronią przed toksycznością rozwojową.

RAC zaleca, aby unikać lub minimalizować narażenie kobiet w wieku rozrodczym na ołów

w miejscu pracy, ponieważ BLV dla ołowiu nie chroni potomstwa kobiet w wieku rozrodczym. Podkreśla się, że poziom ołowiu we krwi u kobiet w wieku rozrodczym nie powinien przekraczać wartości referencyjnych (95. percentyla) ogólnej populacji nienarażonej zawodowo na ołów w danym państwie UE. Jeśli krajowe wartości referencyjne nie są dostępne, poziom ołowiu we krwi u kobiet w wieku rozrodczym nie powinien przekraczać biologicznej wartości orientacyjnej (BGV) wynoszącej 45 µg/l, która jest maksymalną europejską wartością referencyjną. Przekroczenie tych wartości może wskazywać na potencjalnie przekroczone narażenie zawodowe i powinno być konsultowane z ekspertem ds. higieny pracy.

Poziomy ołowiu we krwi powyżej 400 µg/l wiąże się z niekorzystnymi skutkami związanymi z jakością nasienia.

Zauważono, że również w przypadku organicznych związków ołowiu nie można wykluczyć niekorzystnych skutków zdrowotnych podczas ciąży. Ponieważ organiczne związki ołowiu mają silniejsze działanie neurotoksyczne niż związki nieorganiczne i są metabolizowane do nieorganicznych związków ołowiu, mogą wystąpić rozwojowe skutki neurotoksyczne, nawet jeśli przestrzegane są proponowane wartości graniczne w powietrzu. Poziomy ołowiu we krwi (PbB) i związane z nimi skutki przedstawiono w tabeli 28.

RAC podkreśla, że dane dotyczące skutków klastogennych przy średnich poziomach PbB poniżej 300 µg/l są bardziej ograniczone i obarczone ograniczeniami metodologicznymi, takimi jak mała liczba badanych pracowników, brak uwzględnienia innych narażeń oraz niepewność co do roli osób z narażeniem powyżej średniej. Z tego powodu baza danych w tym zakresie narażenia jest uważana za zbyt niepewną, aby wyciągać jednoznaczne wnioski. Mimo to niektóre badania raportowały przy zakresie 200 ÷ 300 µg/l zwiększone uszkodzenie DNA i zaburzenia naprawy DNA.

RAC zauważa, że przy stężeniu PbB 300 µg/l zaobserwowano niewielkie podwyższenie ciśnienia krwi w populacjach pracowniczych, ale podkreśla, że znaczenie kliniczne tych zmian na poziomie indywidualnym i ich długoterminowe konsekwencje zdrowotne nie są w pełni poznane. Podobne skutki w odniesieniu do ciśnienia krwi zaobserwowano w populacji ogólnej przy jeszcze niższych poziomach PbB. Wpływ na ciśnienie krwi to nie skutek

zdrowotny, ale czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych. Podsumowując, stężeniem referencyjnym, przy którym zaobserwowano niewielkie podwyższenie ciśnienia krwi w populacjach pracowniczych, jest około 300 µg Pb/l krwi. Należy jednak interpretować tę wartość w kontekście wymienionych ograniczeń i faktu, że skutek ten może występować również przy niższych stężeniach w populacji ogólnej.

Autorzy raportu RAC za najbardziej wiarygodną (ze względu na dużą liczbę badanych pracowników) do określenia neurologicznych skutków indukowanych ołowiem u dorosłych uznali obecnie dostępną wartość NOAEL na poziomie 180 µg/l. W podsumowaniu stwierdzono również, że subtelne skutki neurotoksyczne zaczynają się przy poziomach PbB powyżej 300 µg/l (LOAEL), (Schwartz i in. 2001; 2005), a 180 µg/l można uznać za NOAEL dla neurotoksyczności.

Podsumowanie

Francuska agencja ANSES (2017a; 2017b), opierając się na badaniach Schwartz i in. (2001; 2005) wśród koreańskich pracowników narażonych na ołów, doszła do wniosku, że wartości LOAEL 210 µg/l i NOAEL 180 µg/l są dobrze udokumentowane dla skutków neurobehawioralnych. Warto jednak zauważyć, że inne organizacje i metaanalizy podają różne wartości:

- SCOEL (2002) uznał, że długoterminowy poziom PbB wynoszący 400 µg/l prawdopodobnie stanowi LOAEL w odniesieniu do zaburzeń w testach neurobehawioralnych;
- ACGIH (2018) stwierdziła, że różne badania donoszą o neurologicznych i neurobehawioralnych skutkach widocznych przy PbB poniżej 200 µg/l i uznała 200 µg/l za NOAEL;
- niemiecka AGS (2017) ustaliła LOAEC na poziomie 300 µg/l dla skutków neurologicznych i ekstrapolowała do NOAEC wynoszącego 150 µg/l.

Zatem inne oceny sugerują, że skutki mogą wystąpić przy niższych lub wyższych stężeniach, co wskazuje na pewną niejednoznaczność w literaturze przedmiotu.

W tabeli 34 podsumowano propozycje dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego ustalone przez różne organizacje.

Tabela 34. Podsumowanie (proponowanych) wartości dopuszczalnych stężeń ołowiu we krwi dla środowiska zawodowego (Aneks 1 2020)
Table 34. Summary of the (proposed) occupational limit values for blood lead levels (Annex 1 2020)

Instytucja	Wartość BLV, µg/l		Wartość OEL, µg/m ³	Komentarz
	pracownicy	kobiety w wieku rozrodczym		
SCOEL 2002	300	–	100	400 µg/l: subtelne skutki w testach neurobehawioralnych
ACGIH 2018	200	–	50	200 µg/l: różne skutki neurologiczne i neurobehawioralne oraz skutki rozrodu można zaobserwować do 200 µg/l
Safe Work Australia 2014	200 ÷ 300 (BLRL)	–	50	BLRL (poziom usuwania ołowiu z krwi) na podstawie LOAEL 250 ÷ 300 µg/l po uwzględnieniu neurotoksyczności, nadciśnienia, szkodliwego wpływu na rozrodczość i rakotwórczości
ANSES 2016	180	–	30	180 µg/l: NOAEL dla upośledzenia wydajności w testach neurobehawioralnych (<i>Schwartz</i> i in. 2001; 2005)
AGS 2017	150	–	–	300 µg/l: LOAEL dla neurotoksyczności
RAC 2020	150	–	4	przewlekła toksyczność, przy czym najbardziej czułym wskaźnikiem jest neurotoksyczność ołowiu; 180 µg/l – NOAEL dla subtelnych skutków neurobehawioralnych u pracowników

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSch oraz DSB

W 2020 r. Komitet ds. Oceny Ryzyka (RAC) Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA) na wniosek Komisji Europejskiej przedstawił opinię naukową dotyczącą wartości dopuszczalnych narażenia zawodowego na ołów i jego związki nieorganiczne. Zaproponowano wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (BLV) wynoszącą 150 µg Pb/l krwi oraz wartość graniczną narażenia zawodowego (OEL) w powietrzu w wysokości 4 µg/m³. Ustalono, że monitorowanie biologiczne lepiej odzwierciedla wewnętrzne narażenie i powinno być preferowane, a wartość OEL pełni funkcję pomocniczą. Za krytyczny skutek toksyczny przyjęto neurotoksyczność, a za najbardziej wiarygodną wartość NOAEL uznano poziom 180 µg Pb/l krwi. Przy PbB ≥ 300 µg/l obserwowano skutki genotoksyczne i podwyższenie ciśnienia krwi. Podkreślono, że obecne propozycje nie chronią przed toksycznością rozwojową, a kobiety w wieku rozrodczym powinny być objęte szczególną ochroną – ich PbB nie powinno przekraczać 45 µg/l.

Nie zaproponowano wartości granicznych dla organicznych związków ołowiu ze względu na brak danych mimo większego potencjału neurotoksycznego tych związków. Nie ustalono również krótkoterminowej wartości dopuszczalnej (STEL), ponieważ ostra toksyczność pojawia się dopiero przy PbB powyżej 400 µg/l.

Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa i przeprowadzonej analizy danych

oraz z uwagi na konieczność zapewnienia skutecznej ochrony zdrowia pracowników narażonych zawodowo na ołów i jego związki nieorganiczne zalecane jest wdrożenie w Polsce wartości granicznych narażenia zawodowego i wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB) określonych w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r.

1. Wartość dopuszczalna w powietrzu środowiska pracy:
 - NDS – 0,03 mg/m³ w przeliczeniu na Pb – frakcja wdychalna – obowiązująca od 9 kwietnia 2026 r., z utrzymaniem wartości przejściowej 0,05 mg/m³ do 8 kwietnia 2026 r.,
 - NDSch – nie ustalono,
 - NDSP – nie ustalono.
2. Wartość dopuszczalna w materiale biologicznym (DSB):
 - 15 µg Pb/100 ml krwi – docelowa wartość obowiązująca od 1 stycznia 2029 r., z etapowym wdrożeniem:
 - 50 µg Pb/100 ml krwi – do 8 kwietnia 2026 r.,
 - 30 µg Pb/100 ml krwi – od 9 kwietnia 2026 r. do 31 grudnia 2028 r.

Ołów i jego związki nieorganiczne należy uznać za substancje reprotoksyczne o działaniu nieprogowym i wprowadzić przypis: nieprogowa substancja reprotoksyczna oraz oznakowanie Ft (Repr. 1A) – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość.

Polska jako państwo członkowskie Unii Europejskiej jest zobowiązana do wdrożenia postanowień

dyrektywy 2024/869 w wyznaczonym terminie. Zgodnie z art. 288 Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej dyrektywa wiąże każde państwo członkowskie w odniesieniu do rezultatu, który ma zostać osiągnięty.

Ustalona wcześniej w UE dopuszczalna wartość biologiczna 700 µg/l (70 µg/100 ml) nie zapewnia wystarczającego poziomu ochrony zdrowia, szczególnie kobietom w wieku rozrodczym. Nowe wartości opierają się na aktualnych danych toksykologicznych wskazujących na szkodliwe skutki zdrowotne już przy znacznie niższym poziomie ołowiu we krwi.

Obniżenie wartości narażenia jest możliwe do osiągnięcia w praktyce przemysłowej – dostępne są skuteczne technologie ograniczania narażenia oraz nowoczesne metody monitorowania stężenia ołowiu w powietrzu i we krwi.

Proponowane wartości są zgodne z opinią RAC z 2020 r., w której jednoznacznie wskazano

na konieczność znacznego obniżenia wartości dopuszczalnych, aby skutecznie zapobiegać działaniu toksycznemu ołowiu, w tym jego wpływowi na układ rozrodczy, rozwój neurologiczny oraz funkcje nerek.

Wdrożenie wartości granicznych zgodnych z dyrektywą 2024/869 nie tylko zapewni pełną zgodność przepisów krajowych z prawem Unii Europejskiej, ale przede wszystkim istotnie podniesie standard ochrony zdrowia pracowników. W związku z powyższym przyjęcie proponowanych wartości w Polsce jest uzasadnione i konieczne.

Ustalone wartości normatywów higienicznych są zgodne z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie zmiany dyrektywy 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów.

Wykaz skrótów używanych w tekście wraz z ich objaśnieniami

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych)	BLRL	poziom usuwania ołowiu z krwi (ang. <i>blood lead removal level</i>)
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe (Niemiecka Komisja ds. Substancji Niebezpiecznych)	BLV	biologiczna wartość graniczna (ang. <i>biological limit value</i>)
ALA	kwasy δ-aminolewulinowy (kwasy 4-aminolewulinowy)	BMD	wartość dawki lub stężenia substancji chemicznej, przy której obserwowany jest określony, niewielki, ale istotny skutek biologiczny lub zdrowotny (ang. <i>Benchmark Dose</i>)
ALA-U	kwasy δ-aminolewulinowy w moczu	BMD ₁	BMD dla 1% skutku
ALAD	dehydrataza kwasu δ-aminolewulinowego	BMDL	dolny limit ufności dla BMD
ALAS	syntaza kwasu δ-aminolewulinowego	BMDL ₁	dolna granica przedziału ufności dla BMD wyliczona dla poziomu skutku wynoszącego 1%
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	BMDL ₁₀	dolna granica przedziału ufności dla BMD wyliczona dla poziomu skutku wynoszącego 10%
ASF	współczynnik nachylenia krzywej między stężeniem ołowiu w powietrzu a stężeniem ołowiu we krwi (ang. <i>air-to-blood slope factor</i>)	BMDL ₅	dolna granica przedziału ufności dla BMD wyliczona dla poziomu skutku wynoszącego 5%
ATE	szacunkowa wartość ostrej toksyczności (ang. <i>acute toxicity estimate</i>)	BOELV	wartość wiążąca narażenia zawodowego w powietrzu (ang. <i>binding occupational exposure limit value</i>)
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Agencja ds. Substancji Toksycznych i Rejestru Chorób)	BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i>)
BAT	wartość tolerancji biologicznej (niem. <i>Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte</i>)	BRV	biologiczne wartości referencyjne
BEI	wskaźnik narażenia biologicznego (ang. <i>biological exposure index</i>)	C	stężenie graniczne substancji w mieszaninie

CA	aberracje chromosomowe	GFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
Carc.	rakotwórczość	GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
CBLI	skumulowany wskaźnik ołowiu we krwi (ang. <i>cumulative blood lead index</i>)	GM	średnia geometryczna (ang. <i>geometric means</i>)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centra Kontroli i Prewencji Chorób)	HBM4EU	Europejski Program Biomonitoringu (Human Biomonitoring for Europe)
CDT	Clock Drawing Test	HiCR	wysoki poziom rezerwy poznawczej (ang. <i>high cognitive reserve</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)	HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
CLP	rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r.	HT	nadciśnienie tętnicze (ang. <i>hypertension</i>)
CR	rezerwa poznawcza (ang. <i>cognitive reserve</i>)	IARC	International Agency for Research on Cancer (Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem)
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)	IPCS	International Programme on Chemical Safety (Międzynarodowy Program Bezpieczeństwa Chemicznego)
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft (Niemiecka Fundacja Badawcza)	IQ	iloraz inteligencji
DNA	kwasek deoksyrybonukleinowy	IST	Test Pobierania Informacji (ang. <i>Information Sampling Task</i>)
DRT	Test Powtarzania Liczb (ang. <i>Digit Repetition Test</i>)	JEM	matryca narażenia zawodowego (ang. <i>job exposure matrix</i>)
DSB	dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym	Lact.	działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria dodatkowa: wpływ na laktację lub oddziaływanie szkodliwe na dzieci karmione piersią (ang. <i>lactation</i>)
ECHA	European Chemicals Agency (Europejska Agencja Chemikaliów)	LDAI	Lead Development Association International
EFSA	European Food Safety Authority (Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności)	LH	hormon luteinizujący
EMG	elektromiografia	LOAEL	najniższy poziom narażenia powodujący skutki szkodliwe (ang. <i>lowest observed adverse effect level</i>)
EPA	Environmental Protection Agency (Agencja Ochrony Środowiska)	LoCR	niski poziom rezerwy poznawczej (ang. <i>low cognitive reserve</i>)
EPO	erytropoetyna	M	współczynnik mnożenia (ang. <i>multiplication factor</i>)
FEP	wolna protoporfiryna erytrocytarna	MAK	maksymalne stężenie w miejscu pracy (ang. <i>Maximale Arbeitsplatz Konzentration</i>)
FSH	hormon folikulotropowy	MDI	wskaźnik rozwoju umysłowego (ang. <i>mental development index</i>)
Ft (Repr. 1A)	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość (ang. <i>reproductive toxicity, category 1A</i>)	MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
FVC	całkowita objętość powietrza, którą osoba jest w stanie wydychać z płuc po maksymalnym wdechu (ang. <i>forced vital capacity</i>)	MMSE	Mini-Mentalny Test Stanu Umysłowego (ang. <i>Mini-Mental State Exam</i>)
FEV ₁	objętość powietrza, którą osoba jest w stanie wydychać z płuc w ciągu 1 sekundy po pełnym wdechu (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)	MN	mikrojądra (ang. <i>micronuclei</i>)
		NAG	N-acetylo-β-D-glukozaminidaza
		NCV	prędkość przewodzenia nerwowego (ang. <i>nerve conduction velocity</i>)
		NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie

NDSCh	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe	RBC	krwinka czerwona (ang. <i>red blood cell</i>)
NDSP	najwyższe dopuszczalne stężenie pułapowe	REACH	rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (Narodowe Badanie Zdrowia i Żywienia w USA)	RBP	białko wiążące retinol
NHL	chłoniak nieziarniczy (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)	ROS	reaktywne formy tlenu
NHMRC	National Health and Medical Research Council (Narodowa Rada ds. Zdrowia i Badań Medycznych)	RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy)	SBP	ciśnienie skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
NOAEC	najwyższe stężenie, przy którym nie zaobserwowano szkodliwych skutków (ang. <i>no observed adverse effect concentration</i>)	SCE	wymiana chromatyd siostrzanych
NOAEL	najwyższy poziom niepowodujący skutków szkodliwych (ang. <i>no observed adverse effect level</i>)	SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (Komitet Naukowy ds. Granicznych Wartości Narażenia Zawodowego)
NTP	National Toxicology Program (Krajowy Program Toksykologiczny)	SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (Biuro Oceny Zagrożeń dla Zdrowia Środowiskowego Kalifornijskiej Agencji Ochrony Środowiska)	SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
OEL	wartość graniczna narażenia zawodowego w powietrzu (ang. <i>occupational exposure limit</i>)	SGA	mała masa urodzeniowa w stosunku do wieku ciążowego (ang. <i>small for gestational age</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)	SHBG	globulina wiążąca hormony płciowe (ang. <i>sex hormone-binding globulin</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy	SIR	standaryzowany współczynnik zapadalności (ang. <i>standardized incidence ratio</i>)
P	stężenie ołowiu w kości rzepkowej (ang. <i>patella lead</i>)	SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
PA	celowanie pościgowe (ang. <i>pursuit aiming</i>)	SOW	odpowiedź współczulna potowydzielnicza
Pb	ołów (pierwiastek)	STEL	dopuszczalna wartość krótkotrwałego narażenia (ang. <i>short-term exposure limit</i>)
PbAir	stężenie ołowiu w powietrzu	TTP	długość czasu potrzebnego do zajścia w ciążę (ang. <i>time to pregnancy</i>)
PbB	stężenie ołowiu we krwi (ang. <i>blood lead</i>)	TWA	średnia ważona czasem (ang. <i>time weighted average</i>)
Pb-TB	stężenie ołowiu w kości piszczelowej (ang. <i>tibia lead</i>)	UE	Unia Europejska
PBPK	fizjologiczny model farmakokinetyczny (ang. <i>physiologically based pharmacokinetic</i>)	uNAG	N-acetylo-β-D-glukozaaminidaza w moczu (ang. <i>urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase</i>)
PChN	przewlekła choroba nerek	UTP	wydalenie białka całkowitego z moczem (ang. <i>urinary total protein</i>)
PMR	proporcjonalny współczynnik umieralności (ang. <i>proportional mortality ratio</i>)	VDR	receptor witaminy D
PNS	obwodowy układ nerwowy	WHO	World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)
RAC	Risk Assessment Committee (Komitet ds. Oceny Ryzyka)	WES	standard narażenia w miejscu pracy (ang. <i>workplace exposure standard</i>)
		ZPP	protoporfiryna cynkowa (ang. <i>zinc protoporphyrin</i>)

PIŚMIENNICTWO

Abbate C., Buceti R., Munaò F. i in. (1995). Neurotoxicity induced by lead levels: an electrophysiological study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66, 389–392.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001a). Lead. Documentation. Biological exposure indices. Cincinnati, Ohio.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001b). Lead. Documentation. Threshold limit values. Cincinnati, Ohio.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2018). TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, Ohio.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2024). Guide to occupational exposures values.

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2017). Blei und anorganische Bleiverbindungen (CAS Nr.: 7439-92-1). BAuA, Germany.

Akram Z., Riaz S., Kayani M.A. i in. (2019). Lead induces DNA damage and alteration of ALAD and antioxidant genes mRNA expression in construction site workers. *Arch. Environ. Occup. Health* 74(4), 171–178. DOI: 10.1080/19338244.2018.1428523.

Al Bakheet S.A., Attafi I.M., Maayah Z.H. i in. (2013). Effect of long-term human exposure to environmental heavy metals on the expression of detoxification and DNA repair genes. *Environ. Pollut.* 181, 226–232. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.06.014.

Alexander B.H., Checkoway H., Faustman E.M. i in. (1998). Contrasting associations of blood and semen lead concentrations with semen quality among lead smelter workers. *Am. J. Ind. Med.* 34, 464–469. DOI: 10.1002/(sici)1097-0274(199811)34:4<464::aid-ajim20>3.0.co;2-z.

Al-Hakkak Z.S., Hamamy H.A., Murad A.M. i in. (1986). Chromosome aberrations in workers at a storage battery plant in Iraq. *Mutat. Res.* 171(1), 53–60. DOI: 10.1016/0165-1218(86)90008-x.

Al-Saleh I., Shinwari N., Mashhour A. i in. (2014). Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217(2–3), 205–218. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.04.009.

Altmann L., Winsberg F., Sveinsson K. i in. (1993). Impairment of long-term potentiation and learning following chronic lead exposure. *Toxicol. Lett.* 66, 105–112. DOI: 10.1016/0378-4274(93)90085-c.

Aneks 1 (2020) in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for lead and its compounds at the workplace ECHA/RAC/A77-O-0000006827-62-01/F (11 June 2020).

Angle C.R., McIntire M.S., Swanson M.S. i in. (1982.) Erythrocyte nucleotides in children: increased blood lead and cytidine triphosphate. *Pediatr. Res.* 16, 331–334. DOI: 10.1203/00006450-198204000-00019.

ANSES (2017a). Collective expert appraisal: summary and conclusions. Regarding the “expert appraisal on recommending occupational exposure limits for chemical agents” on the assessment of health effects and methods for the measurement of exposure levels in workplace atmospheres for lead and its inorganic compounds. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety.

ANSES (2017b). Collective expert appraisal: summary and conclusions. Regarding the “expert appraisal for recommending occupational exposure limits for chemical agents” on the evaluation of biomarkers and recommendations of biological limit values and biological reference values for inorganic lead and its compounds. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety.

Anttila A., Heikkilä P., Pukala E. i in. (1995). Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand. J. Work Environ. Health* 21, 460–469. DOI: 10.5271/sjweh.62.

Anttila A., Heikkilä P., Nykyri E. i in. (1996). Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J. Occup. Environ. Med.* 38(2), 131–136. DOI: 10.1097/00043764-199602000-00010.

Anwar W.A., Kamal A.A. (1988). Cytogenetic effects in a group of traffic policemen in Cairo. *Mutat. Res.* 208(3–4), 225–231. DOI: 10.1016/0165-7992(88)90065-6.

API (1971). The chronic toxicity of lead. API 26-60096. Medical Research Report #EA7102. Washington, DC.

Apostoli P., Bellini A., Porru S. i in. (2000). The effect of lead on male fertility: a time to pregnancy (TTP) study. *Am. J. Ind. Med.* 38, 310–315. DOI: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<310::aid-ajim10>3.0.co;2-9.

Araki S., Honma T. (1976). Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 2, 225–231. DOI: 10.5271/sjweh.2800.

Araki S., Murata K., Aono H. (1987). Central and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc and copper: a follow-up study of visual and somatosensory evoked potentials. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 177–187. DOI: 10.1007/BF00378495.

Araki S., Murata K., Yokoyama K. i in. (1992). Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: effects of lead on cognitive function and central nervous system. *Am. J. Ind. Med.* 21, 539–547. DOI: 10.1002/ajim.4700210409.

Assennato G., Paci C., Baser M.E. i in. (1987). Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch. Environ. Health* 42, 124–127. DOI: 10.1080/00039896.1987.9935808.

- Assi M.A., Hezmee M.N., Haron A.W. i in. (2016). The detrimental effects of lead on human and animal health. *Vet. World* 9, 660–671. DOI: 10.14202/vetworld.2016.660-671.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2007). Toxicological profile for lead. Atlanta, Georgia.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2020). Toxicological profile for lead. Atlanta, Georgia.
- 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. In: *Environmental health aspects of lead: Proceedings, International Symposium, October 1972, Amsterdam. Luxembourg, CEC*, 199–210.
- Bagci C., Bozkurt A., Cakmak E. i in. (2004). Blood lead levels of the battery and exhaust workers and their pulmonary function tests. *Int. J. Clin. Pract.* 58(6), 568–572. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.00002.x.
- Banner B., Schaeffer S., Badillo R.B. i in. (2012). Multiple lead appendoliths following ingestion of lead shot: Time course and removal by laparoscopic appendectomy. *Clin. Toxicol. (Phila.)* 50(4), 266–267. DOI: 10.3109/15563650.2012.658473.
- Barbosa F. Jr., Tanus-Santos J.E., Gerlach R.F. i in. (2005). A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ. Health Perspect.* 113, 1669–1674. DOI: 10.1289/ehp.7917.
- Barry V., Steenland K. (2019). Lead exposure and mortality among U.S. workers in a surveillance program: results from 10 additional years of follow-up. *Environ. Res.* 177, 108625. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108625.
- Beckman L., Nordenson I., Nordström 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. DOI: 10.1111/j.1601-5223.1982.tb00856.x.
- Bener A., Almehdi A.M., Alwash R. i in. (2001). A pilot survey of blood lead levels in various types of workers in the United Arab Emirates. *Environ. Int.* 27(4), 311–314. DOI: 10.1016/S0160-4120(01)00061-7.
- Bertke S.J., Lehman E.J., Wurzelbacher S.J. i in. (2016). Mortality of lead smelter workers: a follow-up study with exposure assessment. *Am. J. Ind. Med.* 59, 979–986.
- Bhatti P., Stewart P.A., Linet M.S. i in. (2011). Comparison of occupational exposure assessment methods in a case-control study of lead, genetic susceptibility and risk of adult brain tumours. *Occup. Environ. Med.* 68, 4–9. DOI: 10.1136/oem.2009.048132.
- Bilińska M., Brzezowska D., Kostewicz M. i in. (2003). Przewlekłe narażenie zawodowe na ołów a obwodowy układ nerwowy. *Adv. Clin. Exp. Med.* 12, 711–716.
- Bleecker M.L., Ford D.P., Vaughan C.G. i in. (2005). Effect of lead exposure and ergonomic stressors on peripheral nerve function. *Environ. Health Perspect.* 113, 1730–1734. DOI: 10.1289/ehp.8106.
- Bleecker M.L., Ford D.P., Vaughan C.G. i in. (2007a). The association of lead exposure and motor performance mediated by cerebral white matter change. *Neurotoxicology* 28, 318–323. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.04.008.
- Bleecker M.L., Ford D.P., Celio M.A. i in. (2007b). Impact of cognitive reserve on the relationship of lead exposure and neurobehavioral performance. *Neurology* 69, 470–476. DOI: 10.1212/01.wnl.0000266628.43760.8c.
- Bloom M.S., Buck Louis G.M., Sundaram R. i in. (2015). Birth outcomes and background exposures to select elements, the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE). *Environ. Res.* 138, 118–129. DOI: 10.1016/j.envres.2015.01.008.
- Böckelmann I., Pfister E., Darius S. (2011). Early effects of long-term neurotoxic lead exposure in copper works employees. *J. Toxicol.* 2011, 832519. DOI: 10.1155/2011/832519.
- Boffetta P., Fontana L., Stewart P. i in. (2011). Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup. Environ. Med.* 68, 723–728. DOI: 10.1136/oem.2010.056341.
- Bonde J.P., Joffe M., Apostoli P. i in. (2002). Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup. Environ. Med.* 59, 234–242. DOI: 10.1136/oem.59.4.234.
- Borja-Aburto V.H., Hertz-Picciotto I., Rojas Lopez M. i in. (1999). Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am. J. Epidemiol.* 150, 590–597. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010057.
- Bornschein R., Pearson D., Reiter L. (1980). Behavioral effects of moderate lead exposure in children and animal models: part 2, animal studies. *Crit. Rev. Toxicol.* 8, 101–152. DOI: 10.3109/10408448009037492.
- Bornschein R.L., Grote J., Mitchell T. i in. (1989). Effects of prenatal lead exposure on infant size at birth. In: Smith M.A., Grant L.D., Sors A.I. (eds.). *Lead exposure and child development*. Dordrecht: Springer, 307–319. DOI: 10.1007/978-94-009-0847-5_18.
- Boscolo P., Carmigniani M. (1988). Neurohormonal blood pressure regulation in lead exposure. *Environ. Health Perspect.* 78, 101–106. DOI: 10.1289/ehp.8878101.
- Braunstein G.D., Dahlgren J., Loriaux D.L. (1978). Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. *Infertility* 1(1), 33–51. PMID: 12265605.
- Budavari S. (ed.) (1989). Lead chloride. In: *The Merck Index*. 11th ed. Rahway, NJ: Merck & Co., p. 5275 [cyt. za: NIOSH 2014, 4.12.2014].

- Caffo B., Chen S., Stewart W. i in. (2008). Are brain volumes based on magnetic resonance imaging mediators of the associations of cumulative lead dose with cognitive function? *Am. J. Epidemiol.* 167, 429–437. DOI: 10.1093/aje/kwm326.
- Callahan C.L., Friesen M.C., Locke S.J. i in. (2019). Case-control investigation of occupational lead exposure and kidney cancer. *Occup. Environ. Med.* 76(7), 433–440. DOI: 10.1136/oemed-2018-105327.
- Carlisle J.C., Dowling K.C., Siegel D.M. i in. (2009). A blood lead benchmark for assessing risk from childhood lead exposure. *J. Environ. Sci. Health A* 44, 1200–1208. DOI: 10.1080/10934520903139829.
- Carmigiani M., Boscolo P., Preziosi P. (1988). Cardiovascular action of lead in rats as related to the level of chronic exposure. *Arch. Toxicol. (Suppl. 12)*, 326–329.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2004). Brief report: Lead poisoning from ingestion of a toy necklace – Oregon, 2003. *Atlanta. MMWR* 53(23), 509–511. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5323a5.htm> [dostęp: 27.11.2025].
- CDC, Center for Disease Control and Prevention (2006). Death of a child after ingestion of a metallic charm – Minnesota, 2006. *MMWR* 55(12), 340–341. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5512a4.htm> [dostęp: 27.11.2025].
- CDC, Center for Disease Control and Prevention (2010). Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. Atlanta, Georgia: CDC, U.S. Department of Health and Human Services. https://www.cdc.gov/lead-prevention/media/pdfs/2025/03/cdc_147837_DS1.pdf [dostęp: 27.11.2025].
- CDC, Center for Disease Control and Prevention (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. Atlanta, Georgia. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11859> [dostęp: 27.11.2025].
- Chai S.S., Webb R.C. (1988). Effect of lead on vascular reactivity. *Environ. Health Perspect.* 78, 85–90. DOI: 10.1289/ehp.887885.
- Chang S.H., Cheng B.H., Lee S.L. i in. (2006). Low blood lead concentration in association with infertility in women. *Environ. Res.* 101(3), 380–386. DOI: 10.1016/j.envres.2005.10.004.
- Chatterjee B.B., Williams M.K., Walford J. i in. (1969). The location of personal sampler filter filter heads. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 643–645. DOI: 10.1080/00028896909343188.
- Chen Z.J., Lou J.L., Chen S.J. i in. (2006). Evaluating the genotoxic effects of workers exposed to lead using micronucleus assay, comet assay and TCR gene mutation test. *Toxicology* 223, 219–226. DOI: 10.1016/j.tox.2006.03.016.
- Chen C., Wang N., Zhai H. i in. (2016). Associations of blood lead levels with reproductive hormone levels in men and postmenopausal women: results from the SPECT–China Study. *Sci. Rep.* 6, 37809. DOI: 10.1038/srep37809.
- Cheng Y., Schwartz J., Sparrow D. i in. (2001). Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. *Am. J. Epidemiol.* 153, 164–171. DOI: 10.1093/aje/153.2.164.
- Cheung M.R. (2013). Blood lead concentration correlates with all cause, all cancer and lung cancer mortality in adults: a population based study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14(5), 3105–3108. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.5.3105.
- Chia S.E., Chia H.P., Ong C.N. i in. (1996a). Cumulative concentrations of blood lead and postural stability. *Occup. Environ. Med.* 53, 264–268. DOI: 10.1136/oem.53.4.264.
- Chia S.E., Chia K.S., Chia H.P. i in. (1996b). Three-year follow-up of serial nerve conduction among lead-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 22, 374–380. DOI: 10.5271/sjweh.157.
- Chia S.E., Zhou H.J., Yap E. i in. (2006). Association of renal function and delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism among Vietnamese and Singapore workers exposed to inorganic lead. *Occup. Environ. Med.* 63, 180–186. DOI: 10.1136/oem.2005.021154.
- Chinde S., Kumari M., Devi K.R. i in. (2014). Assessment of genotoxic effects of lead in occupationally exposed workers. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 21, 11469–11480. DOI: 10.1007/s11356-014-3128-9.
- Chislom J.J. (1992). Dose effect relationship for lead in young children: evidence in children for interactions among lead, zinc, and iron. In: *Environmental Lead: Proceedings on the Second International Symposium on Environmental Lead Research*, Cincinnati. New York: Academic Press, 198, 1–7.
- Chowdhury A.R., Dewan A., Gandhi D.N. (1984). Toxic effect of lead on the testes of rat. *Biomed. Biochim. Acta* 43, 95–100. PMID: 6721881.
- Chowdhury R., Sarnat S.E., Darrow L. i in. (2014). Mortality among participants in a lead surveillance program. *Environ. Res.* 132, 100–104. DOI: 10.1016/j.envres.2014.03.008.
- Chuang H.Y., Chao K.Y., Tsai S.Y. (2005). Reversible neuro-behavioral performance with reductions in blood lead levels: a prospective study on lead workers. *Neurotoxicol. Teratol.* 27, 497–504. DOI: 10.1016/j.ntt.2005.01.001.
- Chung H.K., Chang Y.S., Ahn C.W. (2015). Effects of blood lead levels on airflow limitations in Korean adults: findings from the 5th KNHNS 2011. *Environ. Res.* 136, 274–279. DOI: 10.1016/j.envres.2014.10.027.
- Clifton J.C., Sigg T., Burda A.M. i in. (2002). Acute pediatric lead poisoning: combined whole bowel irrigation, succimer therapy, and endoscopic removal of ingested lead pellets. *Pediatr. Emerg. Care* 18(3), 200–202. DOI: 10.1097/00006565-200206000-00013.

- Cooper W.C., Wong O., Kheifets L. (1985). Mortality among employees of lead battery plants and lead-producing plants, 1947–1980. *Scand. J. Work Environ. Health* 11, 331–345. DOI: 10.5271/sjweh.2215.
- Cooper W.C. (1988). Deaths from chronic renal disease in US battery and lead production workers. *Environ. Health Perspect.* 78, 61–63. DOI: 10.1289/ehp.887861.
- Cory-Slechta D. (2003). Lead-induced impairments in complex cognitive function: offerings from experimental studies. *Child Neuropsychol.* 9, 54–75. DOI: 10.1076/chin.9.1.54.14499.
- Cullen M.R., Kayne R.D., Robins J.M. (1984). Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication. *Arch. Environ. Health* 39(6), 431–440. DOI: 10.1080/00039896.1984.10545877.
- Danadevi K., Rozati R., Banu B.S. i in. (2003). DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology* 187, 183–193. DOI: 10.1016/s0300-483x(03)00054-4.
- Devóz P.P., Gomes W.R., De Araújo M.L. i in. (2017). Lead (Pb) exposure induces disturbances in epigenetic status in workers exposed to this metal. *J. Toxicol. Environ. Health A* 80, 1098–1105. DOI: 10.1080/15287394.2017.1357364.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2009). Lead and its inorganic compounds. The MAK-Collection Part I: MAK Value Documentations, Vol. 25. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health.
- Ding Y., Gonick H.C., Vaziri N.D. i in. (2001). Lead induced hypertension: III. Increased hydroxyl radical production. *Am. J. Hypertens.* 14, 169–173. DOI: 10.1016/s0895-7061(00)01248-6.
- Dobrakowski M., Pawlas N., Kasperczyk A. i in. (2017). Oxidative DNA damage and oxidative stress in lead-exposed workers. *Hum. Exp. Toxicol.* 36, 744–754. DOI: 10.1177/0960327116665674.
- Dongre N.N., Suryakar A.N., Patil A.J. i in. (2013). Biochemical effects of lead exposure on battery manufacture workers with reference to blood pressure, calcium metabolism and bone mineral density. *Indian J. Clin. Biochem.* 28, 65–70. DOI: 10.1007/s12291-012-0241-8.
- Dorsey C.D., Lee B.K., Bolla K.I. i in. (2006). Comparison of patella lead with blood lead and tibia lead and their associations with neurobehavioral test scores. *J. Occup. Environ. Med.* 48, 489–496. DOI: 10.1097/01.jom.0000199678.86629.3b.
- Duydu Y., Süzen H., Aydın A. i in. (2001). Correlation between lead exposure indicators and sister chromatid exchange (SCE) frequencies in lymphocytes from inorganic lead exposed workers. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 41, 241–246. DOI: 10.1007/s002440010244.
- Duydu Y., Süzen H.S. (2003). Influence of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism on the frequency of sister chromatid exchange (SCE) and the number of high-frequency cells (HFCs) in lymphocytes from lead-exposed workers. *Mutat. Res.* 40, 79–88. DOI: 10.1016/s1383-5718(03)00172-4.
- Duydu Y., Dur A., Süzen H.S. (2005). Evaluation of increased proportion of cells with unusually high sister chromatid exchange counts as a cytogenetic biomarker for lead exposure. *Biol. Trace Elem. Res.* 104, 121–129. DOI: 10.1385/BTER:104:2:121.
- Dyrektywa Rady 98/24/WE z dnia 7 kwietnia 1998 r. w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym ze środkami chemicznymi w miejscu pracy. *Dz. Urz. L* 131 z 5.05.1998 r.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie zmiany dyrektywy 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów. *Dz. Urz. UE L* 2024.869.
- ECHA, European Chemicals Agency (2024). ECHA Registration Dossiers. Lead. <https://chem.echa.europa.eu/100.028.273/overview?searchText=lead> [dostęp: 27.11.2025].
- EFSA, European Food Safety Authority (2010). Scientific opinion on lead in food. *EFSA Journal* 8, 1570. Aktualizacja: 2013. DOI: 10.2903/j.efsa.2010.1570.
- EPA, U.S. Environmental Protection Agency (1989). Evaluation of the potential carcinogenicity of lead and lead compounds: in support of reportable quantity adjustments pursuant to CERCLA Section 102. Washington, DC.
- EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2006). Air quality criteria for lead. Volume I of II. EPA/600/R-5/144aF. http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=459555 [dostęp: 27.11.2025].
- EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2013). Integrated science assessment for lead. Research Triangle Park, North Carolina.
- EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2014). Integrated science assessment for lead. June 2013. EPA/600/R-10/075F. Errata Sheet created 5/12/2014. <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recorddisplay.cfm?deid=255721> [dostęp: 27.11.2025].
- Eum K.-D., Weisskopf M.G., Nie L.H. i in. (2014). Cumulative lead exposure and age at menopause in the Nurses' Health Study cohort. *Environ. Health Perspect.* 122, 229–234. DOI: 10.1289/ehp.1206399.
- Evans M., Discacciati A., Qureshi A.R. i in. (2017). End-stage renal disease after occupational lead exposure: 20 years of follow-up. *Occup. Environ. Med.* 74, 396–401. DOI: 10.1136/oemed-2016-103876.
- Evis M., Dhaliwal K., Kane K. i in. (1987). The effects of chronic lead treatment and hypertension on the severity of cardiac arrhythmias induced by coronary artery occlusion or by nor-adrenaline in anesthetized rats. *Arch. Toxicol.* 59, 336–340. DOI: 10.1007/BF00295086.
- Famurewa A.C., Ugwuja E.I. (2017). Association of blood and seminal plasma cadmium and lead levels with semen quality in non-occupationally exposed infertile men in Abakaliki, South

- East Nigeria. *J. Family Reprod. Health* 11(2), 97–103. PMID: PMC5742670.
- Fears T.R., Elashoff R.M., Schneiderman M.A. (1989). The statistical analysis of a carcinogen mixture experiment. III. Carcinogens with different target systems, aflatoxin B1, N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine, lead acetate, and thiouracil. *Toxicol. Ind. Health* 5, 1–23. DOI: 10.1177/074823378900500101.
- Fergusson D.M., Horwood L.J., Lynskey M.T. (1993). Early dentine lead levels and subsequent cognitive and behavioural development. *J. Child Psychol. Psychiatry* 34(2), 215–227. DOI: 10.1111/j.1469-7610.1993.tb00980.x.
- Flora S.J.S., Tandon S.K. (1987). Effect of combined exposure to lead and ethanol on some biochemical indices in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 36, 537–541. DOI: 10.1016/0006-2952(87)90363-7.
- Flury F., Zelnik F. (1935). Zusammenstellung der toxischen und letalen dosen für die gebräuchlichsten gifte und versuchstiere. *Abder Hand Biol. Arbeitsmethod* 4, 1289–1422 [cyt. za: NIOSH 2014].
- Forni A. (1980). Chromosomal effects of lead: a critical review. *Rev. Environ. Health* 3, 113–129. PMID: 6779355.
- Forni A., Cambiaghi G., Secchi G.C. (1976). Initial occupational exposure to lead: chromosome and biochemical findings. *Arch. Environ. Health* 31, 73–78. DOI: 10.1080/00039896.1976.10667193.
- Fowler B.A., Kimmel C.A., Woods J.S. i in. (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. DOI: 10.1016/0041-008x(80)90131-3.
- Fowler B.A., Lipsky M.M. (1999). Lead nephropathy and carcinogenesis: molecular mechanisms. Final report. Prepared for the U.S. Environmental Protection Agency, Cooperative Agreement No. CR-817827-01-0 and International Lead Zinc Research Organization, Inc., Grant No. LH-366E.
- Fracasso M.E., Perbellini L., Soldà S. i in. (2002). Lead induced DNA strand breaks in lymphocytes of exposed workers: role of reactive oxygen species and protein kinase C. *Mutat. Res.* 515, 159–169. DOI: 10.1016/s1383-5718(02)00012-8.
- Gao A., Lu X.T., Li Q.Y. i in. (2010). Effect of the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene polymorphism on renal and neurobehavioral function in workers exposed to lead in China. *Sci Total Environ* 408, 4052–4055. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.04.024.
- García-Esquinas E., Aragonés N., Fernández M.A. i in. (2014). Newborns and low to moderate prenatal environmental lead exposure: might fathers be the key? *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 21(13), 7886–7898. DOI: 10.1007/s11356-014-2738-6.
- García-Lestón J., Méndez J., Pásaro E. i in. (2010). Genotoxic effects of lead: an updated review. *Environ. Int.* 36, 623–636. DOI: 10.1016/j.envint.2010.04.011.
- García-Lestón J., Roma-Torres J., Vilares M. i in. (2012). Genotoxic effects of occupational exposure to lead and influence of polymorphisms in genes involved in lead toxicokinetics and in DNA repair. *Environ. Int.* 43, 29–36. DOI: 10.1016/j.envint.2012.03.001.
- Garçon G., Leleu B., Marez T. i in. (2007). Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: usefulness of alpha-glutathione S-transferase. *Sci. Total Environ.* 377, 165–172. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2007.02.002.
- 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. DOI: 10.1007/BF00625951.
- Gerber G.B., Léonard A., Jacquet P. (1980). Toxicity, mutagenicity and teratogenicity of lead. *Mutat. Res.* 76, 115–141. DOI: 10.1016/0165-1110(80)90006-8.
- GESTIS (2024). GESTIS – International Limit Values for Chemical Agents (GESTIS-ILV). <https://www.dguv.de/ifa%3B/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp> [dostęp: 27.11.2025].
- GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2024). Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego (niepublikowane).
- Glenn B.S., Stewart W.F., Links J.M. i in. (2003). The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 14, 30–36. DOI: 10.1097/00001648-200301000-00011.
- Glenn B.S., Bandeen-Roche K., Lee B.-K. i in. (2006). Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology* 17, 538–544. DOI: 10.1097/01.ede.0000231284.19078.4b
- Goldman L.S., Genel M., Bezman R.J. i in. (1998). Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 279(14), 1100–1107. DOI: 10.1001/jama.279.14.1100.
- Gonick H.C., Ding Y., Bondy S.C. i in. (1997). Lead induced hypertension: interplay of nitric oxide and reactive oxygen species. *Hypertension* 30, 1487–1492. DOI: 10.1161/01.hyp.30.6.1487.
- González-Cossío T., Peterson K.E., Sanín L. i in. (1997). Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics* 100(5), 856–862. DOI: 10.1542/peds.100.5.856.
- Greim H. (ed.) (2002). Lead and its inorganic compounds apart from lead arsenate and lead chromate. MAK Value Documentation, 1978 and 2000. In: *Occupational Toxicants*. Vol. 17. Weinheim: Wiley-VCH. DOI: 10.1002/3527600418.mb743992e0017.
- Greim H. (ed.) (2009). Lead and its inorganic compounds (inhalable fraction). MAK Value Documentation, 2004 and 2007. In: *The MAK Collection for Occupational Health and*

- Safety. Part I: MAK Value Documentations. Vol. 25. Weinheim: Wiley-VCH. p. 165–192. DOI: 10.1002/3527600418.mb743992e0025.
- Griffin T.B., Coulston F., Wills H. i in. (1975). Clinical studies in men continuously exposed to airborne particulate lead. *Environ. Qual. Saf. Suppl.* 2, 221–240. PMID: 1058106.
- Grover P., Rekhadevi P.V., Danadevi K. i in. (2010). Genotoxicity evaluation in workers occupationally exposed to lead. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 213, 99–106. DOI: 10.1016/j.ijheh.2010.01.005.
- Gwini S., MacFarlane E., Del Monaco A. i in. (2012). Cancer incidence, mortality, and blood lead levels among workers exposed to inorganic lead. *Ann. Epidemiol.* 22, 270–276. DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.01.003.
- 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. DOI: 10.1016/1047-2797(95)00097-6.
- Hamurcu Z., Donmez H., Saraymen R. i in. (2001). Micro-nucleus frequencies in workers exposed to lead, zinc, and cadmium. *Biol. Trace Elem. Res.* 83, 97–102. DOI: 10.1385/BTER:83:2:097.
- Han L., Wang X., Han R. i in. (2018). Association between blood lead level and blood pressure: an occupational population-based study in Jiangsu province, China. *PLoS One* 13, e0200289. DOI: 10.1371/journal.pone.0200289.
- Hanna C.W., Bloom M.S., Robinson W.P. i in. (2012). DNA methylation changes in whole blood is associated with exposure to the environmental contaminants, mercury, lead, cadmium and bisphenol A, in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Hum. Reprod.* 27(5), 1401–1410. DOI: 10.1093/humrep/des038.
- Hartwig A., MAK Commission (2023). Lead and its inorganic compounds (inhalable fraction) except lead arsenate and lead chromate. MAK Value Documentation, supplement – Translation of the German version from 2022. MAK Collect. *Occup. Health Saf.* 8(2), Doc037. DOI: 10.34865/mb743992e8_2ad Hartwig A.
- Hatten B.W., Bueso A., Craven P. i in. (2013). Lead toxicity and endoscopic removal of ingested firearm cartridges. *Clin. Toxicol. (Phila.)* 51(5), 448–450. DOI: 10.3109/15563650.2013.792114.
- HBM4EU (2019). Scoping document (2nd round of prioritization). Prioritized substance group: Lead.
- Heard M.J., Chamberlain A.C. (1982). Effects of minerals and food on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. *Hum. Toxicol.* 1, 411–415. DOI: 10.1177/096032718200100407.
- Hengstler J.G., Bolm-Audorff U., Faldum A. i in. (2003). Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis* 24(1), 63–73. DOI: 10.1093/carcin/24.1.63.
- Hernández-Ochoa I., García-Vargas G., López-Carrillo L. i in. (2005). Low lead environmental exposure alters semen quality and sperm chromatin condensation in northern Mexico. *Reprod. Toxicol.* 20(2), 221–228. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.01.007.
- Hernández-Serrato M.I., Fortoul T.I., Rojas-Martinez R. i in. (2006). Lead blood concentrations and renal function evaluation: study in an exposed Mexican population. *Environ. Res.* 100, 227–231. DOI: 10.1016/j.envres.2005.03.004.
- Hernberg S., Nikkanen J. (1970). Enzyme inhibition by lead under normal urban conditions. *Lancet* 1, 63–64. DOI: 10.1016/s0140-6736(70)91846-5.
- Hirata M., Kosaka H. (1993). Effect of lead exposure on neuro-physiological parameters. *Environ. Res.* 63, 60–69. DOI: 10.1006/enrs.1993.1127.
- Hsiao C.Y., Wu H.D., Lai J.S. i in. (2001). A longitudinal study of the effects of long-term exposure to lead among lead battery factory workers in Taiwan (1989–1999). *Sci. Total Environ.* 279, 151–158. DOI: 10.1016/s0048-9697(01)00762-8.
- Hsieh T.J., Chen Y.C., Li C.W. i in. (2009a). A proton magnetic resonance spectroscopy study of the chronic lead effect on the Basal ganglion and frontal and occipital lobes in middle-age adults. *Environ. Health Perspect.* 117, 941–945. DOI: 10.1289/ehp.0800187.
- Hsieh T.J., Chuang H.Y., Chen Y.C. i in. (2009b). Subclinical white matter integrity in subjects with cumulative lead exposure. *Radiology* 252, 509–517. DOI: 10.1148/radiol.2522080653.
- Hsu P.C., Chang H.Y., Guo Y.L. i in. (2009). Effect of smoking on blood lead levels in workers and role of reactive oxygen species in lead-induced sperm chromatin DNA damage. *Fertil. Steril.* 91(4), 1096–1103. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.005.
- Hu H., Téllez-Rojo M.M., Bellinger D. i in. (2006). Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ. Health Perspect.* 114, 1730–1735. DOI: 10.1289/ehp.9067.
- Hu H., Shih R., Rothenberg S. i in. (2007). The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring dose and consideration of other methodological issues. *Environ. Health Perspect.* 115, 455–462. DOI: 10.1289/ehp.9783.
- Huang X.P., Feng Z.Y., Zhai W.L. i in. (1988). Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in workers exposed to lead. *Biomed. Environ. Sci.* 1, 382–387. PMID: 3268122.
- Hwang K.Y., Schwartz B.S., Lee B.K. i in. (2001). Associations of lead exposure and dose measures with erythrocyte protein kinase C activity in 212 current Korean lead workers. *Toxicol. Sci.* 62, 280–288. DOI: 10.1093/toxsci/62.2.280.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006). Inorganic and organic lead compounds. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 87. Lyon, France.
- Ilychova S.A., Zaridze D.G. (2012). Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic

- lead in the printing industry. *Occup. Environ. Med.* 69, 87–92. DOI: 10.1136/oem.2011.065201.
- ILZSG, International Lead and Zinc Study Group (2025).
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2024). Centralny rejestr chorób zawodowych.
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2025). Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagenym lub reprotoksycznym.
- INCHEM (1994). Lead, inorganic (PIM 301). <https://www.inchem.org/documents/pims/chemical/inorglea.htm> [dostęp: 27.11.2025].
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995). Inorganic lead. *Environmental Health Criteria*, 165. Geneva: WHO.
- Iwata T., Yano E., Karita K. i in. (2005). Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am. J. Ind. Med.* 48, 319–325. DOI: 10.1002/ajim.20220.
- Jacobs D.E. (2012). Lead. In: Patty's toxicology, 6th ed., vol. 1. Bingham E., Cohn B. (eds.). John Wiley and Sons, 381–425.
- Jakubowski M. (2014). 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. *Podst. Metod. Oceny Środow. Pr.* 2(80), 111–144.
- Jakubowski M., Marek K., Piotrowski J.K. i in. (1997). Zalecenia dotyczące rozpoznawania i profilaktyki medycznej ołowicy. Łódź: Instytut Medycyny Pracy.
- Jannuzzi A.T., Alpertunga B. (2016). Evaluation of DNA damage and DNA repair capacity in occupationally lead-exposed workers. *Toxicol. Ind. Health* 32, 1859–1865. DOI: 10.1177/0748233715590919.
- Jasso-Pineda Y., Díaz-Barriga F., Calderón J. i in. (2012). DNA damage and decreased DNA repair in peripheral blood mononuclear cells in individuals exposed to arsenic and lead in a mining site. *Biol. Trace Elem. Res.* 146(2), 141–149. DOI: 10.1007/s12011-011-9237-0.
- Jelliffe-Pawlowski L.L., Miles S.Q., Courtney J.G. i in. (2006). Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J. Perinatol.* 26(3), 154–162. DOI: 10.1038/sj.jp.7211453.
- Jemal A., Graubard B.I., Devesa S.S. i in. (2002). The association of blood lead level and cancer mortality among whites in the United States. *Environ. Health Perspect.* 110(4), 325–329. DOI: 10.1289/ehp.02110325.
- Joffe M., Bisanti L., Apostoli P. i in. (2003). Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Occup. Environ. Med.* 60, 752–758. DOI: 10.1136/oem.60.10.752.
- Johnson F.M. (1998). The genetic effect of environmental lead. *Mutat. Res.* 410, 123–140. DOI: 10.1016/s1383-5742(97)00032-x.
- Joseph C.L.M., Havstad S., Ownby D.R. i in. (2005). Blood lead level and risk of asthma. *Environ. Health Perspect.* 113(7), 900–904. DOI: 10.1289/ehp.7453.
- Kapka L., Baumgartner A., Siwińska E. i in. (2007). Environmental lead exposure increases micronuclei in children. *Mutagenesis* 22, 201–207. DOI: 10.1093/mutage/gem004.
- Karakaya A.E., Özcagli E., Ertas N. i in. (2005). Assessment of abnormal DNA repair responses and genotoxic effects in lead exposed workers. *Am. J. Ind. Med.* 47, 358–363. DOI: 10.1002/ajim.20145.
- Karimooy H.N., Mood M.B., Hosseini M. i in. (2010). Effects of occupational lead exposure on renal and nervous system of workers of traditional tile factories in Mashhad (northeast of Iran). *Toxicol. Ind. Health* 26(9), 633–638. DOI: 10.1177/0748233710377774.
- Karita K., Yano E., Dakeishi M. i in. (2005). Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace. *Risk Anal.* 25, 957–962. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2005.00652.x.
- Kasperczyk A., Kasperczyk S., Horak S. i in. (2008). Assessment of semen function and lipid peroxidation among lead exposed men. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 228, 378–384. DOI: 10.1016/j.taap.2007.12.024.
- Kasprzak K.S., Hoover K.L., Poirier L.A. (1985). Effects of dietary calcium acetate on lead subacetate carcinogenicity in kidneys of male Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 6, 279–282. DOI: 10.1093/carcin/6.2.279.
- Kašuba V., Rozgaj R., Milić M. i in. (2010). Evaluation of lead exposure in battery-manufacturing workers with focus on different biomarkers. *J. Appl. Toxicol.* 30, 321–328. DOI: 10.1002/jat.1497.
- Kašuba V., Rozgaj R., Milić M. i in. (2012). Evaluation of genotoxic effects of lead in pottery-glaze workers using micronucleus assay, alkaline comet assay and DNA diffusion assay. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 85, 807–818. DOI: 10.1007/s00420-011-0726-4.
- Kayaaltı Z., Yavuz I., Söylemez E. i in. (2015). Evaluation of DNA damage using 3 comet assay parameters in workers occupationally exposed to lead. *Arch. Environ. Occup. Health* 70, 120–125. DOI: 10.1080/19338244.2013.787964.
- Kelly R.S., Lundh T., Porta M. i in. (2013). Blood erythrocyte concentrations of cadmium and lead and the risk of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a nested case-control study. *PLoS One* 8(11), e81892. DOI: 10.1371/journal.pone.0081892.
- Khalil N., Morrow L.A., Needleman H. i in. (2009a). Association of cumulative lead and neurocognitive function in an occupational cohort. *Neuropsychology* 23, 10–19. DOI: 10.1037/a0013757.

- Khalil N., Wilson J.W., Talbott E.O. i in. (2009b). Association of blood lead concentrations with mortality in older women: a prospective cohort study. *Environ. Health* 8, 15. DOI: 10.1186/1476-069X-8-15.
- Khalil-Manesh F., Gonick H., Cohen A. i in. (1992). Experimental model of lead nephropathy: II. Effect of removal from lead exposure and chelation treatment with dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Environ. Res.* 58(1), 35–54. DOI: 10.1016/s0013-9351(05)80203-8.
- Khalil-Manesh F., Gonick H., Cohen A.H. (1993). Experimental model of lead nephropathy: III. Continuous low-level lead administration. *Arch. Environ. Health* 48(4), 271–278. DOI: 10.1080/00039896.1993.9940372.
- Khan D.A., Qayyum S., Saleem S. i in. (2008). Lead-induced oxidative stress adversely affects health of the occupational workers. *Toxicol. Ind. Health* 24, 611–618. DOI: 10.1177/0748233708098127.
- Kiilunen M. (2017). [Lead exposure in Finland 2000-2014: biological monitoring statistics]. [cyt. za: Aneks 1 2020].
- Kim M.G., Ryoo J.H., Chang S.J. i in. (2015). Blood lead levels and cause-specific mortality of inorganic lead-exposed workers in South Korea. *PLoS One* 10, e0140360. DOI: 10.1371/journal.pone.0140360.
- Kim J.H., Park Y., Kim S.K. i in. (2017). Timing of an accelerated body mass increase in children exposed to lead in early life: a longitudinal study. *Sci. Total Environ.* 584–585, 72–77. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.122.
- Klotz K., Gönen T. (2017). Human biomonitoring of lead exposure. *Met. Ions Life Sci.* 17. DOI: 10.1515/9783110434330-006.
- Koller L.D., Kerkvliet N.I., Exon J.H. (1985). Neoplasia induced in male rats fed lead acetate, ethyl urea, and sodium nitrite. *Toxicol. Pathol.* 13, 50–57. DOI: 10.1177/019262338501300107.
- Korrick S.A., Schwartz J., Tsaih S.W. i in. (2002). Correlates of bone and blood lead levels among middle-aged and elderly women. *Am. J. Epidemiol.* 156(4), 335–343. DOI: 10.1093/aje/kwf042.
- 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. DOI: 10.1159/000184015.
- Kresovich J.K., Argos M., Turyk M.E. (2015). Associations of lead and cadmium with sex hormones in adult males. *Environ. Res.* 142, 25–33. DOI: 10.1016/j.envres.2015.05.026.
- Kriebel D., Zeka A., Eisen E.A. i in. (2004). Quantitative evaluation of the effects of uncontrolled confounding by alcohol and tobacco in occupational cancer studies. *Int. J. Epidemiol.* 33, 1040–1045. DOI: 10.1093/ije/dyh151.
- Krieg E.F., Chrislip D.W., Crespo C.J. i in. (2005). The relationship between blood lead levels and neurobehavioral test performance in NHANES III and related occupational studies. *Public Health Rep.* 120, 240–251. DOI: 10.1177/003335490512000305.
- Krieg E.F. (2007). The relationships between blood lead levels and serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ. Res.* 104(3), 374–382. DOI: 10.1016/j.envres.2006.09.009.
- Krieg E.F., Chrislip D.W., Brightwell W.S. (2008). A meta-analysis of studies investigating the effects of lead exposure on nerve conduction. *Arch. Toxicol.* 82, 531–542. DOI: 10.1007/s00204-008-0292-z.
- Lal B., Murthy R.C., Anand M. i in. (1991). Cardiotoxicity and hypertension in rats after oral lead exposure. *Drug Chem. Toxicol.* 14(3), 305–318. DOI: 10.3109/01480549109002192.
- Lancranjan I., Popescu H.I., Gavănescu O. i in. (1975). Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch. Environ. Health* 30, 396–401. DOI: 10.1080/00039896.1975.10666733.
- Lanphear B.P., Hornung R., Khoury J. i in. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ. Health Perspect.* 113, 894–899. DOI: 10.1289/ehp.7688.
- LDAI, Lead Development Association International (2008). Voluntary risk assessment report on lead and some inorganic lead compounds. LDAI Lead Risk Assessment Working Group.
- Leem A.Y., Kim S.K., Chang J. i in. (2015). Relationship between blood levels of heavy metals and lung function based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV-V. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 10, 1559–1570. DOI: 10.2147/COPD.S86182.
- Lerda D. (1992). Study of sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. *Am. J. Ind. Med.* 22, 567–571. DOI: 10.1002/ajim.4700220411.
- Lewis R.C., Meeker J.D. (2015). Biomarkers of exposure to molybdenum and other metals in relations to testosterone among men from the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *Fertil. Steril.* 103, 172–178. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.020.
- Li W., Han S., Gregg T. i in. (2003). Lead exposure potentiates predatory attack behavior in the cat. *Environ. Res.* 92, 197–206. DOI: 10.1016/s0013-9351(02)00083-x.
- Li C.J., Yeh C.Y., Chen R.Y. i in. (2015). Biomonitoring of blood heavy metals and reproductive hormone level related to low semen quality. *J. Hazard Mater.* 300, 815–822. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.08.027.
- Li Y., Hu J., Wu W. i in. (2016a). Application of IEUBK model in lead risk assessment of children aged 61-84 months old in central China. *Sci. Total Environ.* 541, 673–682. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.09.103.
- Li Y., Xie C., Murphy S.K. i in. (2016b). Lead exposure during early human development and DNA methylation of imprinted gene regulatory elements in adulthood. *Environ. Health Perspect.* 124(5), 666–673. DOI: 10.1289/ehp.1408577.

- Li J., Wang H., Hao J.H. i in. (2017). Maternal serum lead level during pregnancy is positively correlated with risk of preterm birth in a Chinese population. *Environ. Pollut.* 227, 484–489. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.05.009.
- Liao L.M., Friesen M.C., Xiang Y.B. i in. (2016). Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the Shanghai Men's and Women's Health Study cohorts. *Environ. Health Perspect.* 124, 97–103. DOI: 10.1289/ehp.1408171.
- Lin T., Tai-Yi J. (2007). Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead. *Environ. Toxicol.* 22(3), 229–233. DOI: 10.1002/tox.20260.
- Lindbohm M.L., Sallmén M., Anttila A. (1991). Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 95–103. DOI: 10.5271/sjweh.1721.
- Lindgren K.N., Ford D.P., Bleecker M.L. (2003). Pattern of blood lead levels over working lifetime and neuropsychological performance. *Arch. Environ. Health* 58, 373–379. PMID: 14992313.
- Little B.B., Ignasiak Z., Sławinska T. i in. (2017). Blood lead levels, pulmonary function and agility in Polish schoolchildren. *Ann. Hum. Biol.* 44(8), 723–728. DOI: 10.1080/03014460.2017.1387284.
- Lundström N., Nordberg G., Englyst V. i in. (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. DOI: 10.5271/sjweh.174.
- Lundström N.G., Englyst V., Gerhardsson L. i in. (2006). Lung cancer development in primary smelter workers: a nested case-referent study. *J. Occup. Environ. Med.* 48(4), 376–380. DOI: 10.1097/01.jom.0000201556.95982.95.
- Lustberg M., Silbergeld E. (2002). Blood lead levels and mortality. *Arch. Intern. Med.* 162(21), 2443–2449. DOI: 10.1001/archinte.162.21.2443.
- Lyons J.D., Filston H.C. (1994). Lead intoxication from a pellet entrapped in the appendix of a child: treatment considerations. *J. Pediatr. Surg.* 29(12), 1618–1620. DOI: 10.1016/0022-3468(94)90240-2.
- MAK (2024). List of MAK and BAT Values 2024. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area Report 60. Deutsche Forschungsgemeinschaft.
- Mäki-Paakkanen J., Sorsa M., Vainio H. (1981). Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in lead-exposed workers. *Hereditas* 94, 269–275. DOI: 10.1111/j.1601-5223.1981.tb01764.x.
- Malcolm D., Barnett H.A.R. (1982). A mortality study of lead workers: 1925–76. *Brit. J. Ind. Med.* 39, 404–410. DOI: 10.1136/oem.39.4.404.
- Mameli O., Caria M.A., Melis F. i in. (2001). Neurotoxic effect of lead at low concentrations. *Brain Res. Bull.* 55, 269–275. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00467-1.
- Manikantan P., Balachandar V., Sasikala K. (2010). DNA damage in workers occupationally exposed to lead, using comet assay. *Int. J. Biol.* 2, 103.
- Mao P., Molnar J.J. (1967). The fine structure and histochemistry of lead-induced renal tumors in rats. *Am. J. Pathol.* 50, 571–603. PMID: PMC1965304.
- Marcus A.H., Schwartz J. (1987). Dose-response curves for erythrocyte protoporphyrin vs blood lead: effect of iron status. *Environ. Res.* 44, 221–227. DOI: 10.1016/s0013-9351(87)80230-x.
- Marques M., Millás I., Jiménez A. i in. (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. DOI: 10.1681/ASN.V12122594.
- McElvenny D.M., Miller B.G., MacCalman L.A. i in. (2015). Mortality of a cohort of workers in Great Britain with blood lead measurements. *Occup. Environ. Med.* 72, 625–632. DOI: 10.1136/oemed-2014-102637.
- McKinney P.E. (2000). Acute elevation of blood lead levels within hours of ingestion of large quantities of lead shot. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38(4), 435–440. DOI: 10.1081/clt-100100954.
- McMichael A.J., Vimpani G.V., Robertson E.F. i in. (1986). The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome. *J. Epidemiol. Community Health* 40(1), 18–25. DOI: 10.1136/jech.40.1.18.
- McNutt T.K., Chambers-Emerson J., Dethlefsen M. i in. (2001). Bite the bullet: lead poisoning after ingestion of 206 lead bullets. *Vet. Hum. Toxicol.* 43(5), 288–289. PMID: 11577935.
- Meeker J.D., Rossano M.G., Protas B. i in. (2008). Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. *Environ. Health Perspect.* 116(11), 1473–1479. DOI: 10.1289/ehp.11490.
- Meeker J.D., Rossano M.G., Protas B. i in. (2010). Environmental exposure to metals and male reproductive hormones: circulating testosterone is inversely associated with blood molybdenum. *Fertil. Steril.* 93(1), 130–140. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.044.
- Mendiola J., Moreno J.M., Roca M. i in. (2011). Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environ. Health* 10(1), 6. DOI: 10.1186/1476-069X-10-6.
- Menke A., Muntner P., Batuman V. i in. (2006). Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 114(13), 1388–1394. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628321.
- Meyer-Baron M., Seeber A. (2000). A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations <70 microg/100 ml. *Arch. Toxicol.* 73(10–11), 510–518. DOI: 10.1007/s002040050002.

- Michalek I.M., Martinsen J.I., Weiderpass E. i in. (2019). Heavy metals, welding fumes, and other occupational exposures, and the risk of kidney cancer: a population-based nested case-control study in three Nordic countries. *Environ. Res.* 173, 117–123. DOI: 10.1016/j.envres.2019.03.023.
- Mielżyńska D., Siwińska E., Kapka L. i in. (2006). The influence of environmental exposure to complex mixtures including PAHs and lead on genotoxic effects in children living in Upper Silesia, Poland. *Mutagenesis* 21(5), 295–304. DOI: 10.1093/mutage/gel037.
- Min J.Y., Min K.B., Kim R. i in. (2008). Blood lead levels and increased bronchial responsiveness. *Biol. Trace Elem. Res.* 123(1–3), 41–46. DOI: 10.1007/s12011-008-8099-6.
- Minozzo R., Deimling L.I., Gigante L.P. i in. (2004). Micro-nuclei in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to lead. *Mutat. Res.* 565(1), 53–60. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2004.09.003.
- Minozzo R., Deimling L.I., Santos-Mello R. (2010). Cytokinesis-blocked micronucleus cytome and comet assays in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to lead considering folate and vitamin B12 status. *Mutat. Res.* 697, 24–32. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2010.01.009.
- Moorman W.J., Skaggs S.R., Clark J.C. i in. (1998). Male reproductive effects of lead, including species extrapolation for the rabbit model. *Reprod. Toxicol.* 12, 333–346. DOI: 10.1016/s0890-6238(98)00010-0.
- Morán-Martínez J., Carranza-Rosales P., Morales-Vallarta M. i in. (2013). Chronic environmental exposure to lead affects semen quality in a Mexican men population. *Iran. J. Reprod. Med.* 11(4), 267–274. PMID: PMC3941425.
- Mowad E., Haddad I., Gemmel D.J. (1998). Management of lead poisoning from ingested fishing sinkers. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 152(5), 485–488. DOI: 10.1001/archpedi.152.5.485.
- Mujaj B., Yang W.Y., Zhang Z.Y. i in. (2019). Renal function in relation to low-level environmental lead exposure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 34(6), 941–946. DOI: 10.1093/ndt/gfy279.
- Murata K., Araki S., Yokoyama K. i in. (1995). Autonomic and central nervous system effect of lead in female glass workers in China. *Am. J. Ind. Med.* 28, 233–244. DOI: 10.1002/ajim.4700280208.
- Murata K., Iwata T., Dakeishi M. i in. (2009). Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? *J. Occup. Health* 51, 1–12. DOI: 10.1539/joh.k8003.
- Mutti A., Smargiassi A. (1998). Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicol. Ind. Health* 14, 311–323. DOI: 10.1177/074823379801400119.
- Naha N., Chowdhury A.R. (2006). Inorganic lead exposure in battery and paint factory: effect on human sperm structure and functional activity. *J. UOEH* 28(2), 157–171. DOI: 10.7888/juoeh.28.157.
- Nash D., Magder L., Lustberg M. i in. (2003). Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 289, 1523–1532. DOI: 10.1001/jama.289.12.1523.
- Navas-Acien A., Tellez-Plaza M., Guallar E. i in. (2009). Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am. J. Epidemiol.* 170, 1156–1164. DOI: 10.1093/aje/kwp248.
- Nawrot T.S., Thijs L., Den Hond E.M. i in. (2002). An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 16, 123–131. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001300.
- Nestorova V., Ivanov B., Mircheva I. i in. (2018). Occupational lead exposure and cognition in adults. *J. IMAB* 24, 2069–2073. DOI: 10.5272/jimab.2018242.2069.
- Newland M., Yezhou S., Lögdberg B. i in. (1994). Prolonged behavioral effects of in utero exposure to lead or methyl mercury: reduced sensitivity to changes in reinforcement contingencies during behavioral transitions and in steady state. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 126, 6–15. DOI: 10.1006/taap.1994.1084.
- Ng T.P., Goh H.H., Ong H.Y. i in. (1991). Male endocrine functions in workers with moderate exposure to lead. *Br. J. Ind. Med.* 48, 485–491. DOI: 10.1136/oem.48.7.485.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2014). <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/7439921.html>. Last reviewed: December 4, 2014.
- Nishioka E., Yokoyama K., Matsukawa T. i in. (2014). Evidence that birth weight is decreased by maternal lead levels below 5 µg/dl in male newborns. *Reprod. Toxicol.* 47, 21–26. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.05.007.
- Nomiyama K., Nomiyama H., Liu S.J. i in. (2002). Lead induced increase of blood pressure in female lead workers. *Occup. Environ. Med.* 59, 734–738. DOI: 10.1136/oem.59.11.734.
- Nordenson I., Beckman G., Beckman L. i in. (1978). Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden: IV. Chromosomal aberrations in workers exposed to lead. *Hereditas* 88, 263–267. DOI: 10.1111/j.1601-5223.1978.tb01628.x.
- NRC, National Research Council (1953). Chemical-Biological Coordination Center: review. Vol. 5. Washington, DC: National Academy of Sciences, National Research Council, p. 27 [cyt. za: NIOSH 2014].
- NTP, National Toxicology Program (2012). NTP monograph on health effects of low-level lead. NTP Monogr. XIII, XV–148.
- NTP, National Toxicology Program (2016). Lead and lead compounds, CAS No. 7439-92-1 (lead). Report on carcinogens. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/lead.pdf>. [dostęp: 27.11.2025].

- Obi-Ezeani C.N., Dioka C.E., Meludu S.C. i in. (2019). Blood pressure and lipid profile in automechanics in relation to lead exposure. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 23, 28–31. DOI: 10.4103/ijoom.IJOEM_122_18.
- Odland J.O., Nieboer E., Romanova N. i in. (1999). Blood lead and cadmium and birth weight among subarctic and arctic populations of Norway and Russia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 78, 852–860. PMID: 10577613.
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2002). No significant risk levels (NSRLs) for the proposition 65 carcinogens lead and lead compounds (oral). Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), California Environmental Protection Agency, USA.
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2013). Estimating workplace air and worker blood lead concentration using an updated physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), California Environmental Protection Agency. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/air/document/finalpbocetober2013errata.pdf> [dostęp: 3.09.2024].
- Olewińska E., Kasperczyk A., Kapka L. i in. (2010). Level of DNA damage in lead-exposed workers. *Ann. Agric. Environ. Med.* 17, 231–236. PMID: 21186764.
- Oliveira S., Aro A., Sparrow D. i in. (2002). Season modifies the relationship between bone and blood lead levels: the Normative Aging Study. *Arch. Environ. Health* 57(5), 466–472. DOI: 10.1080/00039890209601439.
- Onuegbu A.J., Olisekodiaka M.J., Nwaba E.I. i in. (2011). Assessment of some renal indices in people occupationally exposed to lead. *Toxicol. Ind. Health* 27, 475–479. DOI: 10.1177/0748233710390020.
- Orisakwe O.E., Nwachukwu E., Osadolor H.B. i in. (2007). Liver and kidney function tests amongst paint factory workers in Nkpor, Nigeria. *Toxicol. Ind. Health* 23, 161–165. DOI: 10.1177/0748233707081908.
- Palus J., Rydzynski K., Dziubaltowska E. i in. (2003). Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Mutat. Res.* 540, 19–28. DOI: 10.1016/s1383-5718(03)00167-0.
- PGI-PIB, Państwowy Instytut Geologiczny – Państwowy Instytut Badawczy (2023). Rudy cynku i ołowiu. <https://www.pgi.gov.pl/surowce/metaliczne/rudy-zn-pb.html#2023> [dostęp: 2023].
- Paredes Alpaca R.I., Forastiere F., Pirani M. (2013). [Low exposure to lead and reproductive health: a cohort study of female workers in the ceramic industry of Emilia-Romagna (Northern Italy)]. *Epidemiol. Prev.* 37, 367–375. PMID: 24548834.
- Parent M.E., Turner M.C., Lavoué J. i in. (2017). Lifetime occupational exposure to metals and welding fumes, and risk of glioma: a 7-country population-based case-control study. *Environ Health* 16, 90. DOI: 10.1186/s12940-017-0300-y.
- Pawlas N., Broberg K., Olewińska E. i in. (2015). Genetic modification of ALAD and VDR on lead-induced impairment of hearing in children. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 39(3), 1091–1098. DOI: 10.1016/j.etap.2015.03.008.
- Pawlas N., Plachetka A., Kozłowska A. i in. (2016). Telomere length, telomerase expression, and oxidative stress in lead smelters. *Toxicol. Ind. Health* 32(12), 1961–1970. DOI: 10.1177/0748233715601758.
- Pawlas N., Olewińska E., Markiewicz-Górka I. i in. (2017). Oxidative damage of DNA in subjects occupationally exposed to lead. *Adv. Clin. Exp. Med.* 26(6), 939–945. DOI: 10.17219/acem/64682.
- Perkins M., Wright R.O., Amarasiriwardena C.J. i in. (2014). Very low maternal lead level in pregnancy and birth outcomes in an eastern Massachusetts population. *Ann. Epidemiol.* 24(12), 915–919. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.09.007.
- Perry H.M. Jr., Erlanger M.W., Perry E.F. (1988). Increase in the blood pressure of rats chronically fed low levels of lead. *Environ. Health Perspect.* 78, 107–111. DOI: 10.1289/ehp.8878107.
- Pilsner J.R., Hu H., Ettinger A. i in. (2009). Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. *Environ. Health Perspect.* 117(9), 1466–1471. DOI: 10.1289/ehp.0800497.
- Pinto D., Ceballos J.M., García G. i in. (2000). Increased cytogenetic damage in outdoor painters. *Mutat. Res.* 467, 105–111. DOI: 10.1016/s1383-5718(00)00024-3.
- Popovic M., McNeill F.E., Chettle D.R. i in. (2005). Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ. Health Perspect.* 113(4), 478–484. DOI: 10.1289/ehp.7386.
- Pugh Smith P., Nriagu J.O. (2011). Lead poisoning and asthma among low-income and African American children in Saginaw, Michigan. *Environ. Res.* 111(1), 81–86. DOI: 10.1016/j.envres.2010.11.007.
- Qiao N., Di Gioacchino M., Shuchang H. i in. (2001). Effects of lead exposure in printing houses on immune and neuro-behavioral functions of women. *J. Occup. Health* 43, 271–277. DOI: 10.1539/joh.43.271.
- Rabinowitz M.B. (1991). Toxicokinetics of bone lead. *Environ. Health Perspect.* 91, 33–37. DOI: 10.1289/ehp.919133.
- Rabito F.A., Kocak M., Werthmann D.W. i in. (2014). Changes in low levels of lead over the course of pregnancy and the association with birth outcomes. *Reprod. Toxicol.* 50, 138–144. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.10.006.
- RAC, Committee for Risk Assessment (2020). RAC Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for lead and its compounds.
- 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. DOI: 10.1016/0378-4274(94)03200-9.
- de Restrepo H.G., Sicard D., Torres M.M. (2000). DNA damage and repair in cells of lead exposed people. *Am. J. Ind. Med.*

38, 330–334. DOI: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<330::aid-ajim13>3.0.co;2-z.

Rice D. (1985). Chronic low-lead exposure from birth produces deficits in discrimination reversal in monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77, 201–210. DOI: 10.1016/0041-008x(85)90319-9.

Rodosthenous R.S., Burris H.H., Svensson K. i in. (2017). Prenatal lead exposure and fetal growth: smaller infants have heightened susceptibility. *Environ. Int.* 99, 228–233. DOI: 10.1016/j.envint.2016.11.023.

Roels H.A., Bucket J., Lauwerys R. (1976). Impact of air pollution by lead on the heme biosynthetic pathway in school-age children. *Arch. Environ. Health* 31, 310–316. DOI: 10.1080/00039896.1976.10667241.

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. PMID: 112226.

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.

Rokadia H., Agarwal S. (2013). Serum heavy metals and obstructive lung disease: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 143(2), 388–397. DOI: 10.1378/chest.12-0595.

Rossouw J., Offermeier 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. DOI: 10.1016/0041-008x(87)90200-6.

Roy M.L., Siu S., Waddell W. i in. (1989). Worker exposure to lead titanate zirconate in an Ontario company. *J. Occup. Med.* 31, 986–989. DOI: 10.1097/00043764-198912000-00010.

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 10 lipca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2024 poz. 1017.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy. *DzU* 1996, Nr 69 poz. 332.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych. *DzU* 2016 poz. 1488 ze zm.

Safe Work Australia (2014). Review of hazards and health effects of inorganic lead – implications for WHS regulatory policy. Canberra: Safe Work Australia. <https://www.safeworkaustralia.gov.au/system/files/documents/1702/review-hazards-health-effects-inorganic-lead-report.pdf> [dostęp: 27.11.2025].

Sallmén M., Lindbohm M.L., Nurminen M. (2000). Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology* 11(2), 148–152. DOI: 10.1097/00001648-200003000-00011.

Sanders T., Liu Y., Buchner V. i in. (2009). Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev. Environ. Health* 24, 15–45. DOI: 10.1515/reveh.2009.24.1.15.

Santibañez M., Vioque J., Alguacil J. i in. (2008). Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: A case-control study in eastern Spain. *Occup. Environ. Med.* 65(11), 774–781. DOI: 10.1136/oem.2007.037929.

Sax N.I. (1989). *Dangerous properties of industrial materials* (8th ed.). New York: Van Nostrand Reinhold.

Schnaas L., Rothenberg S.J., Flores M.-F. i in. (2006). Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. *Environ. Health Perspect.* 114, 791–797. DOI: 10.1289/ehp.8552.

Schober S.E., Mirel L.B., Graubard B.L. i in. (2006). Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. *Environ. Health Perspect.* 114, 1538–1541. DOI: 10.1289/ehp.9123.

Schwanitz G., Lehnert G., Gebhart E. (1970). [Chromosome damage after occupational exposure to lead]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 95(32), 1636–1641. DOI: 10.1055/s-0028-1108701.

Schwartz B.S., Lee B.K., Lee G.S. i in. (2001). Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead, and tibia lead with neurobehavioral test scores in South Korean lead workers. *Am. J. Epidemiol.* 153, 453–464. DOI: 10.1093/aje/153.5.453.

Schwartz B.S., Le B.K., Bandeen-Roch K. i in. (2005). Occupational lead exposure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology* 16, 106–113. DOI: 10.1097/01.ede.0000147109.62324.51.

SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2002). Recommendations from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for lead and its inorganic compounds. SCOEL/SUM/83. January 2002. https://echa.europa.eu/documents/10162/35144386/138_lead_compounds_oel_en.pdf/37242d9e-8b24-c8bf-33ef-55093cf9af40?t=1691407266071 [dostęp: 27.11.2025].

Seeber A., Meyer-Baron M., Schäper M. (2002). A summary of two meta-analyses on neurobehavioral effects due to occupational lead exposure. *Arch. Toxicol.* 76, 137–145. DOI: 10.1007/s00204-001-0315-5.

Selevan S.G., Landrigan P.J., Stern F.B. i in. (1985). Mortality of lead smelter workers. *Am. J. Epidemiol.* 122, 673–683. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114146.

Selmer R.M., Kristiansen I.S., Haglerod A. i in. (2000). Cost and health consequences of reducing the population intake of salt. *J. Epidemiol. Community Health* 54, 697–702. DOI: 10.1136/jech.54.9.697.

- Seo J., Lee B.K., Jin S.U. i in. (2014). Lead-induced impairments in the neural processes related to working memory function. *Plos One* 9, e105308. DOI: 10.1371/journal.pone.0105308.
- 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. i in. (1983). Early neurotoxic effects of occupational lead exposure: a prospective study. *Neurotoxicology* 4, 181–192. PMID: 6685259.
- Shaik A.P., Jamil K. (2009). Individual susceptibility and genotoxicity in workers exposed to hazardous materials like lead. *J. Hazard. Mater.* 168, 918–924. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.02.129.
- Shiau C.Y., Wang J.D., Chen P.C. (2004). Decreased fecundity among male lead workers. *Occup. Environ. Med.* 61, 915–923. DOI: 10.1136/oem.2004.014944.
- Siemiątycki J., Wacholder S., Dewar R. i in. (1988a). Degree of confounding bias related to smoking, ethnic group, and socioeconomic status in estimates of the associations between occupation and cancer. *J. Occup. Med.* 30, 617–625. DOI: 10.1097/00043764-198808000-00004.
- Siemiątycki J., Wacholder S., Dewar R. i in. (1988b). Smoking and degree of occupational exposure: are internal analyses in cohort studies likely to be confounded by smoking status? *Am. J. Ind. Med.* 13, 59–69. DOI: 10.1002/ajim.4700130105.
- Silbergeld E.K. (1992). Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. *FASEB J.* 6, 3201–3206. DOI: 10.1096/fasebj.6.13.1397842.
- 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. DOI: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<316::aid-ajim11>3.0.co;2-p.
- Silbergeld E.K. (2003). Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. *Mutat. Res.* 533, 121–133. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2003.07.010.
- Singh Z., Chadha P., Sharma S. (2013). Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in battery manufacturing workers occupationally exposed to lead. *Toxicol. Int.* 20(1), 95–100. DOI: 10.4103/0971-6580.111550.
- Skerfving S., Berghdal I.A. (2007). Lead. In: *Handbook on the toxicology of metals*. Nordberg G., Fowler B.A., Nordberg M. et al. (eds.). Third Edition. Amsterdam, 599–643.
- Sokol R.Z., Berman N. (1991). The effect of age of exposure on lead-induced testicular toxicity. *Toxicology* 69, 269–278. DOI: 10.1016/0300-483x(91)90186-5.
- Southard E.B., Roff A., Fortugno T. i in. (2012). Lead, calcium uptake, and related genetic variants in association with renal cell carcinoma risk in a cohort of male Finnish smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 21, 191–201. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0670.
- Staessen J.A., Lauwerys R., Bulpitt C.J. i in. (1994). Is a positive association between lead exposure and blood pressure supported by animal experiments? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 3, 257–263. DOI: 10.1097/00041552-199405000-00005.
- Steenland K., Sevelan S., Landrigan P. (1992). The mortality of lead smelter workers: an update. *Am. J. Public Health* 82, 1641–1644. DOI: 10.2105/ajph.82.12.1641.
- Steenland K., Bofetta P. (2000). Lead and cancer in humans: where are we now? *Am. J. Ind. Med.* 38, 295–299. DOI: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<295::aid-ajim8>3.0.co;2-l.
- Steenland K., Barry V., Anttila A. i in. (2017). A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland, and the UK. *Occup. Environ. Med.* 74, 785–791. DOI: 10.1136/oemed-2017-104311.
- Steenland K., Barry V., Anttila A. i in. (2019). Cancer incidence among workers with blood lead measurements in two countries. *Occup. Environ. Med.* 76, 603–610. DOI: 10.1136/oemed-2019-105786.
- Stoia M., Oancea S., Obreja D.C. (2009). Comparative study of genotoxic effects in workers exposed to inorganic lead and low dose irradiation using micronucleus test. *Roman. J. Legal Med.* 17, 287–294. DOI: 10.4323/rjlm.2009.287.
- Sun Y., Sun D., Zhou Z. i in. (2008). Estimation of benchmark dose for bone damage and renal dysfunction in a Chinese male population occupationally exposed to lead. *Ann. Occup. Hyg.* 52, 527–533. DOI: 10.1093/annhyg/men031.
- Taheri L., Sadeghi M., Sanei H. i in. (2014). The relation between occupational exposure to lead and blood pressure among employed normotensive men. *J. Res. Med. Sci.* 19, 490–494. PMID: PMC4155701.
- Tapisso J.T., Marques C.C., Mathias M.D.A. i in. (2009). Induction of micronuclei and sister chromatid exchange in bone-marrow cells and abnormalities in sperm of Algerian mice (*Mus spretus*) exposed to cadmium, lead and zinc. *Mutat. Res.* 678, 59–64. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2009.07.001.
- Tartler G. (1941). Die akute bleivergiftung. Ein experimenteller beitrag zur klärung der frage der giftigkeit von bleiverbindungen in quantitativen versuchen. *Arch. Hyg. Bakteriol.* 125, 273–292 [cyt. za: NIOSH 2014].
- Taylor C.M., Golding J., Hibbeln J. i in. (2013). Environmental factors predicting blood lead levels in pregnant women in the UK: the ALSPAC study. *PLoS ONE* 8(9), e72371. DOI: 10.1371/journal.pone.0072371.
- Taylor C.M., Golding J., Emond A.M. (2015). Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. *BJOG* 122(3), 322–328. DOI: 10.1111/1471-0528.12756.
- Telisman S., Cvitković P., Jurasović J. i in. (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. DOI: 10.1289/ehp.0010845.

- Telisman S., Colak B., Pizent A. i in. (2007). Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environ. Res.* 105(2), 256–266. DOI: 10.1016/j.envres.2007.05.011.
- Thomas S., Arbuckle T.E., Fisher M. i in. (2015). Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: the MIREC study. *Environ. Res.* 140, 430–439. DOI: 10.1016/j.envres.2015.04.018.
- Treble R.G., Thompson T.S. (2002). Elevated blood lead levels resulting from the ingestion of air rifle pellets. *J. Anal. Toxicol.* 26, 370–373. DOI: 10.1093/jat/26.6.370.
- Triebig G., Weltle 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. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 53, 189–203. DOI: 10.1007/BF00398813.
- Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Rażniewska G. (2005). Ocena narażenia zawodowego na ołów w Polsce. *Med. Pr.* 56, 395–404.
- Vaglenov A., Carbonell E., Marcos R. (1998). Biomonitoring of workers exposed to lead: genotoxic effects, its modulation by polyvitamin treatment and evaluation of induced radioresistance. *Mutat. Res.* 418, 79–92. DOI: 10.1016/s1383-5718(98)00111-9.
- Vaglenov A., Creus A., Laltchev S. i in. (2001). Occupational exposure to lead and induction of genetic damage. *Environ. Health Perspect.* 109, 295–298. DOI: 10.1289/ehp.01109295.
- van Esch G.J., van Genderen H., Vink H.H. (1962). The induction of renal tumours by feeding of basic lead acetate to rats. *Br. J. Cancer*, 16, 289–297. DOI: 10.1038/bjc.1962.34.
- van Esch G.J., Kroes R. (1969). The induction of renal tumours by feeding basic lead acetate to mice and hamsters. *Br. J. Cancer* 23, 765–771. DOI: 10.1038/bjc.1969.95.
- Van Larebeke N., Koppen G., Nelen V. i in. (2004). Differences in HPRT mutant frequency among middle-aged Flemish women in association with area of residence and blood lead levels. *Biomarkers* 9(1), 71–84. DOI: 10.1080/13547500310001652160.
- Vasiri N.D., Ding Y., Ni Z. i in. (1997). Altered nitric oxide metabolism and increased oxygen free radical activity in lead-induced hypertension: effect of lazaroid therapy. *Kidney Int.* 52, 1042–1046. DOI: 10.1038/ki.1997.426.
- Victory W. (1988). Evidence for effects of chronic lead exposure on blood pressure in experimental animals: an overview. *Environ. Health Perspect.* 78, 71–76. DOI: 10.1289/ehp.887871.
- Victory W., Vander A.I., Markel H. i in. (1982). Lead exposure, begun in utero, decreases renin and angiotensin II in adult rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 170, 63–67. DOI: 10.3181/00379727-170-41398.
- Vlasak T., Jordakieva G., Gnambs T. i in. (2019). Blood lead levels and cognitive functioning: a meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 668, 678–684. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.052.
- Vork K.L., Carlisle J.C. (2020). Evaluation and updates to the Leggett model for pharmacokinetic modeling of exposure to lead in the workplace: part I adjustments to the adult systemic model. *J. Occup. Environ. Hyg.* 17(6), 283–300. DOI: 10.1080/15459624.2020.1743845.
- Vork K.L., Brown J.P., Carlisle J.C. (2023). Evaluation and updates to the Leggett model for pharmacokinetic modeling of exposure to lead in the workplace: part II adjustments to the adult exposure model, confirmation of Leggett+, and modeling of workplace exposure. *J. Occup. Environ. Hyg.* 20(2), 55–83. DOI: 10.1080/15459624.2022.2150767.
- Vupputuri S., He J., Muntner P. i in. (2003). Blood lead level is associated with elevated blood pressure in blacks. *Hypertension* 41(3), 463–468. DOI: 10.1161/01.HYP.0000055015.39788.29.
- Waalkes M.P., Diwan B.A., Ward J. M. i in. (1995). Renal tubular tumors and atypical hyperplasias in B6C3F1 mice exposed to lead acetate during gestation and lactation occur with minimal chronic nephropathy. *Cancer Res.* 55, 5265–5271. PMID: 7585586.
- Waalkes M.P., Liu J., Goyer R.A. i in. (2004). Metallothionein-I/II double knockout mice are hypersensitive to lead-induced kidney carcinogenesis: role of inclusion body formation. *Cancer Res.* 64, 7766–7772. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2220.
- Wang X.X., Wang M., Dong W. i in. (2013). Subchronic exposure to lead acetate inhibits spermatogenesis and downregulates the expression of Ddx3y in testis of mice. *Reprod. Toxicol.* 42, 242–250. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.10.003.
- Wang J., Gao Z.Y., Yan J. i in. (2017a). Sex differences in the effects of prenatal lead exposure on birth outcomes. *Environ. Pollut.* 225, 193–200. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.03.031.
- Wang I.J., Karmaus W.J.J., Yang C.C. (2017b). Lead exposure, IgE, and the risk of asthma in children. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 27(5), 478–483. DOI: 10.1038/jes.2017.5.
- Wang H., Li J., Hao J.H. i in. (2017c). High serum lead concentration in the first trimester is associated with an elevated risk of small-for-gestational-age infants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 332, 75–80. DOI: 10.1016/j.taap.2017.07.020.
- Watson W.S., Hume R., Moore M.R. (1980). Oral absorption of lead and iron. *Lancet* 2, 236–237. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)90124-5.
- Weaver V.M., Ellis L.R., Lee B.K. i in. (2008). Associations between patella lead and blood pressure in lead workers. *Am. J. Ind. Med.* 51, 336–343. DOI: 10.1002/ajim.20573.
- Weaver V.M., Griswold M., Todd A.C. i in. (2009). Longitudinal associations between lead dose and renal function in lead workers. *Environ. Res.* 109, 101–107. DOI: 10.1016/j.envres.2008.09.005.
- Weisskopf M.G., Jain N., Nie H.L. i in. (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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827121.

- Wells E.M., Bonfield T.L., Dearborn D.G. i in. (2014). The relationship of blood lead with immunoglobulin E, eosinophils, and asthma among children: NHANES 2005-2006. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217(2-3), 196-204. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.04.010.
- WHO, World Health Organisation (2004). Comparative quantification of health risks. Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et al. (eds.). Geneva: WHO.
- Wildt K., Eliasson R., Berlin M. (1983). Effects of occupational exposure to lead on sperm and semen. In: Clarkson T.W., Nordberg G.F., Sager P.R. (eds.). *Reproductive and developmental toxicity of metals*. Boston, MA: Springer-Verlag, 279-300. DOI: 10.1007/978-1-4615-9346-1.
- Williams M.K., King E., Walford J. (1969). An investigation of lead absorption in an electric accumulator factory with the use of personal samplers. *Br. J. Ind. Med.* 26(3), 202-216. DOI: 10.1136/oem.26.3.202.
- Winder C., Bonin T. (1993). The genotoxicity of lead. *Mutat. Res.* 285, 117-124. DOI: 10.1016/0027-5107(93)90059-o.
- Winker R., Barth A., Ponocny-Seliger E. i in. (2005). No cognitive deficits in men formerly exposed to lead. *Wien. Klin. Wochenschr.* 117, 755-760. DOI: 10.1007/s00508-005-0466-0.
- Winker R., Ponocny-Seliger E., Rüdiger H.W. i in. (2006). Lead exposure levels and duration of exposure absence predict neurobehavioral performance. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 79, 123-127. DOI: 10.1007/s00420-005-0031-1.
- Wiwanitkit V., Suwansaksri J., Soogarun S. (2008). White blood cell sister chromatid exchange among a sample of Thai subjects exposed to lead: lead-induced genotoxicity. *Toxicol. Environ. Chem.* 90(4), 765-768. DOI: 10.1080/02772240701712758.
- 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. DOI: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<255::aid-ajim4>3.0.co;2-8.
- Wu F.Y., Chang P.W., Wu C.C. i in. (2002). Correlations of blood lead with DNA-protein cross-links and sister chromatid exchanges in lead workers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11(3), 287-290. PMID: 11895879.
- Wu S., Hivert M. F., Cardenas A. i in. (2017). Exposure to low levels of lead in utero and umbilical cord blood DNA methylation in project viva: an epigenome-wide association study. *Environ. Health Perspect.* 125(8), 087019. DOI: 10.1289/EHP1246.
- Wynant W., Siemiatycki J., Parent M.É. i in. (2013). Occupational exposure to lead and lung cancer: results from two case-control studies in Montreal, Canada. *Occup. Environ. Med.* 70, 164-170. DOI: 10.1136/oemed-2012-100931.
- Xie X., Ding G., Cui C. i in. (2013). The effects of low-level prenatal lead exposure on birth outcomes. *Environ. Pollut.* 175, 30-34. DOI: 10.1016/j.envpol.2012.12.013.
- Xie J., Du G., Zhang Y. i in. (2019). ECG conduction disturbances and ryanodine receptor expression levels in occupational lead exposure workers. *Occup. Environ. Med.* 76, 151-156. DOI: 10.1136/oemed-2018-105463.
- Yang W.Y., Efremov L., Mujaj B. i in. (2018). Association of office and ambulatory blood pressure with blood lead in workers before occupational exposure. *J. Am. Soc. Hypertens.* 12(1), 14-24. DOI: 10.1016/j.jash.2017.10.010.
- Yin Y., Zhang T., Dai Y. i in. (2008). The effect of plasma lead on anembryonic pregnancy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1140, 184-189. DOI: 10.1196/annals.1454.042.
- Yokoyama K., Araki S., Murata K. i in. (1997). Subclinical vestibulo-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spinocerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and past exposure. *Neurotoxicology* 18, 371-380. PMID: 9291487.
- Yokoyama K., Araki S., Yamashita K. i in. (2002). Subclinical cerebellar anterior lobe, vestibulo-cerebellar and spino-cerebellar 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. DOI: 10.2486/indhealth.40.245.
- Yu L.B., Tu Y.T., Huang J.W. i in. (2018). Hypermethylation of CpG islands is associated with increasing chromosomal damage in chinese lead-exposed workers. *Environ. Mol. Mutagen.* 59, 549-556. DOI: 10.1002/em.22194.
- Yu C.G., Wei F.F., Yang W.Y. i in. (2019). Heart rate variability and peripheral nerve conduction velocity in relation to blood lead in newly hired lead workers. *Occup. Environ. Med.* 76(6), 382-388. DOI: 10.1136/oemed-2018-105379.
- Zeng X., Xu X., Zheng X. i in. (2016). Heavy metals in PM2.5 and in blood, and children's respiratory symptoms and asthma from an e-waste recycling area. *Environ. Pollut.* 210, 346-353. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.01.025.
- Zeng X., Xu X., Boezen H.M. i in. (2017). Decreased lung function with mediation of blood parameters linked to e-waste lead and cadmium exposure in preschool children. *Environ. Pollut.* 230, 838-848. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.07.014.
- Zhu M., Fitzgerald E.F., Gelberg K.H. i in. (2010). Maternal low-level lead exposure and fetal growth. *Environ. Health Perspect.* 118(10), 1471-1475. DOI: 10.1289/ehp.0901561.
- Zota A.R., Needham B.L., Blackburn E.H. i in. (2015). Associations of cadmium and lead exposure with leukocyte telomere length: findings from National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Am. J. Epidemiol.* 181(2), 127-136. DOI: 10.1093/aje/kwu293.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA OŁÓW I JEGO ZWIĄZKI NIEORGANICZNE – FRAKCJA WDYCHALNA

dr n. med. Marcin Rybacki
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie; ze zwróceniem uwagi na układ krwiotwórczy, układ sercowo-naczyniowy, układ nerwowy i nerki.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi, ołowiu we krwi oraz co najmniej jednego z następujących metabolitów: cynkoprotoporfiryny w erytrocytach lub kwasu δ -aminolewulinowego w moczu.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie; ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ sercowo-naczyniowy, układ nerwowy i nerki.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi, ołowiu we krwi oraz co najmniej jednego z następujących metabolitów: cynkoprotoporfiryny w erytrocytach lub kwasu δ -aminolewulinowego w moczu.

Częstotliwość badań okresowych: u pracowników rozpoczynających pracę w narażeniu na ołów morfologia krwi i oznaczanie stężenia ołowiu we krwi oraz cynkoprotoporfiryny w erytrocytach lub kwasu delta-aminolewulinowego w moczu co 3 miesiące w pierwszym roku narażenia; następnie u pracowników, u których stężenie ołowiu we krwi utrzymuje się w granicach 300–500 $\mu\text{g/l}$ (1,45–2,42 $\mu\text{mol/l}$) u mężczyzn i 200–300 $\mu\text{g/l}$ (0,97–1,45 $\mu\text{mol/l}$) u kobiet – co 6 miesięcy; u pracowników, u których stężenie ołowiu we krwi utrzymuje

się poniżej 300 $\mu\text{g/l}$ (1,45 $\mu\text{mol/l}$) u mężczyzn i poniżej 200 $\mu\text{g/l}$ (0,97 $\mu\text{mol/l}$) u kobiet – co 12 miesięcy; pozostałe badania wykonuje się co 12 miesięcy.

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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na ołów i jego związki nieorganiczne – frakcję wdychalną są:

- układ krwiotwórczy
- układ sercowo-naczyniowy
- układ nerwowy
- nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na ołów i jego związki nieorganiczne – frakcję wdychalną są:

- zaawansowana anemia
- niewydolność nerek
- ciąża
- karmienie piersią
- polineuropatie.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny pracować w narażeniu na ołów ze względu na możliwy wpływ na rozwój ośrodkowego układu nerwowego u płodu.