

Wpływ ołowiu na hematopoezę – współczesne poglądy

The influence of lead on hematopoiesis - contemporary views

Artur Chwalba^{2 (a)}, Beata Maksym^{2 (b, c, d, e)}, Anna Machoń-Grecka^{1 (b, c, d, e)},
Małgorzata Cisowska-Babraj^{1 (b, c, d, e)}, Joanna Orłowska^{1 (b, c, d, e)}, Aleksandra Kasperczyk^{1 (b, c, d, e)}

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

² Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach. Kierownik: dr hab. n. med. Natalia Pawlas

^(a) koncepcja pracy

^(b) piśmiennictwo

^(c) oznaczenia

^(d) statystyka

^(e) formatowanie pracy

STRESZCZENIE

Ze względu na znaczne rozpowszechnienie związków ołowiu w środowisku człowieka możliwe są różne drogi dostawania się tego metalu do organizmu: przez układ oddechowy, skórę lub drogą pokarmową. Około 95% ołowiu krążącego we krwi znajduje się w erytrocytach gdzie zaburza ich prawidłowe funkcjonowanie. Ołów już w małych dawkach powoduje dyskretne zmiany czynnościowe i strukturalne, jego toksyczne działanie dotyczy przede wszystkim funkcjonowania układu nerwowego i krwiotwórczego. Mechanizmy toksyczności ołowiu są przedmiotem wielu badań. Jeden z głównych mechanizmów wynika z podobieństwa jonów ołowiu do jonów takich jak pierwiastków jak cynk czy wapń. Toksyczne działanie ołowiu na układ krwiotwórczy wiąże się przede wszystkim z hamującym wpływem tego pierwiastka na biosyntezę hemu poprzez inaktywację kluczowych enzymów szlaku – dehydratazę kwasu δ-aminolewulinowego (ALAD) oraz ferrochelataze. Wpływ ołowiu na stężenie erytropoetyny jest niejednoznaczny i w dużej mierze zależy od dawki i czasu ekspozycji na ten pierwiastek. Ołów nie tylko wpływa na funkcjonowanie erytrocytów, ale również na leukocyty, i to zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Immunotoksyczność związana z krótkotrwałą ekspozycją na ołów spowodowana jest przez częściową immunosupresję i deregulację układu odpornościowego co ma swoje odzwierciedlenie w spadku stężeń cytokin hematopoetycznych. Wydaje się, że czas ekspozycji i wielkość dawki narażenia na działanie ołowiu są kluczowe przy ocenie wpływu tego pierwiastka na hematopoezę.

Słowa kluczowe: toksyczność ołowiu, hematopoeza, czynniki regulujące hematopoezę, anemia

ABSTRACT

Due to the high prevalence of lead compounds in the human environment they can be different ways of getting out of this metal in the body: the respiratory system, skin, or oral route. About 95% of lead circulating in the blood is in erythrocytes where it interferes with their proper functioning. Lead already in small doses causes discreet functional and structural changes, its toxic action mainly affects the functioning of the nervous and hematopoietic systems. Toxicity mechanisms of lead are the subject of many studies. One of the main mechanisms results from the similarity of lead ions to ions such as elements such as zinc and calcium. Toxic effects of lead on the hematopoietic system are mainly associated with the inhibitory effect of this element on the biosynthesis of haem by the inactivation of key enzymes in the pathway – dehydratase δ-aminolevulinic acid (ALAD) and ferrochelataze. The effect of lead on the concentration of erythropoietin is ambiguous and depends to a large extent on the dose and time of exposure to this element. Lead not only affects the functioning of erythrocytes, but also leukocytes, both *in vitro* and *in vivo*. Immunotoxicity associated with short-term exposure to lead is caused by partial immunosuppression and deregulation of the immune system, which is reflected in the decrease in hematopoietic cytokines. It seems that the exposure time and dose of exposure to lead are key when assessing the impact of this element on hematopoiesis.

Keywords: lead toxicity, hematopoiesis, hematopoietic regulation factors, anemia

WSTĘP

Ołów jest metalem ciężkim o masie atomowej 207,21 u, szeroko rozpowszechnionym w środowisku, przede wszystkim za sprawą działalności przemysłowej człowieka. Emisja ołowiu do atmosfery i środowiska naturalnego wiąże się z procesami wydobycia i obróbki tego metalu z jego rud. Zgodnie z wynikami badań prowadzonymi w Polsce w latach 1995–1997 najbardziej narażeni na toksyczne działanie Pb są pracownicy zakładów wytwarzających kolejno: szkło krysztalowe, akumulatory, panewki, łożyska oraz pracownicy hut miedzi i cynku. Obecnie w Polsce w warunkach narażenia zawodowego na Pb pracuje ok. 2600 osób [1].

Ze względu na znaczne rozpowszechnienie związków ołowiu w środowisku człowieka możliwe są różne drogi dostawania się tego metalu do organizmu: przez układ oddechowy, skórę lub drogą pokarmową. Ołów wchłonięty przez drogi oddechowe przechodzi bezpośrednio do układu krążenia, natomiast wchłonięty z przewodu pokarmowego najpierw układem żyły wrotnej transportowany jest do wątroby, a następnie przechodzi do układu krążenia. Pobranie ołowiu z pożywieniem zależy od takich czynników jak wiek, dieta, niedobory pokarmowe (w szczególności białka, wapnia, witaminy D, cynku i żelaza) oraz od rozpuszczalności związków ołowiu. Około 95% ołowiu krążącego we krwi znajduje się w erytrocytach gdzie zaburza ich prawidłowe funkcjonowanie.

Ołów już w małych dawkach powoduje dyskretne zmiany czynnościowe i strukturalne, jego toksyczne działanie dotyczy przede wszystkim funkcjonowania układu nerwowego i krwiotwórczego [2].

Mechanizmy toksyczności ołowiu są przedmiotem wielu badań. Jeden z głównych mechanizmów wynika z podobieństwa jonów ołowiu do jonów takich pierwiastków jak cynk czy wapń (zbliżony promień jonowy). Jony ołowiu wygrywają rywalizację o miejsce wiązania w metaloproteinach ze względu na wyższą elektroujemność czyli zdolność do przyciągania elektronów, czego konsekwencją jest tworzenie trwalszych kompleksów. Ołów, ze względu na obecność wolnej pary elektronowej, wymusza przesunięcie oddziałujących z nim ligandów w stronę przeciwną względem tej pary. Może to wywołać istotne zmiany strukturalne i funkcjonalne w wielu białkach w tym w białkach enzymatycznych [3, 4]. Jony ołowiu konkurują o miejsca wiązania z jonami wapnia w wapniowo-specyficznym białku – kalmodulinie. Prawdopodobnie może to spowodować nietypową stymulację kinaz proteinowych C, będących receptorami dla substancji promotoro-

wych nowotworu lub aktywujących protoonkogeny. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów transportu jonów ołowiu przez błonę erytrocytów jest wnikanie tego jonu przez kanały wapniowe obecne w błonie [5]. Z jonami cynku, ołów konkuruje w o miejsce wiązania w białkach będącymi regulatorami transkrypcji i enzymami [6].

Toksyczne działanie ołowiu na układ krwiotwórczy wiąże się przede wszystkim z wystąpieniem anemii przy ostrym narażeniu na ten pierwiastek. Obniżone poziomy hemoglobiny i hematokrytu towarzyszące niedokrwistości mogą być spowodowane indukcją procesów erytofagocytozy, hemolizy, zaburzeniem pracy śledziony oraz erytropoezy w szpiku kostnym [7, 8]. Dobrze poznany jest hamujący wpływ ołowiu na biosyntezę hemu poprzez inaktywację kluczowych enzymów szlaku – dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego (ALAD) oraz ferrochelatazy katalizującej włączanie jonu żelaza do pierścienia protoporfirynowego [5].

HAMUJĄCY WPŁYW OŁOWIU NA BIOSYNTEZĘ HEMOGLOBINY

Dehydrataza kwasu δ -aminolewulinowego (ALAD) jest enzymem biorącym udział w biosyntezie hemu. Znajdujący się w cytoplazmie enzym, osiąga najwyższą ekspresję w erytrocytach. Enzym ten jest metaloproteiną zawierającą jony cynku, katalizuje kondensację dwóch cząsteczek kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) do porfobilinogenu (PBG). Prezentowana metaloproteina jest oktamerem zbudowanym z czterech dimerów. Analiza krystalograficzna pokazała, że ALAD zawiera dwa miejsca wiążące cynk. Miejsce B, które zawiera głównie reszty cysteiny oraz miejsce A zawierające bardziej polarne ligandy. Każde z dwóch miejsc B i A wiąże po cztery jony cynku. Ponadto miejsce A odpowiada za własności katalityczne enzymu [9].

Badania *in vitro* udowodniły, że właśnie miejsce B jest celem jonu ołowiu. Pb^{2+} wiąże się z prawdopodobnie z trzema cysteinami (Cys133, Cys135 i Cys143), tworząc wiązanie 500 razy silniejsze niż z jonami Zn^{+2} [3] [10]. Ołów w kompleksie z resztami cystein okazuje się słabszym kwasem Lewisa od cynku, co zaburza prawidłową pracę enzymu. Kompleks ołowiu w miejscu B pod względem struktury jest zbliżony do budowy kompleksu z cynkiem, lecz enzym traci aktywność gdyż zostaje utrudnione wiązanie substratu przez enzym. Wynika to z bliskiego położenia miejsca B względem miejsca P, odpowiedzialnego za wiązanie substratu. Miejsce P buduje między innymi resztą lizyny (Lys263), która

łącząc się z substratem tworzy zasadę Schiffa [9].

Toksyczne działanie ołowiu na układ krwiotwórczy ujawnia się przy stężeniu tego metalu we krwi na poziomie 30–40 µg/dl. Powyżej tego poziomu zaczyna się hamowanie aktywności ALAD [10] [11]. Co ciekawe niewielkie hamowanie aktywności ALAD może wystąpić już przy stężeniu ołowiu w przedziale 2,7–2,9 µg/dl, gdzie objawy niedokrwistości ujawniły się przy stężeniu ołowiu około 62 µg/dl [8]. Badania u pracowników przewlekłe narażonych na działanie ołowiu pokazują, że bezpośrednim markerem spadku aktywności ALAD jest zwiększenie stężenia kwasu δ-aminolewulinowego (ALA) we krwi i w moczu [12, 13]. Haider i Qureshi [14] pokazali, że średnie poziomy ołowiu i ALA we krwi były znacząco wyższe podczas gdy aktywność ALAD była znacząco niższa u pracowników zatrudnionych przy naprawie i przetwarzaniu akumulatorów (BLL = 42 µg/dl) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Zmianom tym towarzyszyło również zmniejszenie stężenia innych biomarkerów takich jak RBC (poziom czerwonych krwinek) i Hb (stężenie hemoglobiny). Krótkotrwałe, niskie narażenie na ołów w miejscu pracy (BLL = 11,11 µg/dl) nie skutkuje zmianą w ilości erytrocytów i w stężeniu hemoglobiny [15]. Współczesne badania u pracowników z narażeniem zawodowym na ołów pozwoliły na ocenę wpływu polimorfizmu genu kodującego ALAD na toksyczne oddziaływanie tego pierwiastka na wątrobę, nerki oraz układ krwiotwórczy. U pracowników z genotypem ALAD1-1 zaobserwowano wyższy poziom ołowiu we krwi niż u tych z genotypem ALAD1-2. Prawdopodobnie białko ALAD-2 może modyfikować kinetykę ołowiu we krwi i chronić przed toksycznością hematopoetyczną oraz niekorzystnym wpływem ołowiu na nerki i wątrobę [16].

WPŁYW OŁOWIU NA POZIOM ERYTROPOETYNY

Erytropoetyna (EPO) jest glikoproteinowym hormonem syntetyzowanym przez komórki śródmiąższowe nerki oraz w około 10% przez komórki wątroby. Główną rolą erytropoetyny jest stymulacja erytropoezy w szpiku. Jednak badania ostatnich lat wykazały, że receptory dla erytropoetyny znajdują się również w innych tkankach, między innymi w neuronach i komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych, fibroblastach oraz kardiomiocytach, a sam hormon wywiera istotny wpływ na funkcjonowanie różnych tkanek i narządów [17]. Wpływ ołowiu na stężenie erytropoetyny jest niejedno-

znaczny i w dużej mierze zależny od dawki i czasu ekspozycji na ten pierwiastek. Sakata i wsp. [18] wykazali zależności pomiędzy wzrostem stężeniem ołowiu we krwi, a zmniejszeniem stężeniem EPO w surowicy u kierowców taksówek zawodowo narażonych na działanie ołowiu. Podobne wnioski wynikają z pracy Romeo i wsp. [19] gdzie u zawodowo narażonych pracowników pokazano zależność pomiędzy stężeniem ołowiu (>30µg/dl), a stężeniem EPO. Jednak wyniki późniejszych badań pokazują brak wpływu podwyższonego stężenia ołowiu na poziom EPO we krwi u grup zawodowo narażonych na ten pierwiastek [20].

Wydaje się, że istnieje związek pomiędzy działaniem ołowiu na organizm, a stężeniem erytropoetyny. Jednak dla określenia siły tego związku i jego mechanizmu, potrzebne są badania na dużych grupach badawczych z uwzględnieniem czasu i wielkości narażenia na ołów.

OŁÓW A CYTOKINY ZWIĄZANE Z HEMATOPOEZĄ

Ołów nie tylko wpływa na funkcję erytrocytów ale również na leukocyty i to zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo* [21]. Badania eksperymentalne udowodniły wpływ ołowiu na zahamowanie proliferacji limfocytów Th1 oraz aktywację odpowiedzi immunologicznej, w której uczestniczą limfocyty Th2. Opisane zmiany mają wpływ na prawidłową morfologię krwi oraz hematopoezę [22, 23].

Cytokiny hematopoetyczne są czynnikami wpływającymi na procesy różnicowania komórek szlaku krwiotwórczego. Można do nich zaliczyć następujące białka: czynnik wzrostu komórek macierzystych (SCF), czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) oraz płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF AB/BB). Dobrakowski i wsp. [7] wykazali, że w krótkotrwałym (40 dni), zawodowym narażeniu na działanie ołowiu (BLL przed = 10,7 µg/dl, BLL po = 49,1 µg/dl), stężenie wyżej wymienionych cytokin znacząco obniżyło się. Zmniejszeniu stężenia cytokin towarzyszył również spadek wskaźnika średniej masy hemoglobiny w erytrocytach (MCH), jednak nie zaobserwowano zmian we wskaźnikach RBC (liczba czerwonych krwinek) i Hb. Chwalba i wsp. [24] zauważyli znaczący wzrost stężenia G-CSF o 15% pomiędzy pracownikami zawodowo narażonymi na działanie Pb, a grupą kontrolną – bez narażenia na działanie Pb.

Interleukina 7 (IL-7) jest czynnikiem między in-

nymi stymulującym proliferację hematopoetycznych komórek macierzystych. Wpływ ołowiu na stężenie tej interleukiny nie jest do końca jasny. Przy krótkotrwałym, zawodowym narażeniu na działanie ołowiu poziom IL-7 zmniejszył się o 30% w porównaniu ze stężeniem przed ekspozycją na Pb [7]. Co ciekawe w warunkach przewlekłego, zawodowego narażenia stężenie IL-7 wzrosło o 143% pomiędzy grupą narażoną (BLL = 37 µg/dl), a grupą kontrolną. Autorzy zanotowali również spadek w wartości MCV (średnia objętość erytrocytu) jednak pozostałe parametry takie jak RBC, MCH czy Hb nie ujawniły zmian pomiędzy badanymi grupami [24].

Immunotoksyczność związana z krótkotrwałą ekspozycją na ołów spowodowana jest przez częściową immunosupresję i deregulację układu odpornościowego co ma swoje odzwierciedlenie w zmniejszeniu stężeń cytokin hematopoetycznych. Przy długotrwałym działaniu ołowiu na organizm prawdopodobnie uaktywniają się mechanizmy adaptacyjne i niwelują początkowy inhibicyjny wpływ ołowiu na hematopoezę.

TOKSYCZNE DZIAŁANIE OŁOWIU NA HEMATOPOEZĘ U DZIECI

Liczne badania opisują toksyczny wpływ ołowiu na morfologię krwi oraz układ krwiotwórczy u dzieci środowiskowo narażonych na ten pierwiastek. Dai i wsp. [25] przebadali 332 dzieci w wieku przedszkolnym z terenów o znacznym narażeniu środowiskowym oraz 152 dzieci z obszaru referencyjnego. Wyniki ich badań pokazują znacząco wyższy poziom ołowiu we krwi i erytrocytach oraz niższe wartości wskaźników hematokrytu (HCT), MCV, Hb oraz MCH w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej. Badania u dzieci ze stwierdzoną anemią aplastyczną wykazały znaczącą korelację pomiędzy wzrostem poziomu ołowiu we krwi, a spadkiem aktywności ALAD w grupie narażonej na ekspozycję w porównaniu do grupy kontrolnej [26]. Liu w wsp. [27] na grupie badanej 855 dzieci w wieku od 3 do 7 lat wykazali związek pomiędzy wzrostem stężenia ołowiu, a obniżeniem poziomu hemoglobiny.

W grupie dzieci narażonych na środowiskowy kontakt z ołowiem, liczne badania potwierdzają istnienie silnej zależności dawka-efekt pomiędzy stężeniem ołowiu we krwi, a markerami funkcjonowania układu krwiotwórczego.

PODSUMOWANIE

Problem toksycznego działania ołowiu na układ krwionośny i krwiotwórczy jest identyfikowany na podstawie stężenia ołowiu we krwi. Wydaje się, że czas ekspozycji i wielkość dawki narażenia na działanie ołowiu są kluczowe przy ocenie wpływu tego pierwiastka na hematopoezę. Potrzebne są badania monitorujące czynniki warunkujące prawidłowy przebieg procesu hematopoezy przy długotrwałym, niskim poziomie ekspozycji na ten pierwiastek. Ten typ ekspozycji na działanie ołowiu, charakterystyczny dla narażenia zawodowego i środowiskowego w obszarach przemysłowych pozostaje wciąż istotnym problemem wymagającym badań epidemiologicznych o szerokim zasięgu.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Krzywy, Inga; Krzywy, Edward; Pastuszek-Gabinowska, Magdalena; Brodkiewicz, Ołów – czy jest się czego obawiać?, *Ann. Acad. Medicae Stetin. Roczn. Pomor. Akad. Med. W Szczecinie*. 56 (2010) 118–128.
- [2] L. Patrick, Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment., *Altern. Med. Rev.* 11 (2006) 2–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597190> (accessed June 4, 2018).
- [3] H.A. Godwin, The biological chemistry of lead., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5 (2001) 223–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11282351> (accessed June 12, 2018).
- [4] L. Shimoni-Livny, J.P. Glusker, C.W. Bock, Lone Pair Functionality in Divalent Lead Compounds, (1998). doi: 10.1021/IC970909R.
- [5] J. Giel-Pietraszuk, Małgorzata; Hybzdza, Karolina; Chełchowska, Magdalena; Barciszewski, Mechanizmy toksyczności ołowiu., *Postępy Biol. Komórki*. 39 (2012) 217–248.
- [6] E.K. Silbergeld, M. Waalkes, J.M. Rice, Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action., *Am. J. Ind. Med.* 38 (2000) 316–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940970> (accessed June 4, 2018).
- [7] M. Dobrakowski, M. Boroń, Z.P. Czuba, E. Birkner, A. Chwalba, E. Hudziec, S. Kasperczyk, Blood morphology and the levels of selected cytokines related to hematopoiesis in occupational short-term exposure to lead., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 305 (2016) 111–117. doi:10.1016/J.TAAP.2016.06.015.
- [8] W.-H. Jang, K.-M. Lim, K. Kim, J.-Y. Noh, S. Kang, Y.-K. Chang, J.-H. Chung, Low Level of Lead Can Induce Phosphatidylserine Exposure and Erythrophagocytosis: A New Mechanism Underlying Lead-Associated Anemia., *Toxicol. Sci.* 122 (2011) 177–184. doi:10.1093/toxsci/kfr079.
- [9] M.J. Warren, J.B. Cooper, S.P. Wood, P.M. Shoolingin-Jordan, Lead poisoning, haem synthesis and 5-aminolaevulinic acid dehydratase., *Trends Biochem. Sci.* 23 (1998) 217–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9644976> (accessed June 12, 2018).
- [10] J.S. Magyar, T.-C. Weng, C.M. Stern, D.F. Dye, B.W. Rous, J.C. Payne, B.M. Bridgewater, A. Mijovilovich, G. Parkin, J.M. Zaleski, J.E. Penner-Hahn, H.A. Godwin, Reexamination of lead(II) coordination preferences in sulfur-rich sites: implications for a critical mechanism of lead poisoning., *J. Am.*

- Chem. Soc. 127 (2005) 9495–505. doi:10.1021/ja0424530.
- [11] E.K. Jaffe, J. Martins, J. Li, J. Kervinen, R.L. Dunbrack, The molecular mechanism of lead inhibition of human porphobilinogen synthase., *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 1531–7. doi:10.1074/jbc.M007663200.
- [12] T. Sakai, Y. Morita, delta-Aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects, and its relation to the other heme-related parameters., *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 68 (1996) 126–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8720283> (accessed June 16, 2018).
- [13] S.S. Lee, B.K. Lee, G.S. Lee, W.F. Stewart, D. Simon, K. Kelsey, A.C. Todd, B.S. Schwartz, Associations of lead biomarkers and delta-aminolevulinic acid dehydratase and vitamin D receptor genotypes with hematopoietic outcomes in Korean lead workers., *Scand. J. Work. Environ. Health.* 27 (2001) 402–11. doi:10.5271/sjweh.633.
- [14] M.J. Haider, N. Qureshi, Studies on battery repair and recycling workers occupationally exposed to lead in Karachi., *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 64 (2013) 37–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789311> (accessed June 17, 2018).
- [15] X. Lin, X. Tan, L. Wu, P. Chen, [Changes in peripheral hemogram among workers with short-term lead exposure]., *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 31 (2013) 595–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053960> (accessed June 17, 2018).
- [16] H. Wan, J. Wu, P. Sun, Y. Yang, Investigation of delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism affecting hematopoietic, hepatic and renal toxicity from lead in Han subjects of southwestern China., *Acta Physiol. Hung.* 101 (2014) 59–66. doi:10.1556/APhysiol.101.2014.1.7.
- [17] G. Snopek, A. Popielarz-Grygalewicz, M. Dąbrowski, Erythropoetyna – czy nowe perspektywy w leczeniu niewydolności serca? Erythropoietin: New perspectives in treating cardiac insufficiency?, (n.d.). <http://www.phmd.pl/api/files/view/1898.pdf> (accessed June 17, 2018).
- [18] S. Sakata, S. Shimizu, K. Ogoshi, K. Hirai, Y. Ohno, T. Kishi, J.B. Sherchand, M. Utsumi, M. Shibata, M. Takaki, M. Ueda, I. Mori, Inverse relationship between serum erythropoietin and blood lead concentrations in Kathmandu tricycle taxi drivers, *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 80 (2007) 342–345. doi:10.1007/s00420-006-0125-4.
- [19] R. Romeo, C. Aprea, P. Boccalon, D. Orsi, B. Porcelli, P. Sartorelli, Serum erythropoietin and blood lead concentrations., *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 69 (1996) 73–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9017439> (accessed June 17, 2018).
- [20] R. Liberatori, R. Romeo, B. Porcelli, L. Barabesi, P. Sartorelli, Erythropoiesis, erythropoietin and blood lead levels., *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 33 (n.d.) 37–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417137> (accessed June 17, 2018).
- [21] Y. Heo, P.J. Parsons, D.A. Lawrence, Lead Differentially Modifies Cytokine Production in Vitro and in Vivo, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 138 (1996) 149–157. doi:10.1006/taap.1996.0108.
- [22] A. Jorissen, L.M. Plum, L. Rink, H. Haase, Impact of lead and mercuric ions on the interleukin-2-dependent proliferation and survival of T cells, *Arch. Toxicol.* 87 (2013) 249–258. doi:10.1007/s00204-012-0926-z.
- [23] J. Kasten-Jolly, Y. Heo, D.A. Lawrence, Impact of developmental lead exposure on splenic factors., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 247 (2010) 105–15. doi:10.1016/j.taap.2010.06.003.
- [24] A. Chwalba, B. Maksym, M. Dobrakowski, S. Kasperczyk, N. Pawlas, E. Birkner, A. Kasperczyk, The effect of occupational chronic lead exposure on the complete blood count and the levels of selected hematopoietic cytokines, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2018). doi:10.1016/j.taap.2018.05.034.
- [25] Y. Dai, X. Huo, Y. Zhang, T. Yang, M. Li, X. Xu, Elevated lead levels and changes in blood morphology and erythrocyte CR1 in preschool children from an e-waste area., *Sci. Total Environ.* 592 (2017) 51–59. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.03.080.
- [26] M. Ahamed, M.J. Akhtar, S. Verma, A. Kumar, M.K.J. Siddiqui, Environmental lead exposure as a risk for childhood aplastic anemia., *Biosci. Trends.* 5 (2011) 38–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422599> (accessed June 17, 2018).
- [27] C. Liu, X. Huo, P. Lin, Y. Zhang, W. Li, X. Xu, Association between blood erythrocyte lead concentrations and hemoglobin levels in preschool children, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22 (2015) 9233–9240. doi:10.1007/s11356-014-3992-3.

Adres do korespondencji:

Artur Chwalba

e-mail: artur.adam.chwalba@gmail.com