

Helena Martynowicz¹
Ryszard Andrzejak¹
Marek Mędras²

WPŁYW OŁOWIU NA FUNKCJE GONAD MĘSKICH

THE INFLUENCE OF LEAD ON TESTIS FUNCTION

¹ Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego

² Z Katedry i Kliniki Endokrynologii Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Upośledzenie płodności mężczyzn, stwierdzane w badaniach epidemiologicznych w ostatnich dekadach, można wiązać z narastającym narażeniem na działanie gonadotoksyn środowiskowych, wśród których wyjątkowe miejsce, ze względu na rozpowszechnienie i toksyczność, mają metale ciężkie, a szczególnie ołów. Mechanizm działania ołowiu na gonadę męską jest złożony i obejmuje wpływ na spermatogenezę, steroidogenezę, układ oksydoredukcyjny oraz uszkodzenie śródbłonna naczyniowego gonad przez wolne rodniki tlenowe. Zmiany indukowane przez ołów mogą mieć zarówno charakter czynnościowy (upośledzenie syntezy testosteronu), jak i morfologiczny (zmiany masy jąder i pęcherzyków nasiennych, zwłóknienie okołokanalikowe, zmniejszenie średnicy kanalików nasiennych i ograniczenie populacji komórek rozrodczych w wyniku apoptozy komórkowej). Coraz częściej rozpoznawane upośledzenie płodności u mężczyzn można wiązać z ciągle istniejącym narażeniem środowiskowym i zawodowym na ołów oraz coraz częściej występującą ekspozycją złożoną na gonadotoksyny środowiskowe. Med. Pr., 2005;56(6):495–500

Słowa kluczowe: ołów, jądra, testosteron

ABSTRACT

The deterioration of male fertility, found in numerous epidemiological studies of past decades, can be connected to growing exposure to environmental toxins. Heavy metals, especially lead is widely spread and extremely toxic. The mechanism by which lead exerts toxic effects on testis is quite complex. It involves spermatogenesis, steroidogenesis, and red-ox system. The chronic lead exposure can induce functional disorder (decrease of testosterone synthesis) or morphological disorder (decrease of testicular weight and seminal vesicle, peritubular fibrosis, seminiferous tubular diameter decrease and decrease in germ cell population related to an apoptotic process). Currently existing environmental and occupational exposure to lead and increasing combined exposure to environmental toxins results in constantly increasing number of diagnosed fertility impairments. Med Pr 2005;56(6):495–500

Key words: lead, testis, testosterone

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: helenamar@poczta.onet.pl

Nadesłano: 15.09.2005

Zatwierdzono: 25.10.2005

© 2005, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra med. J. Nofera w Łodzi

ŹRÓDŁA NARAŻENIA NA OŁÓW

Niepłodność to problem medyczny i społeczny dotyczący 10–15% par w populacji ogólnej w okresie rozrodczym (1). Jest ona wynikiem zaburzeń, wśród których coraz większą uwagę przywiązuje się do uszkodzenia gonad w wyniku działania gonatotoksyn środowiskowych, w tym metali ciężkich.

Wyniki badań epidemiologicznych wykazują niepokojące pogorszenie się jakości ludzkiego nasienia w ostatnich 5 dekadach (w latach 1938–1990) o około 50% zmniejszyła się np. liczba plemników w nasieniu czy jego objętość. Ten niekorzystny trend był również obserwowany w latach 1934–1996 (2). Coraz częściej rozpoznawany jest rak jądra i zaburzenia rozwoju cięśno-płciowego (3–5). Zmiany te można wiązać między innymi z narastającym narażeniem na działanie gonadotoksyn środowiskowych, wśród których szczególne

miejsce, ze względu na rozpowszechnienie i toksyczność, mają metale ciężkie, a szczególnie ołów i kadm.

Naturalnymi źródłami ołowiu są wybuchy wulkanów, erozja wietrzna skał, pożary lasów i stepów. Emisja antropogenna ołowiu jest ponad stukrotnie większa od emisji naturalnej (6). Zanieczyszczenie środowiska poprzez emisję tego metalu występuje w procesie wydobywania, wytopu, oczyszczania rud ołowiu oraz innych metali kolorowych. Narażenie na ołów występuje przy produkcji: akumulatorów, kabli, drutów, farb lakierów, emalii, szkła i kryształów; w czasie wyrobu stopów lutowanych, produkcji łożysk oraz czcionek drukarskich. Obszarami o szczególnie wysokiej emisji ołowiu w Polsce jest Górný i Dolny Śląsk (7). Najwyższe dopuszczalne stężenie ołowiu (NDS) lub jego związków organicznych w przeliczeniu na ołów w środowisku zawodowym w Polsce wynosi 0,05 mg/m³, natomiast zale-

cana przez WHO norma dopuszczalnego stężenia średniorocznego ołowiu w powietrzu wynosi $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Dzienne pobranie ołowiu przez człowieka w pożywieniu wynosi od 100 do 500 μg , ale z tego wchłania się poniżej 10%, głównie przez przewód pokarmowy i oddechowcy. Absorbpcja ołowiu może jednak znacznie wzrosnąć, nawet do 70%, w przypadku niedoborów w diecie niektórych pierwiastków, tj. fosforanów, magnezu, cynku czy selenu, w przypadkach głodzenia oraz u alkoholików (8). Ołów po wchłonięciu dostaje się do krwi i kumuluje w tkankach miękkich (gdzie stanowi tzw. pulę szybkowymiennej), następnie w skórze i mięśniach (pula średniowymiennej). W tkance kostnej i zębach może się kumulować latami tworząc tzw. pulę wolnowymiennej. Kumulacja ołowiu rozpoczyna się już w życiu płodowym, gdyż łatwo przechodzi on przez łożysko.

Toksyczne działanie ołowiu dotyczy prawie wszystkich układów. Metal ten uszkadza nerki, wątrobę, płuca, serce, działa neurotoksycznie, hamuje ALAD (dehydratazę kwasu delta-aminolewulinowego), działa genotoksycznie i mutagennie. Prawdopodobnie nie istnieje poziom progowy dla toksycznego działania ołowiu, ponieważ nawet przy bardzo niskich stężeniach tego metalu we krwi (poniżej $100 \mu\text{g}/\text{l}$) obserwuje się jego toksyczne działanie na organizm człowieka.

STRES OKSYDACYJNY JAKO MECHANIZM USZKADZAJĄCY JĄDRA

Stres oksydacyjny, powodowany przez nadmiar wolnych rodników tlenowych oraz niedobór antyoksydantów, jest jednym z głównych mechanizmów uszkodzenia jąder pod wpływem ekspozycji na metale ciężkie.

Ołów jest źródłem wolnych rodników tlenowych w narządach ludzi oraz zwierząt doświadczalnych (9–11). Szczególnie wrażliwe na działanie stresu oksydacyjnego są jądra, a wolne rodniki tlenowe są niewątpliwie ważnym czynnikiem je uszkadzającym (12). Uszkodzenie jąder w wyniku ekspozycji na ołów, może być przynajmniej częściowo uważane za zjawisko wtórne do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Mechanizmy uszkodzenia śródbłonna naczyniowego przez ołów są złożone i obejmują wpływ na układ oksydoredukcyjny, zmiany wydzielania, dystrybucji i działania mediatorów śródbłonkowych (przede wszystkim tlenku azotu i endoteliny), wpływ na układ krzepnięcia i fibrynolizy, proliferację komórek mięśni gładkich oraz na syntezę prostacykliny (13). Zjawisko stresu oksydacyjnego w narządach zwierząt zatrutowanych ołowiem

potwierdza wzrost LPO (nadtlenków lipidów) oraz TBARS (produktów peroksydacji lipidów oznaczanych z zastosowaniem kwasu tiobarbiturowego) po zastosowaniu ołowiu we wstrzyknięciu dootrzewnowym u szczurów w dawce $200 \text{ mg}/\text{kg m.c.}$ (14).

Ołów jest ważnym źródłem reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species; ROS) w tkankach zatrutowanych zwierząt. U szczurów zatrutowanych ołowiem, w efekcie działania ROS, obserwowano mniejszą ruchliwość plemników oraz słabszą zdolność penetracji plemników do oocyty. Suplementacja witaminą C oraz E, znanymi oksydantami, hamuje produkcję ROS chroniąc plemniki przed zaburzeniami ruchliwości i poprawia zdolność do penetracji oocyty (15).

U szczurów zatrutowanych ołowiem dootrzewnowo (w dawce $10 \text{ mg octanu ołowiu}/\text{kg m.c.}/\text{tydzień}$ przez 6 tygodni) obserwowano podwyższony poziom ołowiu we krwi i nasieniu, zmiany jakości nasienia, obniżoną ilość i słabszą ruchliwość plemników w najądrzach, co jest wynikiem podwyższonej aktywności ROS i zjawiska stresu oksydacyjnego w gonadach zatrutowanych szczurów (16).

Ołów zastosowany w dawce $8 \text{ mg}/\text{kg}$ dootrzewnowo u szczurów raz dziennie przez 100 dni powoduje wzrost stężenia cholesterolu, obniżenie kwasu askorbinowego i aktywności dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, w efekcie czego dochodzi do uszkodzenia komórek Leydiga i zaburzeń steroidogenezy (17).

Ołów podawany dożołądkowo szczurom w postaci 1% wodnego roztworu octanu ołowiu, z wolnym dostępem zwierząt do wody, przez 6 miesięcy, zwiększa chemiluminescencję w tkankach szczurów zatrutowanych ołowiem: w jądrach, głowie i w ogonie najądrzy (odpowiednio o 39%, 51%, 19%), co świadczy o wzroście ROS w wymienionych organach (18).

WPLYW OŁOWIU NA SPERMATOSTERIOIDOGENEZĘ

Ołów może wpływać na funkcje komórek Leydiga upośledzając steroidogenezę, w efekcie czego spada poziom testosteronu i pogarsza się jakość nasienia. Mechanizm oddziaływania ołowiu na proces steroidogenezy jest złożony i nie do końca poznany. Jest prawdopodobne, że duże znaczenie ma wpływ ołowiu na funkcję kanałów wapniowych w komórkach linii MA-10, o czym może świadczyć fakt, iż kadm, znany bloker kanałów wapniowych, ogranicza toksyczne działania ołowiu na proces steroidogenezy (19). Ołów zastosowany w stężeniu $10^{(-8)}$ do $10^{(-5)}$ M w trakcie sześciogodzinnej inkubacji z komórkami linii MA-10 powoduje silne zahamowanie

produkcji progesteronu w odpowiedzi na stymulację gonadotropiną łożyskową. Dotyczy to także dibutyrylo-cAMP w komórkach Leydiga myszy. Omawiany metal hamuje ekspresję białkowego regulatora steroidogenezy (StAR), enzymów kompleksu cytochromu P450 oraz obniża aktywność dehydrogenazy 3-beta-hydroksysteroïdowej (3beta-HSD) (20). W pracy badającej wpływ czasu inkubacji komórek linii MA-10 myszy z ołowiem na skuteczność oddziaływania tego metalu na proces steroidogenezy, stwierdzono większe zahamowanie produkcji progesteronu w odpowiedzi na gonadotropinę łożyskową, obniżenie aktywności 3beta-HSD oraz zahamowanie ekspresji StaR po 3 godzinach inkubacji w porównaniu z inkubacją dwugodzinną (21,22).

U szczurów zatrutowanych ołowiem dootrzewowo w dawce 8 mg/kg/m.c. dziennie, 5 dni w tygodniu przez 5 tygodni stwierdzono upośledzone podstawowe wydzielania testosteronu w odpowiedzi na stymulację hCG (gonadotropiną), co było związane z obniżoną aktywnością enzymów cytochromu P450sc (CYP11A1), P450c17 (CYP17) oraz dehydrogenazy 3-beta-hydroksysterydowej (3 beta-HSD) (18). Gonadotoksyczne działanie ołowiu potwierdzają badania doświadczalne prowadzone na szczurach zatrutowanych spalinami pochodzącymi ze spalania paliwa zawierającego ołów oraz wolnego od tego metalu. U zwierząt poddanych ekspozycji na ołów, pochodzący ze spalin, obserwowano atrofię jąder, pęcherzyków nasiennych i najądrzy oraz obniżenie poziomu testosteronu (23).

U szczurów poddanych ekspozycji na ołów w dawce 10, 50, 200 mg Pb/kg m.c./dobę dożołądkowo przez trzy miesiące stwierdzano także obniżenie stężenia folikulotropiny (FSH) i hormonu luteinizującego (LH), co może sugerować uszkodzenie podwzgórza i przysadki mózgowej. Obserwowano także liczne zmiany komórkowe na różnych etapach spermatogenezy (proleptotenu, pachytenu i wczesnych oraz późnych (7 i 17) stadiach spermatydów). W grupie szczurów poddanych ekspozycji złożonej na ołów w dawce 50 mg Pb/kg m.c./dobę oraz na cynk w dawce 1 mg Zn/kg/m.c./dobę, poziom hormonów i ilość wymienionych komórek cyklu rozrodczego była wyższa w porównaniu z grupą poddaną ekspozycji na ołów, co świadczy o ochronnym działaniu cynku w procesie spermatogenezy u szczurów zatrutowanych ołowiem (24).

W wyniku zatrutowania ołowiem często obserwuje się obniżenie masy jąder oraz stężenia testosteronu, przy czym zmiany te mogą być odwracalne, co stwierdzono w badaniu przeprowadzonym na 3-miesięcznych szczurach otrzymujących do picia wodę z octanem ołowiu

w stężeniu 3 lub 6 mg/ml przez 15, 30, 45, 60 lub 90 dni, albo wodę destylowaną (grupa kontrolna). Masa jąder, najądrzy oraz pęcherzyków nasiennych obniżała się u szczurów zatrutowanych ołowiem drogą doustną w stężeniu 3 mg/ml do 45 dnia zatrutowania, natomiast u zwierząt zatrutowanych ołowiem w stężeniu 6 mg/ml do 15 dnia zatrutowania, po czym obserwowano normalizację masy jąder w trakcie kontynuacji zatrutowania aż do 60 dnia intoksykacji. W 15 dniu trwania eksperymentu obserwowano zatrzymywanie dojrzewania komórek rozrodczych oraz zmiany komórek Sertoliego. Poziom testosteronu obniżył się w tym czasie. Po 15 dniu trwania eksperymentu, mimo kontynuacji zatrutowania, obserwowano również wzrost stężenia tego hormonu. Jest prawdopodobne, że gonadotoksyczne działanie ołowiu obejmuje 2 fazy: pierwszą, odwracalną, związaną raczej z dysfunkcją narządu i zmianami hormonalnymi oraz drugą, wynikającą z uszkodzenia gonad w procesie apoptozy komórkowej (25).

Ołów zastosowany w wodzie do picia w stężeniu 0,25% przez 6 tygodni u szczurów, może zmniejszać objętość nasienia w obrębie najądrza, w większych stężeniach (0,5%) powoduje dodatkowo obniżenie ruchliwości plemników. W powyższych stężeniach ołów nie wpływa na masę jąder, ale w stężeniu 0,5% zmniejsza masę pęcherzyków nasiennych i masę ciała. Nie obserwowano jednak zmian w stężeniu hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropiny (FSH) oraz testosteronu, co sugeruje brak wpływu ołowiu w zastosowanych dawkach na oś podwzgórze-przysadka (26). Metal ten powoduje również zmiany w budowie ultrastrukturalnej plemników. U szczurów zatrutowanych ołowiem przez 15 miesięcy obserwowano zmiany w mitochondriach, obwodowych włóknach gęstych i aksonemie (27).

Dodanie ołowiu do hodowli komórkowej (jednej warstwy komórek Sertoliego z dołączonymi komórkami rozrodczymi) powodowało odłączanie się komórek rozrodczych od warstwy komórek Sertoliego do medium w sposób zależny od stężenia i czasu trwania ekspozycji na ołów. Przeżywalność tych komórek była zależna od stężenia ołowiu. Przy najwyższych stężeniach Pb (4,0 i 40,0 mikroM) obserwowano również równoległy wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w medium (28).

Ołów w dawkach 50 i 200 mg/kg m.c. podany drogą dożołądkową przez 3 miesiące, powoduje zmiany histologiczne w jądrach szczurów w postaci gromadzenia się w świetle kanalików nasiennych niedojrzałych komórek spermatogenetycznych, zatrzymania procesu spermatogenezy i ograniczenia populacji komórek rozrodczych.

W najądrzach, zarówno w regionie głowy jak i trzonu, metal ten wywołuje zmiany architektury tkanki, tj. zniszczenie błony podstawnej, zmiany organizacji nabłonka i wakuolizację komórek. Obserwowano także puste kanaliki najądrzy co dowodzi zatrzymania spermatogenezy. Zastosowanie ołowiu w dawce 50 mg/kg m.c. i cynku w dawce 1 mg/kg m.c. jednocześnie znacząco zmniejszało destrukcję tkanki jąder i najądrzy (29).

U myszy, narażonych na działanie ołowiu w dawce 74 mg/kg m.c. przez 3 dni, obserwowano obniżenie masy jąder, średnicy kanalików nasiennych i pogorszenie jakości nasienia od trzeciego dnia ekspozycji. W wyniku zaprzestania zatruwania zwierząt po trzech dniach i obserwacji przez 32 dni stwierdzono, że zmiany te były w znaczącym stopniu odwracalne (30).

Ekspozycja na ołów w okresie prenatalnym u szczurów (narażenie na 0,1% ołów u ciężarnych samic drogą dożyłkową) powoduje zmniejszenie masy jąder, wzrost masy pęcherzyków nasiennych, oraz poziomu przysadkowego kwasu wanilino-migdałowego (VMA), a także obniżenie gonadoliberyny (GnRH) oraz obniżenie aktywności seksualnej u dorosłego potomstwa. Fakt ten może świadczyć o znaczeniu ekspozycji na ołów również w okresie prenatalnym (31).

Zmiany jąder pod wpływem toksycznego działania ołowiu w gonadach ludzkich, występujące u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu, są złożone i obejmują poza redukcją masy jąder i pęcherzyków nasiennych, także zwłóknienie okołokanalikowe, zmniejszenie średnicy kanalików nasiennych i ograniczenie populacji komórek rozrodczych, wakuolizację komórek Sertoliego. W nasieniu stwierdzano oligozoospermie. Ponadto stwierdzono wpływ na oś przysadka-podwzgórze oraz obniżenie wydzielania hormonu luteinizującego w odpowiedzi na gonadotropinę kosmówkową oraz clomifen (32).

Badania płodności mężczyzn narażonych zawodowo na ołów, ocenianej na podstawie długości czasu do ciąży (time to pregnancy; TTP) wykazały statystycznie dłuższy czas do uzyskania ciąży w parach, gdzie u mężczyzn poziom metalu we krwi wynosił powyżej 40 µg/dl. W grupie mężczyzn z poziomem ołowiu między 30 a 40 µg/dl nie stwierdzono jednak istotnego wpływu narażenia na długość TTP (33). Sallmen i wsp. wykazał natomiast obniżoną płodność wśród osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu z poziomem tego metalu we krwi już powyżej 30 µg/dl (24). W badaniu z 2003 r., przeprowadzonym w ramach projektu Asclepios, którym objęto 1104 mężczyzn, w tym 638 narażonych zawodowo na ołów (z poziomem meta-

lu poniżej 50 µg/dl) nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między stężeniem ołowiu we krwi a wskaźnikiem TTP (35).

OŁÓW I INNE TOKSYNY ŚRODOWISKOWE A GONADY MĘSKIE

Ze względu na często występujące ekspozycje, złożone na toksyny środowiskowe, coraz większą uwagę poświęca się wyjaśnieniu ich mechanizmów, szczególnie w odniesieniu do ekspozycji z udziałem metali ciężkich. Jedną z takich ekspozycji złożonych jest jednoczesne narażenie na ołów i alkohol etylowy. U szczurów zatrutowanych jednocześnie ołowiem i etanolem obserwuje się mniejszą ruchliwość plemników, zmiany morfologiczne jąder, wyższe stężenie ołowiu we krwi i wyższy stosunek masy najądrzy do masy ciała w porównaniu z grupami zatrutowanymi tymi toksynami pojedynczo (36). Fakt ten świadczy o synergistycznym działaniu tych toksyn, co wydaje się szczególnie niebezpieczne ze względu na częste współistnienie narażenia na te związki. Ponadto u osób nadużywających alkoholu w dawce powyżej 30 g dziennie absorpcja ołowiu jest zwiększona (8). Badania doświadczalne na modelach zwierzęcych potwierdziły nasilenie nie tylko absorpcji, ale również toksycznego działania tego metalu. U szczurów poddanych ekspozycji na ołów w dawce 50 mg/kg m.c., dożyłkowo przez 8 tygodni oraz na etanol w dawce w dawce 3 g/kg m.c., stwierdzono zaburzenia szlaku oddychania wewnątrzkomórkowego, obniżenie aktywności dehydrogenazy (NADH), dehydrogenazy bursztynianowej i oksydazy cytochromowej oraz obniżenie ilości wewnątrzkomórkowego ATP (37). Ponadto u szczurów zatrutowanych ołowiem w powyższych dawkach stwierdzono większą kumulację ołowiu w mózgu oraz wyższe stężenie metalu we krwi (38). Zastosowanie ołowiu u szczurów w dawce 10 mg/kg i 10% etanolu w wodzie do picia przez 8 tygodni spowodowało wzrost poziomu wątrobowego glutationu (GSH) oraz dialdehydu malonowego (MDA) w wątrobie i mózgu (39). Ze względu na wysoki poziom spożycia alkoholu w Polsce oraz znaczny poziom emisji ołowiu, szczególnie na obszarze Górnego i Dolnego Śląska, fakt występowania interakcji, nasilających ich niekorzystne oddziaływanie na organizm człowieka, wydaje się być bardzo istotny.

Chlordan, insektycyd z grupy chlorowanych węglowodorów, zastosowany w skojarzeniu z ołowiem u myszy, powoduje znacznie większe zmiany niż stosowany pojedynczo (zmniejszenie średnicy kanalików nasiennych, liczbę spermatogoniów, pierwotnych i wtórnych spermatocytów oraz spermatyd), przy czym nie wia-

domo czy współdziałanie obu toksyn ma charakter addytywny czy synergistyczny (40). Organellum szczególnie wrażliwym na działanie ołowiu w komórkach Sertoliego są mitochondria, przy czym zastosowanie w skojarzeniu ołowiu i kadmu powoduje znacznie większe zmiany niż każdego z metali osobno, co sugeruje synergistyczny efekt ekspozycji złożonej (41).

ZWIĄZKI DZIAŁAJĄCE GONADOOCHRONNIE W ZATRUCIU OŁOWIEM

Związki chelatujące mają ugruntowaną pozycję w terapii zatrucia ołowiem. Biochemiczne i histopatologiczne zmiany wywołane przez ołów w przewlekłej ekspozycji, mogą być odwracalne dzięki zastosowaniu kombinacji kwasu 2,3-dimerkaptobursztynowego (meso 2,3-dimercaptosuccinic amid; DMSA) oraz soli wapniowo-disodowej kwasu etylenodiaminotetraoctowego (calcium disodium; EDTA). Badania na zatrutowanych szczurach wykazały, że podwójna, dyiesięciodniowa kuracja jest skuteczniejsza od klasycznej pięciodniowej kuracji związkami chelatującymi, przy czym nie obserwowano żadnych działań ubocznych chelatorów, zastosowanych zarówno pojedynczo jak i w skojarzeniu (42). W wyniku stosowania EDTA i DMSA obserwowano obniżenie stężenia ołowiu w nerkach i wątrobie zatrutowanych ołowiem cieląt. W jądrach tych zwierząt obserwowano jednak wzrost stężenia ołowiu, co może sugerować występowanie interakcji między tymi chelatonami (43).

Funkcję ochronną przed toksycznym działaniem ołowiu spełnia cynk, obniżając między innymi poziom stresu oksydacyjnego. Suplementacja cynkiem u szczurów zatrutowanych ołowiem powoduje zmniejszenie stężenia tego metalu w jądrach o 30%. U szczurów tych obserwowano również obniżenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), dehydratazy kwasu delta-aminolewulinowego (delta-ALAD) oraz katalazy. Zastosowanie cynku przywracało aktywność SOD i delta-ALAD, ale nie wpływało na aktywność katalazy. Ochronne działanie cynku w komórkach gonad zatrutowanych szczurów może być wynikiem zmian w dystrybucji ołowiu, między innymi z powodu współzawodnictwa między metalami lub zastępowania ze względu na podobieństwo obu metali, ołowiu przez cynk (44).

Podsumowując, mechanizm działania ołowiu na gonadę męską jest złożony i obejmuje wpływ na spermatogenezę, steroidogenezę, układ oksydoredukcyjny oraz uszkodzenie śródbłonna naczyniowego gonad przez wolne rodniki tlenowe (9–12,14,15). Zmiany indukowane przez ołów mogą mieć zarówno charakter

czynnościowy (upośledzenie syntezy testosteronu), jak i morfologiczny (zmiany masy jąder, pęcherzyków nasiennych, zwłóknienie okołokanalikowe, zmniejszenie średnicy kanalików nasiennych i ograniczenie populacji komórek rozrodczych w wyniku apoptozy komórkowej (20–23,38). Badania doświadczalne wskazują na różnicowanie toksyczności ołowiu w zależności od gatunku lub szczepu zwierząt. Jakkolwiek liczne badania eksperymentalne prowadzone na modelach zwierzęcych potwierdzają toksyczne działanie ołowiu na męską gonadę, to wyniki prac epidemiologicznych badających związek między narażeniem na ołów a wskaźnikiem TTP i męską płodnością pozostają sprzeczne, co może wynikać z występowania licznych czynników zakłócających, np. wiek badanych czy obecność schorzeń towarzyszących. Jest prawdopodobne, że ołów w stężeniu powyżej 40 µg/dl we krwi mężczyzn narażonych na działanie tego metalu wiąże się ze zmniejszoną objętością i liczbą plemników oraz obniżoną ruchliwością i zmianami morfologicznymi plemników (45,46).

Ze względu na rosnącą ekspozycję środowiskową, wciąż istniejącą ekspozycję zawodową oraz coraz częstsze upośledzenie płodności u mężczyzn, problem toksycznego uszkodzenia jąder tym metalem pozostaje ciągle aktualny.

PIŚMIENNICTWO

1. Berkowitz J.M.: Mummy was a fetus: motherhood and fetal ovarian transplantation. *J. Med. Ethics.*, 1995;21:298–304
2. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L.: The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934–1996. *Environ. Health Perspect.*, 2000;108:961–966
3. Nelson C.M., Bunge R.G.: Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil. Steril.*, 1974;25:503–507
4. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L.: Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ. Health Perspect.*, 1997;105:1228–1232
5. Parkin D.M., Muir C.S.: Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci. Publ.*, 1992;120:45–173
6. Wilhelm M., Evers V.: *Metalle/Blei*. W: Wichmann S., Schlipkoter R., Fulgraf H.P. [red.]. *Handbuch Umwelt Medizin*. Umweltbundesamt, Berlin 1993, ss. 1–24
7. Raport Komisji Toksykologicznej Rady Sanitarno-Epidemiologicznej. *Med. Pr.*, 1995;46,5 Supl.:7–23
8. Leroyer A., Hemon D., Nisse C., Bazerques J., Salomez J.L., Haguenoer J.M.: Environmental exposure to lead in a population of adults living in northern France: lead burden levels and their determinants. *Sci. Total. Environ.*, 2001;267(1–3):87–99
9. Antonowicz J., Andrzejak R., Lepetow T., Skoczyńska A., Smolik R.: Parametry lipidowe krwi u hutników długoletnio narażonych na metale ciężkie. *Med. Pr.* 1996;47:207–215
10. Hermes-Lima M., Pereira B., Bechara E.J.: Are free radicals involved in lead poisoning? *Xenobiotica*, 1991;21:1085–1090

11. Monteiro H.P., Bechara E.J., Abdalla D.S.: Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *Mol. Cell. Biochem.*, 1991;103:73–83
12. Ahotupa M., Huhtaniemi I.: Impaired detoxification of reactive oxygen and consequent oxidative stress in experimentally cryptorchid rat testis. *Biol. Reprod.*, 1992;46:1114–1118
13. Stojek E., Skoczyńska A.: Oddziaływanie ołowiu na śródbłonek naczyń. *Med. Pr.*, 2003;54(1):87–93
14. Acharya S., Acharya U.R.: *In vivo* lipid peroxidation responses of tissues in lead-treated swiss mice. *Ind. Health.*, 1997;35(4):542–544
15. Hsu P.C., Liu M.Y., Hsu C.C., Chen L.Y., Guo Y.L.: Effects of vitamin E and/or C on reactive oxygen species-related lead toxicity in the rat sperm. *Toxicology*, 1998;128(3):169–179
16. Hsu P.C., Liu M.Y., Hsu C.C., Chen L.Y., Leon Guo Y.: Lead exposure causes generation of reactive oxygen species and functional impairment in rat sperm. *Toxicology*, 1997;122(1–2):133–143
17. Saxena D.K., Srivastava R.S., Lal B., Chandra S.V.: The effect of lead exposure on the testis of growing rats. *Exp. Pathol.*, 1987;31(4):249–252
18. Marchlewicz M., Michalska T., Wiszniewska B.: Detection of lead-induced oxidative stress in the rat epididymis by chemiluminescence. *Chemosphere*, 2004;57(10):1553–1562
19. Liu M.Y., Lai H.Y., Yang B.C., Tsai M.L., Yang H.Y., Huang B.M.: The inhibitory effects of lead on steroidogenesis in MA-10 mouse Leydig tumor cells. *Life Sci.*, 2001;68(8):849–859
20. Liu M.Y., Leu S.F., Yang H.Y., Huang B.M.: Inhibitory mechanisms of lead on steroidogenesis in MA-10 mouse Leydig tumor cells. *Arch. Androl.*, 2003;49(1):29–38
21. Huang B.M., Lai H.Y., Liu M.Y.: Concentration dependency in lead-inhibited steroidogenesis in MA-10 mouse Leydig tumor cells. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2002;65(7):557–567.
22. Thoreux-Manlay A., Le Goascogne C., Segretain D., Jegou B., Pinon-Lataillade G.: Lead affects steroidogenesis in rat Leydig cells *in vivo* and *in vitro*. *Toxicology*, 1995;103(1):53–62
23. el Feki A., Ghorbel F., Smaoui M., Makni-Ayadi F., Kammoun A.: Effects of automobile lead on the general growth and sexual activity of the rat *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2000;28(1):51–59
24. Batra N., Nehru B., Bansal M.P.: Reproductive potential of male Portan rats exposed to various levels of lead with regard to zinc status. *Br. J. Nutr.*, 2004;91(3):387–391
25. Gorbel F., Boujelbene M., Makni-Ayadi F., Guermazi F., Croute F., Soleilhavoup J.P. i wsp.: Cytotoxic effects of lead on the endocrine and exocrine sexual function of pubescent male and female rats. Demonstration of apoptotic activity. *C. R. Biol.*, 2002;325(9):927–940
26. Wadi S.A., Ahmad G.: Effects of lead on the male reproductive system in mice. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 1999;56(7):513–521
27. Piasecka M., Barcew-Wiszniewska B., Marchlewicz M., Wenda-Rozewicka L.: Ultrastructure of spermatozoa from the cauda epididymis in rat chronically treated with lead acetate [Pb(II)] *Pol. J. Pathol.*, 1996;47(2):65–71
28. Adhikari N., Sinha N., Saxena D.K.: Effect of lead on Sertoli-germ cell coculture of rat. *Toxicol. Lett.*, 2000;116(1–2):45–49
29. Batra N., Nehru B., Bansal M.P.: Influence of lead and zinc on rat male reproduction at 'biochemical and histopathological levels'. *J. Appl. Toxicol.*, 2001;21(6):507–512
30. Graca A., Ramalho-Santos J., de Lourdes Pereira M.: Effect of lead chloride on spermatogenesis and sperm parameters in mice. *Asian. J. Androl.*, 2004;6(3):237–241
31. Sant'Ana M.G., Spinosa H.S., Florio J.C., Bernardi M.M., Oliveira C.A., Sarkis J.E., i wsp.: Role of early GnRH administration in sexual behavior disorders of rat pups perinatally exposed to lead. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2001;23(2):203–212
32. Braunstein G.D., Dahlgren J., Loriaux D.L.: Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. *Infertility*, 1978;1(1):33–51
33. Apostoli P., Bellini A., Porrus S., Bisanti L.: The effect of lead on male fertility: a time to pregnancy (TTP) study *Am. J. Ind. Med.*, 2000;38(3):310–315
34. Sallmen M., Lindbohm M.L., Anttila A., Taskinen H., Hemminki K.: Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology*, 2000;11(2):141–147
35. Joffe M., Bisanti L., Apostoli P., Kiss P., Dale A., Roeleveld N., i wsp.: Asclepios. Time To Pregnancy and occupational lead exposure. *Occup. Environ. Med.*, 2003;60(10):752–758
36. Yu S., Bai Z., Li H., Wang G.: Combined effects of lead and ethanol on rat sperms. *Wei. Sheng. Yan. Jiu.*, 2000;29(1):12–14
37. Verma S.K., Dua R., Gill K.D.: Impaired energy metabolism after co-exposure to lead and ethanol. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2005;96(6):475–479
38. Gupta V., Gill K.D.: Influence of ethanol on lead distribution and biochemical changes in rats exposed to lead. *Alcohol*, 2000;20(1):9–17
39. Flora G.J., Khanna V.K., Seth P.K.: Changes in neurotransmitter receptors and neurobehavioral variables in rats co-exposed to lead and ethanol. *Toxicol. Lett.*, 1999;109(1–2):43–49
40. Al-Omar M.A., Abbas A.K., Al-Obaidy S.A.: Combined effect of exposure to lead and chlordanes on the testicular tissues of swiss mice. *Toxicol. Lett.*, 2000;115(1):1–8
41. Bizarro P., Acevedo S., Nino-Cabrera G, Mussali-Galante P., Pasos F., Avila-Costa M.R. i wsp.: Ultrastructural modifications in the mitochondrion of mouse Sertoli cells after inhalation of lead, cadmium or lead-cadmium mixture. *Reprod. Toxicol.*, 2003;17(5):561–566
42. Flora G.J., Arora U., Seth P.K.: Influence of combined therapeutic potential of meso 2,3-dimercaptosuccinic acid and calcium disodium edetate on lead-induced testicular alterations in rats. *Biomed. Environ. Sci.*, 1999;12(4):285–291
43. Meldrum J.B., Ko K.W.: Effects of calcium disodium EDTA and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid on tissue concentrations of lead for use in treatment of calves with experimentally induced lead toxicosis. *Am. J. Vet. Res.*, 2003;64(6):672–676
44. Batra N., Nehru B., Bansal M.P.: The effect of zinc supplementation on the effects of lead on the rat testis. *Reprod. Toxicol.*, 1998;12(5):535–540
45. Apostoli P., Kiss P., Porru S., Bonde J.P., Vanhoorne M.: Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. ASCLEPIOS Study Group. *Occup. Environ. Med.*, 1998;55:364–374
46. Bonde J.P.E., Kolstad H.: Fertility of Danish battery workers exposed to lead. *Int. J. Epidemiol.*, 1997;26:1281–1288