

MAREK MORAWIEC

PIERWIASTKI SZKODLIWE A ŻELAZO, CYNK I MIEDŹ:
INTERAKCJE W ORGANIZMIE ZWIERZĄT I LUDZI.
CZ. II. OŁÓW

THE EFFECT OF HARMFUL TRACE ELEMENTS ON IRON, ZINC AND COPPER:
INTERACTIONS IN THE ANIMAL AND HUMAN ORGANISM.
PART II. LEAD

Z Zakładu Podstaw Żywienia Instytutu Żywienia Człowieka SGGW-AR
Kierownik: doc. dr hab. *W. Roszkowski*

Na podstawie piśmiennictwa omówiono interakcje między ołowiem a żelazem, cynkiem i miedzią w organizmie.

Wpływ pochodzących z zanieczyszczeń środowiska pierwiastków szkodliwych, takich jak rtęć, cyna, nikiel, selen, fluor i glin, na metabolizm żelaza, cynku i miedzi oraz ich wzajemne interakcje zostały przedstawione w pierwszej części pracy. W nieniejszym opracowaniu omówiono w podobnym zakresie wpływ ołowiu, który jako zanieczyszczenie żywności stanowi poważne zagrożenie zarówno dla organizmu zwierząt jak i ludzi.

Toksyczność ołowiu jest powszechnie znana. Jest on szkodliwym metalem dla organizmu, przejawiającym wysoce toksyczne działanie, nawet w minimalnych dawkach. Jego obecność w środowisku człowieka, w tym w pożywieniu jest głównie efektem zanieczyszczeń przemysłowych. Wydaje się, że kluczowym jego działaniem jest hamujący wpływ na syntezę hemu z całą konsekwencją zaburzeń biologicznych, wpływem na gospodarkę niezbędnymi dla życia metalami: wapnia, magnezu, żelaza, cynku i miedzi oraz na enzymy, zwłaszcza o charakterze cynko i miedzioproteinowym. W ostatnich latach studia wielu autorów wyjaśniły w dużym stopniu metaboliczne interakcje między ołowiem a dwuwartościowym wapniem i cynkiem, natomiast w mniejszej mierze żelazem i miedzią.

Większość badań dotyczących interakcji pomiędzy ołowiem i żelazem w organizmie wykonano na ludziach [8, 22]. *Flanagan i wsp.* [5] badali zależność między wchłanianiem ołowiu i żelaza u mężczyzn w wieku 18–48 lat. Wolontariuszom podawano znakowany ołów. Wykazano, że wchłanianie żołądkowo-jelitowe tego metalu ciężkiego jest proporcjonalne do podanej dawki i że nie jest ono skorelowane z poziomem absorpcji żelaza, czy też z wysyceniem organizmu w ten składnik. Z prac innych autorów, przeprowadzonych na szczurach wynika, że zatruciu ołowiem towarzyszy wzmożone wydalanie żelaza z moczem. To zjawisko nie występuje wyłącznie w przypadku żelaza, dotyczy również takich metali jak: Ca, Mg, Zn i Cu [7, 25, 26].

Zwiększone wydalenie żelaza z moczem może wynikać z rozpadu krwinek pod wpływem szkodliwego działania ołowiu na ich błonę komórkową, a także ze zniszczenia nabłonka wyścielającego kanaliki nerkowe, co zmniejsza może reabsorpcję żelaza i innych metali w nerkach. W sprzeczności do badań *Flanagan i wsp.* [5] pozostają wyniki pracy *Watsona i wsp.* [22]. Autorzy podawali ludziom ^{203}Pb i ^{59}Fe szukając zależności pomiędzy wchłanianiem obu metali. Stwierdzili oni dodatnią, niewysoką korelację między absorpcją żelaza i ołowiu. *Morcus i Schwartz* [14] przebadali 1677 dzieci w wieku 2–6 lat w poszukiwaniu zależności między stężeniem ołowiu we krwi a stanem wysycenia organizmu żelazem.

U dzieci wykazujących deficyt żelaza występował wyższy poziom ołowiu i zawartość protoporfiryny w krwinkach w porównaniu z dziećmi posiadającymi dostateczną ilość tego pierwiastka w diecie. Niedobór żelaza może więc powodować wzrost ilości ołowiu we krwi a przez to wzmożoną jego toksyczność. *Piomelli i wsp.* [20] wykazali, że u dzieci deficytowi żelaza towarzyszy podwyższony poziom protoporfiryny w erytrocytach, wywołany prawdopodobnie śladową ilością ołowiu we krwi. U dzieci z zawartością ołowiu $16 \mu\text{g}/\text{dl}$ krwi obserwowano wyraźny wzrost ilości erytroporfiryny, a u tych, które miały $100 \mu\text{g}$ ołowiu/ dl krwi dwudziestokrotnie przekroczoną normę porfiryn oraz anemię, manifestującą się niskim stężeniem hemoglobiny. W tej samej pracy badano za pomocą znakowanego żelaza (^{59}Fe), na mitochondriach izolowanych z ludzkich retikulocytów wpływ ołowiu na ferrochelatazę. Wykazano, że przy niskiej koncentracji żelaza w retikulocytach, ferrochelataza jest hamowana przez stężenie ołowiu, które nie wywołuje żadnych zmian w aktywności tego enzymu, gdy zawartość żelaza w komórkach jest wysoka. Autorzy proponują uzupełnienie diety żelazem w przypadkach narażenia organizmu na szkodliwe działanie ołowiu. Zwiększona zawartość żelaza w diecie mogłaby przeciwdziałać toksyczności ołowiu. Zależność stężenia żelaza we krwi od stopnia narażenia organizmu pracowników zatrudnionych przy produkcji szkliv ołowianych na zatrucie ołowiem badali *Bączkowska i wsp.* [2]. Pracownicy narażeni na działanie ołowiu, wykazywali trzykrotnie podniesiony poziom ołowiu we krwi, obniżoną zawartość hemoglobiny i istotnie podwyższone stężenie żelaza w surowicy (o 25%) w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili studenci. W wyniku toksycznego działania ołowiu na syntezę hemu następował wzrost stężenia niewykorzystanego żelaza w surowicy. Wydaje się, że autorzy pominęli we wnioskowaniu szkodliwe działanie ołowiu na krwinki czerwone, uwolnienie się żelaza hemu w wątrobie i przedostawanie się go do krwi.

Sugestię tę potwierdza praca *Żechalko i wsp.* [29], którzy wykazali, że zatruciu szczurów ołowiem towarzyszył wzrost zawartości żelaza w wątrobie i śledzionie oraz obniżenie ilości cynku w badanych tkankach. Ujemną korelację pomiędzy zawartością ołowiu we krwi mężczyzn narażonych zawodowo na ten metal, a dziennym pobraniem błonnika, żelaza i witaminy B_1 stwierdzili *Ito i wsp.* [9]. Ci sami autorzy w badaniach na szczurach wykazali, że zwiększone spożycie tiaminy, żelaza i włókna wzmagają wydalenie ołowiu. Ponieważ zwierzętom podawano ołów poprzez iniekcje, pozwoliło to na stwierdzenie postabsorpcyjnej interakcji między żelazem i ołowiem. *Uthus i Nielson* [21] żywili samce szczurów dietą zawierającą $0,1$ lub $2 \mu\text{g}$ ołowiu/ g oraz od 50 do $1000 \mu\text{g}$ żelaza/ g . Zwiększenie zawartości żelaza w diecie od 50 do $1000 \mu\text{g}/\text{g}$ zarówno u szczurów pozbawionych zupełnie ołowiu jak i tych, które otrzymywały $1 \mu\text{g}$

ołowiu/g diety wpływało na wzrost hematokrytu i hemoglobiny u badanych zwierząt. Jednakże pozbawienie szczurów ołowiu w diecie, przy zawartości w niej 50 μg żelaza/g obniżało wartość hematokrytu, jak i zawartość hemoglobiny we krwi w porównaniu do zwierząt otrzymujących 1 μg lub 2 μg ołowiu na gram diety. Ponadto stwierdzono niższą masę ciała szczurów karmionych dietą bezołowiową. Zwiększenie zawartości żelaza w diecie do 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ zmniejszyło niemal trzykrotnie stężenie ołowiu w wątrobie i kościach. Autorzy sugerują, że ołów działa farmakologicznie, a nie fizjologicznie na metabolizm żelaza szczurów deficytowych w ten składnik.

Ołów i cynk mają podobne powinowactwo lub podobny mechanizm wchłaniania żołądkowo-jelitowego oraz podobny metabolizm wewnątrzkomórkowy, w którym zaangażowane są metaloenzymy zawierające cynk [5, 12, 13, 28]. *Victery i wsp.* [25, 26, 27, 28] zatruwając psy i szczury ołowiem wykazali wzmożone wydalanie cynku z moczem. Autorzy sugerowali, że oba metale mogą wykazywać współzawodnictwo przy transporcie przez błony lipidowo-białkowe.

Victery [26] wykonał badania na szczurach, dotyczące wpływu różnych dawek ołowiu (0, 200, 500 i 1000 mg/l wody do picia (w czasie 4, 8, 12 tygodni) na zawartość ołowiu oraz cynku w tkankach, a także wydalania tych pierwiastków z moczem. Zachowanie się cynku było zależne zarówno od dawki jak i czasu podawania ołowiu zwierzętom. Wydalanie cynku korelowało dodatnio ze stężeniem ołowiu w moczu. Po dwunastu tygodniach zatruwania tym pierwiastkiem, stwierdzono zmniejszone stężenie cynku w jądrach, kościach i mózgu, natomiast nie zmienione (w porównaniu z grupą kontrolną) w osoczu, erytrocytach i nerkach. Tylko w trzustce i wątrobie poziom cynku był lekko podniesiony. Autorzy sugerowali, że dodatnia korelacja obserwowana przy wydalaniu cynku i ołowiu może wynikać ze współzawodnictwa tych pierwiastków o wspólne drogi reabsorpcji w nerkach. Natomiast utrzymanie homeostazy cynku w takich tkankach jak krew czy nerki tłumaczą dużą pulą cynku w kościach. Biorąc pod uwagę, że wiele czynników wpływa na wydalanie cynku z organizmu między innymi glukagon [24] i insulina [11], działanie ołowiu na to zjawisko tylko poprzez destrukcję kanalików nerkowych wydaje się wątpliwe.

Cerklewski [4] karmił szczury dietą zawierającą 12 mg cynku/kg i 200 mg ołowiu/kg. Po trzech tygodniach zastąpiono ją dietami o zawartości 12 mg lub 200 mg cynku i 200 mg ołowiu na kilogram. Zwiększona podaż cynku spowodowała inhibicję dehydratazy kwasu delta aminolewulinowego (ALAD), spadek wydalania kwasu delta aminolewulinowego (ALA) i zmniejszenie stężenia ołowiu w tkankach miękkich. Chociaż efekt terapeutyczny diety z wyższą zawartością cynku był znikomy, stwierdzono przemieszczenie ołowiu z krwinek czerwonych do kości, gdzie został on zmagazynowany. Autor sugeruje, że postabsorpcyjna interakcja w organizmie między badanymi metalami jest niewielka w porównaniu z interakcją w czasie procesu wchłaniania w jelicie. *Cerklewski* [3] obserwował, że dodatek cynku do diety z ołowiem, podawanej samicom szczurów w czasie ciąży i laktacji powodował spadek zawartości ołowiu we krwi, wątrobie i mleku, oraz wyraźnie zmniejszał toksyczne działanie ołowiu w ciele noworodków.

Aschraf i wsp. [1] stwierdzili, że dodatek cynku do diety karmiących szczurzyce zatruwanych ołowiem, w znacznym stopniu zmniejszał kumulację tego metalu we krwi, kościach i mózgu młodych. W doświadczeniu podawano zwierzętom diety zawierające 6 i 30 μg cynku/g.

White i wsp. [23] podawali cielętom 500 lub 1500 mg ołowiu na kilogram paszy. Stwierdzono niewielkie zmniejszenie wchłaniania cynku u cieląt zatrutowanych ołowiem. Oprócz kości, mięśni i mózgu w pozostałych tkankach wykazano obniżenie zawartości cynku u cieląt otrzymujących 1500 mg ołowiu w kilogramie paszy. Ale różnice były istotne tylko w przypadku trzustki, serca i jąder. Ponadto wykazano niewielki wpływ ołowiu na rozmieszczenie cynku we frakcjach komórkowych wątroby i nerek. Z badań tych wynika, że interakcja między ołowiem i cynkiem u tak odległych filogenetycznie gatunków jak przeżuwacze i gryznie jest różna. Omówione wyżej badania wskazują, że należy z dużą ostrożnością przenosić wyniki z doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych na człowieka.

Miedź, ponieważ bierze udział w syntezie hemoglobiny, wchodzi w skład syntetazy kwasu delta-aminolewulinowego oraz jest składnikiem wielu enzymów, między innymi ceruloplazminy, dysmutazy nadtlenkowej i oksydazy cytochromowej, może wchodzić w interakcje z ołowiem. Ołów działa hamująco na syntezę hemoglobiny, na aktywność syntetazy kwasu delta-aminolewulinowego oraz na wiele innych enzymów.

Morawiec i wsp. [15] w sześciotygodniowym doświadczeniu na szczurach zatrutowanych ołowiem (600 mg/kg diety) badali wpływ ochronnego działania miedzi na metabolizm białka. Diety zawierały zróżnicowany poziom miedzi: 0,2; 8,3 lub 40 mg/kg przy 10% zawartości białka. Deficyt miedzi w diecie pogłębił ujemny wpływ ołowiu na współczynnik wydajności wzrostowej białka (PER), obniżył hematokryt oraz zawartość hemoglobiny we krwi. Dodatek miedzi do diety (42,5 mg/kg) zmniejszył niekorzystny wpływ ołowiu na PER, stężenie albumin i mocznika we krwi. Ci sami autorzy w innej pracy podawali szczurom dietę z zawartością 600 mg ołowiu oraz 1,8; 8,7; 25 lub 42 mg miedzi/kg przy 20% udziale białka [16]. Wykazano podobnie jak w wyżej cytowanej pracy, że deficyt miedzi pogłębiał szkodliwe działanie ołowiu. Wraz ze wzrostem zawartości miedzi w diecie następowało u szczurów obniżenie poziomu ołowiu we krwi, przy równoległym zwiększeniu się stężenia miedzi. Towarzyszyło temu podwyższenie stężenia ceruloplazminy w osoczu. Autorzy przypuszczają, że prawdopodobnie miedź obniżała ilość wchłanianego w jelicie ołowiu [16].

Klauder i wsp. [10] wykazali również, że bardzo niski poziom miedzi w diecie (0,5 mg/kg), podawanej szczurom w ciągu 8 tygodni, zwiększa toksyczny efekt ołowiu (5000 mg/kg diety) w porównaniu do ilości miedzi w diecie zaspokajającej potrzeby szczura (8,5 mg/kg). U szczurów na diecie deficytowej w miedź obserwowano wyższą zawartość ołowiu w erytrocytach, oraz obniżenie poziomu hematokrytu i hemoglobiny. Wykazano wpływ ołowiu na obniżenie zawartości miedzi w wątrobie. Wywołanie anemii przez ołów mogło być związane z jego interakcją z miedzią. Podobne wyniki otrzymał *Petering* [19]. Wykazał on, że niewielki dodatek miedzi do semisyntetycznej diety deficytowej w ten pierwiastek istotnie zmniejsza niekorzystny wpływ ołowiu na wskaźniki hematologiczne. Deficyt miedzi powodował wzrost retencji ołowiu w nerkach i wątrobie. Odwrotne działanie miedzi, pogłębiające toksyczność ołowiu stwierdzili w swoich badaniach *Cerklewski i Forbes* [6]. Autorzy używali glukozy jako jedyne źródła węglowodanów, która jak wiadomo redukuje znacznie wchłanianie miedzi.

Z prac *Myloie i wsp.* [17, 18] wynika, że ołów działa prawdopodobnie pośrednio na aktywność miedziozależnej dysmutazy nadtlenkowej, poprzez obniżenie zawartości miedzi we krwi (spadek aktywności ceruloplazminy). Nieliczne są w dostępnym

piśmiennictwie prace, w których badano zależności pomiędzy ołowiem a miedzią, żelazem i cynkiem równolegle.

Z prac *Victery i wsp.* [25, 26] wynika, że zwierzęta zatrutowane ołowiem wydają z moczem więcej żelaza, miedzi, cynku ale także wapnia i magnezu. Świadczy to prawdopodobnie o uszkodzeniu kanalików nerkowych. Istnieje jednak zależność bezpośrednia między miedzią i żelazem a ołowiem. Ołów powoduje zwiększone wydalanie miedzi z organizmu, spadek jej zawartości we krwi, zmniejszenie aktywności i ilości ceruloplazminy. Miedziozależna ceruloplazmina jest odpowiedzialna za utlenianie Fe^{2+} do Fe^{3+} przed wbudowaniem żelaza do transferyny [6]. Konsekwencją obniżonej zawartości miedzi jest więc obniżony poziom żelaza w organizmie.

Z powyższej prezentacji piśmiennictwa wynika, że deficyt pierwiastków śladowych takich jak: cynk, żelazo czy miedź pogłębia szkodliwe działanie ołowiu, natomiast zwiększona ich podaż w diecie może łagodzić jego toksyczność. Jednakże wyciągnięcie wniosku o dodatkowym uzupełnieniu naszej diety w cynk, żelazo czy miedź w celu złagodzenia szkodliwego działania ołowiu na organizm ludzki wydaje się przedwczesne, zwłaszcza w przypadku miedzi. Wymagane są dalsze badania, które pozwoliłyby jednoznacznie wskazać jakie ilości dodatków tych metali mogą być zastosowane bez szkody dla organizmu człowieka.

M. Morawiec

THE EFFECT OF HARMFUL TRACE ELEMENTS ON IRON, ZINC AND COPPER: INTERACTIONS IN THE ANIMAL AND HUMAN ORGANISM PART II. LEAD

Summary

Toxic effect of lead is related, among others, to metabolic interactions with essential trace elements i.e. iron, zinc and copper. Lead stimulates urinary excretion of these elements interfering with their reabsorption in kidney as well as inhibits ceruloplasmin activity in plasma, ferrochelatase activity in reticulocytes and copper- and zinc- dependent superoxide dismutase activity in tissues – with all functional consequences for organism. Iron, zinc and copper deficiency results in increased lead toxicity through considerable enhancement of lead absorption from intestinal tract, producing greater degree of anemia as well as decreasing of metalloenzymes activity.

Increasing dietary zinc and probably copper suppresses intestinal absorption of lead. The addition of iron, zinc and copper to the diet prevents lead accumulation within the tissues and subsequent toxicity of this element. It seems that increasing intake of food products containing a lot of essential trace elements can diminish risk of lead toxicity for human.

PIŚMIENNICTWO

1. *Ashraf M.H., Fosmire G.J.*: Effects of marginal zinc deficiency on subclinical lead toxicity in the rat neonate. *J. Nutr.* 1985, 115, 334. – 2. *Bączkowska B., Kulikowska E., Kućmierska-Grodzka D., Omieljaniuk N., Moniuszko-Jakoniuk J.*: Ocena gospodarki żelazowej u pracowników narażanych na związki ołowiu w wytwórni szkliv kaflarskich w latach 1981–1982. *Med. Pracy* 1988, 39, 49. – 3. *Cerklewski F.L.*: Influence of dietary zinc on lead toxicity during gestation and lactation in the female

rat. *J. Nutr.* 1979, 109, 1703. – 4. *Cerklewski F.L.*: Postabsorptive effect of increased dietary zinc on toxicity and removal of tissue lead in rats. *J. Nutr.* 1984, 114, 550. – 5. *Cerklewski F.L., Forbes R.M.*: Influence of dietary zinc on lead toxicity in the rat. *J. Natural.* 1976, 106, 689. – 6. *Cerklewski F.L., Forbes R.M.*: Influence of dietary copper on lead toxicity in the young male rat. *J. Nutr.* 1977, 107, 143. – 7. *Conrad M.E., Barton J.C.*: Factors effecting the absorption and excretion of lead in the rat. *Gastroenterology* 1978, 74, 731. – 8. *Flanagan P.R., Chamberlain M.J., Valberg L.S.*: The relationship between iron and lead absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982, 36, 823. – 9. *Ito Y., Niiya Y., Otani M., Sarai S. and Shima S.*: Effect of food intake on blood lead concentration in workers occupationally exposed to lead. *Toxic. Lett.* 1987, 37, 105. – 10. *Klauder D.S., Petering H.G.*: Anemia of lead intoxication. A role of copper. *J. Nutr.* 1977, 107, 1779.

11. *Lau A.L., Failla M.L.*: Urinary excretion of zinc copper and iron in the streptozotocin – diabetic rat. *J. Nutr.* 1984, 114, 224. – 12. *Mahaffey K.R.*: Interaction between lead and nutrition. Needleman M.L. editor: Low level lead exposure. Raven Press, New York, 1980, 172. – 13. *Mahaffey K.R.*: Nutrient-lead interactions. In Singnal R.L., Thomas J.A., editors: Lead toxicity. Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 1980, 425. – 14. *Marcus A.H., Schwartz J.*: Dose-response curves for erythrocyte protoporphyrin vs blood lead effects of iron status. *Environ. Res.* 1987, 44, 221. – 15. *Morawiec M., Kryska M., Brzozowska A.*: Dietary copper protection against lead effect on protein metabolism in rats. Abstracts of Fifth European Nutrition Conference, Warsaw 1987, s. 96. – 16. *Morawiec M., Chylińska R.*: Wpływ ołowiu na organizm szczura przy różnych poziomach miedzi w diecie (w druku). – 17. *Mylroie A.A., Boseman A., Kyle J.*: Effect of lead ingestion on superoxide dismutase activity in rats. Trace Subst. Env. Health A symposium D.D. Hemphill Ed.: University of Missouri, Columbia, 1986, 70. – 18. *Mylroie A.A., Collins H., Umbles C., Kyle J.*: Erythrocyte superoxidase dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Tox. Appl. Pharm.* 1986, 32, 512. – 19. *Petering H.G.*: The effect of cadmium and lead on copper and zinc metabolism. In Trace element metabolism in animals- 2 University Park Press, Baltimor, 1975, 311. – 20. *Piomelli S., Seaman C., Kappor S.*: Lead induced abnormalities of porphyrin metabolism. The relationship with iron deficiency *Ann. New York Acad. Scien.* 1987, 514, 278.

21. *Uthus E.O., Nielsen F.H.*: Effects in rats of iron on lead deprivation. *Biol. Trace Elem. Res.* 1988, 16, 155. – 22. *Watson W.S., Morrison J., Bethel M., Baldwin N.M., Lyon D., Dobson H., Moore M.R., Hume R.*: Food iron and lead absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986, 44, 248. – 23. *White F.D., Neathery M.W., Gentry R.P., Miller W.J., Logner K.R., Blackmon D.M.*: The effects of different levels of dietary lead on zinc metabolism in dairy calves. *J. Dairy Sci.* 1985, 68, 215. – 24. *Victery W., Lewenson R. and Vander A.J.*: Effects of glucagon on zinc excretion in anesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 1981, 240, F. 299. – 25. *Victery W., Miller C.R., and Goyer R.A.*: Essential trace metal excretion from rats with lead exposure and during chelation therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 1986, 107, 129. – 26. *Victery W., Miller C.R., Shi-Ya Zhu, and Goyer R.T.*: Effect of different levels and periods of lead exposure on tissue levels and excretion of lead, zinc, and calcium in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1987, 8, 506. – 27. *Victery W., Soifer N.E., Weiss J.B., Vander A.J.*: Acute effects of lead on the renal handling of zinc in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981, 61, 358. – 28. *Victery W., Thomas D., Schoeps P., Vander A.J.*: Lead increases urinary zinc excretions in rats. *Biol. Trace. Element. Res.* 1982, 4, 211. – 29. *Żechalko A., Biernat J., Szymczak J.*: Wpływ pektyny na kumulację ołowiu oraz rozmieszczenie żelaza, magnezu, cynku i miedzi w tkankach szczurów zatrutowanych ołowiem. *Bromat. Chem. Toksykol.* 1987, 20, 185.

Dn. 1989.12.28

02-766 Warszawa, ul. Nowoursynowska 16