

**УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ
КАТЕДРА ПО МЕДИЦИНА НА ТРУДОТ**

**ВЛИЈАНИЕ НА НЕОРГАНСКОТО ОЛОВО ВО ПОЈАВАТА НА
ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ ВРЗ ЗДРАВЈЕТО НА ЕКСПОНИРАНИТЕ
РАБОТНИЦИ**

-магистерски труд-

**Ас. д-р Сашо Столески
Институт за медицина на трудот на РМ,
СЗО Колаборативен Центар за медицина на трудот - Скопје**

Ментор: Проф. д-р Елисавета Стикова

**Скопје
Октомври, 2009 год.**

Содржина:

1. Вовед	1
1.1. Олово	1
1.1.1. Извори на експозиција	1
1.1.2. Токсикокинетика	9
1.1.3. Биолошки мониторинг	11
1.1.4. Токсикодинамика	13
1.1.4.1. Системска токсичност	13
1.1.4.2. Нервен систем	15
1.1.4.3. Хематопоеетски систем	16
1.1.4.4. Генски варијанти на АЛАД	18
1.1.4.5. Полиморфизмот на АЛАД - модификатор на ефектите на оловото	19
1.1.4.6. Протеини што го врзуваат оловото во хуманите еритроцити	21
1.1.4.7. Кардиоваскуларен систем	21
1.1.4.8. Уринарен систем	22
1.1.5. Други ефекти на оловото	23
1.2. Неканцерогени здравствени ефекти	24
2. Мотив за испитувањето	26
3. Цели на трудот	26
4. Материјал и методи	27
4.1. Дизајн на студијата	27
4.2. Дефинирање на Испитуваната и Контролната група	27
4.2.1. Испитувана група	27
4.2.2. Контролна група	27
4.2.3. Критериуми за вклучување во испитувањето	27
4.3. Прашалник	28
4.4. Клинички испитувања	28
4.5. Лабораториски тестови	29
4.6. Статистичка обработка на податоците	30
5. Резултати	31
5.1. Карактеристики на испитаниците	31
5.2. Податоци за работниот процес, заштитните средства, организацијата на работата и влијанието врз здравјето	39
5.3. Преваленција на одредени симптоми кај испитаниците и нивната поврзаност со работата	41

5.4. Преваленција на одредени биомаркери кај испитаниците поврзани со експозицијата и ефектот на оловото	48
6. Дискусија	81
7. Заклучоци	88
8. Литература	90
Прилог 1	97

1. ВОВЕД

1.1. Олово

Оловото (Pb), сивкасто-син метал, припаѓа во IVa група на металите во периодниот систем на елементите. Густината на оловото е $11,34 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$, атомскиот број 82, точката на топење $327,5^\circ\text{C}$, точката на вриење 1740°C , испарува на $550\text{-}700^\circ\text{C}$. Атомската маса на оловото е 207.19, а на изотопите 204, 206 и 208, во неговите соединенија е претежно двовалентно, додека четривалентните соединенија се нестабилни. Оловото е мек метал, а тврдината му се зголемува со додавање на антимон, арсен, бакар и цинк, се кова на ниски температури, слабо е растежливо и е лош проводник на топлина и електрицитет. Се раствора во азотна, оцетна и врела сулфурна киселина, во базите е скоро нерастворливо, а на воздух лесно се оксидира во оловен оксид што го штити од понатамошна оксидација (1). Водата што содржи сулфати и карбонати во растворот создава бариера на површината на оловото која што ја спречува понатамошната оксидација, додека таа што содржи кислород го корозира оловото создавајќи слабо растворлив оловен хидроксид - $\text{Pb}(\text{OH})_2$. Дождовницата и дестилираната вода во присуство на јаглерод диоксид создаваат мали количини на токсичен оловен карбонат (2).

1.1.1. Извори на експозиција

Оловото е нормален конституент на земјината кора, со количини во траги најдени во почвата, растенијата и водата. Ако се остави во првобитната положба, практично е неподвижно, но штом започне експлоатацијата на оловните руди и трансформација во продукти направени од страна на луѓето, распространети насекаде низ работната и животната средина, оловото станува високо токсичен елемент присутен низ целиот свет. За тоа придонесува неговата отпорност и долготрајност во животната средина, без да се загуби токсичниот ефект ако е внесено во живите организми (2). Дисперзијата на оловото се врши, за многу краток период, преку издвуните гасови на возилата, емисиите од топилниците, луѓето на боите и т.н., без можност да исчезне од екосистемот како и можност за заштита од неговите ефекти со биолошкиот систем на човекот (3).

Оловото во природата ретко се наоѓа чисто, самородно. Во земјината кора се наоѓа во количина од 0,001%. Најважни оловни руди се: галенитот (PbS), церузитот (PbCO_3), англизитот (PbSO_4), вулфенитот (PbMoO_4) и Scheele-овата руда (PbWO_4). Меѓу нив, најраспространет е галенитот, кој содржи примеси на цинк, железо, арсен, бизмут, бакар, флуорит, калај, сребро и злато (Слика 1).



Слика 1. Различни видови на оловни руди

Можноста за труење при вадењето на оловната руда е минимална бидејќи во рудниците оловото се наоѓа главно во облик на слабо растворлив оловен сулфид (галенит). Рудниците чии што јами се лоцирани поблиску до земјината површина содржат оксидирани руди на сулфат и карбонат кои што се многу порастворливи, па со тоа и потоксични. Сите понатамошни постапки на преработка и употреба на оловото при кои што настануваат оловна пареа или прашина претставуваат можни извори на труење. Најголема опасност има од оловните оксиди. Оловниот моноксид (PbO), сивкаст прав кој што создава слој на цврстото олово или скрама на површината на топеното олово, настанува при испирање на нечистиот талог, потопување на оловните одливки, мешање и турање на стопеното олово. Ваков облик на оловото има во топилниците, ливниците, печатниците, при заварување и во индустријата за акумулатори. Производството, одржувањето и репарацијата на акумулаторите претставуваат главни извори на професионалното труење со олово, при што се создаваат оловни пареи, димови и прашина на оловен оксид при правење на оловните решетки и плочи, нивното сушење и варење. Оловниот диоксид (PbO_2) се употребува во производството на гуми, грнчарски емајл, оловно стакло, експлозиви, електроди и во нафтената индустрија. Оловниот тетраоксид (миниум, Pb_3O_4) се употребува како заштита од корозија, за боење на бродови, мостови, железнички конструкции и друго. Другите оловни бои, како што се оловниот карбонат ($2PbCO_3 \cdot Pb(OH)_2$), оловниот сулфат ($PbSO_4$), оловниот хромат ($PbCrO_4$) и базниот оловен хромат ($PbO \cdot PbCrO_4$), служат како пигменти за бои и лакови. Оловниот арсенат ($PbAsO_4$) сеуште се употребува како пестицид, оловниот борат ($Pb(BO_2)_2 \cdot nH_2O$) во производството на оловно стакло, оловниот јодид (PbI_2) за боење на металите, оловниот силикат ($PbSiO_3$) за керамички производи, а оловниот азид (PbN_6) како експлозив. Оловниот нитрат ($Pb(NO_3)_2$) се користи за производство на оловни соли, за фотографија и

литографија, оловниот стеарат и олеат како сикативи за бои и лакови, оловниот ацетат служи за производство на оловни соли, печатарски букви, пигменти и друго. Легурите на оловото, особено со антимоноот, се употребуваат за изработка на букви, акумулаторски плочи, завитки за кабли, муниција, украси и играчки. Легурата со калајот се користи за изработка на лимови за конзерви, цевки, туби и фолии, додека легурите со земноалкалните метали и бакарот се употребуваат за изработка на лежаи. Оловото со алкилните радикали создава оловни алкилни соединенија, од кои што за индустријата се значајни соединенијата на тетраетил ($\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$) и тетраметил ($\text{Pb}(\text{CH}_3)_4$) оловото кои што се додаваат како антидетонатори на бензинот (етилиран бензин). Професионален ризик постои при производството на овие соединенија, транспорт, мешање со бензинот и при чистење на танкерите и резервоарите. Непрофесионалниот ризик е внесување на контаминирана храна и вода, вдишување на загаден воздух и употреба на предмети изработени од олово или боени со оловни бои. Концентрацијата на оловото во земјиштето се движи од 5 до 25 mg/kg, во подземните води 1 до 60 $\mu\text{g/L}$, во воздухот помалку од 1 $\mu\text{g/m}^3$. Со храната дневно се внесуваат 100-300 μg (3). Непрофесионалниот ризик е зголемен со употребата на бензин со тетраетил и тетраметил олово, кој ја загадува животната средина во урбаните населби и покрај прометните сообраќајници.

Постојат податоци дека оловото се користи повеќе од 6000 години, а експлоатацијата на неговите руди веројатно претходи на бронзената и железната ера, со најстариот регистриран рудник во Турција околу 6.500 години п.н.е (2). Најстариот артефакт на топено олово е ланче (огрлица), пронајден во антички град во Анадолија стар 6-8.000 години. Лесната обработка, ниската точка на топење, можноста да формира јаглородни матални соединенија, интеракцијата со пигментите, лесното рециклирање, високата отпорност кон корозија, ниската цена и употребата во медицински и козметички препарати се некои од причините за неговата широка употреба.

Токсичноста на оловото за првпат е препознаена и запишана околу 2.000 год. п.н.е., а широката употреба била причина за епидемските хронични труења (плумбизми) во неколку цивилизации во подолг период. Грчкиот филозоф Никандер од Колофон (250 г. п.н.е) говори за појава на колики и анемија како резултат на оловното труење (4). Хипократ го поврзал оловниот раб на гингивите со храната и виното, иако врската помеѓу него и труењето со олово не била утврдена во овој период, а за времето на Римската Империја била зголемена преваленцијата на оловниот раб кај повисоките класи како резултат на зголемениот внес на оловото преку употреба на оловни садови, урни, цевки и шминка. Тогашниот внес на олово се проценува на 35 до 250 mg/ден, споредено со дневниот внес од 0.3 mg/ден во САД во 1980^{те} (National Academy of Sciences, 1980).

Првите детални описи на труењето со олово кај лончари ги дава во 1700 год. основачот на модерната медицина на трудот, Bernardino Ramazzini (1633-1714), во првиот учебник за професионалните болести “De morbis artificum diatriba” (5).

Во 18, 19 и 20^{от} век, најтешките епидемии на труење со олово кај возрасните биле со професионална етиологија. Општо познат бил фактот дека работата во индустријата што го користи оловото во технолошкиот процес често пати предизвикува здравствени проблеми. Тие работници го внесувале оловото преку инхалација на чад или прашина, ингестија на контаминирана храна на работното место или преку апсорпција преку кожата (6). Количината на внесеното олово во организмот зависи од интензитет на неговата апсорпција. Апсорпцијата на олово претставува процес во кој тоа ги минува заштитните и други бариери на човековиот организам (кожата, алвеоло-капиларната мембрана на респираторниот систем и слузокожата на дигестивниот систем) и навлегува во системската циркулација (7). Количината на апсорбираното олово зависи од:

- а) интензитетот на експозицијата
- б) патиштата на експозицијата

Интензитетот на експозицијата зависи од концентрацијата на оловото и од времетраењето на изложеноста. Под патишта на експозиција се подразбира влезната врата за оловото во човековиот организам, па во зависност од тоа постојат неколку патишта на експозиција (инхалација, ингестија, перкутана изложеност). Количеството на апсорбираното олово што се внесува преку респираторниот систем зависи од хемиската форма на оловото, при што алвеоло-капиларната мембрана полесно ја минуваат соединенијата кои се полесно растворливи во вода (7).

Во текот на 19 и почетокот на 20 век, работниците биле експонирани на олово при различни професии како што се бојадисување, инсталација на водовод, печатење и др. Апсорпцијата на оловото се случувала преку консумација на контаминирана храна на работното место, инхалација на оловната прашина и апсорпција преку кожата. Кај возрасните денес експозицијата се случува кога доаѓаат во непосреден контакт со производниот процес. Работниците се експонирани на олово при многубројни професии, вклучувајќи тука автомобилска индустрија, изработка и репарирање на акумулатори и батерии, заварување, експлоатација и топење на олово, производство на легури, бои, глазури, керамика, печатење. Строгите контроли и подобрените технолошки процеси во развиените земји, помогнале да се намали преваленцијата на труењето со олово за разлика од претходно, но тоа останува сеуште проблем со потенцијално големи димензии. Во многу земји во светот, професионалната експозиција на олово која што резултира со лесна или клинички манифестна интоксикација, е сеуште доста честа. Во многу наврати таа не е тотално регулирана во многу од земјите во развој, а мониторингот на експозицијата е скоро отсутен. Добро е препознаен потенцијалот за штетната експозиција на олово за време на процесот на неговото топење и рафинирање било во елементарна форма или пак за производство на оловни легури. Во многу земји постојат домашни мали постројки за топење на оловото кои што најчесто се сместени во непосредна близина на домовите. Чадовите и оловната прашина кои што се генерираат при нивното работење, претставуваат многу значаен здравствено-еколошки ризик за децата и возрасните кои што живеат во нивната близина.

Отстранувањето на оловото од бензините во 1990 година, што од многумина беше сметано како еден од најголемите јавноздравствени триумфи во 20^{от} век, имаше непосреден ефект. Просечната концентрација на олово во крв кај децата од 13.7 µg/dL во 1976г., паднала на 3.2 µg/dL во 1994 година, како директна последица на количината на продуцираното тетраетил олово, што сведочи за ефикасноста на конзистентната примена на јавноздравствената политика. Во 1993 година, Националната Академија на Науки во САД го верифицирала фактот дека оловото и при екстремно ниски концентрации предизвикува невробихејвиорални дефицити (6).

Лесната обработка, ниската точка на топење, можноста да формира јаглородни метални соединенија, интеракцијата со пигментите, лесното рециклирање, високата отпорност кон корозија, ниската цена и употребата во медицински и козметички препарати се некои од причините за неговата широка употреба (4).

Денес, професионалната експозиција на олово, останува голем проблем за земјите во развој. Во тие земји таа е недоволно регулирана со незначителниот мониторинг на појавата на труењето со олово. Посебна загриженост предизвикува појавата на мини-постројки за топење на оловото во домашни услови. Тие се лоцирани во делови каде што живее значителен број на население, посебно деца, а токму тие и се најчестите жртви на оловото дистрибуирано по домовите и во дворовите.

Контактот со оловото и неговите соединенија, при различни услови и околности, може да резултира како акутно, субакутно и хронично:

- професионално труење со олово кое се јавува во процесот на производство и примена на оловото;
- непрофесионално труење кое се јавува во услови на секојдневниот живот, преку емисија од топилници за олово, од моторен сообраќај со мотори кои користат етилирано гориво, или од други индустриско-занаетчиски објекти, како и преку пренос од земјиштето преку ланецот на исхраната или водите за пиење, со внесување во организмот најчесто со инхалација и ингестија (8).

Откако во 70^{те} години на минатиот век започна да се намалува употребата на оловото како адитив на бензините (тетраетил олово), како и неговата содржина во боите и садовите за чување на храна (пр. керамика и конзерви), концентрацијата на оловото во крвта сигнификантно е намалена (9).

Труењето со олово е професионална болест, но исто така и болест на животниот стил, а оловото е една од најдобро проучените токсични супстанции со добро документирани штетни здравствени ефекти (10). Со користење на напредните технологии, може да се следи еволуцијата на оловото во средината и да ги откриеме резултатите од неговата експозиција (11). Утврдувањето и евалуацијата на ризикот за појава на штетни ефекти врз здравјето на експонираната популација претставува клучен чекор во процесот на препознавање на можните точки за дејствување во правец на превенција на појавата и интензитетот на негативните здравствени ефекти.

Ризикот подразбира квантитативно изразена мерка на веројатноста дека како последица на изложеноста, ќе се манифестираат потенцијално штетните ефекти врз здравјето. Тоа е очекувана фреквенција на јавување на негативните здравствени ефекти, болест или смрт, што се последица на изложеноста на штетни фактори во животната и работната средина (12). Поимот професионален ризик ја одразува можноста за оштетување на здравјето со професионален фактор. Професионален ризик од олово за здравјето на експонираните работници постои таму, каде што оловото и неговите отровни соединенија, под форма на пареа или аеросол (оловен чад, оловна прашина), се присутни во работната средина. Ризикот од оловни пареи и оксиди, е особено голем во во обоената металургија, при топење на оловната руда (13).

Професионалната експозиција на оловото најчесто се случува во топилниците за олово и фабриците за производство на акумулатори, а исто така и во случаите на реновирање на старите домови и објекти при што работниците инхалираат и/или ингестираат чад и прашина контаминирани со олово, присутно во оловните бои.

Еден од поголемите индустриски комплекс кој што е најголем извор на аерозагадување со олово кај нас е Топилницата за олово и цинк во Велес чија што проценета годишна емисија на олово преку отпадните гасови според НЕАП (1996), изнесувала 24,5-33,45 масени% во 15 до 150 mg прашина на Nm³ (8). Самиот тек на работата и карактеристиките на работното место на работниците во топилниците, вклучуваат потенцијални специфични професионални фактори на ризик. Топилницата за олово и цинк “МХК Злетово” е изградена во 1972 година во Велес, покрај реката Вардар на релативно мала површина, при што сите нејзини погони се тесно поврзани според одвивањето на технолошкиот процес (Слика 2).



Слика 2. Топилница за олово и цинк - Велес

Во неа се сместени следните производствени погони: Синтер; Висока печка за производство на суров цинк и олово; Киселина, кадмиум и отпадни води; Рафинерија за цинк, кадмиум и цинк оксид; Рафинерија за олово и одреден број на услужни погони логистика и одржување. Основната дејност на Топилницата е добивање на олово и цинк, од придружните метали се добиваат сребро и кадмиум, а од сулфур диоксидот кој се ослободува во технолошкиот процес се добива сулфурна киселина.



Слика 3. Приказ на Топилницата во време на активно функционирање

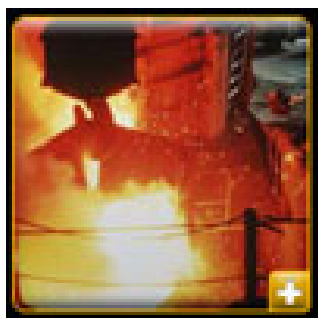
Топилницата користи оловно-цинкови концентрати, како сулфидни така и оксидни. Концентратот се транспортира со железница до самиот круг на топилницата преку посебен индустриски колосек поврзан со железничката пруга, а една мала количина се транспортира и со камиони. Во погонот транспорт има посебни боксови за сместување на концентратот, кој од депонијата преку систем на ленти се транспортира во бункерите во погонот Синтер, а коксот во коксните предгрејачи во погонот Висока печка за подготовка на шаржа. Од бункерот преку систем на траки, сипки и барабани се носи концентратот во синтер машините, каде се врши синтерирање на материјалот (пржење) и на крајот на синтер машината се добива готов синтер, кој низ системот на кршилица, дробилица и транспортер доаѓа во зградата “дробење” каде синтерот со поголема гранулација оди во погонот висока печка, а синтерот со помала гранулација се враќа во процесот и повторно учествува во шаржата на синтер машината. При синтерирањето на материјалот се ослободуваат гасови богати со SO_2 , кои преку гасовод се носат до погонот за добивање на сулфурна киселина. Во погонот висока печка се врши наизменично шаржирање на готов синтер и кокс, при што од материјалот се добива и цинк и олово. На долниот дел на печката се испушта троска и олово кое со помош на лонци и кранови се транспортира во погонот за рафинирање на олово, а во горниот дел преку преодот печка-кондензатор преминуваат цинковите пари кои во кондензаторот со помош на “дожд” од распрскано олово се симнуваат долу, а потоа преку када за сепарација, ликвациона када и када за цинк се добива суров цинк, кој понатаму во лонци со помош на кран се транспортира во рафинерија за цинк.



Слика 4. Приказ на дел од секторите на Топилницата

Во рафинеријата за олово се врши ослободување на оловото од придружните примеси на бакар, сребро, цинк, бизмут и сл., а добиеното чисто олово се лее во машините за леење или се прават легури на олово потребни за пазарот. При рафинирањето се добива богата сребрена пена од која со посебен третман (купелација и електролиза) се добива сребро.

Покрај редовниот технолошки процес во рафинеријата за олово се вградени две ротациони печки за преработка на стари акумулатори и шликери од казанот за рафинација на оловото (14).



Слика 5. Приказ на печките во процесот на топење на рудата

Претклиничката фаза на труењето (претсатурнизам), фаза на импрегнација на организмот со олово, се манифестира со позитивен биолошки синдром, во отсуство на специфични клинички симптоми на труење (13). За клиничката фаза на труењето со олово најпознати синоними се сатурнизам (името е добиено според планетата Сатурн, затоа што оловото се смета за Сатурнов метал), и плумбизам (15).

Кеное сатурнизмот го дефинира како системско труење кое се јавува кога концентрацијата на оловото во ткивата достигне или премине извесна граница (16).

Според препораките на Европската Комисија (17), труењето со олово или неговите соединенија е вклучено во Листата на професионалните болести која што од декември 2004 година е прифатена во Р. Македонија (18). Професионалното труење со олово е скоро исклучиво од хроничен карактер и се јавува после експозиција на оловото од неколку недели или месеци (5).

1.1.2. Токсикокинетика

Оловото се внесува во организмот преку инхалација и ингестија, додека апсорпцијата преку кожата е можна само во случај на експозиција на тетраетил и тетраметил олово. Апсорпцијата на неорганското олово преку неоштетена кожа е безначајна. Апсорпцијата преку респираторниот систем, која што претставува главен пат на внес на оловото во професионални услови, зависи од депозицијата, мукоцилијарниот и алвеоларниот клиренс. Депозицијата се случува во назофарингеалниот, трахеобронхијалниот и алвеоларниот простор и зависи од растворливоста на оловните соединенија во телесните течности, од големината на инхалираните честички, респираторниот волумен и индивидуалните особини. Оловните пареи и честички со дијаметар од 0,01 до 0,1 μm скоро потполно се ресорбираат во процесот на дифузија. Честичките со големина од 0,1 до 1,0 μm се задржуваат во дишните патишта во концентрација од околу 25-50%, а нивната понатамошна апсорпција зависи од физичко-хемиските својства и заштитните механизми на белите дробови (мукоцилијарен клиренс, фагоцитоза и др.). Мукоцилијарниот клиренс, кој што претставува комбинација на текот на слузта и активноста на цилиите, ги транспортира честичките во фаринксот, од каде што се исфрлаат надвор или се голтаат. Големите честички побрзо се исфрлаат од помалите. Алвеоларниот клиренс опфаќа транспорт на честичките до мукоцилијарниот ескалатор, премин преку мембраната во белодробното ткиво и преку него во лимфата и крвта. Фагоцитозата која што ја вршат макрофагите претставува значаен механизам на транспорт на честички до мукоцилијарниот ескалатор. Растворливоста на оловните соединенија игра важна улога во апсорпцијата во белите дробови, а одредени патолошки состојби можат да ја променат апсорпцијата на оловото во белите дробови: акутни инфекции на горните дишни патишта, акутен бронхитис, додека хроничниот бронхитис и пушењето го намалуваат мукоцилијарниот клиренс. Опструкцијата на носот (дишење на уста) ја зголемува, а опструкцијата на бронхиите ја намалува алвеоларната депозиција на честичките (5).

Количеството на апсорбираното олово што се внесува преку респираторниот систем зависи од хемиската форма на оловото, при што алвеоло-капиларната мембрана полесно ја минуваат соединенијата кои се полесно растворливи во вода. Околу 40% од инхалираната прашина и пареи на оловото или неговите оксиди се апсорбираат преку респираторниот систем, што зависи од големината на честичките и нивната растворливост во вода. Апсорпцијата преку респираторниот систем, која што претставува главен пат на внес на оловото во професионални услови, зависи од депозицијата, мукоцилијарниот и алвеоларниот клиренс. Растворливоста на оловните соединенија игра важна улога во апсорпцијата во белите дробови, а одредени патолошки состојби можат да ја променат апсорпцијата на оловото во белите дробови (19).

Во дигестивниот тракт оловото се внесува преку храната, водата и нечистите раце, а дел од инхалираното олово може дополнително да се ингестира.

Апсорпцијата на ингестираното олово варира од 5 до 40% и зависи од другите состојки на храната. Просечно околу 5-10% од ингестираните соединенија на оловото се апсорбираат преку гастроинтестиналниот тракт. За интестиналната апсорпција особено е значаен податокот дали човекот претходно јадел или е гладен. Во првиот случај се ресорбира само 6%, а во вториот дури 60-80% од внесеното олово. Перкутаната апсорпција преку неледирана кожа е занемарлива (19). Диетата со помал внес на витамин Д, железо, цинк и фосфор и внесување на млеко, ја зголемуваат апсорпцијата на оловото. Интензитетот на апсорпцијата не зависи од дозата ниту од хемискиот облик на внесеното олово, единствено металното олово и оловниот сулфид се апсорбираат во занемарливи количини. Под дејство на хлороводородната киселина од желудочниот сок, оловните соединенија се претвораат во растворливи оловни хлориди, а под дејство на жолчниот сок се претвораат во оловни холати и се апсорбираат во најголем дел во илеумот, а нешто помалку во дуоденалниот сегмент. Точниот механизам на премин на оловото низ цревната слузница не е објаснет; во конкуренција е со калциумот и најверојатно не се одвива преку активен транспорт (5).

Транскутаната апсорпција на неорганските оловни соединенија е занемарлива, органските соединенија се липосолубилни и добро се растворуваат во липидите на кожата.

После апсорпцијата, оловото се транспортира преку крвта, најголем дел врзано за еритроцитите (95%), потоа за протеинските фракции на плазмата, а најмал дел во облик на јони или комплекси со нискомолекуларните протеини (дифузибилна фракција) и е одговорно за токсичните ефекти. На почетокот оловото се врзува за мембраната на еритроцитите, најверојатно за фосфатните лиганди, од каде што после кратко време, продира во еритроцитите преку пасивен транспорт (без потрошена енергија). Во еритроцитите околу 90% од оловото се врзува за хемоглобинот и тоа најмногу за гама ланците на глобинот. Помал дел се врзува во еритроцитот за протеин со ниска молекулска маса, наречен “М” или “протеин што наликува на металоинеин”. Оловото врзано во еритроцитите не е лесно дифузибилно. Оловото во јонизирана состојба (околу 0,3 до 0,4% од оловото во крвта) претставува метаболички активен центар на целокупната количина на олово во организмот и е одговорно за токсичните ефекти. Вкупната количина на оловото во целокупната крв е околу 2% од вкупната количина на олово во организмот. Дистрибуцијата на оловото во ткивата е резултат на концентрациониот градиент и специфичниот афинитет на ткивата кон оловото. Околу 90% од целокупниот “товар” на оловото во организмот на човекот е врзан во коските, најголем дел од тоа претставува иреверзибилна фракција врзана во кортексот на долгите коски (3/4 од вкупната количина), а остатокот е врзан за медуларната фракција (реверзибилна фракција). Изменливиот дел на оловото е најверојатно врзан за површината на хидроксиапатитот на коските и може да се редистрибуира со промена на рН на средината, промена на јонскиот состав на течностите, под дејство на хелати, алкохол, траума и сл. Помалку изменливата фракција веројатно е вградена во хидроксиапатитот на коските

(5). Количината на оловото во коските се зголемува со возраста и поголема е кај машкиот пол. Значително помала количина на олово се акумулира во меките ткива: црн дроб (1,4%), бубрег (0,9%), аорта, бели дробови, слезена и др. (4). Концентрациите во мозокот се значително помали, освен за органските оловни соединенија. Поголеми количини се наоѓаат во сивата маса на кортексот и базалните ганглии отколку во белата маса. Биолошкиот полуживот на оловото во крвта и меките ткива изнесува околу 20-40 дена, а во иреверзибилната фракција на коските околу 10 до 20 години. Оловото преминува преку плацентата и може да се најде во плодот од 12 до 14 недела после гестацијата со слична дистрибуција како кај возрасните.

Елиминацијата на оловото од организмот во најголем дел се одвива преку бубрезите и гастроинтестиналниот тракт. Околу 75 до 80% од оловото од организмот се елиминира преку бубрезите и тоа во најголем дел преку гломеруларната филтрација. Улогата на тубуларната реапсорпција не е целосно разјаснета, најверојатно еден дел од оловото, посебно при експозиција на високи концентрации, после филтрацијата во гломерулите се реапсорбира, а потоа повторно се излачува преку тубуларните епителни клетки. Постојат докази дека оловото, слично како и другите нефротоксични метали, се акумулира во тубулите споено со протеините со мала молекулска маса кои што потсетуваат на металотионеините. Во состојба на рамнотежа количината на излаченото олово преку урината ја одразува концентрацијата на оловото во крвта и може да служи како биомаркер во процената на експозицијата (7).

Преку гастроинтестиналниот тракт се елиминира околу 16% од оловото во организмот. Екскрецијата се одвива преку активна секреција на оловото или со пасивен губиток преку жлездите на гастроинтестиналниот тракт (пункка, панкреас, интестинални жлезди), ексфолијација на епителните клетки и преку жолчката конјугирано со глутатионот и некои други соединенија (металотионеин). Еден дел од оловото се реапсорбира и подлегува на ентерохепаталната циркулација. Вкупната количина излачена со фецесот е резултат на неапсорбираното, секретираниот и реапсорбираното олово. Останатите патишта на елиминација (пот, млеко, коса, нокти, десквамиран епител, заби) се застапени значително помалку (околу 8%) и имаат помало значење, освен кога екскрецијата преку млекото кај мајките доилки, кога оловото може да претставува одреден ризик за детето.

Времето на полуизлачување на оловото од крвта е околу 3 месеци, а од целиот организам околу 5-10 години (19). Ова се објаснува со специфичниот распоред на оловото во четири предели во организмот: брзо изменлив дел во крвта и внатрешните органи, во кожата и мускулите, изменлив дел во коските и бавно изменлив дел во коските (9).

1.1.3. Биолошки мониторинг

Биолошките маркери (биомаркери) се специфични супстанции кои се идентификуваат и квантитативно се одредуваат во хуманите биолошки

медиуми. Во најширока смисла на зборот, под поимот маркер се подразбира се' што може да биде идентификувано и измерено (20).

Идентифицирани се три вида на биомаркери и тоа: биомаркери на експозиција, биомаркери на ефект (специфични и неспецифични) и биомаркери на чувствителност (20,21).

Како биолошки маркер на експозиција на оловото се користи одредувањето на концентрацијата на оловото во крвта, урината, косата, коските, како и излучувањето на оловото под дејство на хелатите. Нивото на олово во крв (НОК, $\mu\text{g/dL}$) е најчесто користениот биолошки маркер (индекс) како индикатор за неодамнешна експозиција на олово (22). За одредување на НОК се користат 2 аналитички техники, анодна волтаметрија со помош на лента (ASV, anodic stripping voltammetry) и атомска апсорпциона спектроскопија (AAS, atomic absorption spectroscopy) со граници за детекција $< 1 \mu\text{g/dL}$ (23). Во состојба на рамнотежа, концентрацијата на оловото во крвта најдобро ја изразува концентрацијата на оловото во меките ткива (ако експозицијата е неодамнешна), а не е во корелација со вкупното оптоварување на организмот со олово. Концентрацијата во крвта на индивидуите во урбаните средини не преминува $20\text{-}25 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ крв; во руралните популација таа се движи $10\text{-}14 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ крв. НОК е најдобар индикатор за актуелна (тековна) или претходна експозиција на олово со стабилна изложеност, а исто така може да биде добар индикатор за оптоварувањето на организмот со олово. Концентрациите на оловото во урината се обично помали од $50 \mu\text{g/g}$ креатинин, а вредностите од $150 \mu\text{g/g}$ креатинин претставуваат биолошка гранична вредност. Нивоата на оловото во плазма, урина, коска и заби (дентин) се помалку користени за одредување на експозицијата и вкупното телесно оптоварување со оловото (23). Со помош на неинвазивно мерење на оловото во коските со флуоресцентна техника со X-зраци се проценува вкупната количина на олово во организмот. Приближна проценка на вкупниот товар на организмот може да се направи со одредување на количината на оловото мобилизирано со хелатите, која што кај неекспонирана популација не преминува $600 \mu\text{g}/48$ часа (7).

Во биолошки маркери на ефектите на оловото се вбројуваат: активноста на дехидратазата на делта-аминолевулинската киселина (АЛАД), слободниот еритроцитен протопорфирин (СЕП), пиримидин-5'-нуклеотидазата во еритроцитите, како и концентрацијата на делта-аминолевулинската киселина (АЛА) и копропорфиринот во урината. Најсензитивен параметар на свежа експозиција и ран ефект е намалувањето на активноста на АЛАД во еритроцитите, а порастот на СЕП укажува на претходна експозиција (7). Концентрациите на СЕП и цинк протопорфиринот (ЦПП) се зголемени во случај на средна до висока експозиција на олово, но сепак тие не се доволно сензитивни ниту специфични за да се користат како примарни индикатори за ефектот на оловото (24,25). Во нормална состојба, околу 90% од оловото е депонирано во скелетот (24). Асоцијацијата на оловото со коскеното ткиво се должи на сличната валенција со калциумот. Одредувањето на оловото во трабекуларните или спонгиозните коски (патела), каде што обично е со

релативно краток полуживот, и оловото во кортикалниот дел од коските (tibia), што претставува место за долготрајно складирање на олово, се користи за проценка на дистрибуцијата на оловото и вкупното телесно оптоварување (24,25). Мерењето на нивото на коскено олово може да се врши со помош на доверливи неинвазивни методи како што е рентгенската флуоресценција (XRF). Оловото од коските може да биде мобилизирано и претставува значаен долготраен извор на олово во крвта (24). Хелирачките агенси (хелатите) од типот на димеркапто-сукцинилна киселина (DMSA) се користат како терапевтски средства за екстракција на оловото од ткивата. Докажано е дека оловото кое може да биде извлечено со хелатите корелира со содржината на оловото во трабекулите на коскено ткиво (17). Оловото кое што е депонирано во скелетот има биолошки полуживот од околу 20 до 30 години. Хелатите исто така се користат и во истражувачки студии за проценка на вкупното телесно оптоварување (26,27).

1.1.4. Токсикодинамика

Механизмот на токсичното дејство на оловото е повеќекратен. Како и многу други тешки метали, оловото гради комплекси со лигандите кои што содржат сулфур, азот или кислород како донор на електрони. Се создаваат повеќе или помалку стабилни комплекси на оловото со: -OH, $-H_2PO_3$, -SH и $-NH_2$ групите. Особено е значајна интеракцијата на оловото со сулфхидрилните групи, амините и простите аминокиселини. Со сулфхидрилните групи на ензимите оловото создава меркаптиди, со што тие ја губат својата функција, а поради промена во терциерната и кватернерната градба се менуваат и нивните антигенски својства. Инхибицијата на ензимската активност е утврдена за некои аденозинтрифосфатази кои го регулираат транспортот на натриумот и калиумот преку клеточната мембрана, потоа за липоамиддеhidрогеназата која што ја катализира оксидацијата на пирогроздовата во алфа-оксоглутарна киселина во митохондриите на клетките. Особено е изразено инхибиторното дејство на оловото врз ензимите кои што ја регулираат биосинтезата на хемот.

1.1.4.1. Системска токсичност

Системските токсични ефекти на оловото кај луѓето се одлично документирани од страна на Американската Агенција за заштита на животната средина (US Environmental Protection Agency-EPA) (28,29,30,31,32,33) и Агенцијата за токсични супстанции и регистер на болести (Agency for Toxic Substances and disease Registry-ATSDR) (34,35). Доказите покажуваат дека оловото е мулти-таргетски токсикант, што предизвикува ефекти на гастроинтестиналниот, хематопоетскиот, кардиоваскуларниот, централниот и периферниот нервен систем, бубрезите, имуниот и репродуктивниот систем.

И покрај обемната постоечка литература поврзана со токсичноста на оловото (36), малку се познати биохемиските механизми одговорни за токсичноста на оловото и останатите метали. Механизмот на токсичното

дејство на оловото е повеќекратен. Тоа гради комплекси со лигандите кои што содржат сулфур, азот или кислород како донор на електрони, при што се создаваат повеќе или помалку стабилни комплекси на оловото со: $-OH$, $-H_2PO_3$, $-SH$ и $-NH_2$ групите. Особено е значајна интеракцијата на оловото со сулфхидрилните групи, амините и простите аминокиселини. Општата претпоставка е дека оловото влегува во интеракција со функцијата на ензимите, сигналните системи и мембраните веројатно преку врзување за одредени места на протеините што предизвикува инхибиција на ензимската активност. Лабораториските истражувања покажале одлична специфичност за врзување на оловото за одредени клеточни протеини на еритроцитите, како што е дехидратазата на делта-аминолевулинската киселина (АЛАД) (37). Ова врзување предизвикува инхибиција на ензимската активност. Инхибицијата на АЛАД од страна на оловото е позната од 1960^{те} години на минатиот век, но исто така постојат и други, сеуште не идентификувани, протеини кои што го врзуваат оловото.

Со идентификација на протеинската предиспозиција за врзување на оловото, може многу подобро да се разбере токсичноста на оловото, да се откријат ензимските или другите биолошки процеси кои што се зафатени, да се пронајдат маркерите за експозицијата и ефектите на оловото, идентификуваат индивидуите што се посебно чувствителни на металот и кандидатите за антидотска терапија како и да се разбере како оловото се транспортира во клетките и ткивата на организмот. Истите принципи би требало да важат и за останатите токсични метали. Развојот на новите аналитички инструменти за елементите во трагови и за карактеризација на протеините дава можност за проучување на металите на клеточно и молекуларно ниво, како и истражување на вистински физиолошки системи, без дополнителна употреба на радиоактивни изотопи и без користење на *in vitro* модели. Истовремено се случува брз развој во био-неорганската хемија, со голем чекор напред во интеракцијата меѓу есенцијалните елементи и биологијата, што придонесува да се збогатат сознанијата за функционирањето на биолошките системи и нивната интеракција со токсичните елементи (38).

Неспецифичните знаци и симптоми за интоксикацијата со олово вклучуваат губиток на апетит, метален вкус, констипација, опстипација, бледило, неудобност, слабост, инсомниа, главоболка, раздразливост, болки во мускулите и зглобовите, фин тремор, колики и Burton-овиот раб (пурпурно-сина пребоеност) на гингивите. Специфичните ефекти се случуваат кај таргет органите и системите. LOAEL (lowest observed adverse effect level) е најниско забележано ниво за појава на штетен ефект и изнесува $10 \mu\text{g/dL}$ (34). Како зголемени вредности се сметаат концентрациите на олово во крвта поголеми од $10 \mu\text{g/dL}$. Медицинска евалуација и барање на изворите за експозиција се преземаат доколку концентрациите се поголеми од $20 \mu\text{g/dL}$, а медицинскиот третман е задолжителен доколку концентрациите на олово во крвта се поголеми од $45 \mu\text{g/dL}$ (19).

1.1.4.2. Нервен систем

Невротропното дејство на оловото се манифестира на централниот, периферниот и автономниот нервен систем со предизвикување на метаболички оштетувања при акутната оловна енцефалопатија.

На периферниот нервен систем настанува масивна аксонска дегенерација од типот “dying back” со поголема проксимална афекција и поизразени промени на горните екстремитети. Промените селективно се јавуваат на моторните неврони со незначителни испади во сензибилитетот. Иреверзибилно тешко оштетување на мозокот (манифестни енцефалопатски симптоми) се случува после експозиција на високи концентрации на олово. Кај возрасните, оловната енцефалопатија се јавува при концентрации на оловото од 120 $\mu\text{g/dL}$, но исто така се познати случаи каде тоа се јавило при концентрации од околу 100 $\mu\text{g/dL}$ кај некои индивидуи. Иреверзибилните оштетувања на мозокот настануваат при нивоа на олово во крв $\geq 100 \mu\text{g/dL}$ при што најчесто настапува смрт, а евентуалните преживевани страдаат од тешка ментална ретардација.

Развојот на енцефалопатските симптоми е мошне бурен: конвулзии, кома и смрт може да се случат во рок од 48 часа кај индивидуи што претходно биле асимптоматски (28). Манифестните симптоми на субенцефалопатско оштетување на ЦНС и оштетување на периферните нерви се забележуваат при концентрации на оловото во рангот 40–60 $\mu\text{g/dL}$. Периферната нервна дисфункција, детектирана со намалување на брзината на нервната спроводливост, се јавува при концентрации на оловото од 30 до 50 $\mu\text{g/dL}$, со тоа што не постои јасен праг за овој ефект (28). Ehle и McKee (39) во однос на латентното неврофизиолошко оштетување заклучиле дека постојат докази за зголемена иритабилност и замор, намалена способност за брзо процесирање на информациите и доказ дека, дури и ниски концентрации на оловото, може да ја оштетат способноста за внес и интегрирање на информации како и складирање на податоци во краткотрајната меморија. Stollery и сор. (40) ги евалуирале когнитивните способности кај експонираните работници со ниско (помало од 20 $\mu\text{g/dL}$), средно (21–40 $\mu\text{g/dL}$) или високо (41–80 $\mu\text{g/dL}$) ниво на олово во крв. Дефицити во функциите биле забележани кај групата со високо ниво на олово во крв. Тука биле вклучени намалување на сензо-моторното реакционо време, нарушување во можноста за донесување на одлуки и извршување, грешки во концентрацијата и потешкотии во сеќавањето на именките класифицирани во некоја поранешна категорија. Овие резултати индицираат намалување на сензо-моторното реакционо време и нарушување на краткотрајната меморија. Ogawa и сор. (41), ја евалуирале функцијата на периферните нерви кај кохорта од 133 здрави јапонски работници кои што имале концентрации на олово во крв од 9,3 $\mu\text{g/dL}$ (контрола), 19.2 $\mu\text{g/dL}$ (пониска експозиција) и 53.1 $\mu\text{g/dL}$ (повисока експозиција). Нервната функција која што била мерена преку латенцијата на рефлексот на Ахиловата тетива, била зголемена за 4-6% кај групата со повисока експозиција споредено со две други групи, што покажува дека била намалена брзината на нервната спроводливост.

1.1.4.3. Хематопоеетски систем

Хематотоксичноста е еден од примарните ефекти на оловото, особено инхибицијата на синтезата на хемоглобинот. Оловото го нарушува нормалниот метаболизам на железото спречувајќи го неговото пренесување од трансферинот во еритробластите и ретикулоцитите, а како резултат на тоа настанува зголемување на количината на железото во плазмата. Податоците за индуцирање на анемија и неадекватна еритропоеза кај индивидуите експонирани на олово се сумирани од страна на Goyer (27), EPA (28,29,30,31,33), и ATSDR (35). Франк анемијата, која е резултат на намалената продукција на хемоглобинот и скратениот животен век на еритроцитите, се забележува при концентрации од 80 µg/dL.

Нарушувањата во синтезата на глобинскиот дел на хемоглобинот се манифестираат како значајна инхибиција на синтезата, нарушување на односот на алфа и бета глобинските ланци и појава на патолошки форми на хемоглобинот.

Базофилните пунктации во еритробластите, незрелите и зрелите еритроцити настануваат со агрегација на непотполно разградените рибозоми како последица на инхибиција на ензимот пиримидин-5'-нуклеотидаза, а се јавуваат при концентрации на оловото во крвта од 60 до 80 µg/dL.

Хематотоксичните ефекти на оловото освен како инхибиција на синтезата на хемоглобинот, се манифестираат и преку скратениот век на еритроцитите. Скратениот животен век се должи на зголемената осетливост на клеточната мембрана на еритроцитите, а намалената продукција на хемоглобин се должи на намалените нивоа на ензимите вклучени во синтезата на хемот. Намалена синтеза на хемот е забележана и при нивоа на олово во крв од 50 µg/dL. На периферијата се јавуваат сидероцити, расте бројот на ретикулоцити и се појавуваат флуоресцити. Наведените оштетувања даваат слика на сидеробластна (сидероакрестична) анемија, со истовремено присуство на интрамедуларна и интраваскуларна хемолиза. Се јавува блага или умерена нормохромна, нормоцитна или микроцитна анемија со мал број на еритроцити, количина на хемоглобин и хематокрит како и појава на базофилно пунктирани еритроцити и ретикулоцити. Анемијата се јавува обично при концентрација на оловото во крв од 80 µg/dL. Анемијата се јавува примарно поради редуцирана синтеза на хемот, што е следено кај возрасни со НОК=50 µg/dL. Анемијата кај експонирани индивидуи на олово, исто така, може да биде од хипохромен, хиперсидеремиски и нормоцитен (исто и микроцитен) тип придружена со ретикулоцитоза со базофилни пунктации.

Намалената синтеза на хемот е предизвикана со инхибиција на клучниот ензим инволвиран во тој процес. Инхибицијата на активноста на еритроцитната АЛАД, која што го катализира формирањето на порфобилиноген од АЛА, е откриена кај возрасни и деца кои што имаат НОК помали од 10 µg/dL. Активноста на АЛАД е најсензитивната мерка (маркер) за експозицијата на олово, но еритроцитниот цинк протопорфирин е најверодостоен индикатор на таа експозиција бидејќи е мерка за токсиколошки активната фракција на оловото во коските. Активноста на другиот еритроцитен ензим, пиримидин-5-

нуклеотидаза, е исто така инхибирана од оловната експозиција што е испитувано и детектирано при нивоа под 5 $\mu\text{g/dL}$, и притоа нема јасен праг на штетниот ефект (46).

Оловото инхибира три ензими во процесот на биосинтеза на хемот (АЛАД, копропорфирин оксидазата и ферохелатазата), со најизразено дејство на АЛАД (42). Како резултат на инхибицијата на овие ензими се зголемува концентрацијата на АЛА, копропорфиринот и протопорфиринот во еритроцитите, плазмата и урината. Активноста на АЛАД како најчувствителен показател за делувањето на оловото е смалена за 50% веќе при концентрација на оловото во крв од 160 $\mu\text{g/L}$. Инхибиторното дејство на ферохелатазата се јавува при концентрација на оловото во крвта од 400 $\mu\text{g/L}$. Преку истовремено одредување на АЛАД и СЕП може да се одредат димензиите на дејството на оловото, интензитетот кој што го покажува АЛАД и траењето што е одредено од протопорфиринот.

Намалената синтеза на хемот е предизвикана со инхибиција на клучните ензими инволвирани во тој процес, а тоа се синтетазата на делта-аминолевулинската киселина (АЛАС), митохондријален ензим кој што ја катализира формацијата на АЛА и АЛАД, цитозолски ензим кој ја катализира формацијата на порфобилиноген. Преку неколку чекори копропорфиринот и протопорфиринот се формираат од порфобилиногенот и конечно, митохондријалниот ензим ферохелатаза, ја катализира инсерцијата на железото во протопорфирин за да се формира хемот. Инхибицијата на еритроцитната АЛАД е еден од најсензитивните индикатори за експозицијата на оловото и е забележана дури и кај индивидуи што имаат НОК помали од 10 $\mu\text{g/dL}$. Инхибицијата на АЛАД од страна на оловото е стоихиометриска (43,44,45), а степенот на инхибиција се користи за да се одреди степенот на интоксикација со оловото. На молекуларно ниво, оловото го заменува јонот на цинкот на местото на металната неактивна врска (45), продуцирајќи инхибиција преку промена во ензимската кватернерна структура. Активноста на АЛАД е најсензитивниот маркер за ефектот на оловото, а еритроцитниот цинк протопорфирин е најверодостоен индикатор бидејќи е мерка за токсиколошки активната фракција на оловото во коските (46). Според Беритиќ, степенот на намалената активност на АЛАД го изразува степенот на експозицијата и последователниот ефект на оловото, а акумулацијата на протопорфирин во еритроцитите ја изразува должината на импрегнацијата со олово (13). Кај лицата со ниво на олово во крв од 40 $\mu\text{g/dL}$, се забележуваат зголемени нивоа на копропорфирин. Нивото на уринарниот порфобилиноген не е зголемено кај луѓето експонирани на оловото. Исјановска во студијата на професионално експонирани работници на олово во Топилницата за олово и цинк во Велес (1997), регистрирала статистички сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на АЛАД во крвта кај експонираната и неекспонираната група ($p < 0.001$) (14). Активноста на другиот еритроцитен ензим, пиримидин-5'-нуклеотидаза, е исто така инхибирана од оловото што е испитувано и детектирано при нивоа под 5 $\mu\text{g/dL}$, и притоа нема јасен праг на штетниот ефект (46).

Како ензим АЛАД може да биде инхибиран од конзумацијата на алкохол и од пушењето (47). Три студии ги одредувале пушењето и ја мереле употребата на алкохолот (48,49,50) преку модели. Сепак ниту една од нив не ги испитувала експлицитно интеракциите АЛАД-алкохол или АЛАД-пушење.

Докажано е дека статусот на калциумот има влијание на внесот и ефектите на оловото во организмот. Оловото се врзува за протеините кои што го врзуваат калциумот и може директно да се натпреварува со него за апсорпција во тенкото црево. Mahaffey и сор. (51) покажале дека децата со зголемен внес на калциум имаат пониски нивоа на олово во крвта. Во тој правец се и неколкуте експериментални анимални истражувања чии резултати јасно покажуваат дека претходниот внес на калциум ја намалува апсорпцијата на оловото, а таа пак е поголема кај животните со дефицит на калциум во однос на нормалните. Истражувањата исто така покажале дека испитаниците подложени на гладување апсорбираат повеќе олово отколку кога не гладуваат (52), според тоа диететскиот внес е исто така важен фактор. Интеракциите на АЛАД и овие фактори се уште не се истражувани.

Соодветно на инхибицијата на активноста на еритроцитната АЛАД, зголемена е активноста на АЛАС, следствено на тоа нивото на АЛА во крвта е зголемено, водејќи до негово зголемување и во урината. Концентрацијата на АЛА е можно да се детектира во плазмата и урината при $\text{НОК} < 10 \mu\text{g/dL}$. АЛА наликува на гама-аминобутирната киселина (ГАБА) и може да ги стимулира ГАБА рецепторите во нервниот систем што се смета за еден од примарните механизми за појава на невротоксичност индуцирана од оловото (53,54,55).

Зголеменото излучување на АЛА започнува при концентрација на оловото во крвта од 30 до 40 $\mu\text{g/dL}$, а изразено е при концентрација од 60 до 70 $\mu\text{g/dL}$. Прагот за детекција на зголемената активност на АЛАС и нивоата на АЛА во крвта и урината е 40 $\mu\text{g/dL}$, но некои докази укажуваат дека тој може да биде дури и помал од 15–20 $\mu\text{g/dL}$. Кај лицата со ниво на олово во крв од 40 $\mu\text{g/dL}$, се забележуваат зголемени нивоа на копропорфирин. Излучувањето на копропорфиринот е зголемено при концентрации на оловото во крв од 35 до 40 $\mu\text{g/dL}$.

Резултатите од испитувањата спроведени од страна на Институтот за медицина на трудот на Р. Македонија-Скопје и Републичкиот Завод за здравствена заштита-Скопје, посветени на експозицијата на оловото во работната и животната средина, покажаа висока преваленција на отстапувања на АЛАД (58,5% кај работници од Топилницата за олово и цинк, професионално изложени на тешки метали наспроти 14% кај урбана адултна популација ($P < 0,001$) што живее во близина на Топилницата) (56).

1.1.4.4. Генски варијанти на АЛАД

Во литературата се опишани осум АЛАД генски варијанти од кои најважен е полиморфизмот претставен преку два алела, означени како АЛАД-1 и АЛАД-2, кои што манифестираат кододоминантен образец на

наследување (57). АЛАД-2 алелот содржи G=C трансверзија на 177 позиција од кодирачкиот регион, резултирајќи со замена на аспарагин со лизин на 59 аминокиселина (58). Овие два алела детерминираат три изозими, означени како 1-1, 1-2 и 2-2, кои што манифестираат слична активност, но имаат различен полнеж (57). Аспарагинот е неутрална аминокиселина, додека лизинот е со позитивен полнеж. Поради тоа, АЛАД 1-2 хетерозиготите продуцираат ензим кој што е повеќе електронегативен отколку АЛАД-1 хомозиготите, додека АЛАД-2 хомозиготите продуцираат ензим кој што е повеќе електронегативен од тој кај 1-2 хетерозиготите. Ова сознание ја дава основата за електрофоретската техника оригинално користена за идентификација на полиморфизмот и фенотипизација на испитаниците (57). Преваленцијата на АЛАД-2 алелот се движи од 0 до 20% во зависност од популацијата. Генерално, белците имаат највисока фреквенција на АЛАД-2 алелот, со околу 18% од популацијата која што е АЛАД 1-2 хетерозиготна и 1% АЛАД 2-2 хомозиготна. За споредба, популацијата од Африка и Азија, има ниски АЛАД-2 алелни фреквенции, со само неколку или воопшто нерегистирани АЛАД-2 хомозиготи.

Сите фреквенции на дистрибуција се во рамките на Hardy-Weinberg-от еквилибриум, а се детерминирани со помош на фенотипизација во раните 80^{ти} години на минатиот век. Во 1991 година, Wetmur и сор. (58) развиваат техника за генотипизација базирана на PCR (polymerase chain reaction), која точно ги идентификува сите 93 тестирани АЛАД-2 хетерозиготи и хомозиготи со 100% генотип-фенотип кореспонденција (совпаѓање). Повеќето студии кои што ги документираат генотипските или фенотипските фреквенции даваат малку детали во врска со испитуваната популација (на пр. возраст или потекло на донорите), правејќи го тешко справувањето со сите потенцијални грешки при изборот на испитаниците. Алтернативно, некои студии опфаќаат хоспитализирани испитаници (примероци). Останатите студии (59,60,61) користат испитаници со релативно високо ниво на експозиција на олово од работната средина (професионална изложеност). Ова исто така може да води кон грешка бидејќи може да бидат избрани генотипови на лица “со ризик” за време на периодот на работа и да не бидат вклучени во примерокот на студијата.

1.1.4.5. Полиморфизмот на АЛАД - модификатор на ефектите на оловото

Поранешните истражувања за полиморфизмот на АЛАД и труењето со оловото претежно се фокусирале на разликите во НОК во согласност со генотипот кај популациони групи со релативно висока експозиција, професионална или непрофесионална. Првите разлики во нивоата на олово во крвта според генотипот, кај индивидуи со релативно високо ниво на професионална експозиција, се дадени од страна на Ziemsen и сор. (62). Тие утврдиле дека работниците експонирани на олово (N=202) со АЛАД 1-2 генотип имаат повисоки нивоа на олово во крв во споредба со АЛАД 1-1 хомозиготите (44 наспроти 38 µg/dL) и дека АЛАД 2-2 хомозиготите имаат НОК=56 mg/dL. Astrin и сор. (63) пронашле повисока пропорција од

очекуваната за испитаници со АЛАД 1-2 или 2-2 генотип помеѓу примерокот на популација со оловна интоксикација скринирани според НОК >50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ или СЕП >30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (N=1074), соопштувајќи дека АЛАД-2 алелот е асоциран со четирикратно зголемување на способноста за задржување на НОК над 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Во трудот е нотирани и биасот кој се јавува при изборот на примерокот на испитаници. Astrin и сор. исто така соопштуваат дека АЛАД-2 алелот е асоциран со четири-кратно зголемување на способноста за задржување на НОК над 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Wetmur и сор. откриваат сигнификантна разлика во нивоата на олово во крв кај група на експонирани работници (N=202) и деца од Њујорк (N=1278) скринирани преку покачен СЕП, детектирајќи за 11 $\mu\text{g}/\text{dL}$ повисока вредност на НОК кај носителите на АЛАД-2 алелот. Сите три претходни истражувања испитуваат популациони групи со повисоки нивоа на експозиција од нормалните чии НОК честопати се поголеми од 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ што е претходно дефинирано како доказ за труење со олово. Хипотезите за поддршка на овие резултати се базирани на полнежот на АЛАД-2 изозимот (63,64,65). Бидејќи АЛАД-2 алелот кодира за поелектронегативен ензим, АЛАД-2 протеинот се смета дека поцврсто се врзува за позитивниот јон на оловото отколку оној на АЛАД-1. Поради тоа носителите на АЛАД-2 алелот кои што се експонирани на оловото можат истото подолготрајно да го задржат во крвта и ткивата, па на тој начин се зголемуваат шансите за појава на несаканите ефекти со инхибицијата на АЛАД и последичното зголемување на концентрацијата на АЛА како и од самото олово, да дојде до отпочнување на процесот на оксидативно оштетување и промена во структурата на клеточните компоненти (66). Од овие иницијални студии може со сигурност да се заклучи дека кинетиката на оловото во крвта е модифицирана од АЛАД генотипот, иако тоа можеби е случај само при поголемо ниво на експозиција. Исто така се добива потврда дека АЛАД 1-2 и 2-2 генотиповите се “изложени на ризик” при повисоки нивоа на експозиција.

Понатамошните истражувања биле повторно примарно професионално ориентирани епидемиолошки студии, но често користеле палета на испитувања за експозицијата на олово и телесното оптоварување. Одредувањето на оловото во коските, во принцип, започнало да се користи како резултат на исходот. Schwartz et al. (72) во 1995 година испитуваат кохорта на професионално експонирани работници од три фабрики за акумулатори (N = 307) без да откријат јасна поврзаност помеѓу АЛАД-2 алелот и зголемените нивоа на олово во крвта (т.е. без разлика во НОК според генотипот). Од друга страна, испитаниците со 1-2 генотип (во студијата немало 2-2 субјекти), имале 2,3 пати поголема зачестеност за утврдување на НОК $\geq 40 \text{ mg}/\text{dL}$, иако 95% интервал на доверба (CI) изнесувал 1.0. Истражувањето не открило поврзаност помеѓу генотипот и ЦПП, но детектирало асоцијација помеѓу 1-2 генотипот со професионалната експозиција над 6 години (Odds Ratio (OR) = 2.6, 95% CI: 1.2, 5.8), што говори за протективниот ефект на АЛАД-2 алелот. Во прилог на тоа е и фактот дека работниците кои што имаат подолготрајна експозиција на олово, а се АЛАД 1-2 хетерозиготи, имаат пониско ниво на ЦПП во споредба со оние кои се АЛАД-1 хомозиготи со еквивалентна должина на експозиција.

Авторите тоа го објаснуваат како може генотип-селектирачки фактор и говорат дека АЛАД-2 протеинската поединица го одржува оловото во бионерасположива форма така што тие индивидуи (N = 4) се заштитени од штетните ефекти на оловото и можат да толерираат подолготрајни експозиции отколку АЛАД 1-1 субјектите.

1.1.4.6. Протеини што го врзуваат оловото во хуманите еритроцити

Познати се многу студии во кои се проучувани протеините што го врзуваат оловото во бубрезите (67). Концентрацијата на оловото во крвта (полната крв) често се користи за мониторинг на експозицијата на олово, а особено кај професионално експонираните работници. Друг параметар за експозицијата на олово и ризикот од него е активноста на ензимот АЛАД во еритроцитите. Од вкупната количина на олово во крвта, околу 99% се наоѓа во еритроцитите, а само 1% е распоредено во плазмата. Процентот на оловото во плазмата се зголемува со зголемувањето на концентрацијата на оловото што укажува на криволиниска релација помеѓу концентрацијата во полната крв и таа во плазмата (68,69). Големите разлики помеѓу концентрациите во клетките и плазмата може да се објаснат со присуството на протеин со висок афинитет за оловото сместен во еритроцитите. Овој високо-афинитетен протеин е хемоглобинот, но исто така е сигурно дека за врзувањето на оловото во голем дел е заслужна и АЛАД во еритроцитите (70), а од неодамна е проучено оловото врзано за протеини од цитозолот на еритроцитите со помош на комбинација од течната хроматографија (LC) и индуцираната двојна плазма масна спектрометрија (ICP-MS) односно LC-ICP-MS (71).

1.1.4.7. Кардиоваскуларен систем

Кај возрасните, кардиоваскуларниот систем, е доста сензитивен на оловото. Оловото може да предизвика спазам на мазната мускулатура на крвните садови и цревата (бледило, преодна хипертензија, оловни колики, смалување на гломеруларната филтрација) со директно дејство на мускулните влакна или со индиректно дејство преку миентерискиот плексус. Настанувањето на хипертензијата се објаснува со оштетувањето на бубрезите и спазмогеното дејство на оловото на мазната мускулатура на крвните садови. Опишани се и минливи промени во вид на тахикардија, нарушување на атриовентрикуларната спроводливост, дисритмија на преткоморите, инверзија на Т-бранот и отстапувања на QRS-комплексот. За проучување на врската помеѓу нивото на олово во крв и зголемениот крвен притисок се спроведени три големи епидемиолошки студии кај општата популација. Британската регионална срцева студија (BRHS) покажала дека систолниот крвен притисок поголем од 160 mmHg и дијастолниот поголем од 100 mmHg биле асоцирани со нивоа на олово во крв повисоки од 37 µg/dL (73). Анализата на 9933 испитаници во NHANES студијата покажала позитивна корелација помеѓу крвниот притисок и нивото на олово во крв кај 12-74

годишни мажи, но не и кај жените (74,75). Хипертрофијата на левата комора била позитивно асоцирана со нивото на олово во крв (32). Велшката студија не покажала асоцијација помеѓу мажите и жените со нивоа на олово во крв од 12,4 и 9,6 $\mu\text{g/dL}$, соодветно (74,75). Другите помали студии покажале и позитивни и негативни резултати. Заклучокот на US EPA (33) е дека повисокиот крвен притисок е во позитивна корелација со нивото на олово во крв кај мажите во средната возраст, можеби при концентрации околу 7 $\mu\text{g/dL}$. Истата агенција, понатаму, забележува дека за секое двојно зголемување на концентрацијата на олово во крвта, систолниот притисок се зголемува за 1.5-3.0 mmHg кај мажите и за 1.0-2.0 mmHg кај жените. Асоцијацијата за зголемениот крвен притисок со зголемен ризик за појава на сериозни кардиоваскуларни заболувања не е евалуирана. Како и да е, секое зголемување на крвниот притисок обично е предиспозиција за зголемен ризик од срцеви или мозочни удари (32). Morris и сор. (76) соопштуваат дека крвниот притисок измерен за 4 недели во интервали кај 251 испитаник бил сигнификантно поврзан со нивоата на олово во крв кај мажите и тоа концентрација од 10 $\mu\text{g/dL}$ предизвикува зголемување од 5 mmHg. Во студијата за професионалната експозиција, Kirby и Gyntelberg (77), соопштуваат дека дијастолниот притисок е сигнификантно поврзан со концентрациите на олово во крв кај данските работници во топилница чии нивоа биле просечно 51 $\mu\text{g/dL}$ споредени со 11 $\mu\text{g/dL}$ на контролната група. deKort и сор. говорат дека крвниот притисок бил сигнификантно поврзан со нивоата на олово во крв и кадмиум во урина кај работниците ангажирани на преработка на олово и соединенија на кадмиумот (47.4 $\mu\text{g/dL}$ споредено со 8.1 $\mu\text{g/dL}$ кај контролната група) (78). Maheswaran и сор. (79) соопштуваат дека некоригираната вредност на систолниот крвен притисок била 127 mmHg кај работниците во фабрика за акумулатори и батерии кои што имале нивоа на олово во крв помали од 21 $\mu\text{g/dL}$ (геометриска средина), а 133 mmHg кај тие што имале нивоа поголеми од 50 $\mu\text{g/dL}$. После корекцијата за неколку збунувачки варијабли, корелацијата била сеуште позитивна, но статистички несигнификантна.

Останатите студии покажале дека систолниот притисок е во корелација со нивоата на олово во крв кај мажите вработени во цивилната служба (12 до 30 $\mu\text{g/dL}$) (Moreau и сор) (84) и полицајците во Бостон, Масачусетс (поголеми или еднакви од 30 $\mu\text{g/dL}$) (Weiss и сор.) (85). Dolenc и сор. (86), од друга страна пак, соопштуваат дека систолниот притисок бил во негативна корелација, додека дијастолниот притисок бил со несигнификантна корелација со нивото на олово во крв кај 827 мажи (10.4 $\mu\text{g/dL}$), а ниту систолниот ниту дијастолниот притисок не биле во сигнификантна корелација со нивото на олово во крв кај 821 жени (6.2 $\mu\text{g/dL}$).

1.1.4.8. Уринарен систем

Бубрежната болест (нефропатија) е карактеристична манифестација на токсичноста на оловото. Акутната нефропатија е карактеристична манифестација на токсичноста на оловото која се случува во раните фази на експозивна експозиција и се одликува со реверзибилни морфолошки и

функционални промени во проксималните тубуларни епителни клетки. Хроничната нефропатија не е клинички манифестна се додека не се оштетени околу 50 до 75% од тубулите (80,81). Нефротоксичните ефекти на оловото се манифестираат после интензивна и долга експозиција при што настанува хроничен интерстицијален нефритис и оловна нефропатија, што е често следено со појава на хипертензија. Функционалните отстапувања на клетките на проксималните тубули при оловната нефропатија можат да се манифестираат со намалена реапсорпција, а во потешките случаи може да се јави Fanconi-ев тријас (хипераминоацидурија, глукозурија и хипофосфатемија во комбинација со хипофосфатурија). Хроничната нефропатија се случува после експозиција на високи концентрации на олово или долготрајна експозиција (преку 10 години) со НОК од околу 70 mg/mL. Во студиите кои што ја истражуваат професионалната експозиција, леталниот исход поврзан со бубрежните заболувања се забележувал при нивоа на олово во крв кои што ја надминувале вредноста од 62 µg/dL. Стапките на смртност од хроничните бубрежни заболувања и резидуалните хипертензивни болести биле значително зголемени помеѓу кохортите од 2300 работници во топилница и 4519 работници во фабрика за батерии и акумулатори професионално експонирани на олово (82). Просечната концентрација на оловото во крв кај работниците во топилница за олово била 79,7 µg/dL, а кај тие што произведуваат акумулатори и батерии 62,7 µg/dL. Selevan и сор. (83) соопштуваат зголемена стапка на морталитет од хронични бубрежни болести помеѓу кохорта на работници вработени во топилница за олово експонирани на амбиентално ниво на олово во работната средина преку 200 µg Pb/m³. Кај групите проучувани од Cooper и сор. (87) и Selevan и сор. (83), скоро сите случаи на летален исход се случиле помеѓу работниците со стаж поголем од 20 години, со латенција од 20 години или помеѓу работниците вработени пред 1946 година. Смртните случаи од хроничен азотемиски нефритис се случиле кај работниците во производство на акумулатори и батерии чија експозиција на олово од амбиенталниот воздух ја надминувала границата од 500 µg/m³. Lane (88) не пронашол оштетување на бубрежната функција кај 70 активни и 30 пензионирани работници во топилница за олово споредена со таа на 31 активен и 10 пензионирани возачи на камиони без позната експозиција на олово. Бубрежната функција била проценувана преку уринарната концентрација на ензимските маркери за тубуларно (β₂-микроглобулин и *N*-ацетил-β-глукозаминидаза) и гломеруларно оштетување (албумин). Просечниот работен стаж на активните и пензионираните работници во топилницата за олово бил 14,3 и 32,6 години, а средните концентрации на олово во крв биле 31.9 µg/dL (ранг=5.0–47.4 µg/dL) и 9 µg/dL (ранг=3.3–20.9 µg/dL), соодветно. Концентрацијата на олово во крв за контролната група била 1.7–12.4 µg/dL.

1.1.5. Други ефекти на оловото

Гастроинтестиналните тегоби (колики) се знак на акутна интоксикација со олово кои што обично се случуваат при ниво на олово во крв 100–200 µg/dL кај возрасните, но исто така истите понекогаш можат да се забележат при

концентрации од 40–60 µg/dL. Тие вклучуваат абдоминални болки, констипација, грчеви, гадење, повраќање, анорексија и намалување на телесната тежина. Хепаталните ефекти се манифестираат со изменети серумски нивоа на ензимите и лесен хепатитис. Оштетувањата на хепатоцитите настануваат како последица на продирање на оловото преку надворешната и внатрешната мембрана на митохондриите, а намалувањето на содржината на цитохромите P450 и b5 предизвикува редукција на детоксицирачката функција на црниот дроб (7).

Токсичните ефекти при експозицијата на олово можат да го зафатат и репродуктивниот систем. Жените во репродуктивниот период се почувствителни на дејството на оловото отколку мажите, а опишани се случаи на нарушување на овулацијата, аменореа, стерилитет, зголемен број на спонтани абортуси и недоносени деца. Кај мажите се јавува тератоспермија, хипоспермија, атеноспермија и импотенција (66).

Неорганското олово и неговите соединенија биле евалуирани за нивниот потенцијал за карциногенеза од страна на ЕРА (30,33). Податоците добиени од истражувањата спроведени кај хуманата популација се недоволно адекватни за евалуирање на потенцијалната канцерогеност на оловото, за разлика од бројните анимални студии кои докажале дека оловото предизвикува бубрежни тумори кај експерименталните животни. Неколку студии понудиле докази за индукција на тумори и на други органи и системи (церебрални глиоми, тестикуларни, адренални, простатични, питуитарни и тироидни тумори), но без убедливи докази.

1.2. Неканцерогени здравствени ефекти

Системскиот внес што потекнува од експозицијата на олово од различни медиуми (воздух, вода, храна, почва) придонесува за вкупното телесно оптоварување со олово (ткивно превземање), кое што е поврзано со несаканите ефекти. Како мерка за експозицијата на олово се користи неговата концентрација во крвта, а ефектите се разгледуваат како последица на сите оловни соли апсорбирани во системската циркулација, преземени од различните ткива и кои учествуваат во вкупното телесно оптоварување (ЕРА, 1989а) (33). Растворливоста и биорасположивоста на оловото зависат од типот на соединението (70). Токсичните ефекти на оловото и неговите соединенија кај луѓето се добро проучени и документирани (*Air Quality Criteria Document for Lead*, ЕРА, 1986а-е; Supplement to the 1986 Addendum, ЕРА, 1990) (28-32), а исто така и можната релација со канцерот (*Evaluation of the Potential Carcinogenicity of Lead and Lead Compounds*, ЕРА, 1989а) (33). Неспецифичните знаци и симптоми за интоксикацијата со олово вклучуваат губиток на апетит, метален вкус, констипација, опстипација, бледило, неудобност, слабост, инсомниа, главоболка, раздразливост, болки во мускулите и зглобовите, фин тремор, колики и Burton-овиот раб (пурпурно-сина пребоеност) на гингивите. Специфичните ефекти се случуваат кај таргет органите и системите: нервниот, хематопоетскиот, кардиоваскуларниот, репродуктивниот систем, бубрезите и фетусот.

Интензивната урбанизација, индустријализација и развој на модерниот сообраќај доведуваат до константно зголемување на контаминацијата на биосферата во населените места со најразлични продукти на согорување и други материи од индустриско и неиндустриско потекло.

Нарушувањето на еколошката рамнотежа се согледува во деградација на животната средина, загадување на воздухот, водата, почвата, растителниот и животинскиот свет, со што се загрозува здравјето и животот на луѓето. Изградбата и пуштањето во работа на Топилницата за олово и цинк “МХК Злетово” во 1973 година и зголемениот број моторни возила заедно со другите индустриски објекти лоцирани во Велес, претставуваат моќен извор на загадување на животната средина.

2. МОТИВ

Од пред неколку децении во Република Македонија е актуелна професионалната експозиција на неорганското олово во процесот на производство во обоената металургија, па детекцијата и превенцијата на штетните ефекти врз здравјето на експонираните работници имаат теоретско и практично значење. Построгите контроли и подобриот технолошки процес во последните години помогнаа да се намали преваленцијата на хроничните токсични ефекти на оловото за разлика од претходно, но тоа останува сеуште проблем со потенцијално големи димензии. Во многу случаи, професионалната експозиција на олово која што резултира со латентна или клинички манифестна интоксикација, е сеуште доста честа и не е целосно проучена, а мониторингот на експозицијата е речиси отсутен. Добро е препознаен податокот за интензитетот на експозицијата и потенцијалот за развој на штетните ефекти на оловото за време на процесот на неговото топење и рафинирање, било во елементарна форма или пак за производство на оловни легури. Од друга страна, и покрај обемните досегашни истражувања во таа област, одредени аспекти на оловната токсичност сеуште се нецелосно разјаснети и дефинирани, како што е асоцијацијата помеѓу експозицијата и појавата на отстапувања во специфичните биолошки маркери на ефект на оловото и влијанието на професионалната експозиција во појавата на штетните ефекти врз здравјето на експонираните работници. Сеуште не е сосема јасен односот експозиција-ефект, факторите кои ја модифицираат токсичноста на оловото, што од своја страна ја наметнува потребата од спроведување на дополнителни истражувања во таа насока. Мотив за истражувањето во областа на индустриската токсикологија, поврзано со експозицијата и токсичните ефекти на оловото е и добивањето на релевантни податоци кои би помогнале во креирање на поуспешни и поефикасни мерки на превенција и превентивни стратегии со јавноздравствен пристап.

3. ЦЕЛИ

- Одредување на отстапувањата кај специфичните биолошки маркери на експозиција и ефект на оловото,
- Утврдување на појавата на токсичните ефекти на оловото врз определени органи и системи кај експонираните работници, со посебен осврт на хематопоезата,
- Испитување на можните модифицирачки ефекти на факторите од животниот стил врз експресијата на токсичните ефекти на оловото

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1. Дизајн на студијата

Во текот на 2005-2006 година е изведена аналитичка студија на пресек при што се испитувани работници експонирани на олово, а резултатите се споредувани со контролна група. Студијата е изведена во Институтот за медицина на трудот на Р. Македонија, Колаборативен Центар на СЗО, како дел од Програмата за испитување на загаденоста на животната средина со тешки метали: олово, кадмиум и цинк во општина Велес и оценка на здравствениот статус на населението, поддржана од Министерството за здравство на РМ, а во соработка со ЈЗУ Републички завод за здравствена заштита-Скопје и ЈЗУ Завод за здравствена заштита-Велес.

4.2. Дефинирање на Испитуваната и Контролната група

4.2.1. Испитувана група

Испитуваната група (ИГ) се состои од 60 работници, вработени во Топилницата за олово и цинк во Велес, вклучени во процесот на производство и преработка на олово, експонирани на неорганиско олово од кои 51 (85%) мажи и 9 (15%) жени (График 1). Средната возраст на испитаниците изнесува 45.1 ± 7.6 год., со ранг од 29 до 63 години. Работниците од ИГ немаат професионална експозиција од 2004 година, кога Топилницата е времено затворена.

4.2.2. Контролна група

Контролната група (КГ) се состои од 60 работници од Велес, вработени во различни дејности, без професионална експозиција на олово, од кои 50 (83,3%) мажи и 10 (16,7%) жени (График 1). Средната возраст на испитаниците од Контролната група изнесува 42.2 ± 8.7 год., со ранг од 25 до 61 год. Во однос на демографските карактеристики, вкупниот работен стаж, навиката за пушење и консумирање алкохол, не постои значајна разлика меѓу испитуваната и контролната група.

4.2.3. Критериуми за вклучување во испитувањето

Студијата опфати 120 испитаници, доброволно вклучени во истражувањето преку усмена согласност, а во процесот на евалуација се вклучени испитаниците со комплетирани податоци од сите испитувања. Основен критериум за утврдување на професионалниот фактор на ризик во студијата се податоците од прашалникот за експозиција на оловото и неговите неорганиски соединенија.

4.3. Прашалник

При испитувањето е користен посебно дизајниран прашалник за добивање на основни анамнестички податоци и анамнестички податоци кои што се од значење при експозицијата на олово. Прашалникот е пополнуван од лекар, а ги содржи следните елементи:

1. Општи податоци - демографски карактеристики, место на живеење;
2. Работна анамнеза;
 - Професија
 - Работно место
 - Работен стаж на актуелното работно место
 - Вкупен работен стаж
 - Претходни работни места (кои и колку време)
 - Податоци за постоење на штетни агенци на работното место
3. Пушачки статус (активен пушач, поранешен пушач, непушач), број на испушени цигари во текот на денот, должина на пушачкиот стаж;

Класификацијата на испитаниците според пушачкиот статус е направена според препораките на СЗО за дефинирање на пушачкиот статус. Испитаниците коишто во текот на истражувањето пушат барем една цигара на ден, секојдневно, се дефинирани како активни пушачи. Поранешен пушач претставува лицето коешто порано било активен пушач, а повеќе не пуши.

4. Консумација на алкохол;

Испитаниците коишто консумираат повеќе од 3 чашки алкохол на ден, секојдневно, се дефинирани како консументи на алкохол.

5. Податоци за минати и фамилијарни заболувања од интерес за истражувањето;

6. Податоци за присуството и информираноста за факторите на ризик на работното место, организацијата на работниот процес, апсентизмот, влијанието на работата врз здравјето како и употребата на заштитните средства на работното место;

7. Податоци за почетокот и траењето на симптомите, како и за нивната поврзаност со работното место (work-related symptoms), односно влошување на симптомите во текот или после работата и нивно подобрување при отсуствата од работа (викенди, боледувања и годишни одмори). Во конкретниот случај се работи за очни проблеми (јадеж, црвенило, отоци на очните капаци), назални проблеми (затнат нос, кивавици, јадеж, течење на нос, крварење од носот, оштетен осет за мирис, појава на ранички во носот), белодробни проблеми (кашлица, искашлување, тешко дишење, болка во градите, свирење во градите) и проблеми со кожата (исипи, црвенило, јадеж, егзем). Прашалникот е даден во Прилог 1.

4.4. Клинички испитувања

Изведен е општ физикален преглед по системи, спирометриско испитување, ЕКГ наод во мирување.

4.5. Лабораториски тестови

Применети се соодветни лабораториски тестови за одредување на биолошките маркери на експозиција и ефект на оловото.

Нивото на олово во крвта (НОК) како биомаркер на експозиција е одредувано според методата на атомска апсорпциона спектрометрија, со атомски апсорпционен спектрометар (AAS), со графитна кивета, тип PERKIN ELMER 4100, HGA 700 со Autosampler AS-70. Земена е венска крв (околу 2mL) во стерилен вакутејнер со K₂EDTA 1.5 mg/mL крв и транспортирана со портабл фрижидер на температура од +4 °C во текот на истиот ден. Оловото е екстрахирано во мешавина од HNO₃ и HCl под одреден притисок со користење на микробранова печка PAAR PHYSICA - PERKIN ELMER дизајнирана за лабораториска употреба (89,90). Сензитивноста на овој метод е 4.4x10⁻¹⁰ g Pb (91,92).

Земен е биолошки материјал (крв и урина) за детектирање на биолошките маркери на ефектите од оловото, при што се одредувани следните параметри:

- во крв:
 - број на еритроцити,
 - концентрација на хемоглобин,
 - број на ретикулоцити,
 - активност на АЛАД (дехидратаза на делта-аминолевулинската киселина),
 - број на базифилно пунктирани еритроцити
- во урина:
 - концентрација на АЛА (делта-аминолевулинска киселина),
 - концентрација на копропорфирин

За таа цел е користена соодветна методологија за одредување на испитуваните параметри во крв и урина и тоа:

- одредување на активноста на АЛАД во крв со спектрофотометриска метода (93,94),
- одредување на концентрацијата на АЛА во урина со спектрофотометриска метода (95)
- одредување на концентрацијата на копропорфирин во урина со спектрофотометриска метода (94)
- одредување на бројот на ретикулоцитите во крв со методата по Wolferi (96)
- одредување на бројот на базифилно пунктирани еритроцити во крв со методата по Menson модифицирана од Schwartz (97)
- одредување на концентрацијата на хемоглобинот и бројот на еритроцитите во крв со колориметриска метода (98,99)

Активноста на АЛАД е одредувана во 0.2 mL венска хепаринизирана крв со користење на спектрофотометриски метод во тек на 24 часа од земањето на примерокот поради нестабилноста на АЛАД. На хемолизираната крв е додаден супстрат на АЛА за да ја олесни реакцијата помеѓу АЛАД и нејзиниот супстрат АЛА, која што резултира со формирање на порфобилиноген. Количината на порфобилиноген, одредена спектрофотометриски на 555 nm после додавање на *p*-диметил-амино-бензалдехид, ја покажува активноста на АЛАД (93,94). Концентрацијата на АЛА во урината е одредувана со кондензирање на 1 mL урина со ацетил ацетон во пиролско соединение кое што заедно со пара-диметил-аминобензалдехид дава црвен комплекс детерминиран со спектрофотометриски метод на 553 nm (95). Концентрацијата на копропорфирин во урината е одредувана со спектрофотометриско мерење апсорпцијата на 401 nm од екстрактот на урина со етер или потоа со HCl (94). Бројот на ретикулоцитите е одредуван во примерок на крв (96), а бројот на БПЕ е детерминиран со користење на две мешавини: 2 g борна киселина + 1 g метиленско сино и 0,28 g NaOH во 100 mL дестилирана вода. Оваа мешавина е користена за бојење на примероците на стакленце, фиксирано и анализирано на микроскоп (97). Концентрацијата на хемоглобин е детерминирана со користење на колориметриски метод (98), додека бројот на еритроцити и леукоцити е одреден со користење на хематолошки бројач (99).

4.6. Статистичка обработка

Собраните податоци се обработени со помош на статистички дескриптивни и инференцијални методи преку софтверските апликации Statistica for Windows release 7 и Epi info 6. Базите на податоци се формирани со примена на специфични компјутерски апликативни програми за таа намена (Delphi 5, MS Excel).

Континуираните варијабли се изразени како средни вредности со стандардна девијација, а номиналните варијабли како апсолутни броеви и проценти. Статистичката обработка на податоците е изведена со дескриптивно-статистички и инференцијално-статистички методи. Дескриптивно-статистичката обработка се состои од табеларно и графичко прикажување на статистичките серии според дефинираните варијабли.

Од инференцијално-статистичката анализа се применети следните методи:

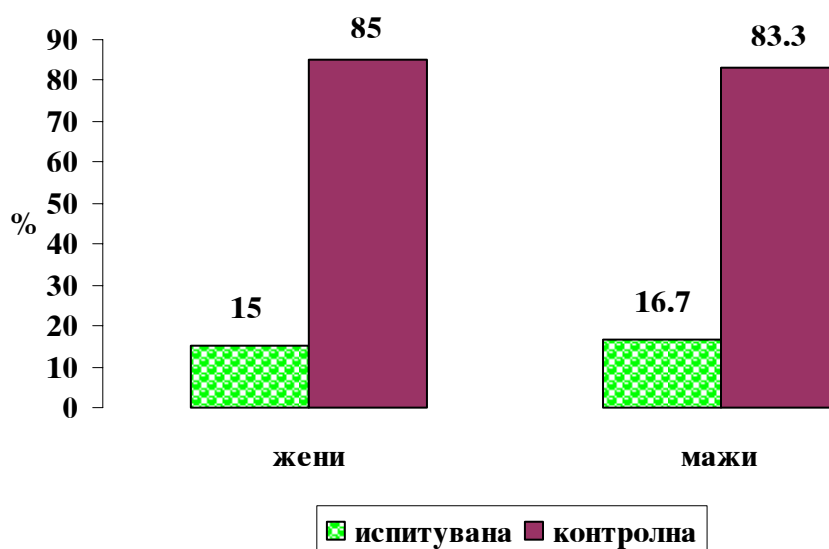
- Анализа на структурата со мерките на централна тенденција (просек, медијана и модус) и мерките на статистичка дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка);
- Одредување на коефициенти на односи, пропорции и стапки;
- Анализа на односите меѓу одделните статистички серии со Pearson-овиот χ^2 тест (или Fisher's exact тестот кога е потребно), Mann-Whitney *U* тестот и линеарната регресија за атрибутивните, односно *t*-тестот за независни примероци и анализата на варијанти (Analysis of Variances-ANOVA) за нумеричките серии;

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Карактеристики на испитаниците

Испитуваната група (ИГ) и контролната група (КГ) се состојат од еднаков број на испитаници ($N = 60$). ИГ се состои од 51 (85%) мажи и 9 (15%) жени, додека КГ се состои од 50 (83,3%) мажи и 10 (16,7%) жени. На следниот график (График 1) е прикажана дистрибуцијата на испитаниците од ИГ и КГ според полот.

График 1. Дистрибуција на испитаниците од ИГ и КГ според полот

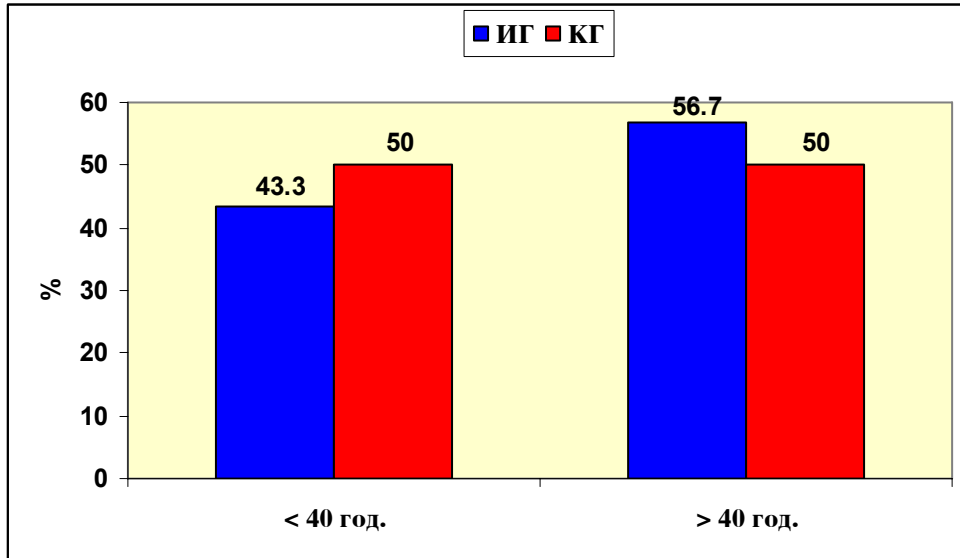


Од графикот се гледа дека и кај двете групи на испитаници доминира машкиот пол. Односот мажи/жени кај испитаниците од ИГ изнесува 5.6, а истиот кај КГ е 5.0. Со статистичката компарација во однос на параметарот пол не се детектира статистички значајна разлика ($P > 0,05$) меѓу групите.

Просечната возраст на испитаниците од ИГ изнесува 45.1 ± 7.6 год., (ранг од 29 до 63 год). Просечната возраст на мажите од ИГ изнесува $45,6 \pm 5,4$ год (ранг 29-63 год.), а просечната возраст на жените $43,4 \pm 5,9$ год (ранг 35-57 год). Просечната возраст на испитаниците од КГ изнесува 42.2 ± 8.7 год., (ранг од 25 до 61 год.), при што со статистичката анализа не се детектира статистички значајна разлика меѓу групите ($P > 0,05$). Просечната возраст на мажите од КГ изнесува $44,3 \pm 6,1$ год (ранг 25-61 год.), а кај жените $45,0 \pm 6,2$ год (ранг 33-60 год).

Испитаниците од ИГ и КГ според возраста се поделени во две возрасни групи (≤ 40 год и ≥ 40 год). На График 2 е прикажана дистрибуцијата на испитаниците од ИГ и КГ според возрасните групи.

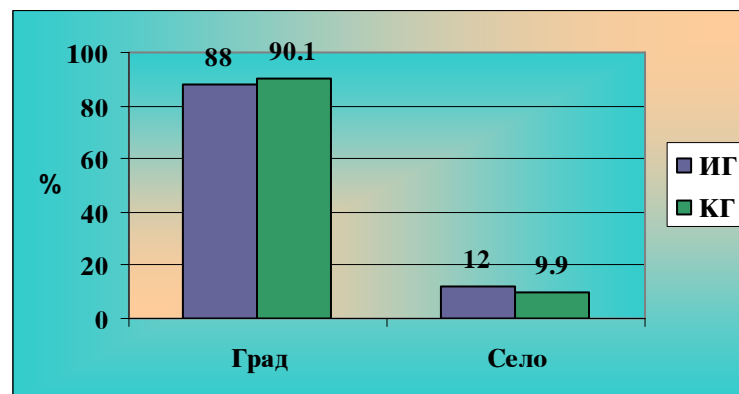
График 2. Дистрибуција на испитаници од ИГ и КГ според возрастните групи



Од графикот се гледа дека постои слична дистрибуција според возраста помеѓу двете групи на испитаници (43.3% vs. 50.0% и 56.7% vs. 50.0%, соодветно). Тестот на независност е несигнификантен ($P > 0,05$), што укажува на статистички валиден matching на испитаниците од ИГ и КГ според возраста.

Во продолжение е дадена дистрибуцијата на испитаниците според местото на живеење (График 3).

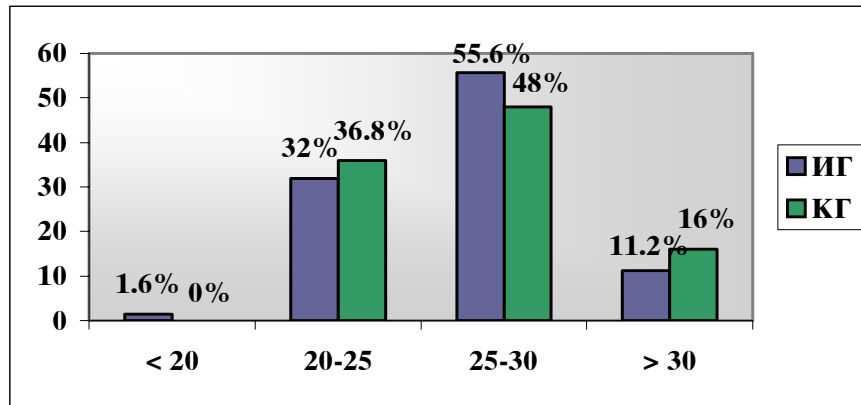
График 3. Дистрибуција на испитаници од ИГ и КГ според живеењето во град или село



Може да се констатира дека и во двете групи побројни се испитаниците кои што живеат од урбаната средина (88% и 90.1% соодветно).

На следниот график (График 4) е прикажана дистрибуцијата на испитаниците од двете групи во поглед на просечниот индекс на телесна маса (Body Mass Index – BMI).

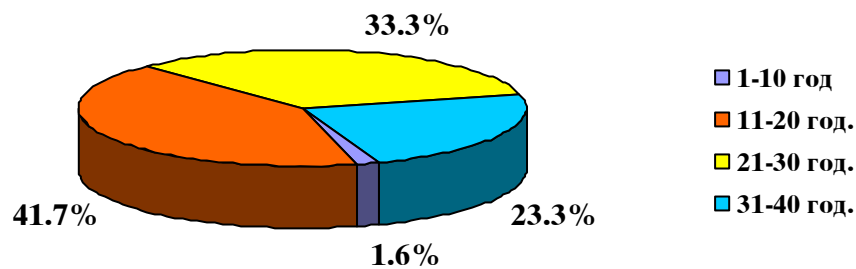
График 4. Дисџрибуџија на испитаниџите од ИГ и КГ според вредносџа на ВМІ



Просечниот индекс на телесната маса кај испитаниџите од ИГ изнесува $25,3 \pm 3,4$ (ранг 20-41), а кај испитаниџите од КГ $26,4 \pm 3,6$ (ранг 21-42). Според ВМІ категоризацијата на четири класи - потхранети (ВМІ < 20), сакана телесна тежина (ВМІ = 20 - 25), надхранети (ВМІ = 25 - 30) и обезни (ВМІ > 30) најзастапени и во двете групи се надхранетите испитаниџи и испитаниџите со сакана телесна тежина.

Дисџрибуџијата на испитаниџите од ИГ според вкупниот работен стаж е дадена на График 5.

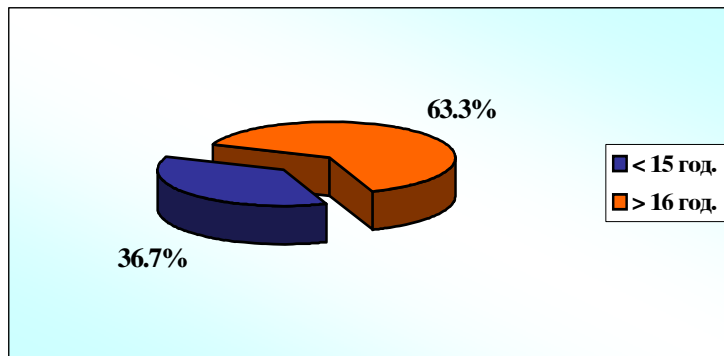
График 5. Дисџрибуџија на ИГ според вкупниот работен стаж



Работниот стаж кај испитаниџите од ИГ изнесува 8-40 год (просечен работен стаж $23,1 \pm 7,2$ год).

На следниот график (График 6) е претставена дисџрибуџијата на испитаниџите од ИГ според времетраењето на експозицискиот стаж. Експозицискиот стаж на испитаниџите од ИГ изнесува 5-32 год (просечен експозициски стаж $18,9 \pm 7,4$ год, медијана 10 год).

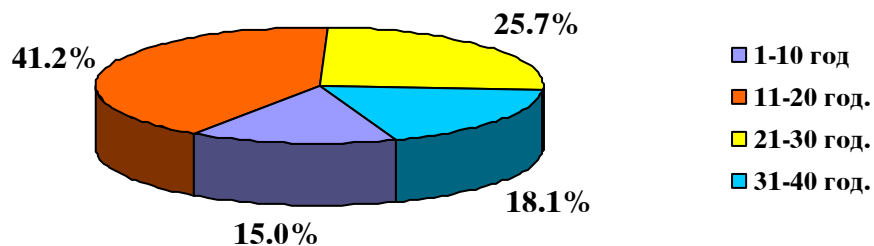
График 6. Дистрибуција на испитаниците од ИГ според траењето на експозицискиот стаж



Според траењето на експозицискиот стаж на актуелното работно место испитаниците од ИГ се поделени во две подгрупи: испитаници со експозициски стаж ≤ 15 год (22 испитаници, односно 36,7%) и испитаници со експозициски стаж ≥ 16 год (38 испитаници, односно 63,3%).

На следниот График (График 7) е претставена дистрибуцијата на испитаниците од КГ според вкупниот работен стаж.

График 7. Дистрибуција на КГ според вкупниот работен стаж

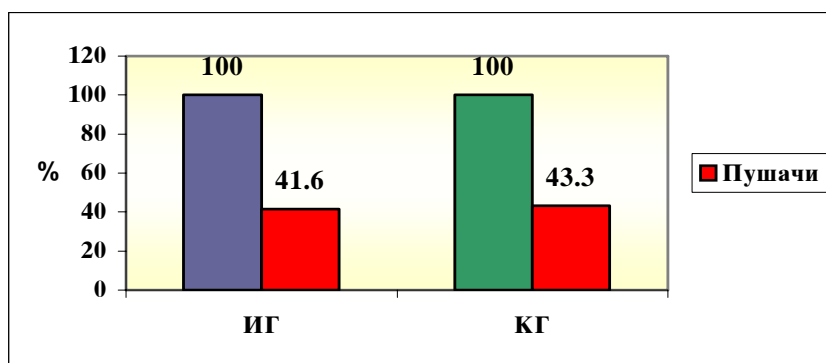


Работниот стаж на испитаниците од КГ изнесува 3-38 год (просечен работен стаж $18,9 \pm 9,7$ год).

Кај испитаниците од КГ нема лица со претходен стаж на работни места со специфична професионална експозиција.

На График 8 е прикажана дистрибуцијата на испитаниците од двете групи според навиката за пушење.

График 8. Дисѝрибуѝија на испѝитаниѝиѝе од ИГ и КГ сѝоред навикаѝа за ѝушење



Од прикажаното се гледа дека бројот на активните пушачи во ИГ изнесува 25 (41,6%), а во КГ 26 (43,3%), што не укажува на постоење на сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двете групи.

Дистрибуѝијата на активните пушачи од ИГ и КГ според должината на пушачкиот стаж е прикажана на Табела 1.

Табела 1. Дисѝрибуѝија на активниѝе ѝушачи од ИГ и КГ сѝоред ѝушачкиоѝ сѝај

Пушачки стаж	Пушачи во ИГ (n = 25)	Пушачи во КГ (n = 26)
≤ 5 год	0	1 (4%)
6 - 10 год	3 (12%)	3 (11%)
11 - 20 год	12 (48%)	13 (50%)
≥ 21 год	10 (40%)	9 (35%)

Помеѓу активните пушачи од двете групи најбројни се пушачите со пушачки стаж 11-20 год и ≥ 21 год., при што не постои статистички значајна разлика помеѓу двете групи.

На Табела 2 е даден приказ на дистрибуѝијата на активните пушачи од ИГ и КГ според бројот на дневното консумирање на цигари.

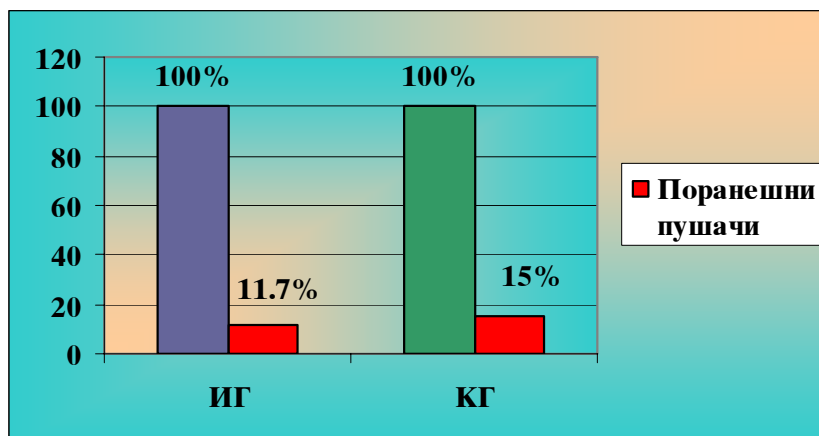
Табела 2. Дисѝрибуѝија на активниѝе ѝушачи од ИГ и КГ сѝоред бројоѝ на конзумирани цѝигари дневно

Цигари/дневно	Пушачи во ИГ (n = 25)	Пушачи во КГ (n = 26)
≤ 10	6 (24%)	5 (19%)
11 - 20	13 (52%)	14 (54%)
≥ 21	6 (24%)	7 (27%)

Според дневниот број на конзумирани цигари во двете групи најбројни се испитаниците кои што конзумираат 11-20 цигари дневно, без да се утврди статистички сигнификантна разлика помеѓу ИГ и КГ.

Преваленцијата на поранешните пушачи во ИГ и КГ е прикажана на График 9.

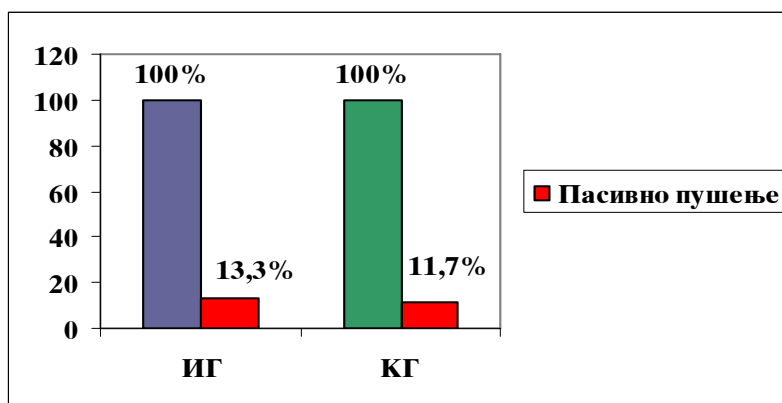
График 9. Поранешни пушачи во ИГ и КГ



Од претходниот график се гледа дека и во двете групи е регистриран сличен број на поранешни пушачи, без да постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи на испитаници.

На следниот график (График 10) е даден преглед на испитаниците од ИГ и КГ експонирани на пасивно пушење во домашни услови или на работното место.

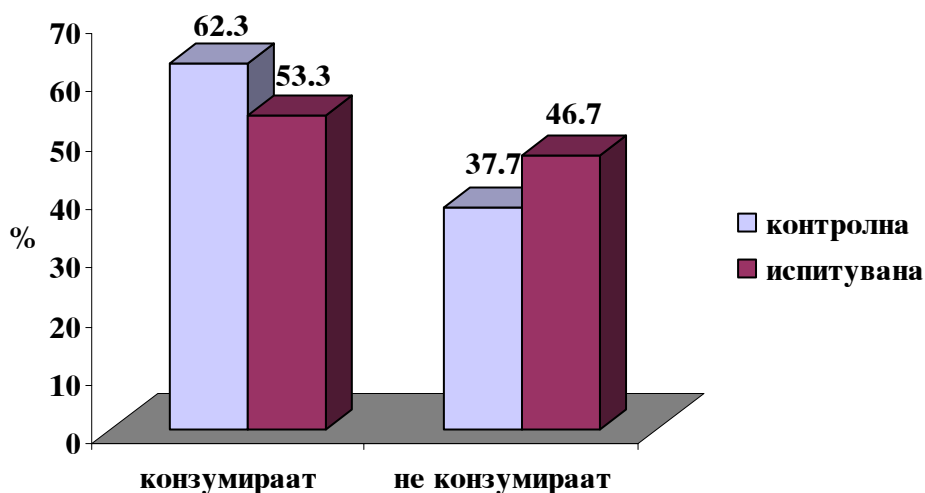
График 10. Испитаници од ИГ и КГ експонирани на пасивно пушење



Од графикот се гледа дека и во двете групи е регистриран сличен број на лица експонирани на пасивно пушење во домот или на работното место.

Дистрибуцијата на испитаниците од ИГ и КГ според консумацијата на алкохол е прикажана на График 11.

График 11. Дисџрибуџија на испџијаниџије од ИГ и КГ според консумаџија на алкохол



Во однос на навиката за консумаџија на алкохол и покрај тоа што кај ИГ 53,3%, а кај КГ 62,3% од испитаниците конзумираат алкохол, статистички значајна разлика меѓу групите не е детектирана ($P > 0,05$).

Просечниот период на консумаџија на алкохол кај испитаниците од ИГ изнесува $10,3 \pm 10,8$ години, додека кај КГ тој изнесува $11,1 \pm 9,7$ години, што укажува дека не постои сигнификантна разлика помеѓу припадниците на двете групи во поглед на должината на алкохолната консумаџија.

На следната табела (Табела 3) е прикажан преглед на дисџрибуџијата на испитаниците од ИГ и КГ според должината на стажот на алкохолната консумаџија.

Табела 3. Дисџрибуџија на испџијаниџије од ИГ и КГ според сџајжой на алкохолнаџа консумаџија

Алкохолен сџај	Консументи во ИГ (n = 32)	Консументи во КГ (n = 37)
≤ 5 год	1 (3%)	2 (5%)
6 - 10 год	5 (16%)	6 (16%)
11 - 20 год	15 (47%)	18 (49%)
≥ 21 год	11 (34%)	11 (30%)

Од приказот може да се констатира дека помеѓу консументите на алкохол од двете групи најбројни се тие што имаат сџајж на консумаџија на алкохол 11-20 год. и ≥ 21 год.

На Табела 4 се дадени збирните карактеристики на испитаниците од ИГ и КГ.

Табела 4. Збирни карактеристики на испитаниците во студијата

Варијабла	Експонирани работници (n=60)	Контроли (n=60)
Пол / М/Ж однос	5.6	5.0
Возраст / години	45.1±7.6	42.2±8.7
ВМІ / kg m ⁻²	25.3±3.4	26.4±3.6
Должина на стаж / години	23.1±7.2	18.9±9.7
Должина на експозиција / год.	18.8±7.5	/
Дневни пушачи	25 (41.6 %)	26 (43.3 %)
Пушачки стаж / години	10.8±11.5	11.9±12.1
Цигари на ден	8.1±10.2	11.1±14.4
Екс-пушачи	7 (11.6 %)	9 (15.0 %)
Пасивни пушачи	8 (13.3 %)	7 (11.7 %)

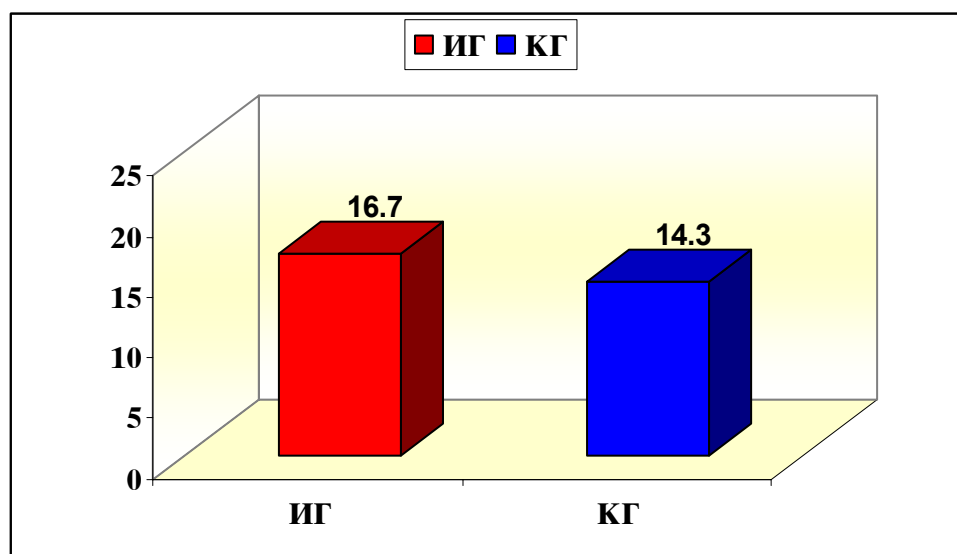
Нумеричките податоци се изразени како средни вредности со стандардни девијации; фреквенциите на активните, пасивните и поранешните пушачи како број и проценти од испитаниците со соодветна варијабла.

М: мажи; Ж: жени; ВМІ: индекс на телесна маса.

Кај ниту еден испитаник од ИГ и КГ до изведувањето на актуелната студија не е поставена дијагноза за хронично труење со олово од страна на лекар, ниту пак е дијагностицирано заболување кое што може да биде поврзано со експозицијата на олово и/или неговите соединенија.

На График 12 се прикажани податоците за постоење на минати заболувања кај испитаниците од ИГ и КГ.

График 12. Податоци за постоење на минати заболувања кај испитаниците од ИГ и КГ

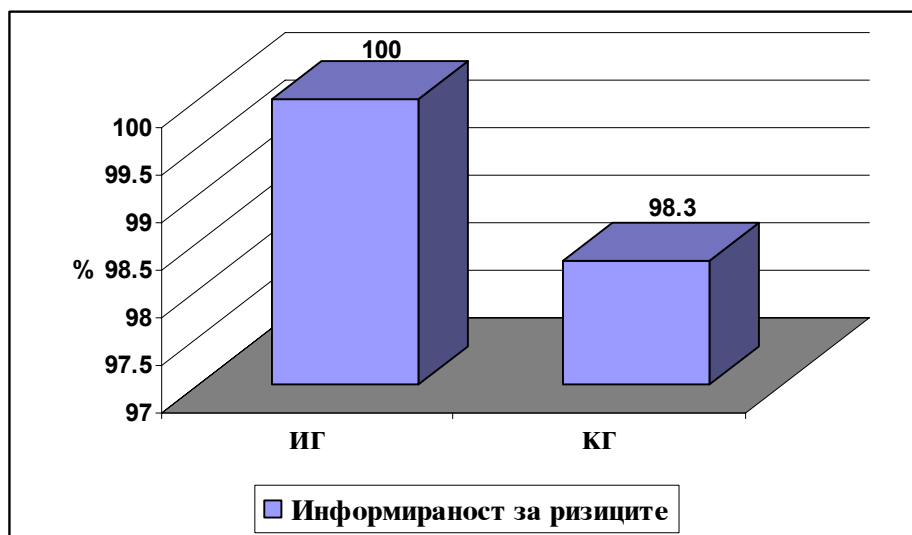


Од горниот приказ се констатира дека не постои сигнификантна разлика во појавата на минати заболувања помеѓу испитаниците од ИГ и КГ.

5.2. Податоци работниот процес, заштитните средства, организацијата на работата и влијанието врз здравјето

На График 13 е даден приказ на информираноста за постоечките и можните ризици на работното место кај испитаниците од двете групи.

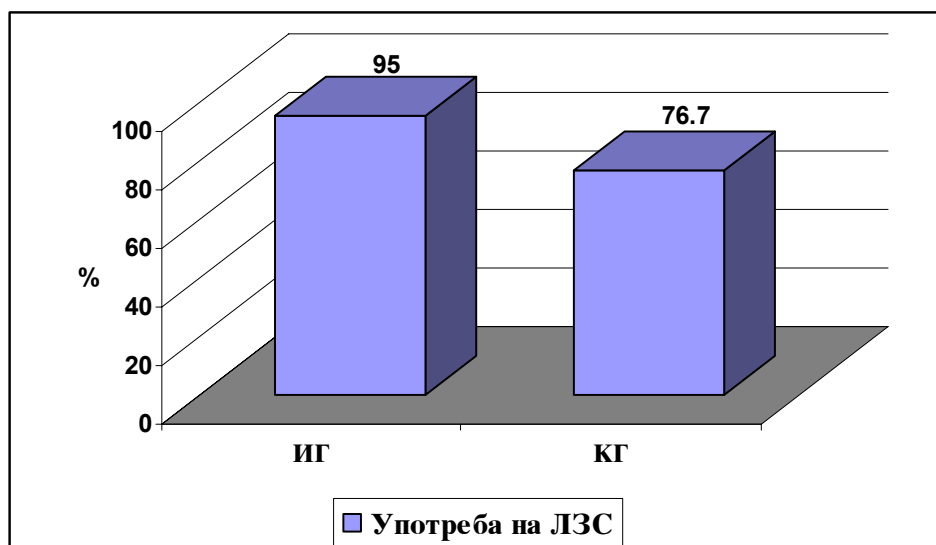
График 13. Информираниост за постоечките и можните ризици на работното место



Во поглед на информираноста за постоечките и можните ризици на работното место, не постои сигнификантна разлика помеѓу одговорите на испитаниците од двете групи: ИГ = 60 (100%), КГ = 59 (98,3%).

На График 14 се прикажани одговорите на испитаниците од ИГ и КГ во однос на употребата на личните заштитни средства (ЛЗС) во текот на работниот процес.

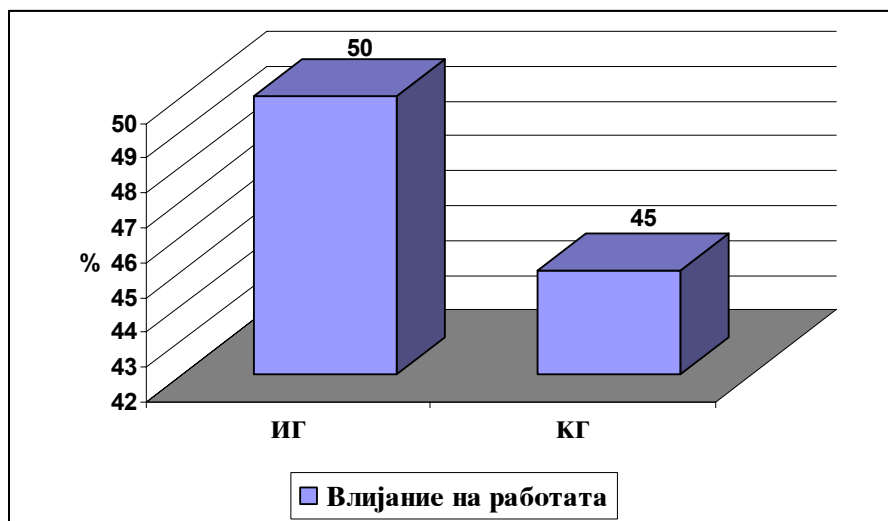
График 14. Употреба на ЛЗС кај испитаниците од ИГ и КГ во текот на работниот процес



Од Графикот се добива податок дека употребата на лични заштитни средства (ЛЗС) е на прилично високо ниво кај ИГ - 57 (95%), споредено со испитаниците од КГ - 46 (76,7%), но сеуште не постои статистичка сигнификантност ($P>0,05$).

График 15 дава приказ на одговорите во поглед на влијанието на работата врз здравјето на испитаниците од двете групи.

График 15. Влијание на работата врз здравјето на испитаниците



Од горниот приказ се констатира дека одговарајќи на прашањето дали работата влијае врз нивното здравје, предизвикувајќи негово оштетување, меѓу испитаниците од ИГ се добива позитивен одговор кај 30 (50%), додека кај КГ на истото прашање позитивно одговориле 27 (45%) од испитаниците, што не потврдува постоење на сигнификантна разлика помеѓу двете групи ($P>0.05$).

Структурата и организацијата на работниот процес кај двете групи на испитаници се прикажани на График 16 и График 17.

График 16. Организација на работата кај ИГ

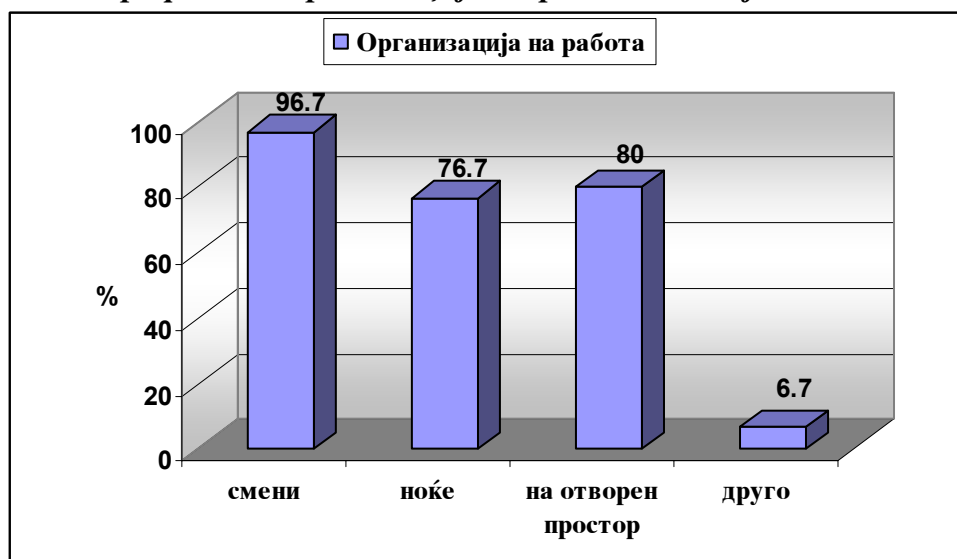
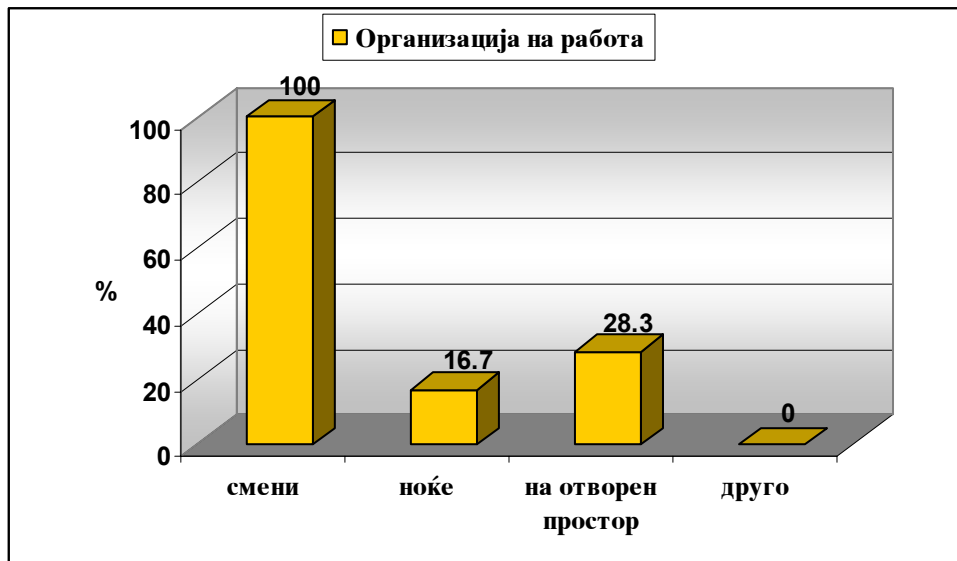


График 17. Организација на работата кај КГ



Од горните графици се воочува дека работата во дневни смени е доминантна кај двете групи на испитаници, но и дека кај ИГ се многу позастапени ноќната работа како и работата на отворен простор во однос на КГ.

5.3. Преваленција на одредени симптоми кај испитаниците и нивната поврзаност со работата

Преваленцијата на вкупните симптоми во последните 12 месеци е табеларно прикажана на Табела 5.

Табела 5. Преваленција на симптомите кај експонираниите и контролните работници во текот на последните 12 месеци

Симптоми во последните 12 месеци	Експонирани работници (n=60)	Контролни работници (n=60)	P-вредност*
Главоболка	17 (26.6%)	13 (21.6%)	0.513
Несоница	7 (11.6%)	5 (8.3%)	0.582
Намален апетит	8 (13.3%)	4 (6.6%)	0.271
Мускулни болки	20 (33.3%)	8 (13.3%)	0.041
Намалена телесна тежина	2 (3.3%)	0	0.161
Малаксаност	22 (36.6%)	7 (11.6%)	0.012
Гастроинтестинални симптоми	15 (25%)	9 (15%)	0.263
Раздразливост	8 (13.3%)	2 (3.3%)	0.068

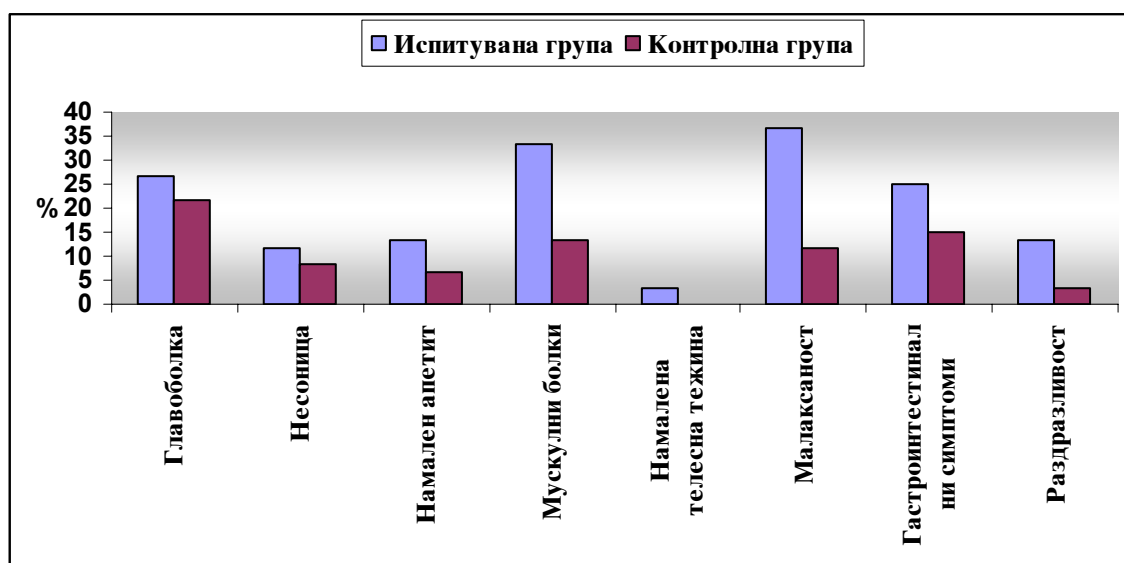
Податоциите се изразени како број и процент на испитаници со одредена варијабла.

* Тестирано со хи-квадрат тест.

Од горната табела се констатира дека преваленцијата на вкупните симптоми во последните 12 месеци не е сигнификантно повисока кај експонираните во однос на контролните работници. Сигнификантно повисока преваленција на симптоми кај експонираните работници е регистрирана за мускулните болки и малаксаност.

График 18 дава приказ на симптомите кај експонираните и контролните работници во текот на последните 12 месеци.

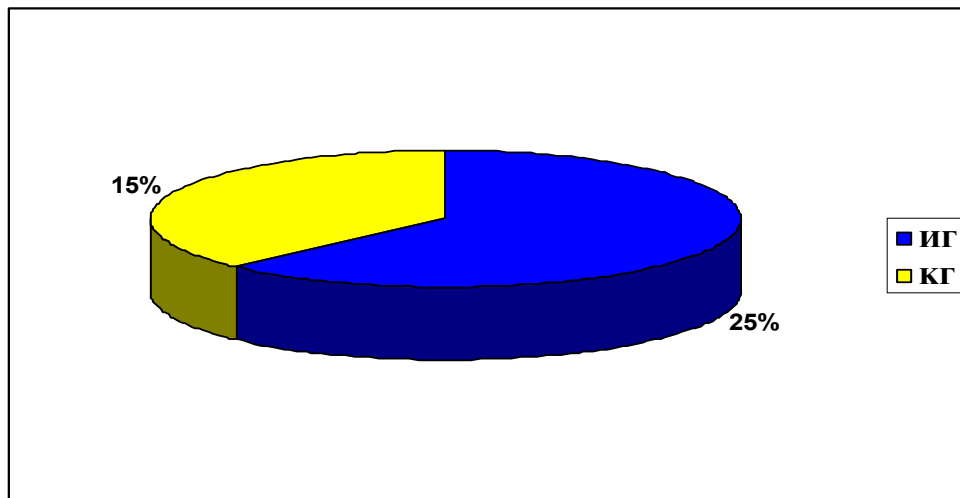
График 18. Приказ на симџоми кај експонираните и контролните работници во текот на последните 12 месеци



Од графикот се забележува дека сигнификантна разлика помеѓу ИГ и КГ е утврдена за мускулните болки и појавата на малаксаност. Просечното време на појавување на симптомите, после започнување со работата, за испитаниците од ИГ е $10,3 \pm 8,6$ години, додека за испитаниците од КГ е $2,6 \pm 7,2$ години, што укажува на постоење на статистички значајна разлика помеѓу двете групи ($P < 0,05$).

На График 19 е прикажана преваленцијата на гастроинтестиналните тегоби (болки во стомакот под папокот, гадење, повраќање, проливи или запек) кај испитаниците од ИГ и КГ ($P > 0,05$).

График 19. Преваленцијата на гастроинтестиналните тегоби кај испитаниците од ИГ и КГ



Од горниот график се констатира дека преваленцијата на гастроинтестиналните тегоби (болки во стомакот под папокот, гадење, повраќање, проливи или запек) не се разликува сигнификантно кај испитаниците од ИГ и КГ ($P>0,05$).

Времето на појавување на симптомите за испитаниците од ИГ е $3,4\pm 6,4$ години, додека за испитаниците од КГ е $0,6\pm 2,6$ години.

Кај ниту еден од испитаниците од ИГ и КГ не се регистрирани слабост на мускулите на рацете, парализа на шаките и рацете ниту пак чести грозници кои траеле неколку часови во почетокот на работната недела.

Табела 6 дава преглед на преваленцијата на одредени симптоми кај експонираните и контролните работници (проблеми поврзани со очите, носот, белите дробови и кожата), регистрирани во последните 12 месеци.

Во конкретниот случај се работи за очни проблеми (јадеж, црвенило, отоци на очните капаци), назални проблеми (затнат нос, кивавици, јадеж, течење на нос, крварење од носот, оштетен осет за мирис, појава на ранички во носот), белодробни проблеми (кашлица, искашлување, тешко дишење, болка во градите, свирење во градите) и проблеми со кожата (исипи, црвенило, јадеж, егзем).

Табела 6. Преваленција на одредени симптоми кај експонираните и контролните работници во последните 12 месеци

Симптоми во последните 12 месеци	Експонирани работници (n=60)	Контролни работници (n=60)	P-вредност*
Очни проблеми	13 (21.6%)	10 (16.6%)	0.566
Назални проблеми	23 (38.3%)	18 (30%)	0.500
Белодробни проблеми	15 (25%)	12 (20%)	0.601
Кожни проблеми	8 (13.3%)	5 (8.3%)	0.429

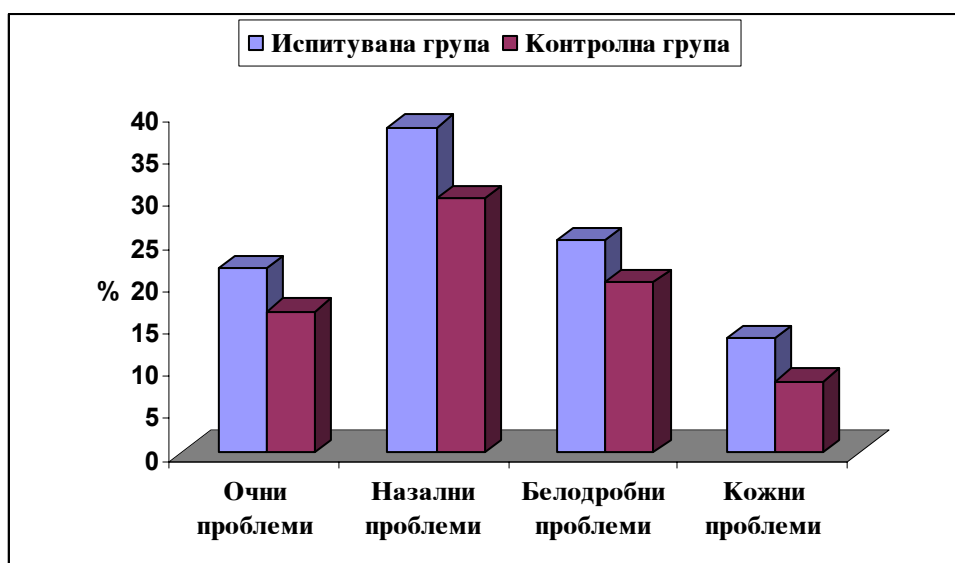
Податоциите се изразени како број и процент на испитаници со одредена варијабла.

* Тестирано со хи-квадрат тест.

Од горната табела се утврдува дека не постои статистичка сигнификантност помеѓу двете групи во поглед на испитуваните варијабли (проблеми поврзани со очите, носот, белите дробови и кожата) регистрирани во текот на последните 12 месеци ($P>0,05$).

На График 20 е даден графички приказ на податоците добиени од испитаниците од ИГ и КГ за појава на општата преваленција на очни, назални, белодробни и кожни проблеми.

График 20. Преваленција на очни, назални, белодробни и кожни проблеми кај испитаниците од ИГ и КГ



Графикот покажува дека не постои статистички значајна разлика во фреквенцијата на јавување на споменатите тегоби кај испитаниците од ИГ во споредба со КГ ($P>0,05$).

Табела 7, како и График 21 даваат приказ на поврзаноста на овие симптоми со актуелната работа кај експонираните и контролните работници во последните 12 месеци.

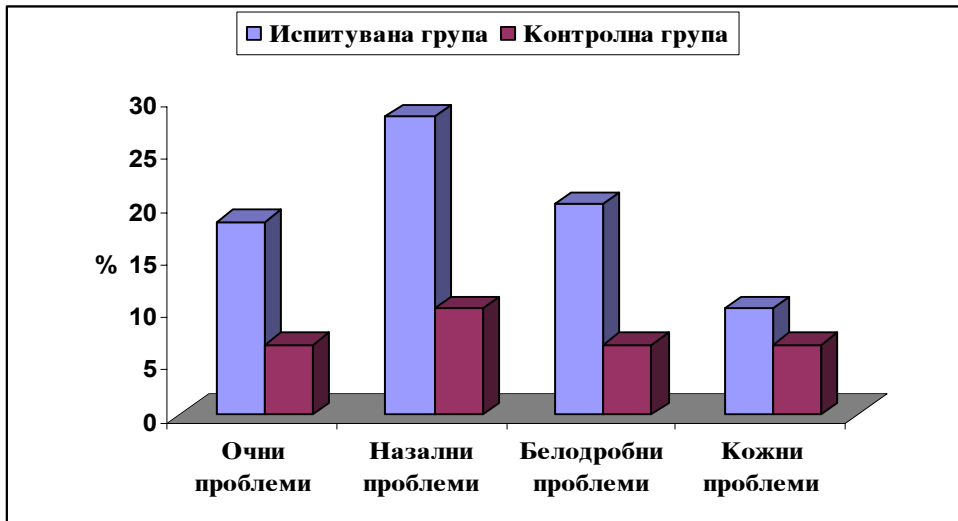
Табела 7. Преваленција на поврзаноста на симптомите со работата кај експонираните и контролните работници во последните 12 месеци

Симптоми во последните 12 месеци	Експонирани работници (n=60)	Контролни работници (n=60)	P-вредност*
Очни проблеми	11 (18.3%)	4 (6.6%)	0.088
Назални проблеми	17 (28.3%)	6 (10%)	0.035
Белодробни проблеми	12 (20.0%)	4 (6.6%)	0.059
Кожни проблеми	6 (10.0%)	4 (6.6%)	0.543

Податоците се изразени како број и процент на испитаници со одредена варијабла.

* Тестирано со хи-квадрат тест.

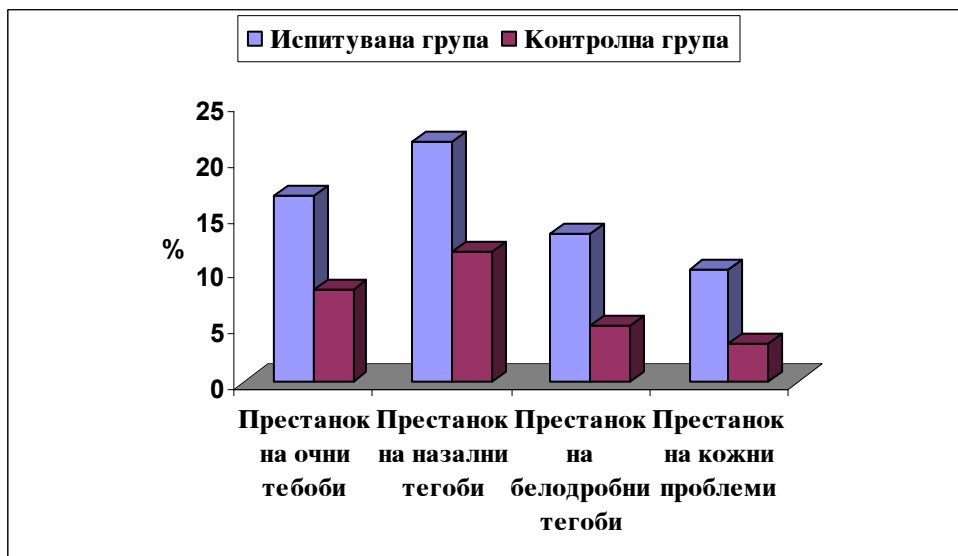
График 21. Поврзаност на симптомите со работата кај експонираните и контролните работници во последните 12 месеци



Од табеларниот и графичкиот приказ може да се констатира дека влошување на симптомите поврзано со работата (очни, назални, белодробни и кожни проблеми) е регистрирано кај 18.3%, 28.3%, 20% и 10% од експонираните работници, соодветно. Контролните работници пријавиле тегоби во врска со работата (очни, назални, белодробни и кожни проблеми) кај 6.6%, 10%, 6.6% и 6.6%, соодветно. Сигнификантна разлика помеѓу експонираните и контролните работници беше детектирана само за назалните проблеми поврзани со работата ($P=0.035$; хи-квадрат тест). Преваленцијата на белодробните проблеми беше повисока кај експонираните во однос на контролните работници, но без да се достигне статистичка сигнификантност (20% vs. 6.6%).

Повлекувањето на тегобите со привремен прекин на експозицијата (викенд, боледување, годишен одмор) е прикажано на График 22.

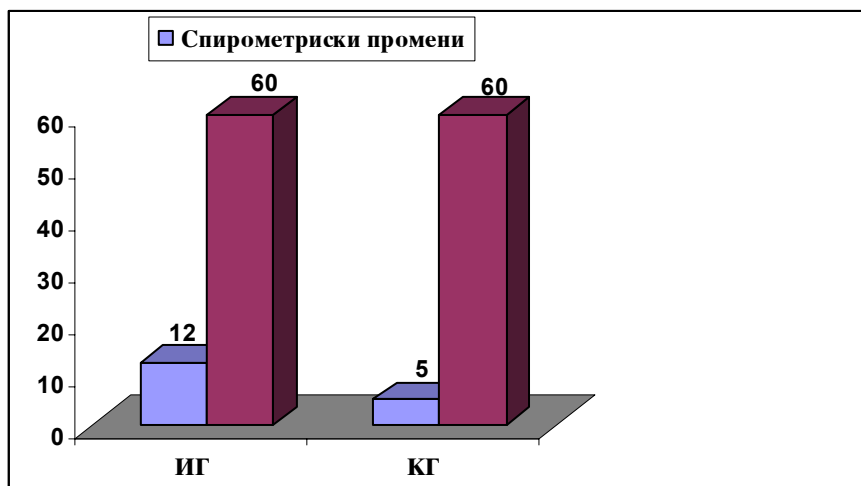
График 22. Повлекување на тегобите со привремен прекин на експозицијата



Од горниот график се гледа дека не постои статистичка сигнификантност за престанокот на тегобите со привремениот прекин на експозицијата кај испитаниците од ИГ споредено со тие на КГ ($P>0,05$).

Преваленцијата на спироетриските промени, детектирани со нативниот спирограм, е прикажана на График 23.

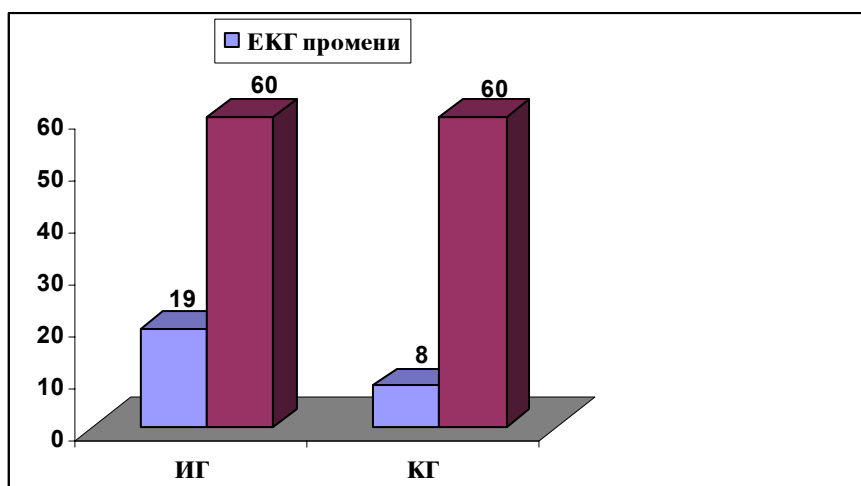
График 23. Преваленција на спироетрискиите промени кај испитаниците од ИГ и КГ



Од горниот график се констатира дека постои поголема фреквенција на јавување на спироетриски промени кај испитаниците од ИГ споредено со тие на КГ, но сепак не е утврдена статистички сигнификантна разлика ($P>0.05$).

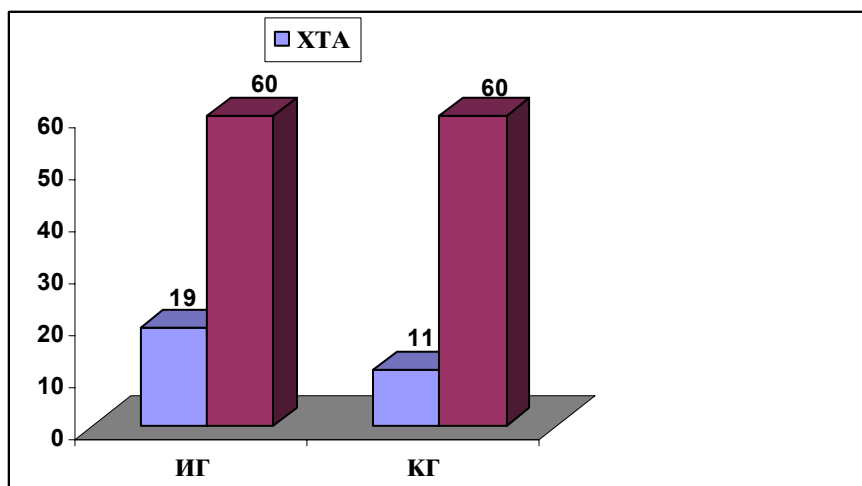
Честотата на јавување на промените на електрокардиограмот, во состојба на мирување, е прикажана на График 24.

График 24. Преваленција на ЕКГ промени кај испитаниците од ИГ и КГ



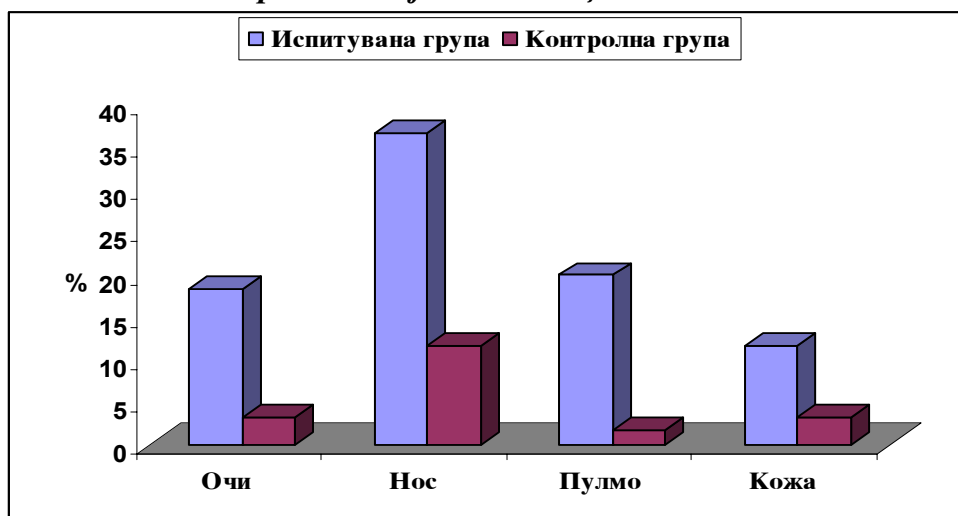
Од горниот графички приказ се заклучува дека за разлика од спирометриските, промените на електрокардиограмот во мирување, статистички многу почесто се јавуваат кај испитаниците од ИГ ($P < 0.05$). График 25 дава приказ на преваленцијата на јавување на зголемен крвен притисок (систолен и дијастолен) кај испитаниците од двете групи.

График 25. Преваленција на ХТА кај испитаниците од ИГ и КГ



Од горниот график се забележува дека со одредувањето на вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок не се утврдени сигнификантни разлики помеѓу испитаниците од ИГ и КГ ($P > 0.05$), иако фреквенцијата на јавување на хипертензијата е почеста кај експонираните работници. Актуелната состојба со добиените објективни податоци за очните, назалните и белодробните тегоби, како и кожните промени кај испитаниците од ИГ и КГ, констатирана со физикалниот преглед е прикажана на График 26.

График 26. Присуство на актуелни очни, назални и белодробни тегоби, како и кожни промени кај испитаниците од ИГ и КГ



$P < 0.05$ (освен за кожа)

Од приказот се забележува дека постои статистички сигнификантна разлика во појавувањето, долготрајноста и манифестацијата на тие симптоми и знаци помеѓу експонираните и контролните работници за сите категории, освен за кожните промени.

Табела 8 дава детален приказ на вредностите на елементите од диференцијалната крвна слика кај експонираните и контролните работници.

Табела 8. Вредности на елементите од диференцијалната крвна слика кај експонираните и контролните работници

Биомаркери	Експонирани работници (n=60) Mean±SD	Контролни работници (n=60) Mean±SD	P-вредност*
Тромбоцити (x 10 ⁹ /L)	226.1±58.2	251.5±57.8	0.017
Леукоцити (x 10 ¹² /L)	6.6±1.5	7.2±2.2	0.128
Неутрофили (x 10 ¹² /L)	61.0±8.8	61.7±7.8	0.622
Лимфоцити (x 10 ¹² /L)	30.7±6.8	31.8±7.0	0.378
Моноцити (x 10 ¹² /L)	5.8±1.8	6.4±1.4	0.061

Од табелата се констатира дека според резултатите за диференцијалната крвна слика кај експонираните и контролните работници, освен за тромбоцитите ($P < 0.05$), не е утврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи.

5.4. Преваленција на одредени биомаркери кај испитаниците поврзани со експозицијата и ефектот на оловото

Биолошките маркери на експозиција и ефект, кои што се многу значајни за токсичноста на оловото, како и нивните референтни вредности се дадени во Табела 9.

Табела 9. Биолошки маркери и референтни вредности

Биолошки маркери	Референтни вредности
НОК	< 10 µg/dL
Број на еритроцити	3,8 - 5,8 x 10 ¹² /L
Концентрација на Hb	110 - 180 g/L
Број на ретикулоцити	5 - 25 ‰
АЛАД	1336 - 2000 ncat
БПЕ	0 - 100 BPE
АЛА	76 µmol/L
Копропорфирин	0,18 µmol/L

Податоците се изразени како поединечни варијабли со нивните референтни вредности

Просечните вредности на биолошките маркери на експозиција и ефект измерени кај експонираните и контролните работници се прикажани во Табела 10.

Табела 10. Вредности на биолошките маркери кај експонираните и контролните работници

Биомаркери	Експонирани работници (n=60) Mean±SD	Контролни работници (n=60) Mean±SD	P-вредност*
НОК (µg/dL)	16.4±8.5 (3.3-46.7)	7.0±5.4 (0-27.7)	0.000
Еритроцити (x 10 ¹² /L)	4.9±0.5 (3.2-6.2)	4.8±0.4 (3.7-5.7)	0.228
Хемоглобин (g/L)	149±10.6 (119-166)	149.6±12.1 (118-178)	0.948
Ретикулоцити (%)	15.1±3.5 (8-25)	14.9±5.7 (9-50)	0.848
АЛАД (ncat)	1238.1±647.4 (82-3990)	2096.5±910.8 (233-4036)	0.000
БПЕ	30.8±54.5 (0-350)	26.8±37.2 (0-150)	0.639
АЛА (µmol/L)	45.1±32.2 (13.7-221.5)	28.1±17.8 (2.3-86.9)	0.0005
Копропорфирин (µmol/L)	0.06±0.04 (0.01-0.3)	0.06±0.04 (0.006-0.24)	0.681

*Споредено со t-test за независни примероци.

Од горната табела се гледа дека просечните вредности на нивото на олово во крвта (НОК), бројот на еритроцитите, дехидратазата на δ-аминолевулинската киселина (АЛАД) и δ-аминолевулинската киселина (АЛА) се сигнификантно повисоки кај експонираните отколку кај контролните работници (P<0.05).

Табела 11 дава детален приказ на преваленцијата на отстапувања во биолошките маркери кај ИГ и КГ.

Табела 11. Преваленција на отстапувања во биолошките маркери кај експонираните и контролните работници

Биомаркери	Експонирани работници (n=60)	Контролни работници (n=60)	P-вредност*
НОК	46 (76.7%)	11 (18.3%)	0.000
Еритроцити	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1.000
Хемоглобин	0	1 (0.02%)	0.319
Ретикулоцити	8 (13.3%)	8 (13.3%)	1.00
АЛАД	40 (66.7%)	13 (21.7%)	0.0018
БПЕ	6 (10.0%)	7 (11.7%)	0.792
АЛА	5 (8.3%)	1 (1.7%)	0.110
Копропорфирин	1 (1.7%)	2 (3.3%)	0.568

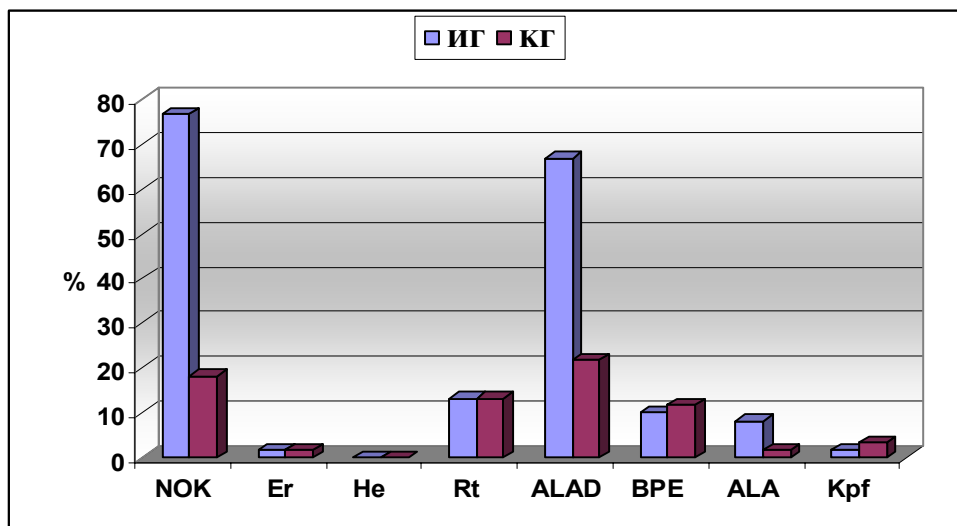
Податоциите се изразени како број и процент на испитуваници со одредена варијабла.

* Тестирано со хи-квадрат тест.

Од горната табела се констатира дека повисока преваленција за отстапувања на НОК, АЛАД и АЛА постои кај експонираните работници, но статистички сигнификантна разлика е утврдена само за НОК и АЛАД ($P < 0.01$).

Процентите на отстапувања на биолошките маркери кај експонираните и контролните работници се претставени на График 27.

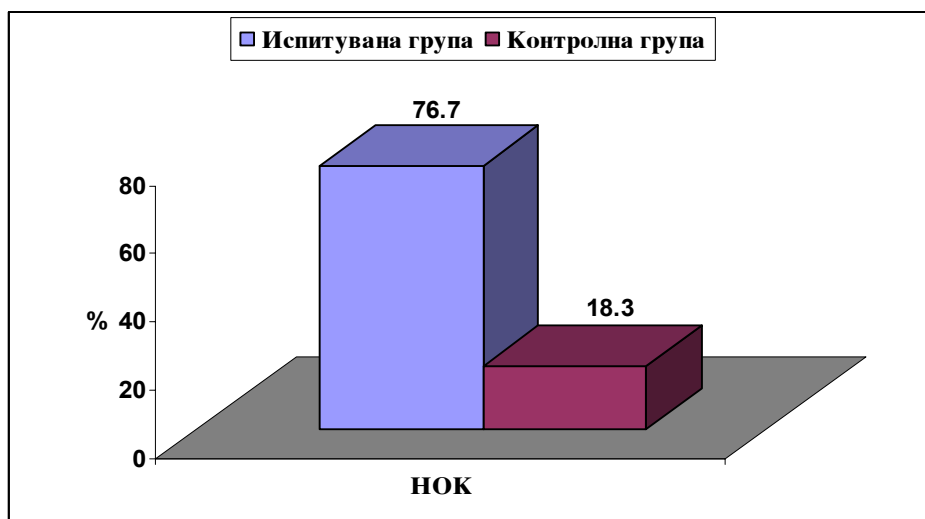
График 27. Девиијација на биолошките маркери кај експонираните и контролните работници



Од горниот график се гледа дека освен за НОК и АЛАД, девијациите за копропорфиринот, хемоглобинот, ретикулоцитите, БРЕ и еритроцитите кај експонираните беа еднакви или дури и пониски, отколку тие кај контролните работници ($P > 0.05$).

График 28 дава приказ на отстапувањата во вредностите за НОК кај испитаниците од двете групи.

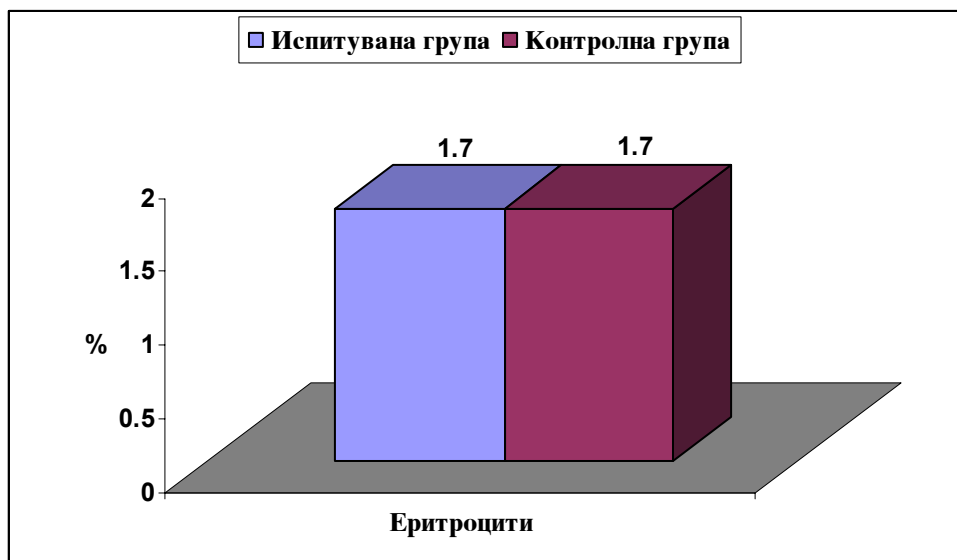
График 28. Девиијација на НОК кај експонираните и контролните работници



Од горниот графички приказ може да констатираме дека постои статистички сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од ИГ и КГ во поглед на отстапувањата кај утврдените вредности за НОК помеѓу испитаниците од двете групи ($P < 0.001$).

Испитувањето на бројот на еритроцитите во периферната крв кај ИГ и КГ е прикажано на График 29.

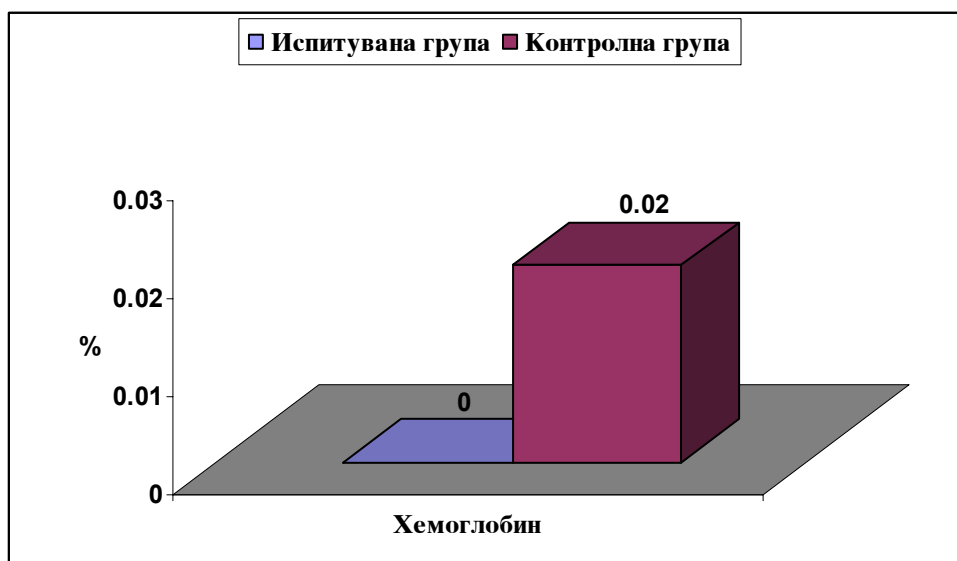
График 29. Девиијација на бројот на еритроцити кај експонираниите и контролните работници



Горниот график не покажува постоење на сигнификантна разлика кај испитаниците од ИГ и КГ ($P > 0.05$).

График 30 дава податоци за измерената девијација на концентрацијата на хемоглобинот кај експонираниите и контролните работници.

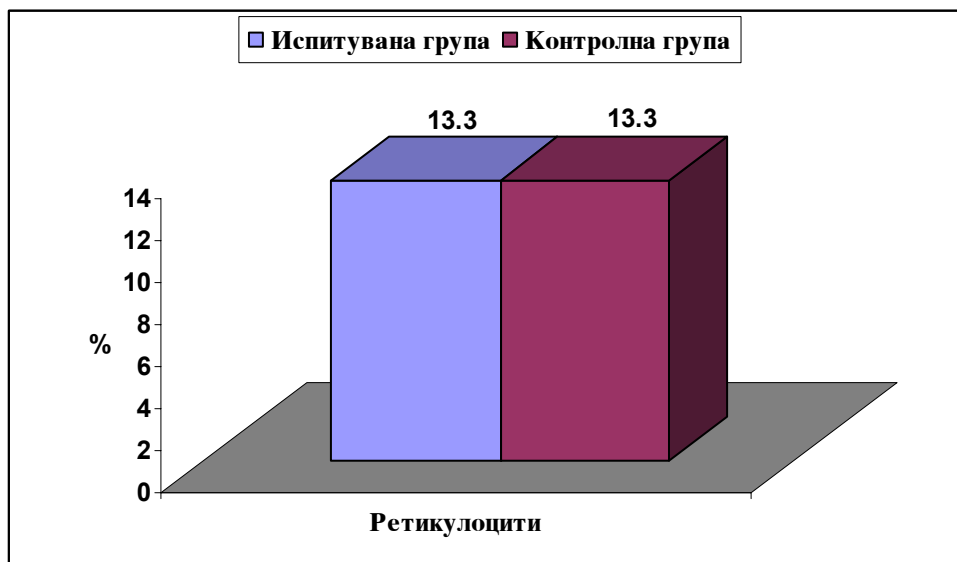
График 30. Девиијација на концентрацијата на хемоглобин кај експонираниите и контролните работници



Со мерењето на концентрацијата на хемоглобинот не е утврдена статистички сигнификантна разлика кај ИГ споредено со КГ ($P>0.05$).

Преваленцијата на отстапувања во бројот на ретикулоцитите кај ИГ и КГ е прикажана на График 31.

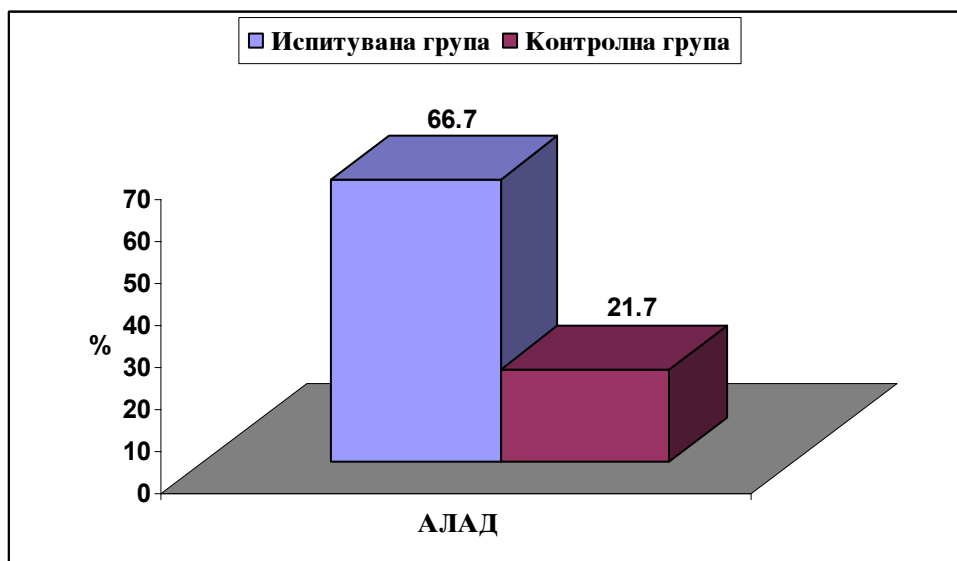
График 31. Девијација на бројот на ретикулоцити кај експонираните и контролните работници



Од горниот график се забележува дека со одредувањето на бројот на ретикулоцитите во периферната крв, се утврди дека не постои разлика во добиените вредности за отстапувањата помеѓу експонираните и контролните работници ($P>0.05$).

График 32 ја прикажува девијацијата на активноста на АЛАД кај двете групи на испитаници.

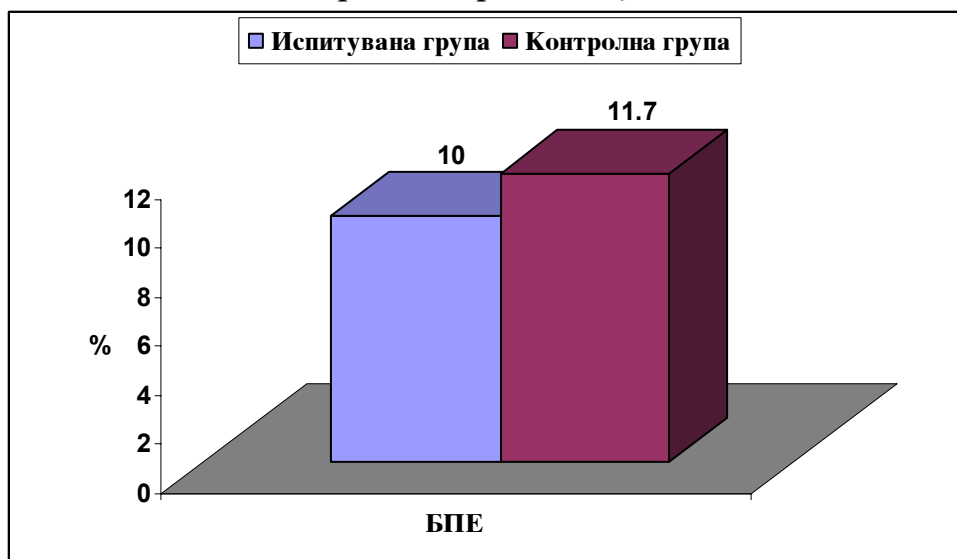
График 32. Девијација на активноста на АЛАД кај експонираните и контролните работници



Од горниот приказ се констатира дека со испитувањето на активноста на АЛАД во крвта кај испитаниците од ИГ и КГ, се утврди статистички сигнификантна разлика помеѓу експонираните и контролните работници ($P < 0.01$).

Отстапувањата добиени при одредувањето на бројот на еритроцитите кај ИГ и КГ се прикажани на График 33.

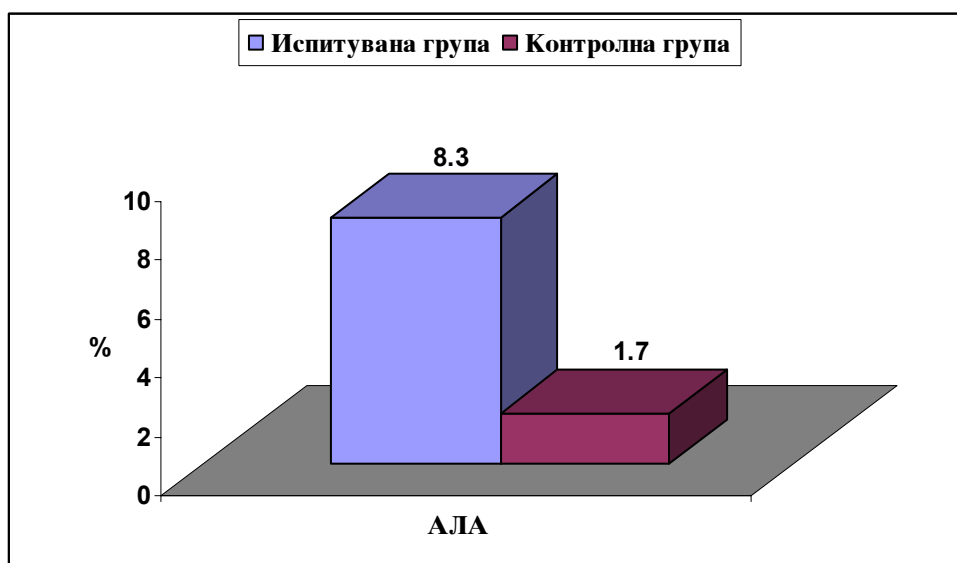
График 33. Девиијација на бројот на БПЕ кај експонираните и контролните работници



Од графикот се гледа дека не е утврдена сигнификантна разлика во отстапувањата на бројот на БПЕ помеѓу испитаниците од ИГ и КГ ($P > 0.05$).

График 34 дава преглед на отстапувањата во концентрацијата на АЛА во урината кај двете групи на испитаници.

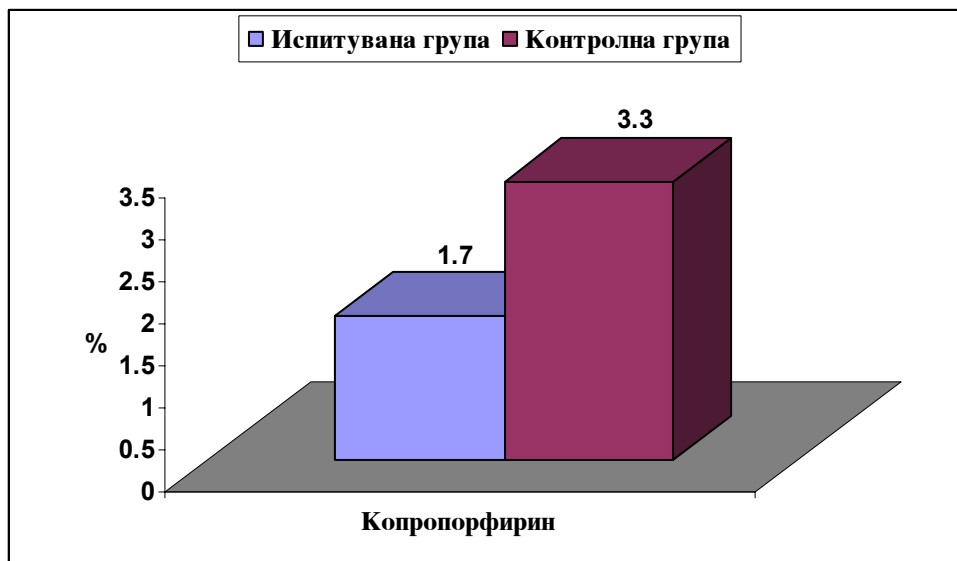
График 34. Девиијација на концентрацијата на АЛА кај експонираните и контролните работници



Од горниот приказ се забележува дека измерените девијации на АЛА во урината сигнификантно не се разликуваат помеѓу експонираните и контролните работници ($P>0.05$).

Отстапувањата во концентрацијата на копропорфиринот во урината кај ИГ и КГ се прикажани на График 35.

График 35. Девијација на концентрацијата на копропорфирин кај експонираните и контролните работници



Од графикот се добива податок дека измерените девијации во концентрацијата на копропорфиринот во урината не покажаа статистички сигнификантна разлика помеѓу експонираните и контролните работници ($P>0.05$).

Корелациите помеѓу испитуваните параметри кај експонираните работници се прикажани на Табела 12.

Табела 12. Корелации помеѓу НОК, АЛАД, АЛА и другиите фактори кај експонираните работници

	НОК	АЛАД	АЛА
НОК	1	-0.546**	-0.005
АЛАД	-0.546**	1	-0.071
АЛА	-0.005	-0.071	1
Возраст	0.331**	-0.256*	-0.022
Должина на стаж/години	0.418**	-0.371**	0.026
Должина на експозиција/години	0.419**	-0.343**	0.115
Индекс на телесна маса	-0,078	-0,064	0,038
Систолен крвен притисок	0.129	-0.262*	-0.029
Навика за пушење	-0.002	-0.065	0.052
Пушачки стаж/години	0.096	-0.158	-0.130
Број на испушени цигари на ден	0.034	-0.066	0.027
Консумација на алкохол	0.179	-0.277*	0.082
Должина на алк. консумација/години	0.177	-0.301*	0.107
Спирометриски промени	-0.255*	0.078	-0.018
ЕКГ промени	0.106	-0.179	-0.012
Број на еритроцити	0.258*	-0.137	-0.151
Хемоглобин	0.261*	-0.322*	0.072
Хематокрит	0,157	0.209	-0.302
Број на леукоцити	0.017	-0.118	-0.111

Ниво на статистичка значајност: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

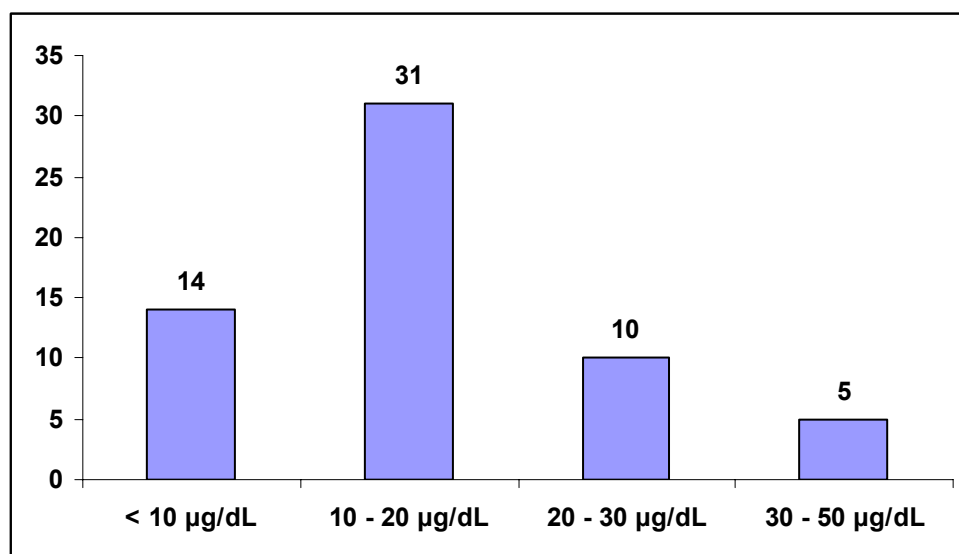
Тестирано со помош на: Spearman Rank Order Correlations.

Од горниот табеларен приказ беа утврдени корелации за нивото на олово во крвта (НОК), дехидратазата на δ -аминолевулинската киселина (АЛАД), δ -аминолевулинската киселина (АЛА) и другите фактори кај експонираните работници. Инверзна корелација беше најдена помеѓу НОК и АЛАД ($r = -0.546$, $P < 0.01$), а позитивна корелација за НОК и возраста ($r = 0.331$, $P < 0.01$), должината на вкупниот стаж/години ($r = 0.418$, $P < 0.01$), како и должината на експозицијата/години ($r = 0.419$, $P < 0.01$), што би значело дека со порастот на НОК се намалува активноста на АЛАД, додека со зголемување на возраста, должината на вкупниот стаж, како и должината на експозицискиот стаж расте вредноста на НОК. Инверзна корелација беше регистрирана помеѓу АЛАД и возраста ($r = -0.256$, $P < 0.05$), должината на вкупниот стаж/години ($r = -0.371$, $P < 0.01$) и должината на експозицијата/години ($r = -0.343$, $P < 0.01$), што оди во прилог на фактот дека со зголемување на возраста, должината на вкупниот стаж, како и должината на експозицискиот стаж се намалува активноста на АЛАД. АЛАД исто така инверзно корелираше со вредноста на систолниот крвен притисок ($r = -0.262$, $P < 0.05$), консумацијата на алкохол ($r = -0.277$, $P < 0.05$) и должината на консумацијата на алкохол/години ($r = -0.301$, $P < 0.05$), податок

што говори дека консумацијата на алкохол воопшто и должината на консумацијата влијаат на намалување на активноста на АЛАД, а намалувањето на активноста на АЛАД корелира и со зголемувањето на вредностите на систолниот крвен притисок кај испитаниците. Не беше утврдена корелација во однос на индексот на телесна течина (ВМІ), навиката за пушење цигари, регистрираните ЕКГ промените, бојот на испушени цигари во текот на еден ден и должината на пушечкиот стаж, ниту за НОК ниту пак за АЛАД, што укажува на фактот дека пушењето и должината на пушечкиот стаж, како и ВМІ немаат влијание врз НОК и АЛАД, а тие пак не влијаат сигнификантно врз појавата на ЕКГ промените. Спирометриските промени инверзно корелираа со НОК ($r=-0.255$, $P<0.05$), што би значело дека појавата на тие промени е следена со зголемувањето на НОК. Во поглед на стандардниот хематолошки наод, беше утврдена позитивна корелација помеѓу НОК и бројот на еритроцитите ($r=0.258$, $P<0.05$) и концентрацијата на хемоглобинот ($r=0.261$, $P<0.05$), а негативна корелација беше регистрирана помеѓу АЛАД и концентрацијата на хемоглобинот ($r=-0.322$, $P<0.05$). Тоа оди во прилог на фактот дека со зголемувањето на НОК се зголемуваат и концентрациите на хемоглобинот и еритроцитите, додека во случајот на активноста на АЛАД ситуацијата со хемоглобинот е обратна. Не беше забележана корелација помеѓу бројот на леукоцитите и вредноста на хематокритот ниту за НОК ниту за АЛАД, како и помеѓу НОК и вредноста на систолниот крвен притисок, податоци што само сугерираат дека НОК и АЛАД немаат големо влијание врз бројот на леукоцитите и вредноста на хематокритот, како и тоа дека НОК не ја променува значајно ниту вредноста на систолниот крвен притисок кај експонираните работници.

На следниот График 36 се прикажани вредностите на НОК кај експонираните работници изразени во интервали на вредности со соодветен ранг ($\mu\text{g/dL}$).

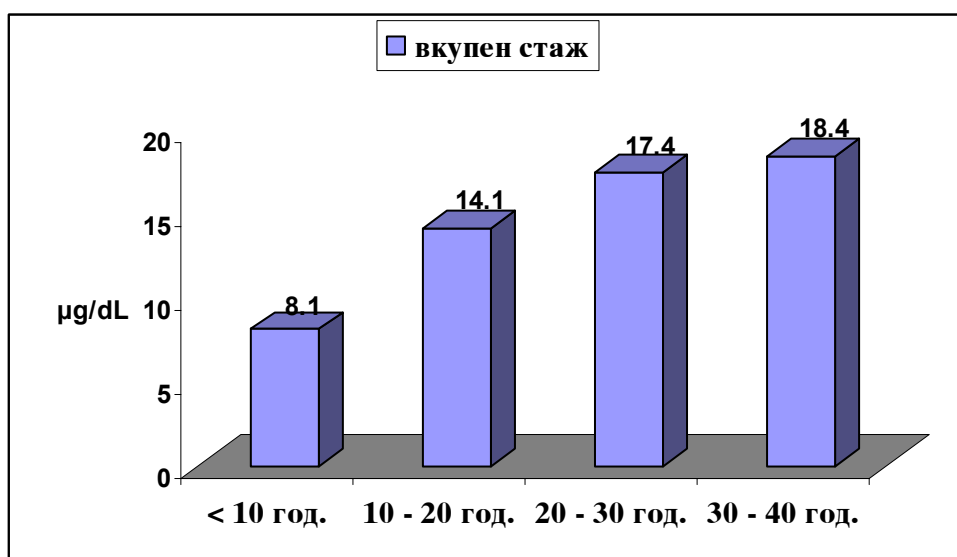
График 36. Дисџрибуција на вредностите на НОК кај експонираните работници изразени во интервали



Од горниот график се гледа дека најголем број од експонираните работници (31) имаат НОК во интервалот 10-20 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

График 37 дава приказ на дистрибуцијата на НОК според времетраењето на вкупниот стаж кај експонираните работници.

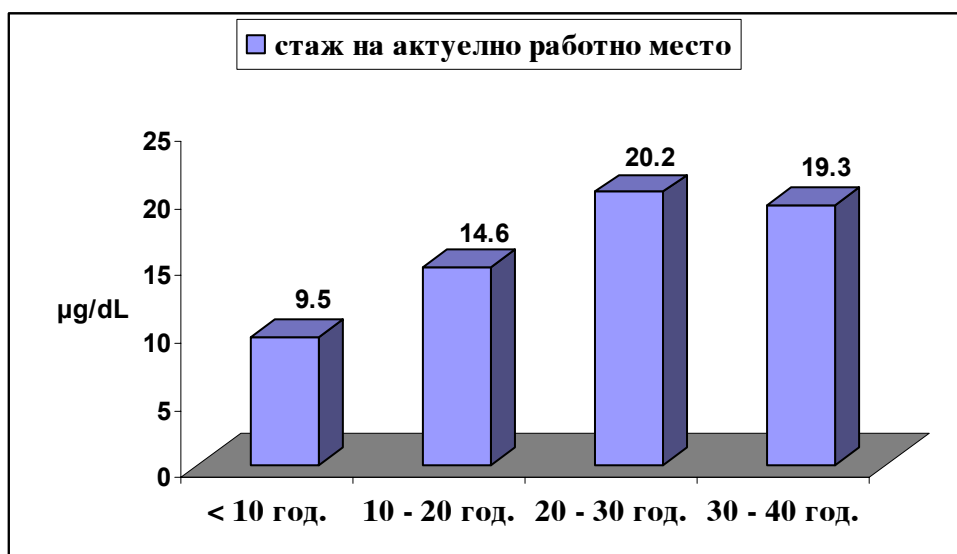
График 37. Дистрибуција на вредностите на НОК според вкупниот стаж кај експонираните работници



Од приказот се забележува дека со зголемување на вкупниот стаж расте и просечната вредност на НОК кај експонираните работници.

Следствено на претходниот, График 38 ја отсликува дистрибуцијата на просечната вредност на НОК по интервали во зависност од стажот актуелното работно место кај експонираните работници.

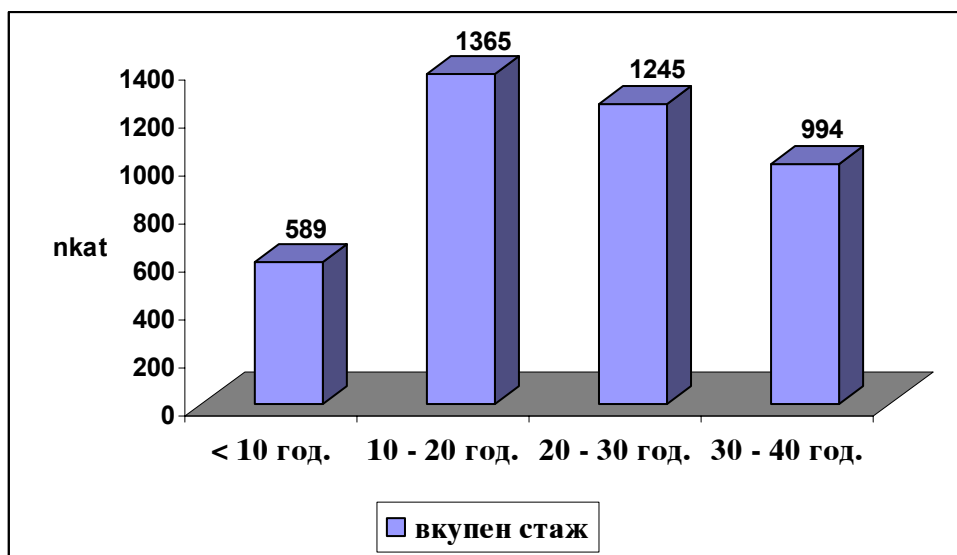
График 38. Дистрибуција на вредностите на НОК според стажаот на актуелното работно место кај експонираните работници



Од графичкиот приказ се изведува заклучок дека просечните вредности на НОК растат со зголемување на времетраењето на стажот на актуелното работно место кај експонираните работници.

График 39 дава преглед на вредностите на АЛАД според вкупниот стаж кај експонираните работници.

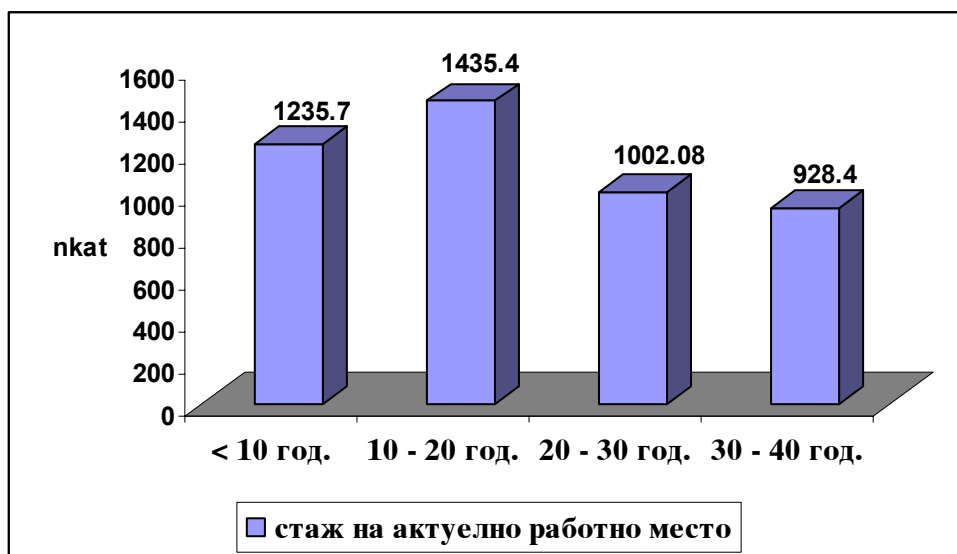
График 39. Дисџрибуција на вредности на АЛАД според вкупниот стаж кај експонираните работници



Приказот покажува дека не постои одредена закономерност во појавата на намалување на активноста на АЛАД со зголемување на траењето на вкупниот стаж кај експонираните работници.

Дисџрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според стажот на актуелното работно место кај експонираните работници е дадена на График 40.

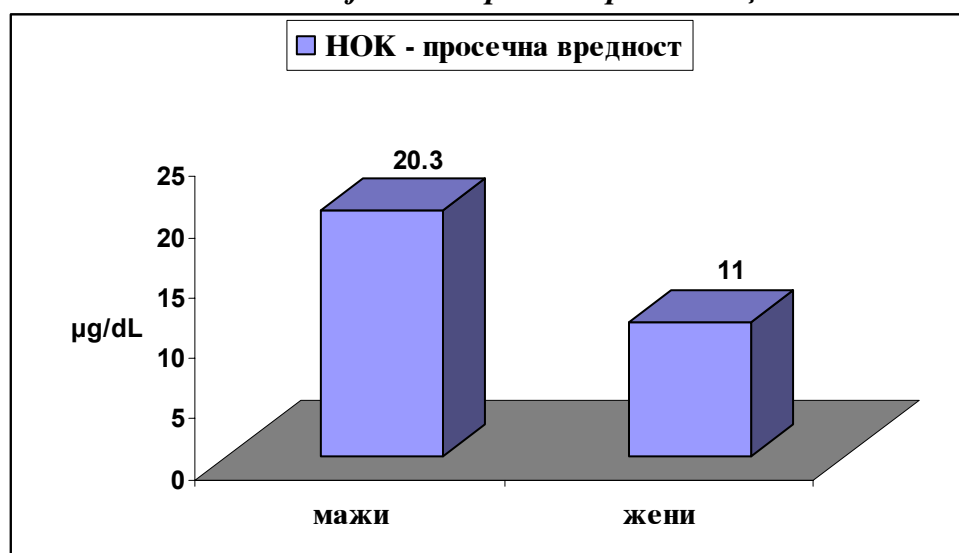
График 40. Дисџрибуција на просечните вредности на АЛАД според стажажот на актуелното работно место кај експонираните работници



Слично како претходниот и горниот график не прикажува особена закономерност во појавата на намалување на активноста на АЛАД со зголемување на траењето на стажот на актуелното работно место кај експонираните работници.

График 41 дава преглед на дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според полот кај експонираните работници.

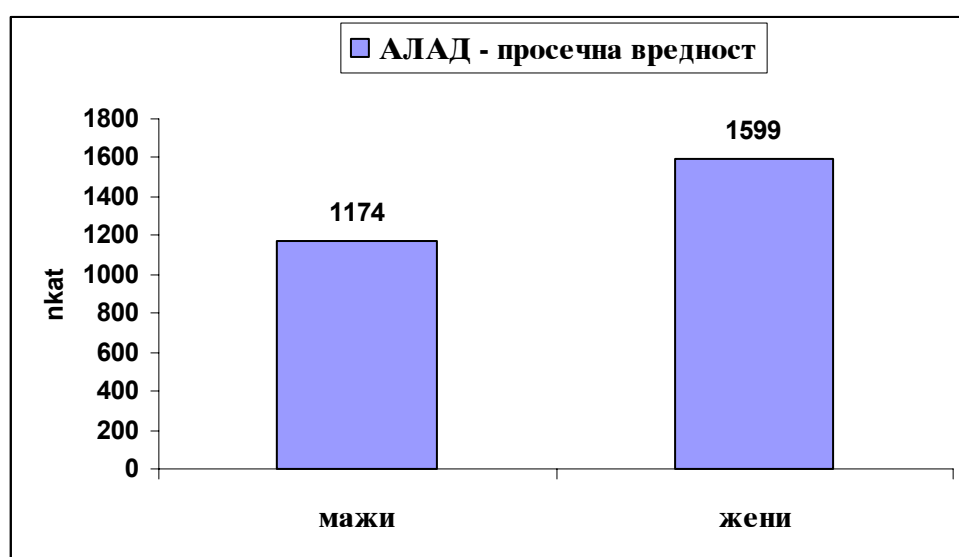
График 41. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според полот кај експонираните работници



Од горниот график може да се констатира дека просечните вредности на НОК за експонираните работници се сигнификантно повисоки кај мажите во споредба со жените ($P < 0.05$).

Дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според полот кај експонираните работници е прикажана на График 42.

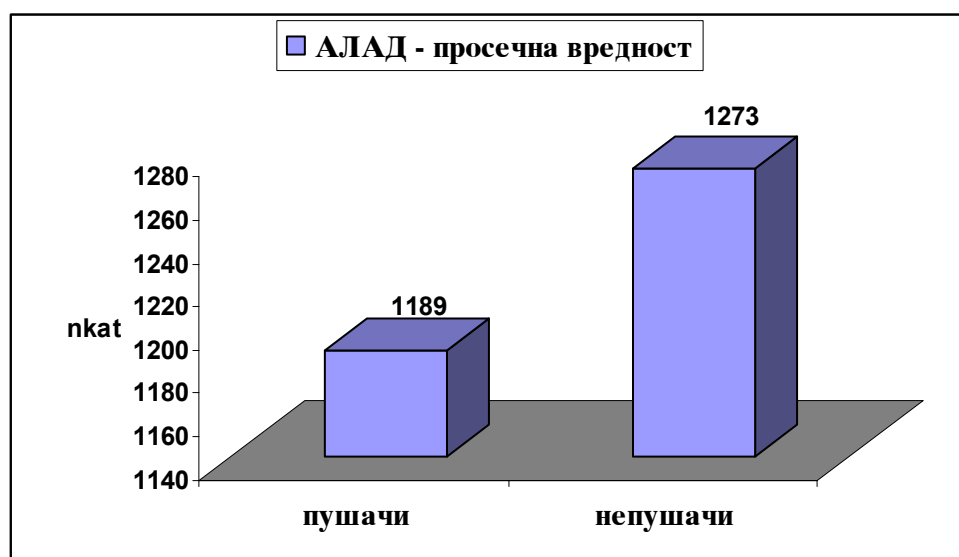
График 42. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според полот кај експонираните работници



Од графичкиот приказ може да се констатира дека просечните вредности за активноста на АЛАД за експонираните работници се сигнификантно пониски кај мажите во споредба со жените ($P < 0.01$).

Дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според пушачкиот статус на експонираните работници е прикажана на График 43.

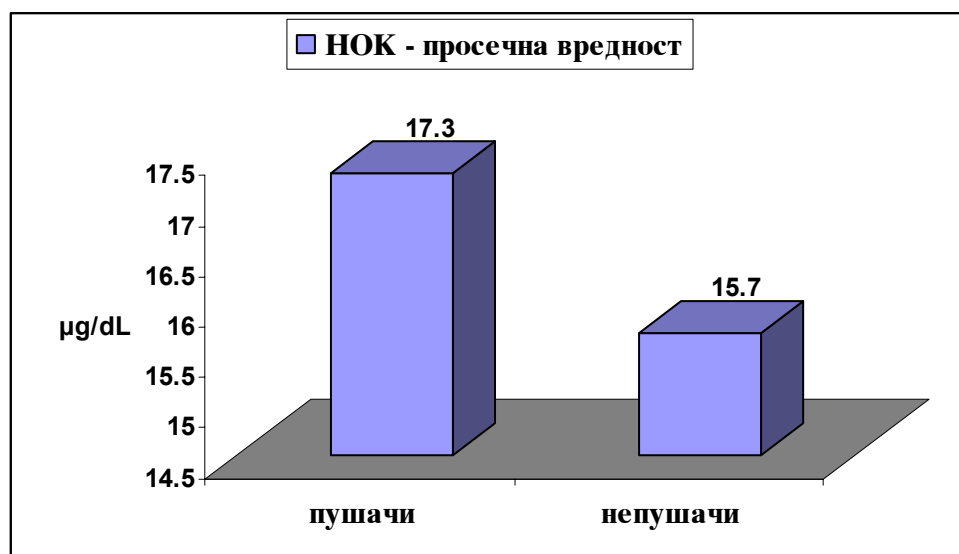
График 43. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според пушачкиот статус кај експонираните работници



Од графикот може да се констатира дека не постои сигнификантна разлика ($P > 0.05$) во просечните вредности на АЛАД според пушачкиот статус кај експонираните работници, иако активноста на АЛАД е пониска кај пушачите во однос на непушачите.

График 44 дава преглед на дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според пушачкиот статус кај експонираните работници.

График 44. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според пушачкиот статус кај експонираните работници



Имајќи ги во предвид горните податоци може да констатираме дека не постои сигнификантна разлика ($P>0.05$) во просечните вредности на НОК според пушачкиот статус кај експонираните работници.

На следниот График 45 е даден преглед на просечните вредности на АЛАД според консумацијата на алкохол кај експонираните работници.

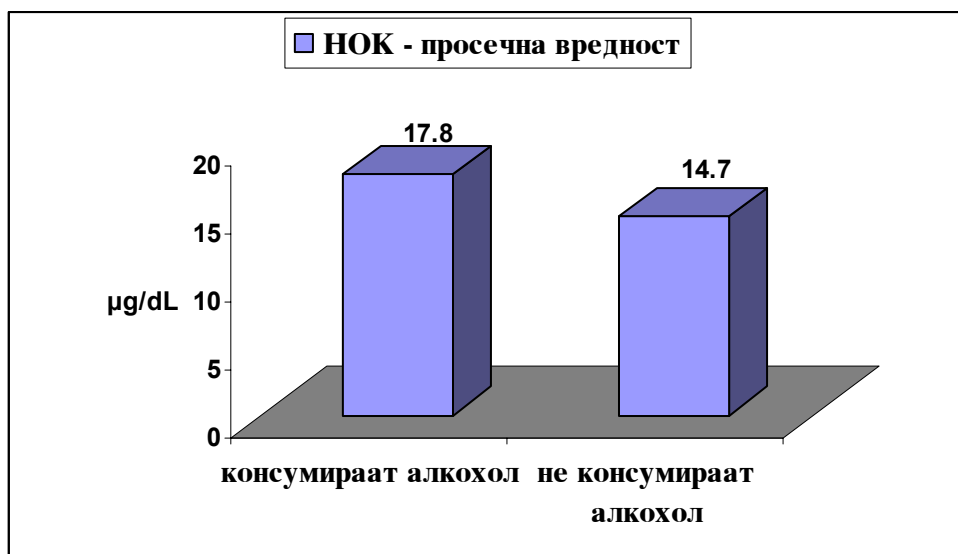
График 45. Дисџрибуција на џросечниџе вредности на АЛАД според консумацијата на алкохол кај експонираните работници



Од графичкиот преглед може да се заклучи дека постои сигнификантна разлика ($P<0.05$) во просечните вредности на АЛАД според навиката за консумација на алкохол кај експонираните работници.

График 46 ја прикажува дисџрибуцијата на просечните вредности на НОК според консумацијата на алкохол кај експонираните работници.

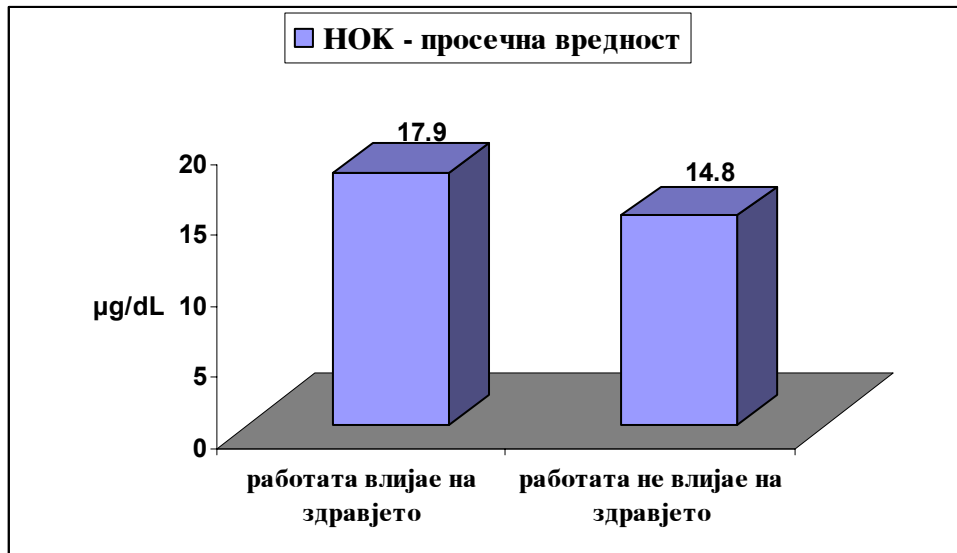
График 46. Дисџрибуција на џросечниџе вредности на НОК според консумацијата на алкохол кај експонираните работници



Од горниот график се забележува дека не постои сигнификантна разлика ($P>0.05$) во просечните вредности на НОК според навиката за консумација на алкохол кај експонираните работници.

Дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според податокот од прашалникот за влијание на работата врз здравјето на експонираните работници е прикажана на График 47.

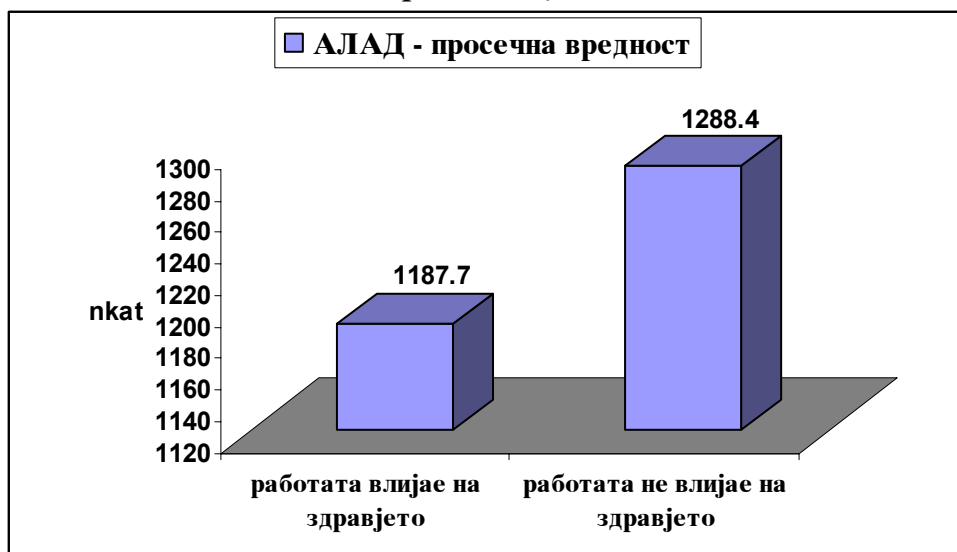
График 47. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според податоците за влијание на работата врз здравјето кај експонираните работници



Констатирано е дека не постои сигнификантна разлика ($P>0.05$) во просечните вредности на НОК според податокот за влијание на работата врз здравјето кај експонираните работници.

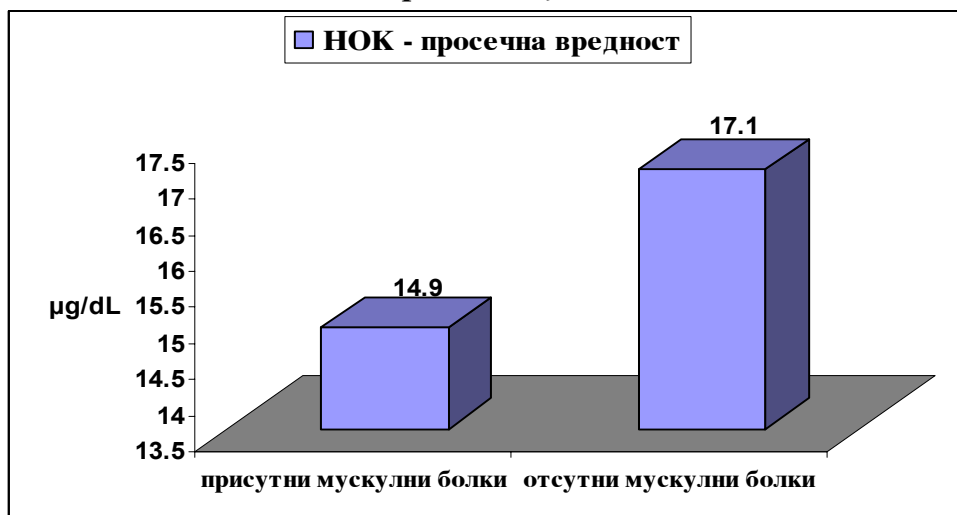
На график 48 е прикажана дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според податокот за влијание на работата врз здравјето на експонираните работници.

График 48. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според податоците за влијание на работата врз здравјето кај експонираните работници



Од горниот график се забележува дека не е утврдена сигнификантна разлика ($P>0.05$) во просечните вредности вредности на АЛАД според податокот за влијание на работата врз здравјето кај експонираните работници. Дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според податокот за присуство на мускулни болки кај експонираните работници е дадена на График 49.

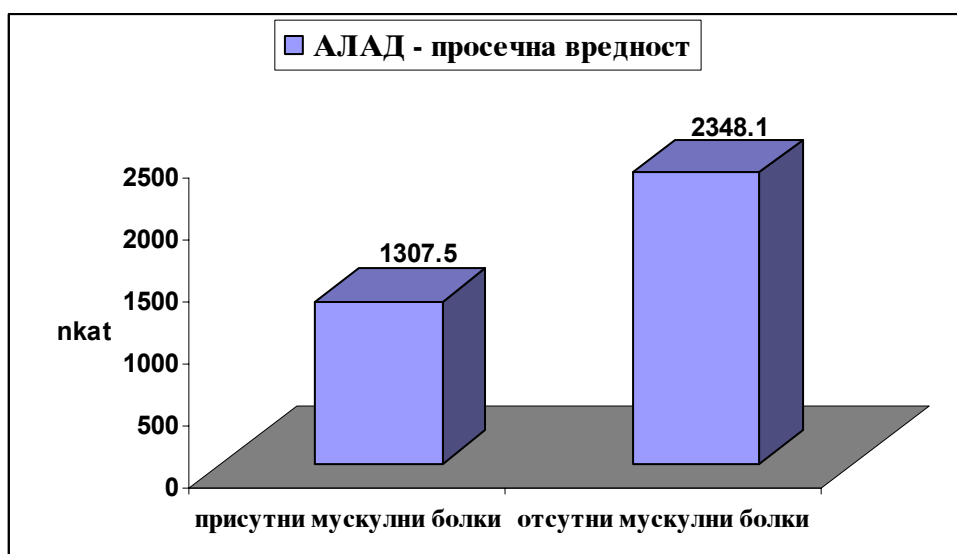
График 49. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според податоците за присуство на мускулни болки кај експонираните работници



Од графичкиот приказ се констатира дека не постои сигнификантност во просечните вредности на НОК според податокот за присуство на мускулни болки кај експонираните работници.

График 50 дава преглед на дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според податокот за присуство на мускулни болки кај експонираните работници.

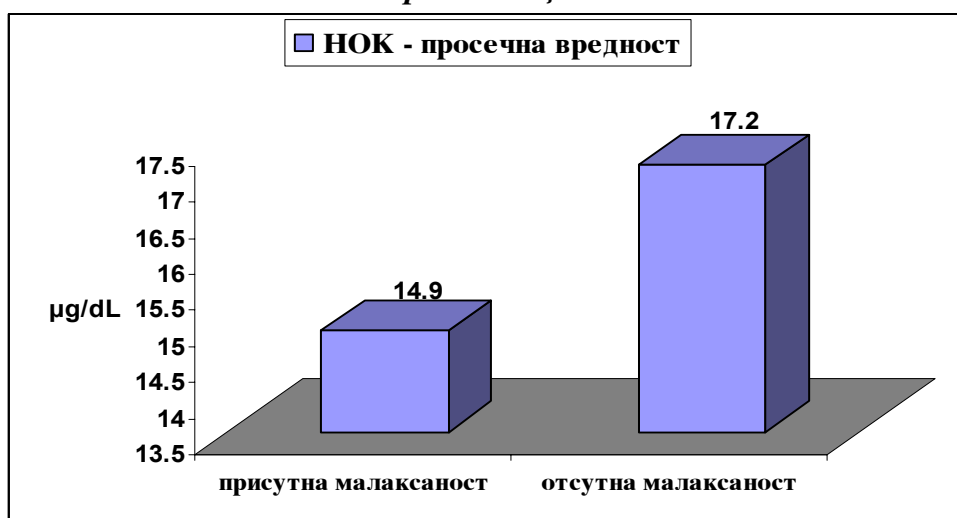
График 50. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според податоците за присуство на мускулни болки кај експонираните работници



Констатирано е дека постои сигнификантна разлика ($P < 0,01$) во просечните вредности на АЛАД според податокот за присуство на мускулни болки кај експонираните работници.

Дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според податокот за присуство на малаксаност кај експонираните работници е прикажана на График 51.

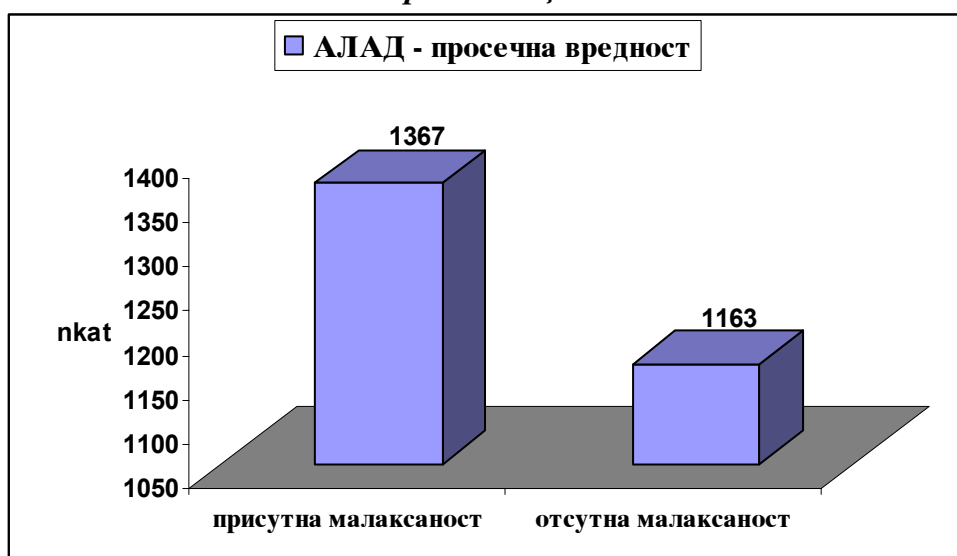
График 51. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според податоците за присуство на малаксаност кај експонираните работници



Од графикот се констатира дека не постои сигнификантност во просечните вредности на НОК според податокот за присуство на малаксаност кај експонираните работници.

На График 52 е прикажана дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според податокот за присуство на малаксаност кај експонираните работници.

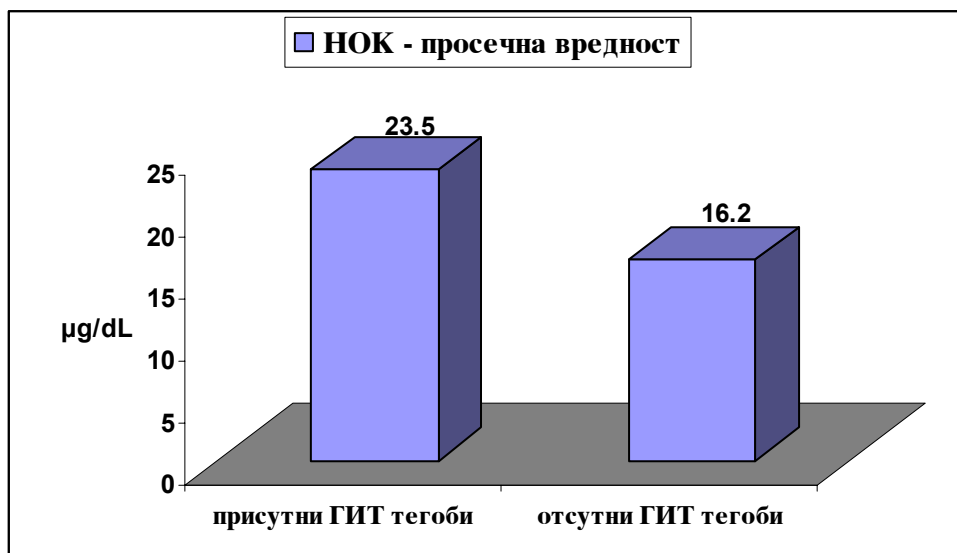
График 52. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според податоците за присуство на малаксаност кај експонираните работници



Од горниот график се гледа дека нема сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на АЛАД според податокот за присуство на малаксаност кај експонираните работници.

На следниот График 53 е дадена дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според податокот за присуство на гастроинтестинални тегоби кај експонираните работници.

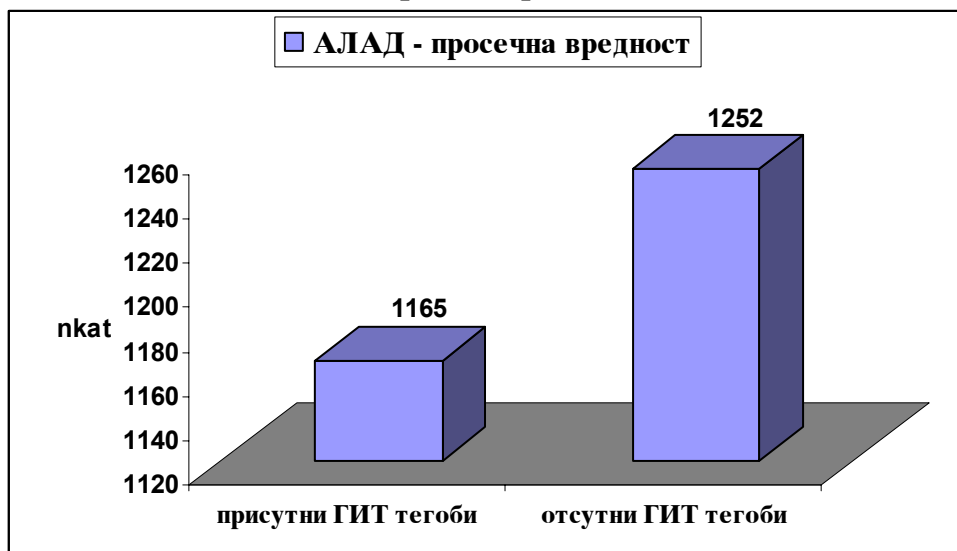
График 53. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според податоците за присуство на гастроинтестинални тегоби кај експонираните работници



Графикот говори во прилог на фактот дека не постои сигнификантност во просечните вредности на НОК според податокот за присуство на гастроинтестинални тегоби кај експонираните работници.

График 54 ја прикажува дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според податокот за присуство на гастроинтестинални тегоби кај експонираните работници.

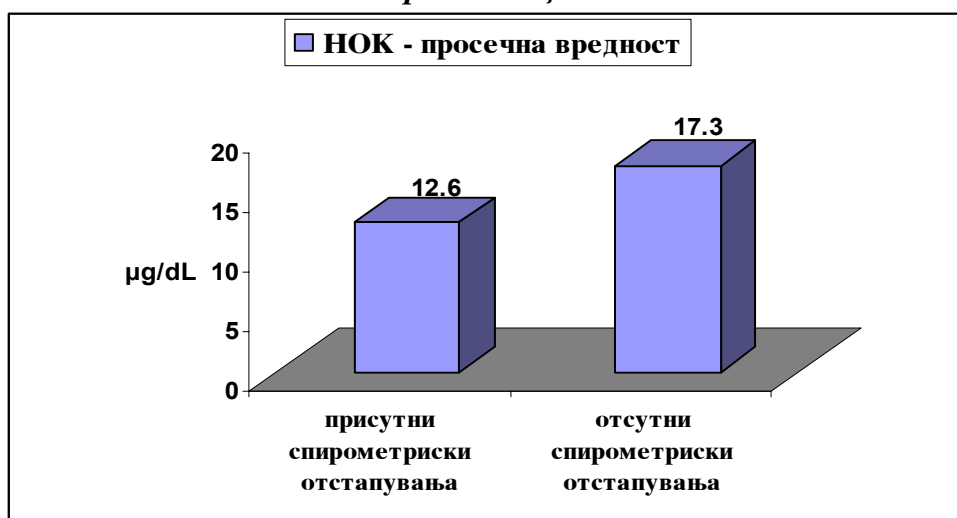
График 54. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според податоците за присуство на гастроинтестинални тегоби кај експонираните работници



Од приказот не утврдена сигнификантна разлика во просечните вредности на АЛАД според податокот за присуство на гастроинтестинални тегоби кај експонираните работници.

График 55 дава преглед на дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според присуството на спирометриски отстапувања кај експонираните работници.

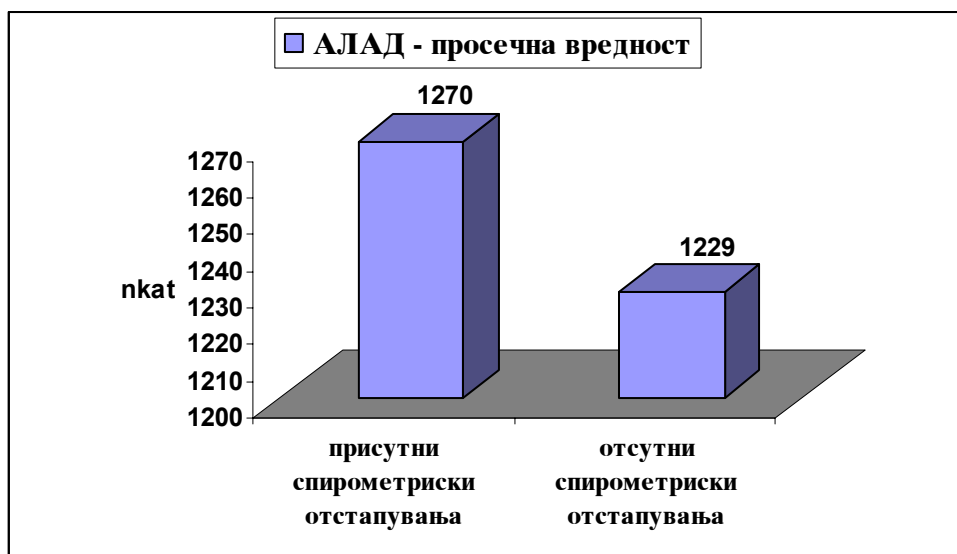
График 55. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според присуството на спирометриски отстапувања кај експонираните работници



Констатирано е дека не постои сигнификантност во просечните вредности на НОК според податокот за присуство на спирометриски отстапувања кај експонираните работници.

На График 56 е прикажана дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според присуството на спирометриски отстапувања кај експонираните работници.

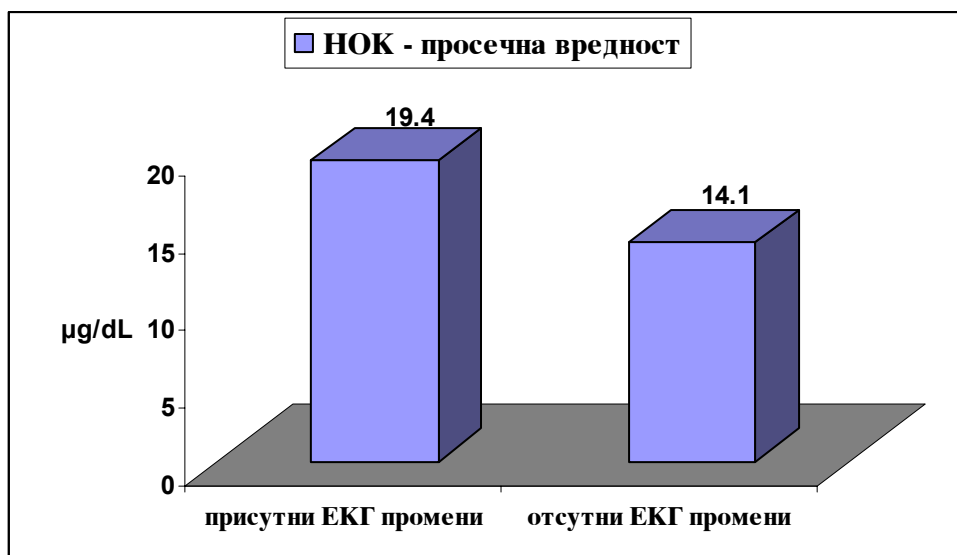
График 56. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според присуството на спирометриски отстапувања кај експонираните работници



Утврдено е дека нема сигнификантна разлика во просечните вредности на АЛАД според податокот за присуство на спирометриски отстапувања кај експонираните работници.

График 57 дава преглед на дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според присуството на ЕКГ промени кај експонираните работници.

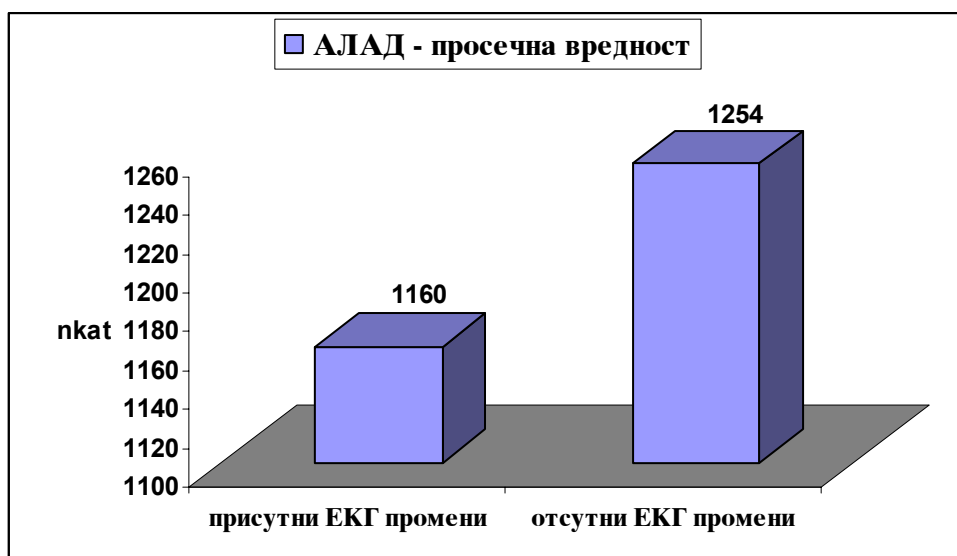
График 57. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според присуството на ЕКГ промени кај експонираните работници



Анализирајќи го приказот се забележува дека не постои сигнификантна разлика во просечните вредности на НОК според присуството на ЕКГ промените кај експонираните работници.

Дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според присуството на ЕКГ промени кај експонираните работници е прикажана на График 58.

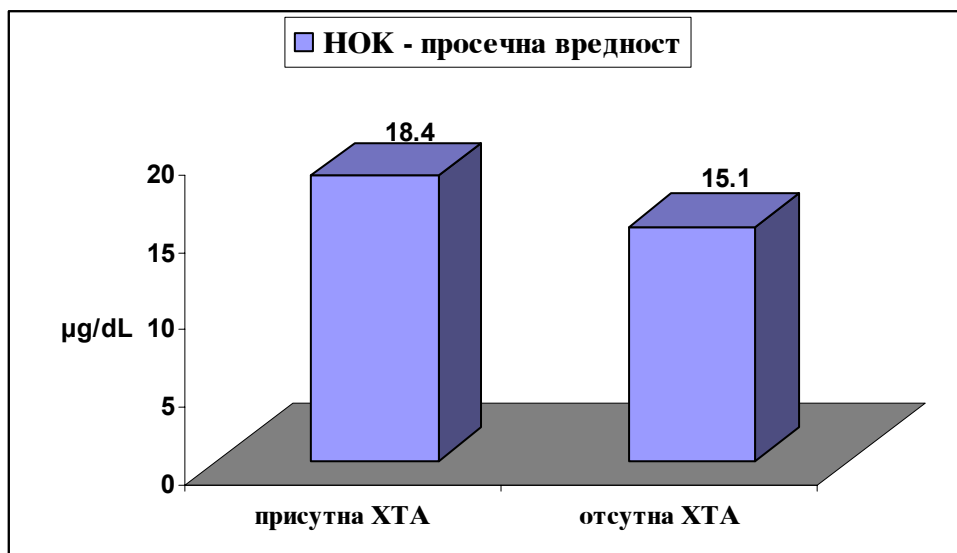
График 58. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според присуството на ЕКГ промени кај експонираните работници



Од горниот приказ може да заклучиме дека не постои сигнификантна разлика во просечните вредности на АЛАД според присуството на ЕКГ промени кај експонираните работници.

График 59 ја претставува дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според присуството на ХТА кај експонираните работници.

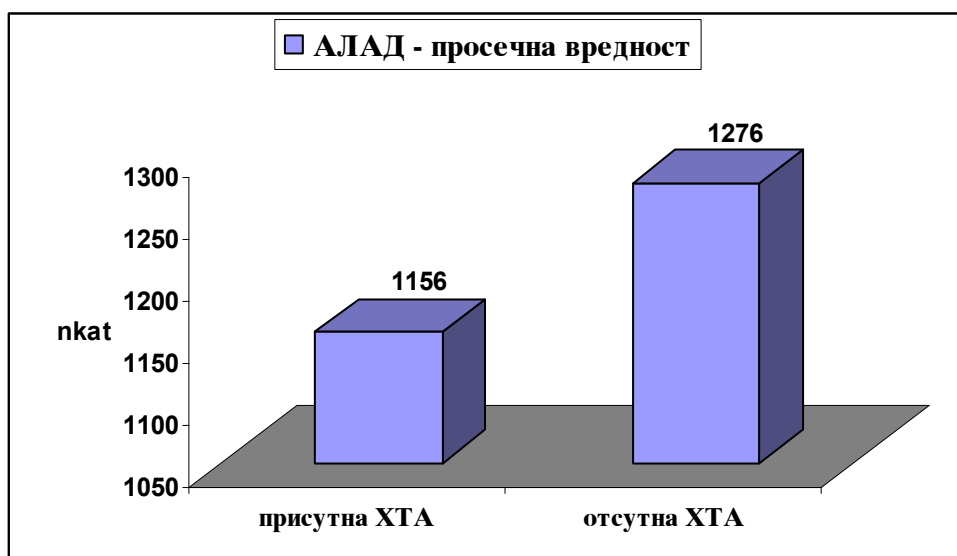
График 59. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според присуството на ХТА кај експонираните работници



Констатирано е дека нема сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на НОК според присуството на ХТА кај експонираните работници.

На следниот График 60 е даден преглед на дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според присуството на ХТА кај експонираните работници.

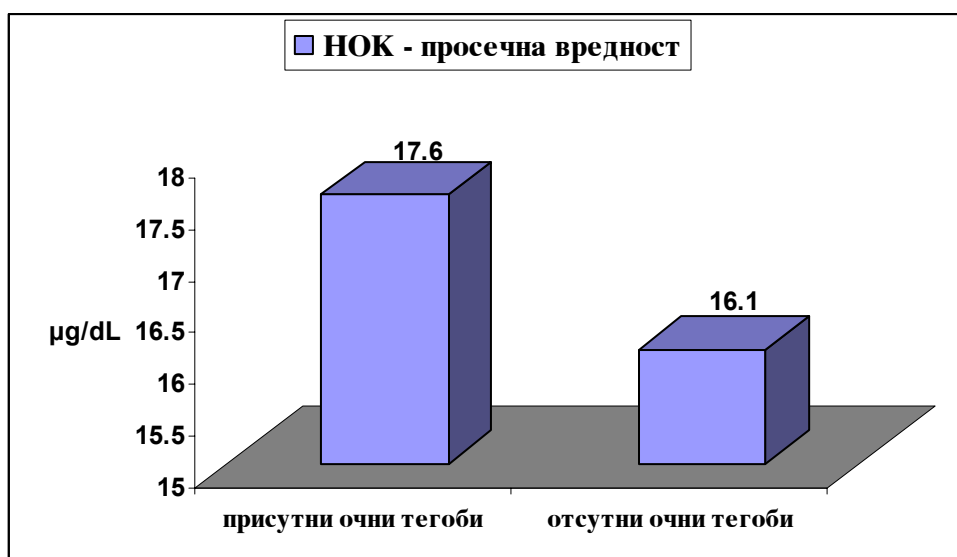
График 60. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според присуството на ХТА кај експонираните работници



Од прегледот се добива податок дека нема значајна разлика во просечните вредности на АЛАД според присуството на ХТА кај експонираните работници.

Дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според присуството на очни тегоби кај експонираните работници е претставена на График 61.

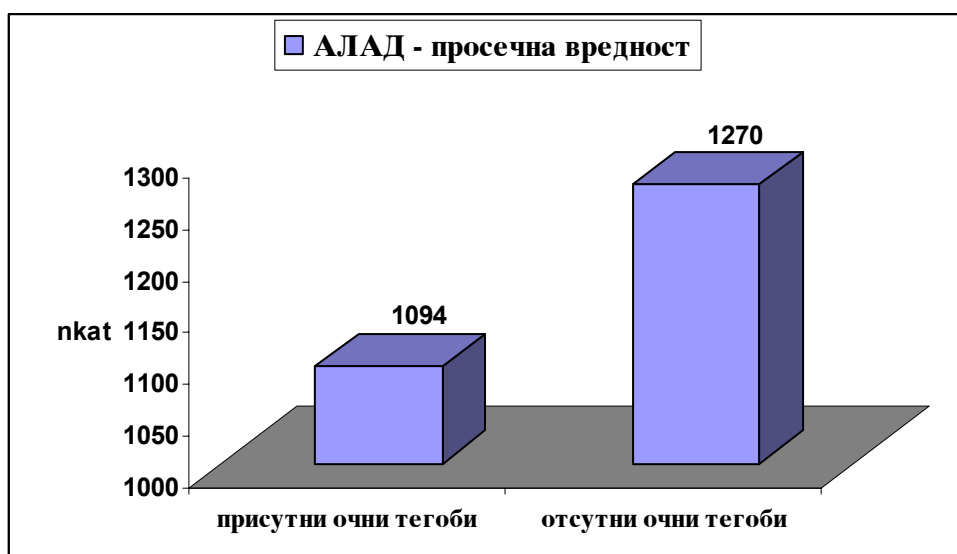
График 61. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според присуството на очни тегоби кај експонираните работници



Не е утврдена значајна разлика во просечните вредности на НОК според присуството на очни тегоби кај експонираните работници.

На График 62 е прикажана дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според присуството на очни тегоби кај експонираните работници.

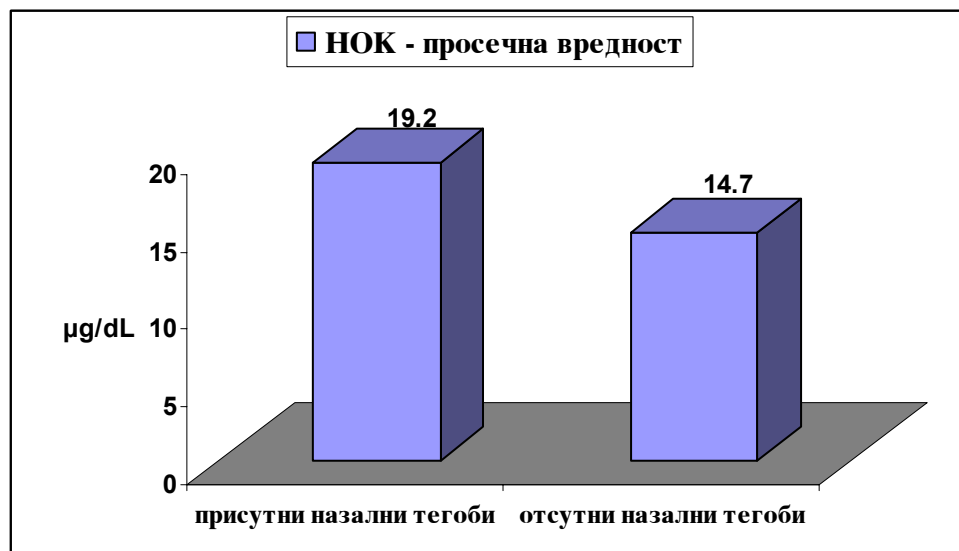
График 62. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според присуството на очни тегоби кај експонираните работници



Не е утврдена сигнификантна разлика во просечните вредности на АЛАД според присуството на очни тегоби кај експонираните работници.

График 63 ја прикажува дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според присуството на назални тегоби кај експонираните работници.

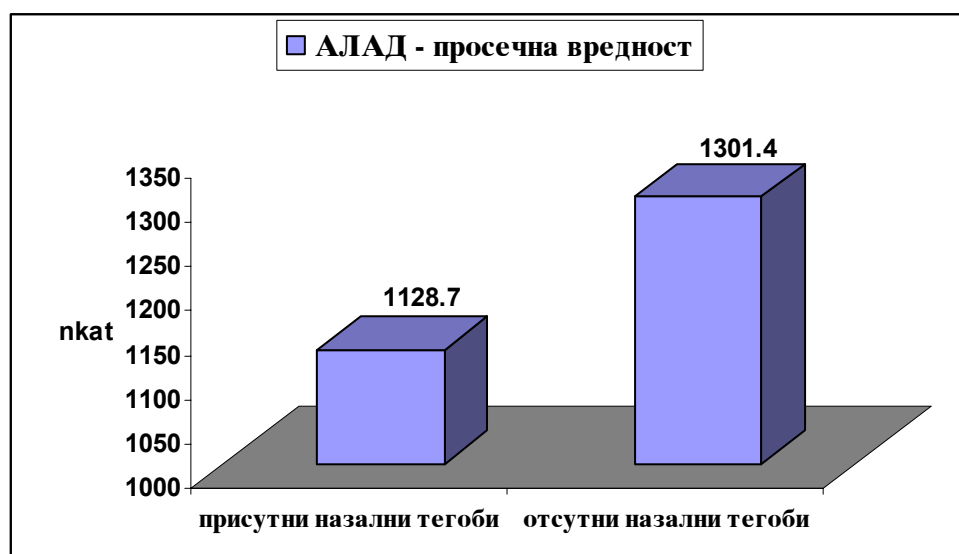
График 63. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според присуството на назални тегоби кај експонираните работници



Од графикот се заклучува дека просечните вредности на НОК не се разликуваат сигнификантно според податокот за присуство на назални тегоби кај експонираните работници.

На следниот График 64 е проследена дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според присуството на назални тегоби кај експонираните работници.

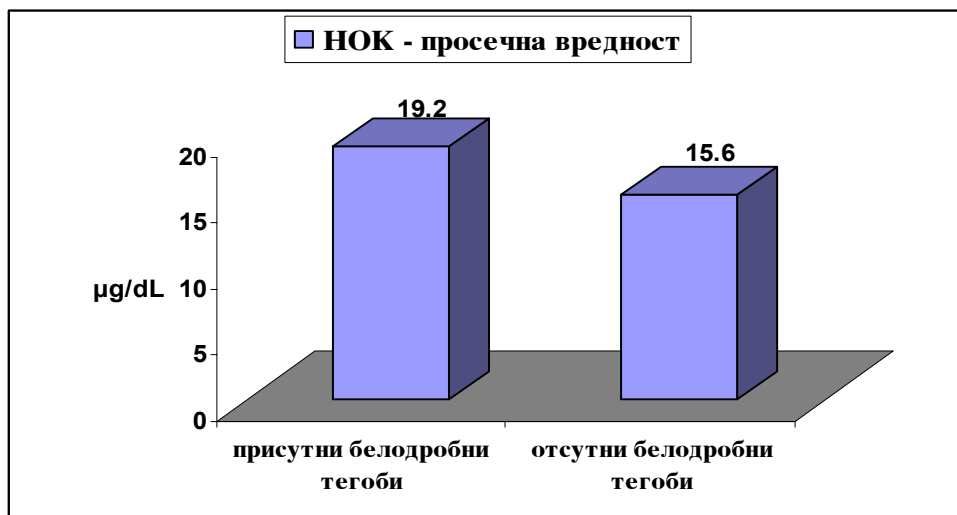
График 64. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според присуството на назални тегоби кај експонираните работници



Не е утврдена сигнификантна разлика во просечните вредности на АЛАД имајќи го во предвид податокот за присуството на назални тегоби кај експонираните работници.

График 65 дава преглед на дистрибуцијата на просечните вредности на НОК според присуството на белодробни тегоби кај експонираните работници.

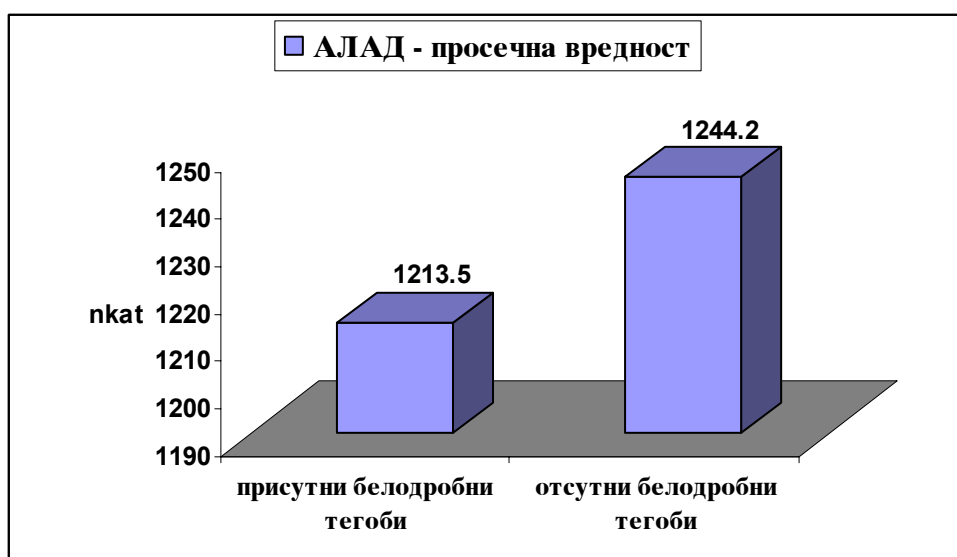
График 65. Дистрибуција на просечните вредности на НОК според присуството на белодробни тегоби кај експонираните работници



Не е регистрирана сигнификантна разлика во просечните вредности на НОК според податокот за присуството на белодробни тегоби кај експонираните работници.

Дистрибуцијата на просечните вредности на АЛАД според присуството на белодробни тегоби кај експонираните работници е прикажана на График 66.

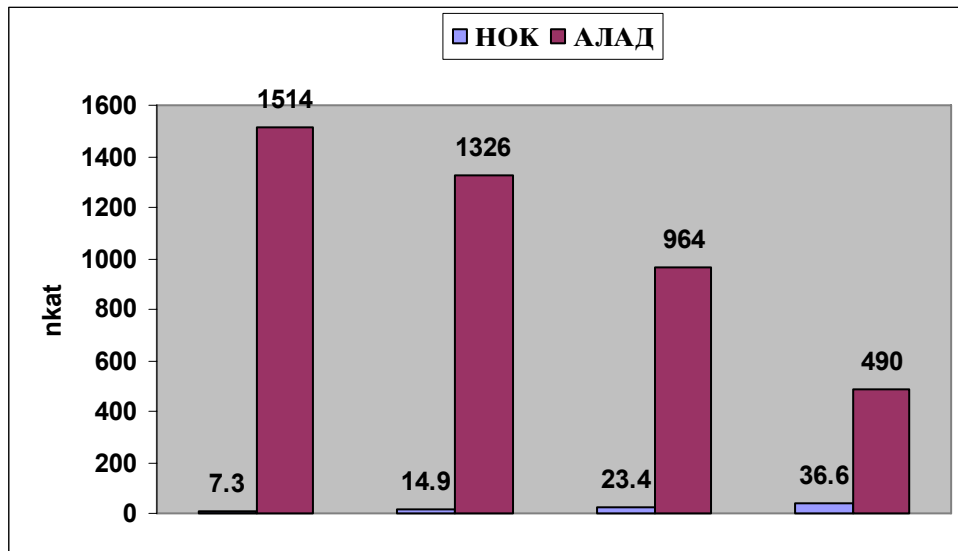
График 66. Дистрибуција на просечните вредности на АЛАД според присуството на белодробни тегоби кај експонираните работници



Од приказот не се забележува постоење на сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на АЛАД според присуството на белодробни тегоби кај експонираните работници.

На График 67 е прикажана дистрибуцијата на вредностите за активноста на АЛАД според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници.

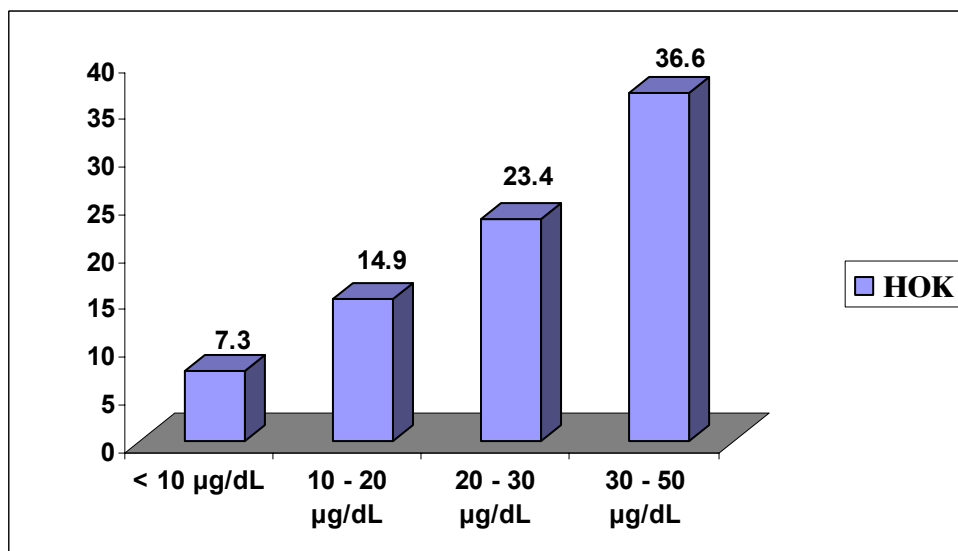
График 67. Дистрибуција на вредностите за активноста на АЛАД според просечните вредности на НОК изразени во интервали кај експонираните работници



Заклучокот што може да се извлече од горниот приказ е дека постои силна негативна корелација ($P < 0.01$) помеѓу дистрибуцијата на вредностите за активноста на АЛАД според просечните вредности на НОК изразени во интервали кај експонираните работници.

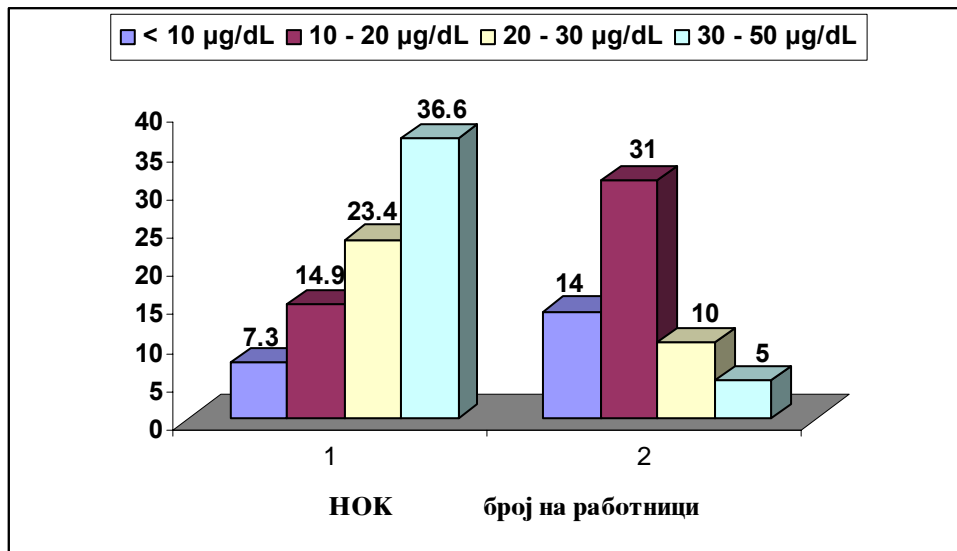
График 68 дава приказ на дистрибуцијата на просечните вредности на НОК изразени во интервали кај експонираните работници.

График 68. Дистрибуција на просечните вредности на НОК изразени во интервали кај експонираните работници



На График 69 е дадена дистрибуцијата на просечните вредности на НОК изразени во интервали кај експонираните работници заедно со бројот на работници кои имаат НОК во соодветните интервали.

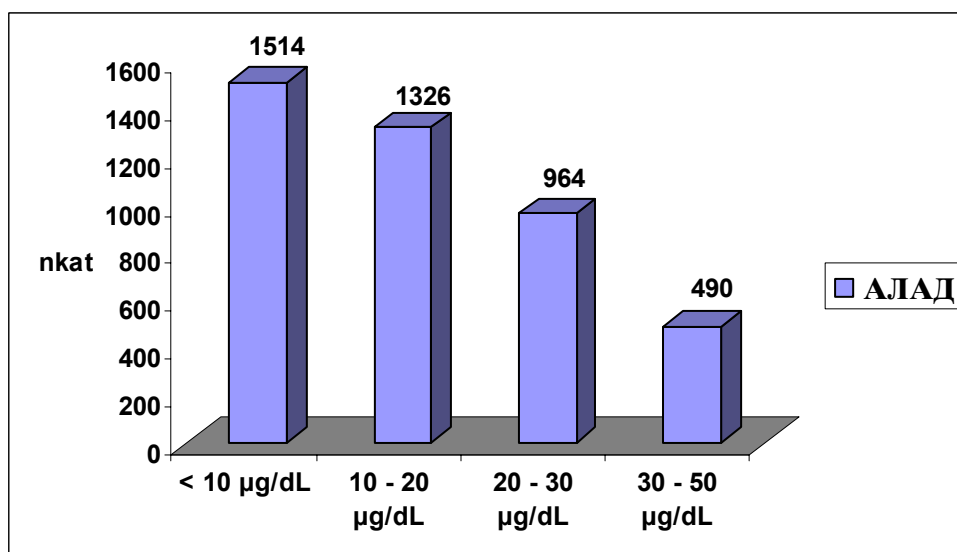
График 69. Дистрибуција на просечните вредности на НОК изразени во интервали кај експонираните работници и број на работници кои имаат НОК во соодветните интервали



Приказот укажува на тоа дека најголемиот дел од експонираните работници имаат НОК во интервалот 10 - 20 µg/dL.

На График 70 е илустрирана дистрибуцијата на активност на АЛАД според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници.

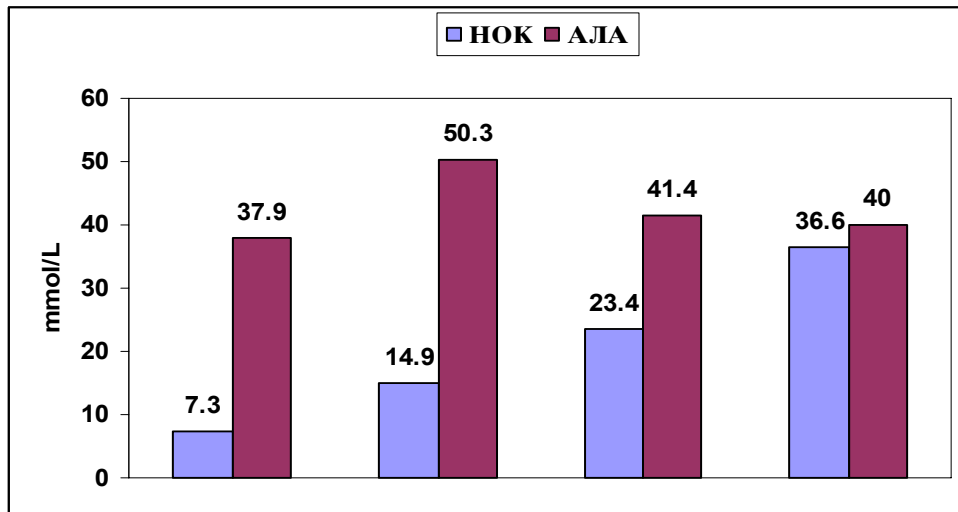
График 70. Дистрибуција на вредностите за активност на АЛАД според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници



Од горниот график се забележува дека постои нагласена корелација ($P < 0.01$) помеѓу дистрибуцијата на вредностите за активноста на АЛАД според вредностите на НОК изразени во интервали кај експонираните работници.

Дистрибуцијата на вредностите на АЛА според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници е дадена на График 71.

График 71. Дистрибуција на вредностите на АЛА според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници



Од горниот график може да констатираме дека постои јасна позитивна корелација ($P < 0.05$) помеѓу вредностите на АЛА според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници.

Во прилог на таа констатација е и следниот График 72 кој ја прикажува дистрибуцијата на вредностите на АЛА според вредностите на НОК изразени во интервали кај експонираните работници

График 72. Дистрибуција на вредностите на АЛА според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници

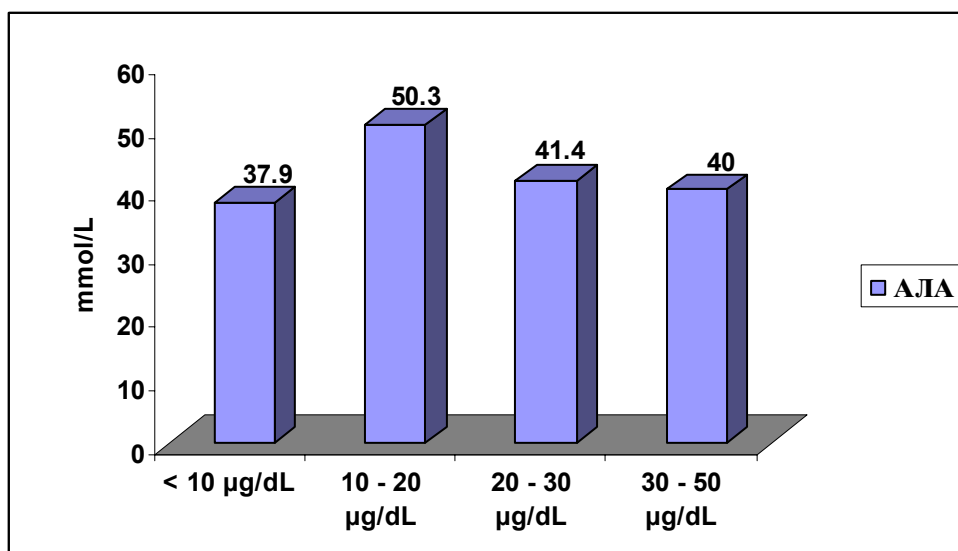
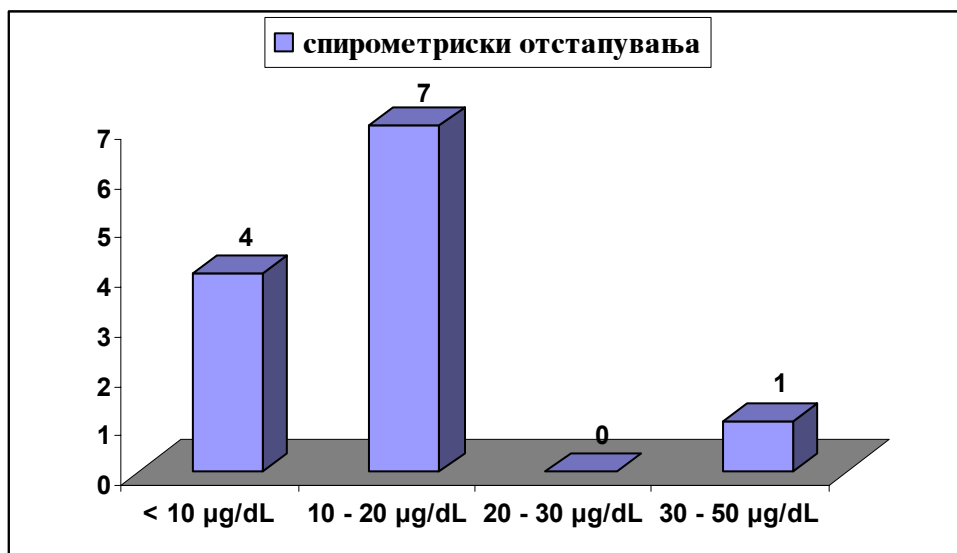


График 73 дава преглед на дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на спирометриски отстапувања кај експонираните работници.

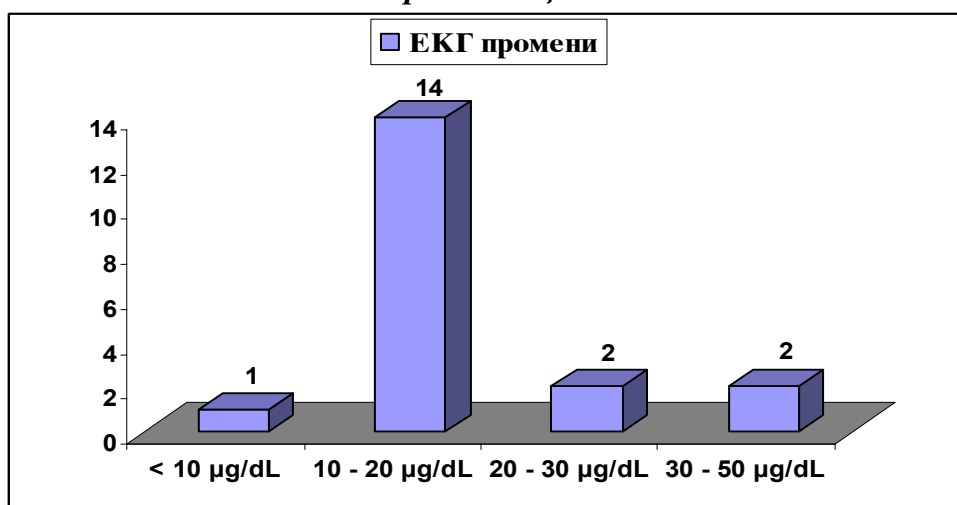
График 73. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на спирометриски отстапувања кај експонираните работници



Од горниот приказ може да констатираме дека не постои закономерност во појавата на спирометриски отстапувања со порастот на НОК кај експонираните работници, односно дека истите се најчести во интервалот 10 - 20 µg/dL.

Дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на ЕКГ промени кај експонираните работници е прикажана на График 74.

График 74. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на ЕКГ промени кај експонираните работници

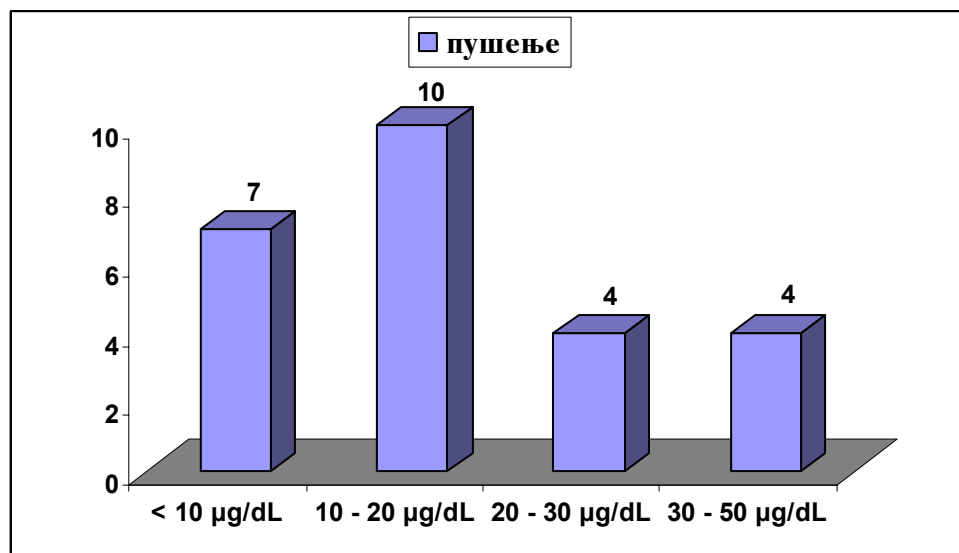


Анализирајќи го горниот график, се забележува дека не постои закономерност ниту во појавата на ЕКГ промени со порастот на НОК кај

експонираните работници, односно дека тие се најфреквентни во интервалот 10 - 20 $\mu\text{g/dL}$.

На График 75 е даден преглед на дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според навиката за пушење кај експонираните работници.

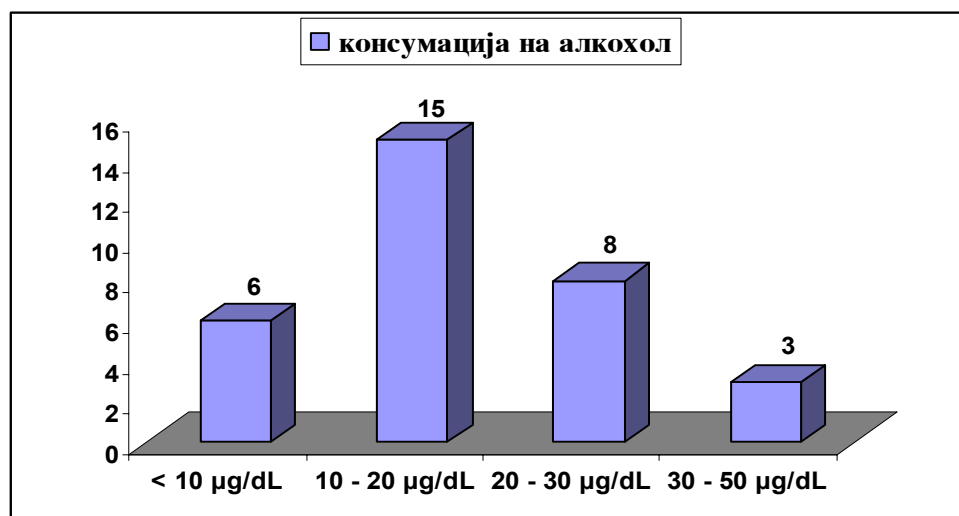
График 75. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според навиката за пушење кај експонираните работници



Со анализата на горниот график може да се забележи дека најголемиот број на пушачи имаат НОК во интервалот 10 - 20 $\mu\text{g/dL}$.

График 76 пак дава приказ на дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според навиката за консумација на алкохол кај експонираните работници.

График 76. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според навиката за консумација на алкохол кај експонираните работници

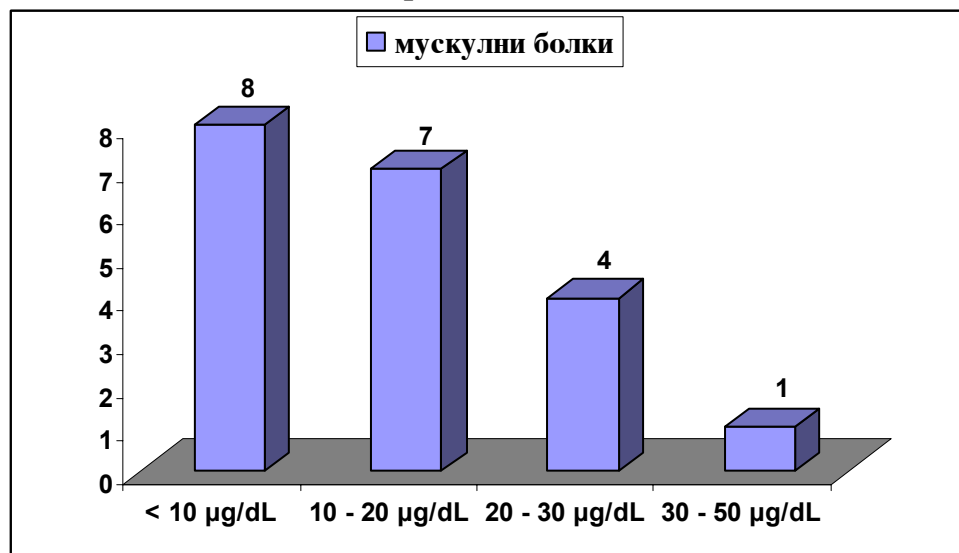


Според горниот графички приказ може да констатираме дека не постои закономерност помеѓу НОК и навиката за консумација на алкохол,

односно дека најголемиот број на консументи на алкохол имаат НОК во интервалот 10 - 20 $\mu\text{g/dL}$.

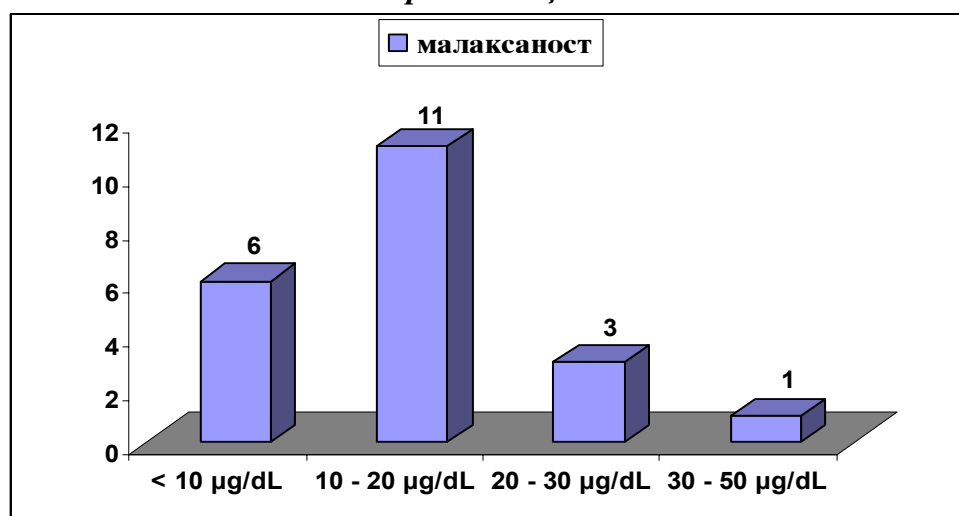
Дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на мускулни болки кај експонираните работници е прикажана на График 77.

График 77. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на мускулни болки кај експонираните работници



Од горниот преглед се заклучува дека појавата на мускулните болки не кореспондира со прогресирането на НОК кај експонираните работници, односно дека тие се најфреквентни при НОК во интервалот < 10 $\mu\text{g/dL}$. На следниот График 78 е даден приказ на дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на малаксаност кај експонираните работници.

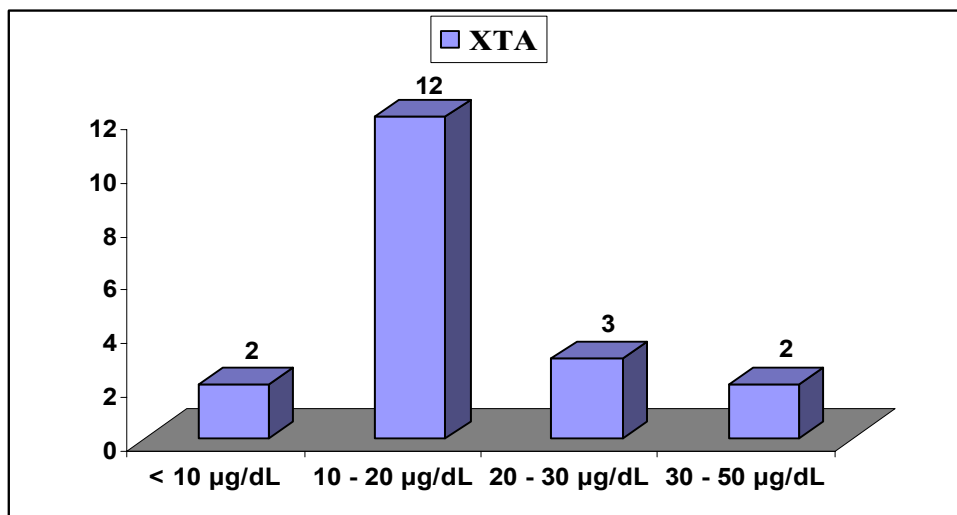
График 78. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на малаксаност кај експонираните работници



Од горниот график се добива впечаток дека присуството на малаксаност како симптом кај експонираните работници не корелира со порастот на НОК по интервали, односно дека таа најчесто се јавува кај работниците чие НОК е во интервалот 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на ХТА кај експонираните работници е прикажана на График 79.

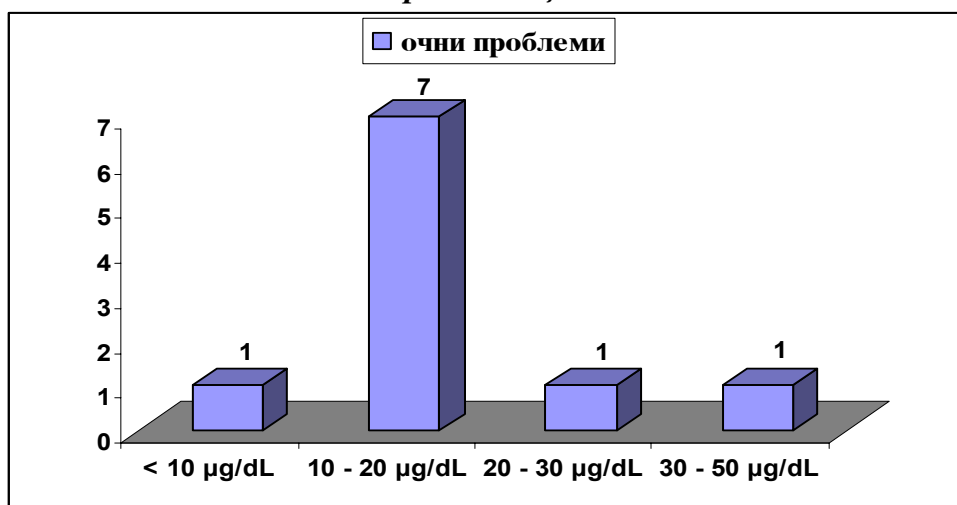
График 79. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на ХТА кај експонираните работници



Од горниот график може да констатираме дека не постои соодветна корелација помеѓу појавата на ХТА кај експонираните работници и вредностите на НОК по интервали, т.е. ХТА е најзачестена кај оние работници чии НОК се во интервалот 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

На следниот График 80 е проследена дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на очни проблеми кај експонираните работници.

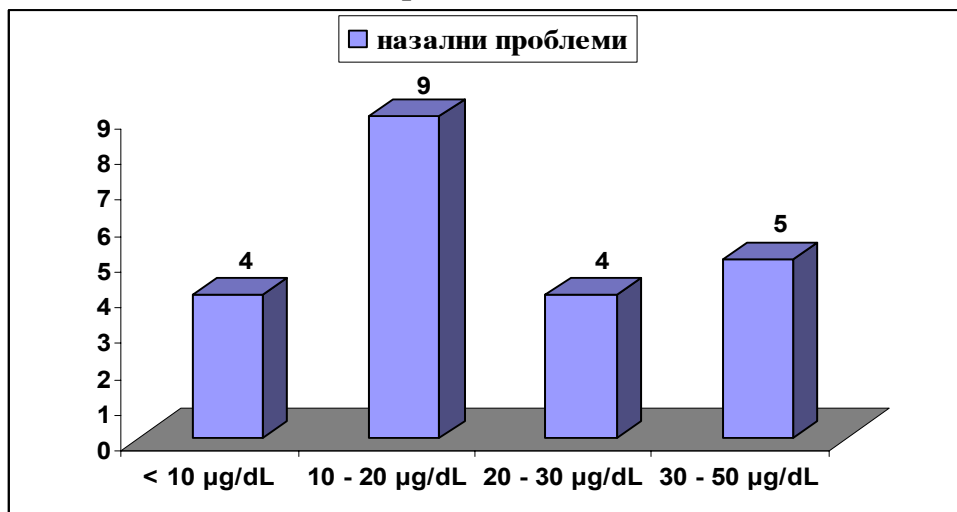
График 80. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на очни проблеми кај експонираните работници



Од графикот се забележува дека споменатите очни проблеми поврзани со работниот процес се јавуваат најмногу кај работниците со НОК во интервалот 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$, односно нема закономерност во нивната појава според висината на НОК.

График 81 дава детален преглед на дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на назални проблеми кај експонираните работници.

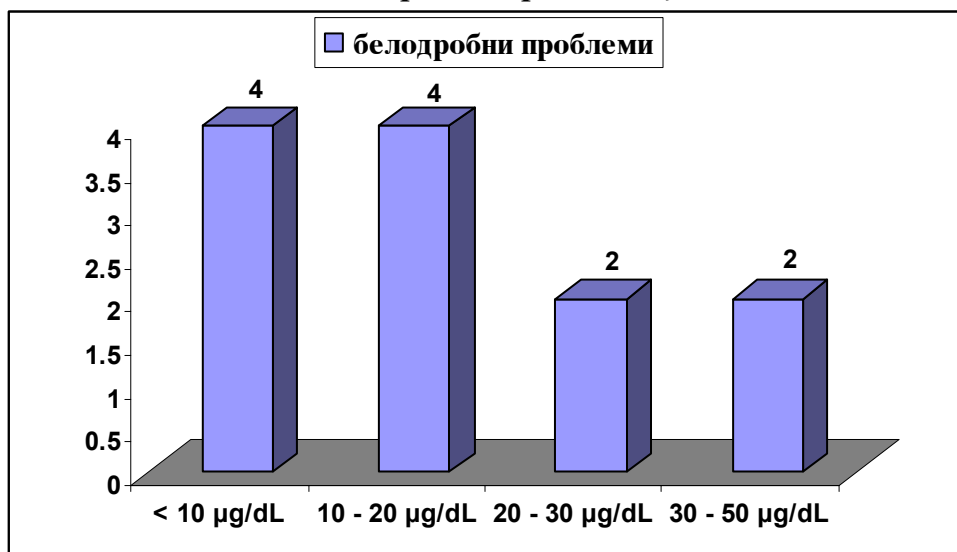
График 81. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на назални проблеми кај експонираните работници



Следејќи го горниот приказ може да забележиме дека назалните проблеми се најчести кај експонираните работници со НОК во интервалот 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$, односно не постои одредена корелација во нивната појава со пораст на вредноста на НОК.

На следниот График 82 е даден приказ на дистрибуцијата на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на белодробни проблеми кај експонираните работници.

График 82. Дистрибуција на вредностите на НОК изразени во интервали според присуството на белодробни проблеми кај експонираните работници



Со анализата на горниот приказ се констатира дека присуството на белодробни проблеми кај експонираните работници не е асоцирано само со повисоки НОК, односно нивната фреквенција е најчеста токму кај оние работници чии НОК се во ранг $< 10 \mu\text{g/dL}$ и во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$.

6. ДИСКУСИЈА

Просечната вредност на НОК кај експонираните работници беше 16.4 $\mu\text{g/dL}$ што е статистички сигнификантно ($P=0.000$) во однос на измерената просечна вредност за НОК (7.0 $\mu\text{g/dL}$) кај контролните работници (Табела 6). Тоа мора да се земе во предвид со оглед на професионалната експозиција, но е неколку пати повисока споредено со наодите во некои индустриски земји, 2.5 $\mu\text{g/dL}$ во Шведска (100), 2.7 $\mu\text{g/dL}$ во САД, 3.2 $\mu\text{g/dL}$ во Тајланд (102), 2.7 $\mu\text{g/dL}$ во Полска (103), 3.6 $\mu\text{g/dL}$ во Германија (104) и 4.5 $\mu\text{g/dL}$ во Италија (105). Имајќи го во предвид фактот дека оловото сеуште во Македонија се користи како адитив на горивата (тетраетил олово), постои зголемен ризик во урбаните средини кој што исто така може да биде поврзан со високите вредности на НОК. Вредностите на НОК и АЛАД зависат од многу фактори, вклучувајќи ги генотипските варијации, но исто така и факторите од надворешната средина (9). Во литературата се опишани осум генетски варијанти на АЛАД, но фокусот е ставен на едниот полиморфизам кој што содржи два алела, означени како АЛАД-1 и АЛАД-2, кои што детерминираат три изозими, означени како 1-1, 1-2 и 2-2, со слични активности, но различни полнежи (57).

Епидемиолошките студии сугерираат дека помеѓу работниците експонирани на олово (61,62) индивидуите со АЛАД 1-2 или 2-2 генотип имале сигнификантно повисоки нивоа на олово во крв споредено со тие со АЛАД 1-1 генотип. Овие резултати потврдуваат дека АЛАД-2 полипептидот посилено и поефикасно го врзува оловото отколку АЛАД-1. Smith и сор. (48) не нашле позначајна разлика во просечните концентрации на олово помеѓу АЛАД-2 носителите и оние што биле хомозиготи за АЛАД-1 алелот помеѓу 688 градежни работници. Во студиите кај работници во топилници за олово со НОК во ранг 20–30 $\mu\text{g/dL}$, Bergdahl и сор. (106) не нашле сигнификантна разлика во нивоата на олово во крв и во коските според генотипот кај 123 испитаници, но Fleming и сор. (59) нашле дека работниците со АЛАД 1-2/2-2 имале сигнификантно повисоки нивоа на олово во крв отколку тие со АЛАД 1-1 алел меѓу 381 испитаник.

Ziensen и сор. (62) утврдиле дека работниците експонирани на олово ($N = 202$) со АЛАД 1-2 генотип имаат повисоки нивоа на олово во крв во споредба со АЛАД 1-1 хомозиготите (44 vs. 38 $\mu\text{g/dL}$) и дека АЛАД 2-2 хомозиготите имаат НОК=56 $\mu\text{g/dL}$. Astrin и сор. (63) пронашле повисока пропорција од очекуваната за испитаници со АЛАД 1-2 или 2-2 генотип помеѓу примерокот на популација со оловна интоксикација скринирани според НОК>50 $\mu\text{g/dL}$ или СЕП>30 $\mu\text{g/dL}$ ($N = 1074$). Howard и сор. (107) не нашле сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во поглед на АЛАД генотипот за концентрацијата на олово во крв или патела, иако постоело повисоко просечно ниво на олово во крв кај индивидуите со АЛАД 1-1 отколку тие со АЛАД 1-2/2-2 генотип, што укажува на фактот дека при поголема експозиција на олово, индивидуите со АЛАД 1-2/2-2 генотип апсорбираат поголема количина на олово во кортикалните коски. За тоа постои алтернативно објаснување дека кај

АЛАД 1-2/2-2 генотипот се случува поголема загуба на олово од кортикалните коски во споредба со АЛАД 1-1 индивидуите.

Фреквенцијата на варијантите на АЛАД алелот била 6% кај 1.278 деца во Њујорк, 8% помеѓу 691 градежни работници, исто така од САД (107), кај Корејските работници професионално експонирани на олово (N = 308) била 11%, па се до 13% кај експонираниите работници (N = 202) во Германија (108), што на некој начин укажува на етнички варијации во алелските фреквенции. Некои студии сугерираат дека АЛАД генотипот може да биде критериум за селекција при вработување во обоената металургија, но тоа може да има сериозни импликации во поглед на евентуалното генерализирање на резултатите од професионално експонираниите групи (62,108), при што исто така треба да се земе во предвид и т.н. ефект на здравите работници. Fleming и сор. (59) нашле дека просечните нивоа на олово во крв биле 22.9 ± 0.4 и 25.2 ± 1.0 $\mu\text{g/dL}$ кај 303 АЛАД 1-1 и 65 АЛАД 1-2/2-2 активни експонирани работници ($P < 0.05$), но не откриле слична тибјална дистрибуција на оловото според генотипот (41.2 ± 1.8 кај АЛАД 1-1 и 42.7 ± 3.4 кај АЛАД 1-2/2-2).

Хипотезите за поддршка на овие резултати се базирани на полнежот на АЛАД-2 изозимот (58,64,65), бидејќи АЛАД-2 алелот кодира за поелектронегативен ензим и се смета дека АЛАД-2 протеинот поцврсто се врзува за позитивниот јон на оловото и тоа може подолготрајно да биде задржано во крвта и ткивата (66). Тоа го потврдува фактот дека кинетиката на оловото во крвта е модифицирана од АЛАД генотипот, а АЛАД 1-2 и 2-2 генотиповите се “изложени на ризик” при повисоки нивоа на експозиција.

Просечната вредност за АЛАД кај експонираниите работници беше 1238.1 нанокатали што е статистички сигнификантно ($P = 0.000$) споредено со просечната вредност на АЛАД (2096.5 нанокатали) кај контролните работници (Табела 6). Инверзна корелација беше најдена помеѓу НОК и АЛАД ($r = -0.546$, $P < 0.01$) кај експонираниите работници, што ја потврдува улогата на професионалната експозиција на оловото во развојот на специфичните биомаркери на ефект на оловото (намалена активност на АЛАД) (Табела 8).

АЛАД има високо сигнификантна корелација со НОК при многу ниски нивоа на олово во крв, а исто така е сензитивна и на високи нивоа на олово во крв (47). Компаративната предност на АЛАД, со должен респект на другите биомаркери на ефект на оловото, се чини дека е релативно високата специфичност за зголемена апсорпција на оловото. АЛАД може да биде инхибирана од страна на консумацијата на алкохол и пушењето цигари (47). Како и да е, Телишман и сор. (109) откриваат дека транзиторната инхибиција на АЛАД од страна на алкохолот се должи пред се на етанолот, но главно на етанол - индуцираното зголемување на активната биолошка фракција на оловото што е акумулирано во организмот. Имено, алкохолот може да влијае на дистрибуцијата на олово во организмот и да ја зголеми уринарната екскреција на олово поради транзиторното зголемување на ткивниот редокс потенцијал како резултат на метаболизмот на етанол (110). АЛАД како ензим може да биде инхибиран од страна на алкохолот и пушењето (47). Изработени се неколку големи студии кои што го испитувале пушењето на

цигари (48,49,50), а една од нив го контролирала пушењето како регресионен модел на исходот (49). Тие истражувања ја мереле и консумацијата на алкохол, а едната ја контролирала употребата на алкохолот преку модел. Ниедна студија не ги испитувала експлицитно интеракциите на АЛАД со консумацијата на алкохол или со пушењето на цигари (48).

Нашите резултати не покажаа корелација помеѓу АЛАД и навиката за пушење, пушачкиот стаж/години и бројот на испушени цигари во текот на еден ден, што укажува на фактот дека пушењето и должината на пушечкиот стаж, како и ВМІ немаат влијание врз НОК и АЛАД. Од друга страна, беше регистрирана инверзна корелација помеѓу АЛАД и консумацијата на алкохол ($r=-0.277$, $P<0.05$) како и должината на алкохолниот стаж/години ($r=-0.301$, $P<0.05$), податок што говори дека консумацијата на алкохол воопшто и должината на консумацијата влијаат на намалување на активноста на АЛАД. Силна позитивна корелација беше утврдена помеѓу НОК и должината на вкупниот работен стаж/години ($r=0.418$, $P<0.01$), како и помеѓу должината на експозицискиот стаж/години ($r=0.419$, $P<0.01$), додека корелацијата на овие варијабли со АЛАД беше инверзна ($r=-0.371$, $P<0.01$ и $r=-0.343$, $P<0.01$), соодветно. Тоа би значело дека со порастот на НОК се намалува активноста на АЛАД, додека со зголемување на возраста, должината на вкупниот стаж, како и должината на експозицискиот стаж расте вредноста на НОК. Ова е уште една потврда за улогата на професионалната експозиција на оловото и нејзиното времетраење. Како основен и најважен параметар на опструкцијата на дишните патишта, FEV_1 се користи за утврдување на степенот на белодробната вентилациска инсуфициенција (110). Нашите резултати покажаа инверзна корелација помеѓу FEV_1 и НОК ($r=-0.255$, $P<0.05$), но притоа не беше земен во предвид ефектот на пушењето врз вредноста на FEV_1 и односот $FEV_1/НОК$. Тоа би значело дека појавата на тие промени е следена со зголемувањето на НОК. Некои студии го потврдуваат ефектот на должината на експозицискиот стаж врз преваленцијата на респираторните симптоми. Спирометриските промени односно вредноста на FEV_1 како еден од параметрите за одредување на степенот на опструкцијата на дишните патишта, имаат инверзна корелација со НОК и кај некои други автори (111). Објективните податоци за актуелната состојба со очните, назалните и белодробните тегоби, како и кожните промени кај испитаниците од ИГ и КГ укажаа на статистички сигнификантна разлика во појавувањето, долготрајноста и манифестацијата на тие симптоми и знаци помеѓу експонираните и контролните работници за сите категории, освен за кожните промени.

Информациите за индукцијата на анемија, како и влијанието врз еритропоезата кај индивидуи експонирани на оловото се сумарно прикажани од страна на Goyer (27), EPA (30) и ATSDR (35). Франк анемијата која што е резултат на намалена продукција на хемоглобин и скратен животен век на еритроцитите, се регистрира кај возрасните при постоење на ниво на олово во крв од 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ и кај децата од 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Анемијата кај експонираните индивидуи е хипохромна и нормоцитна (иста така и микроцитна) и обично е придружена од ретикулоцити со базофилни пунктации. Намалена синтеза на

хемот се забележува при постоење на нивоа на олово во крв од 50 $\mu\text{g/dL}$. Нашите податоци покажаа позитивна корелација помеѓу концентрацијата на хемоглобинот и НОК ($r=0.261$, $P<0.05$), а инверзна корелација во однос на АЛАД ($r=-0.322$, $P<0.05$), што е во согласност и со другите студии (9). Позитивна корелација беше утврдена помеѓу НОК и бројот на еритроцитите во периферната крв ($r=0.258$, $P<0.05$). Тоа оди во прилог на фактот дека со зголемувањето на НОК се зголемуваат и концентрациите на хемоглобинот и еритроцитите, додека во случајот на активноста на АЛАД ситуацијата со хемоглобинот е обратна.

Добиените резултати не ни сугерираа сигнификантна разлика во преваленцијата на отстапувања за копропорфирин, хемоглобин, ретикулоцити, БПЕ и еритроцити кај експонираните во однос на контролните работници.

Не беше регистрирана слична корелација за вредноста на хематокритот и бројот на леукоцитите кај експонираните работници, податоци што само сугерираат дека НОК и АЛАД немаат големо влијание врз бројот на леукоцитите и вредноста на хематокритот, иако некои автори укажуваат на имунолошкиот одговор во услови на долготрајна експозиција на оловото (112). Позитивна корелација беше најдена помеѓу НОК и возраста ($r=0.331$, $P<0.01$), а инверзна помеѓу АЛАД и возраста ($r=-0.256$, $P<0.05$), што кореспондира со резултатите од дел од претходните студии (65,66). Тоа оди во прилог на фактот дека со зголемување на возраста, должината на вкупниот стаж, како и должината на експозицискиот стаж се намалува активноста на АЛАД. Индексот на телесната маса не покажа корелација со вредностите на биолошките маркери на оловото.

Експозицијата на олово, исто така е послабо поврзана со зголемениот крвен притисок и хипертензијата кај општата популација и кај професионално експонираните индивидуи. Британската Регионална Срцева Студија (BRHS) и Националното Истражување за Испитување на Здравјето и Исхраната (NHANES II), ги опфаќаат во себе клучните студии поврзани со зголемениот крвен притисок и покажуваат слаба корелација помеѓу нивото на олово во крв и висината на крвниот притисок или хипертензијата. Росок и сор. (73) заклучиле дека појавата на хипертензијата (систолен притисок поголем од 160 mmHg, дијастолен притисок поголем од 100 mmHg) биле забележани при концентрации на оловото во крв поголеми од 37 $\mu\text{g/dL}$.

NHANES II студијата била изведена на 9933 лица од општата популација во САД на возраст од 6 месеци до 74 години; 2372 биле на возраст од 6 месеци до 5 години, 1720 биле од 7 до 17 години и 5841 биле на возраст од 18 до 74 години (75). Harlan и сор. (74) укажуваат дека простата линеарна регресија произведува статистички сигнификантна линеарна корелација помеѓу нивоата на олово во крв и систолниот и дијастолниот крвен притисок кај мажите и жените на возраст 12-74 години. Корелацијата останува сигнификантна за мажите, но не и за жените (75,74). Schwartz (72) спроведува регресиона анализа на податоците од електрокардиограми и крвен притисок од кај мажите и жените од NHANES II студијата кои што се постари од 20 години. Тој заклучува дека нивото на олово во крвта е значаен предиктор за дијастолниот крвен

притисок и хипертрофија на левата комора, дури и после контролирањето за раса, возраст и индекс на телесна маса. Morris и сор. (76) објавуваат дека крвниот притисок измерен кај 251 испитаник во неделни интервали од по 4 недели бил сигнификантно асоциран со нивото на олово во крв кај мажите и дека 10 $\mu\text{g/dL}$ продуцираат зголемување на систолниот крвен притисок за 5 mmHg. EPA (30) заклучува дека зголемениот крвен притисок е позитивно асоциран со нивоата на олово во крв кај средовечните мажи, можеби при концентрации од околу 7 $\mu\text{g/dL}$. Во студија за професионалната експозиција, Kirby и Gyntelberg (77) укажуваат дека дијастолниот притисок бил сигнификантно асоциран со концентрациите на олово во крвта помеѓу данските топилничари чии што нивоа на олово во крвта биле 51 $\mu\text{g/dL}$ споредено со 11 $\mu\text{g/dL}$ кај контролната група. deKort и сор. (78) утврдиле дека систолниот крвен притисок кај работниците кои што се вклучени во преработката на соединенија на олово и кадмиум е сигнификантно асоциран со нивото на олово во крв (просечно ниво на олово во крв = 47.4 $\mu\text{g/dL}$ споредено со 8.1 $\mu\text{g/dL}$ кај контролните работници) и нивото на кадмиум во урината. Maheswaran и сор. (79) рапортираат дека систолниот притисок кај мажи работници вработени во фабрика за акумулатори бил 127 mmHg при постоење на ниво на олово во крв помало од 21 $\mu\text{g/dL}$ (просечна вредност) и 133 mmHg кај тие чии што концентрации на олово биле поголеми од 50 $\mu\text{g/dL}$.

Нашите резултати покажаа инверзна корелација помеѓу активноста на АЛАД и систолниот крвен притисок ($r=-0.262$, $P<0.05$), без корелација со НОК, податок што оди во прилог на фактот дека НОК не ја променува значајно вредноста на систолниот крвен притисок кај експонираните работници. Промените на електрокардиограмот во мирување, статистички многу почесто се јавуваа кај испитаниците од ИГ ($P<0.05$).

Со евалуацијата на податоците од корелациите за биолошките маркери (НОК, АЛАД и АЛА) кај двете групи, може да се констатира дека експонираните работници имаат сигнификантно повисока можност за појава и развој на отстапувања/болест во поглед на споменатите биомаркери на експозиција и ефект, во однос на контролните работници. Со идентификација на протеините кои што го врзуваат оловото, може подобро да се разбере оловната токсичност, да се детерминираат биомаркерите на експозиција и ефект на оловото и да се идентификуваат суспензивилните индивидуи (38).

Анализирајќи ги резултатите кај експонираните работници може да се констатира дека не постои сигнификантна разлика ($P>0.05$) во просечните вредности на АЛАД според пушачкиот статус кај експонираните работници, иако активноста на АЛАД е пониска кај пушачите во однос на непушачите, што како податок одговара на резултатите од останатите студии (48,49).

Не е утврдена сигнификантна разлика ($P>0.05$) во просечните вредности на НОК според пушачкиот статус кај експонираните работници, а регистрирана е сигнификантна разлика во просечните вредности на активноста на АЛАД според навиката за консумација на алкохол кај експонираните работници ($P<0.05$).

Забележано е дека не постои сигнификантна разлика ($P>0.05$) во просечните вредности на НОК според навиката за консумација на алкохол

кај експонираните работници, ниту според податокот за влијание на работата врз здравјето кај експонираните работници. Во поглед на алкохолот и пушењето постојат различни резултати од повеќе студии. Mannino и сор. говорат дека активното и пасивното пушење е поврзано со зголемени концентрации на олово во крвта во САД (113). Не е утврдена сигнификантност во просечните вредности на НОК и АЛАД според податокот за присуство на гастроинтестинални тегоби кај експонираните работници, а сигнификантност не постои ниту кај просечните вредности на НОК според податокот за присуство на спиromетриски отстапувања кај експонираните работници. Според резултатите не е утврдена сигнификантна разлика во просечните вредности на АЛАД според податокот за присуство на спиromетриски отстапувања кај експонираните работници.

Анализирајќи ги резултатите се забележува дека не постои сигнификантна разлика во просечните вредности на НОК и АЛАД според присуството на ЕКГ промените кај експонираните работници. Некои од анималните експериментални студии покажуваат дека ниските нивоа на олово во крв во почетната фаза не влијаат на појавата на ЕКГ промени, но дека подоцна освен промените во електроакрадиограмот може да се забележи и забрзување на срцевата акција и зголемување на контрактилноста на миокардот без ефект на коронарниот проток (114).

Констатирано е дека нема сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на НОК според присуството на ХТА кај експонираните работници. Од анализата се добива податок дека нема значајна разлика во просечните вредности на АЛАД според присуството на ХТА кај експонираните работници, ниту пак е утврдена таква во просечните вредности на НОК и АЛАД според присуството на очни тегоби кај експонираните работници. Во поглед на зголемениот крвен притисок и асоцијацијата со НОК и АЛАД, постојат студии со спротивставени ставови, од такви дека зголемувањето на НОК силно влијае врз појавата на ХТА (76,77), па се до оние кои укажуваат на позитивната корелација, но откако ќе биде направена корекција за расата, полот, возраста и ВМІ (72).

Просечните вредности на НОК и АЛАД не се разликуваат сигнификантно имајќи го во предвид податокот за присуството на назални тегоби кај експонираните работници, а не е регистрирана ниту сигнификантна разлика во просечните вредности на НОК и АЛАД според податокот за присуството на белодробни тегоби кај експонираните работници.

Забележана е силна негативна корелација ($P < 0.01$) помеѓу дистрибуцијата на вредностите за активноста на АЛАД според просечните вредности на НОК изразени во интервали кај експонираните работници. Констатирано е дека најголемиот дел од експонираните работници имаат НОК во интервалот 10 - 20 $\mu\text{g/dL}$.

Постои јасна позитивна корелација ($P < 0.05$) помеѓу вредностите на АЛА според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници. Овој резултат корелира со испитувањето на Makino и сор. (115) кои реферираат дека уринарната концентрација на АЛА се зголемува по

логаритамска скала со порастот на НОК, достигнувајќи го максимумот при $\text{НОК} > 35 \mu\text{g/dL}$. Од друга страна пак не постои закономерност во појавата на спирометриски отстапувања со порастот на НОК кај експонираните работници, односно истите се најчести во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$, ниту пак има закономерност во појавата на ЕКГ промени со порастот на НОК кај експонираните работници, односно тие се најфреквентни во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$.

Со анализата може да се забележи дека најголемиот број на пушачи имаат НОК во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$, а не е забележана закономерност помеѓу НОК и навиката за консумација на алкохол, односно дека најголемиот број на консументи на алкохол имаат НОК во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$.

Појавата на мускулните болки не кореспондира со прогредирањето на НОК кај експонираните работници, односно тие се најфреквентни при НОК во интервалот $< 10 \mu\text{g/dL}$, а присуството на малаксаност како симптом кај експонираните работници не корелира со порастот на НОК по интервали, односно таа најчесто се јавува кај работниците чие НОК е во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$.

Може да се констатира дека не постои соодветна корелација помеѓу појавата на ХТА кај експонираните работници и вредностите на НОК по интервали, т.е. ХТА е најзачестена кај оние работници чии НОК се во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$, додека пак очните проблеми поврзани со работниот процес се јавуваат најмногу кај работниците со НОК во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$, односно нема закономерност во нивната појава според висината на НОК.

Според резултатите може да се забележи дека назалните проблеми се најчести кај експонираните работници со НОК во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$, односно не постои одредена корелација во нивната појава со пораст на вредноста на НОК, како и тоа дека присуството на белодробни проблеми кај експонираните работници не е асоцирано само со повисоки НОК, односно нивната фреквенција е најчеста токму кај оние работници чии НОК се во ранг $< 10 \mu\text{g/dL}$ и во интервалот $10 - 20 \mu\text{g/dL}$.

ЗАКЛУЧОЦИ

Земајќи ја во предвид анализата на добиените резултати, а тргнувајќи од целите на студијата, можат да се донесат следните заклучоци:

1. Просечните вредности на НОК и АЛА беа сигнификантно повисоки кај експонираните во споредба со контролните работници.

2. Просечната активност на АЛАД кај експонираните беше сигнификантно пониска отколку кај контролните работници.

3. Абнормалните вредности и отстапувањата во биолошките маркери (НОК, АЛАД и АЛА) беа пофреквентни кај експонираните работници, со статистичка значајност за НОК и АЛАД.

4. Инверзна корелација беше најдена помеѓу НОК и АЛАД, а позитивна помеѓу НОК и возраста, должината на вкупниот стаж и должината на експозицијата.

5. Инверзна корелација беше најдена помеѓу АЛАД и возраста, должината на вкупниот стаж, должината на експозицијата, вредноста на крвниот притисок, консумацијата на алкохол и должината на алкохолната консумација.

6. Позитивна корелација беше утврдена помеѓу НОК и бројот на еритроцитите во периферната крв како и концентрацијата на хемоглобинот, додека инверзна корелација беше регистрирана помеѓу АЛАД и концентрацијата на хемоглобинот.

7. Постои силна негативна корелација ($P < 0.01$) помеѓу дистрибуцијата на вредностите за активноста на АЛАД според просечните вредности на НОК изразени во интервали кај експонираните работници.

8. Постои јасна позитивна корелација ($P < 0.05$) помеѓу вредностите на АЛА според вредноста на НОК изразена во интервали кај експонираните работници.

9. Резултатите од актуелната студија укажуваат на потребата од изведување на редовни периодични прегледи на работниците со специфична професионална експозиција на оловото и неговите неоргански соединенија коишто ќе овозможат навремена детекција на афектираните лица и преземање на адекватни превентивни мерки.

10. Нашите податоци ја потврдија асоцијацијата помеѓу професионалната експозиција на оловото и девијацијата на специфичните биомаркери на експозиција и ефект на оловото, како и улогата на професионалната експозиција во појавата и развојот на штетните здравствени ефекти особено кај хематопоезата.

Оваа студија обезбеди мноштво корисни податоци за евалуација и проценка на ризикот, како што се на пример стапките на абнормалности во специфичните биомаркери на експозиција и ефект на оловото кај лицата вклучени во производство и рафинирање на оловото, наспроти тие без професионална експозиција. Исто така, беше испитувана релацијата помеѓу

професионалната експозиција и токсичноста на оловото со фокус на хематопоезата.

Од друга страна, имавме шанса да ги испитуваме евентуалните разлики кои би можеле да бидат предизвикани во зависност од одредени навики од животниот стил (навика за пушење и консумација на алкохол), како и аерозагадувањето со олово предизвикано од издувните гасови и емисиите од индустриските постројки за топење и преработка на оловото и неговите соединенија.

Добиените податоци се од голема помош во препознавањето на потребата и креирањето на превентивните мерки и активности кај експонираните индивидуи. Идентификацијата на суцептибилните индивидуи и популациони групи преку детектирање на можните модифицирачки фактори за експресија на токсичните ефекти на оловото може да придонесе за подобро регулирање на професионалната експозиција и да ги заштити истите со развој и имплементација на специфични јавноздравствени интервенции.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for lead. 2007 [пристапено 04. 2009]. Достапно на: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
2. Needleman L.H. History of lead poisoning in the world. <http://www.leadpoison.net/general.htm> (пристапено 11. 2008).
3. Farrell K. P, Brophy M. C, Chisolm J. J, Rohde Jr A, Strauss W. J. Soil Lead Abatement and Children's Blood Lead Levels in an Urban Setting. American Journal of Public Health. 1998; 88(12):35-39.
4. Ibels L.S, Pollock C.A. Lead Intoxication. Medical Toxicology 1.1986: 387-410.
5. Видаковиќ А. Олово. Во: Видаковиќ А. Професионална токсикологија. Удружење токсиколога Југославије, 2000: 316-329.
6. Needleman-Environmental Research, sec.a78. 1998; p 79-85
7. Стикова Е. Токсикокинетика и токсикодинамика на хемиските супстанции. Здравствена екологија. Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Стоматолошки факултет, Скопје; 2006: 68-75.
8. Кочубовски М. Дејството на оловото од амбиентниот воздух и евалуација на здравствената состојба кај училишна популација. Докторска Дисертација, Универзитет ”Св. Кирил и Методиј”, Медицински факултет; Скопје; 2004.
9. Kelada N.S, Shelton E, Kaufmann R. B, Khoury J.M. δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Genotype and Lead Toxicity: A HuGE Review. American Journal of Epidemiology. 2001; 154(1): 1-13.
10. <http://www.leadpoison.net/general.htm> (пристапено 11. 2008).
11. Needleman L.H. Environmental Research. 1997; 74: 95-103.
12. Стикова Е. Ризик и анализа на ризикот. Здравствена екологија. Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Стоматолошки факултет, Скопје; 2006: 33-43.
13. Орушев Т. Професионално труење со олово и неговите неоргански соединенија. Медицина на трудот. Скопје. 1982.
14. Исјановска Р. Епидемиолошко проучување на токсичните ефекти на оловото и неговите соединенија при професионална експозиција. Докторска Дисертација, Универзитет ”Св. Кирил и Методиј”, Медицински факултет; Скопје; 1999: 86.
15. Beritic T. Saturnizam. Med.Enci. 8. Jug. leks. Zavod, Zagreb. 1967; 625-29.
16. Kehoe R. A. Trovanje olovom. Udzbenik interne medicine. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb; 1960: 510-516.
17. Commission of the European Communities. Commission Recommendation of 19/09/2003 concerning the European schedule of occupational diseases. C(2003) 3297 final. Brussels, 2003.
18. Правилник за Листата на професионалните болести. Службен весник на Република Македонија, бр. 88/04.
19. Стикова Е. Олово. Здравствена екологија. Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Стоматолошки факултет, Скопје; 2006: 355-360.

20. Сتيكوва Е. Биолошки мониторинг. Здравствена екологија. Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Стоматолошки факултет, Скопје; 2006: 78-82.
21. Philippe Grandjean. Biomarkers. In: Encyclopedia of Occupational Health. 1998. <http://www.ilo.org/encyclopedia> (пристапено 11. 2008).
22. National Institute for Occupational Safety and Health. Protecting workers exposed to lead-based paint hazards: a report to Congress. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, 1997.
23. Osterlow JF, Sharp DS, Hata B. Quality control data for low blood lead concentrations by three methods used in clinical studies. J Anal Toxicol. 1990; 14: 8-11.
24. Mahaffey K, McKinney J, Reigart JR. Lead and compounds. In: Lippmann M, ed. Environmental toxicants, human exposures and their health effects. 2nd ed. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc, 2000: 481–521.
25. McElvaine MD, Orbach HG, Binder S, et al. Evaluation of erythrocyte protoporphyrin test as a screen for elevated blood lead levels, Chicago, Illinois, 1988-1989. J Pediatr 1991;119:548–50.
26. Smith CM, Wang X, Hu H, et al. A polymorphism in the δ -aminolevulinic acid dehydratase gene may modify the pharmacokinetics and toxicity of lead. Environ Health Perspect 1995;103:248-53.
27. Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD, ed. Casarett and Doull’s toxicology: the basic science of poisons. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Company, 1996; 691-736.
28. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Air Quality Criteria for Lead. Vol. I of IV. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. 1986.
29. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Air Quality Criteria for Lead. Vol. II of IV. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. 1986.
30. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Air Quality Criteria for Lead. Vol. III of IV. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. 1986.
31. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Air Quality Criteria for Lead. Vol. IV of IV. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. 1986.
32. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Lead effects on cardiovascular function, early development, and stature: an addendum to EPA Air Quality Criteria for Lead (1986). In: Air Quality Criteria for Lead, Vol. I. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. 1986.
33. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Evaluation of the Potential Carcinogenicity of Lead and Lead Compounds. Office of Health and Environmental Assessment. 1989.
34. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Public health statement for lead. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1997.

35. ATSDR (Agency for Toxic Substances and disease Registry). Toxicological Profile for Lead. Update. Prepared by Clement International Corporation. ATSDR, U.S. Public Health Service, Atlanta, GA. 1993.
36. WHO. Environmental health criteria 165 Inorganic lead. Geneva: World Health Organization, 1995. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm>)
37. Bergdahl I. A, Grubb A, Schütz A, Desnick R. J, Wetmur J. G, Sassa S, Skerfving S. Pharmacol. Toxicol. 1997;81:153-158.
38. Bergdahl I.A. Lead-binding proteins – a way to understand lead toxicity? Metals and Biomolecules. Analisis magazine. 1998; 26: 6.
39. Ehle, A.L, McKee D.C. Neuropsychological effect of lead in occupationally exposed workers: a critical review. Crit. Rev. Toxicol.1990;20:237-255.
40. Stollery B.T, Broadbent D.E, Banks H.A, Lee W.R. Short-term prospective study of cognitive functioning in lead workers. Br. J. Ind. Med. 1991;48:739-749.
41. Ogawa Y, Hirata M, Okayama A, Ichikawa Y.E, Coto S. Latency of the Achilles tendon reflex for detection of reduced function of the peripheral nervous system in workers exposed to lead. Br. J. Ind. Med.1993;50:229-233.
42. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA et al. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Company, 1995: 2103-59.
43. Chisolm JJ Jr, Thomas DJ, Hamill TG. Erythrocyte porphobilinogen synthase activity as an indicator of lead exposure in children. Clin Chem 1985; 31:601-5.
44. Jaffe EK, Bagla S, Michini PA. Reevaluation of a sensitive indicator of early lead exposure: measurement of porphobilinogen synthase in blood. Biol Trace Element Res 1991;28:223–31.
45. WHO. Environmental health criteria 165 Inorganic lead. Geneva: WHO, 1995. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm>) (пристапено 11. 2008).
46. Davidson A.K. Toxicity summary for lead (Inorganic). Chemical Hazard Evaluation Group.Biomedical and Environmental Information Analysis Section. Health Sciences Research Division. Oak Ridge National Laboratory. Oak Ridge, Tennessee. 1994.
47. Doss M, Laubenthal F, Stoeppler M. Lead poisoning in inherited δ -aminolevulinic acid dehydratase deficiency. Int Arch Occup Environ Health 1984;54:55-63.
48. Smith CM, Wang X, Hu H, et al. A polymorphism in the δ -aminolevulinic acid dehydratase gene may modify the pharmacokinetics and toxicity of lead. Environ Health Perspect. 1995;103:248-53.
49. Schwartz BS, Lee BK, Stewart W et al. δ -Aminolevulinic acid dehydratase genotype modifies four hour urinary lead excretion after oral administration of dimercaptosuccinic acid. Occup Environ Med 1997;54:241-6.
50. Bellingier D, Hu H, Titlebaum L, et al. Attentional correlates of dentin and bone lead levels in adolescents. Arch Environ Health 1994;49:98-105.
51. Mahaffey KR, Gartside PS, Glueck CJ. Blood lead levels and dietary calcium intake in 1-11-year-old children: the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. Pediatrics 1986;78:257-62.
52. Blake KC, Mann M. Effect of calcium and phosphorus on the gastrointestinal absorption of ^{203}Pb in man. Environ Res 1983;30:188-94.
53. Warren MJ, Cooper JB, Wood SP, et al. Lead poisoning, hem synthesis and 5-

- aminolaevulinic acid dehydratase. *Trends Biochem Sci* 1998;23:217-21.
54. Muller WE, Snyder SH. δ -Aminolevulinic acid: influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria. *Ann Neurol* 1977;2: 340-2.
 55. Brennan MJ, Cantrill RC. δ -Aminolaevulinic acid is a potent agonist for GABA autoreceptors. *Nature* 1979;280:514-15.
 56. Stoleski S, Karadzinska-Bislimovska J, Mijakoski D, Ristova V, Risteska-Kuc S, Matevski T, Stikova E. Risk assessment and modern approach to lead intoxication. Во: Зборник на резимеа, III Конгрес по превентивна медицина на Македонија со меѓународно учество, Охрид, 2006: 189.
 57. Battistuzzi G, Petrucci R, Silvagni L, et al. δ -Aminolevulinic acid dehydratase: a new genetic polymorphism in man. *Ann Hum Genet* 1981;45:223-9.
 58. Wetmur JG, Kaya AH, Plewinska M, et al. Molecular characterization of the human δ -aminolevulinic acid dehydratase 2 (ALAD2) allele: implications for molecular screening of individuals for genetic susceptibility to lead poisoning. *Am J Hum Genet* 1991;49:757-63.
 59. Fleming DE, Chettle DR, Wetmur JG, et al. Effect of the δ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism on the accumulation of lead in bone and blood in lead smelter workers. *Environ Res* 1998;77:49-61.
 60. Alexander BH, Checkoway H, Costa-Mallen P, et al. Interaction of blood lead and δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype on markers of heme synthesis and sperm production in lead smelter workers. *Environ Health Perspect* 1998; 06: 213-16.
 61. Wetmur JG, Lehnert G, Desnick RJ. The δ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1-2 and 2-2 isozymes. *Environ Res* 1991;56:109-19.
 62. Ziemsen B, Angerer J, Lehnert G, et al. Polymorphism of δ -aminolevulinic acid dehydratase in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;58:245-7.
 63. Astrin KH, Bishop DF, Wetmur JG, et al. δ -Aminolevulinic acid dehydratase isozymes and lead toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1987;514:23-9.
 64. Wu MT, Kelsey K, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, Hu H. A delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism may modify the relationship of low-level lead exposure to uricemia and renal function: the normative aging study. *Environ Health Perspect*. 2003;111(3):335-41
 65. Wetmur JG. Influence of the common human δ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism on lead body burden. *Environ Health Perspect*. 1994;102 (suppl 3):215-19.
 66. Mahaffey K, McKinney J, Reigart JR. Lead and compounds. In: Lippmann M, ed. *Environmental toxicants, human exposures and their health effects*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc. 2000; 481-521.
 67. Fowler, B. A. *Comments Toxicol*. 1989;3:27-46.
 68. Bergdahl I. A, Schütz A, Gerhardsson L, Jensen A, Skerfving S. *Scand. J. Work Environ. Health*. 1997;23:359-363.
 69. Sakai, T.; Yanagihara, S.; Kunugi, Y.; Ushio, K. *Br. J. Ind. Med*. 1982;39: 382-387.

70. Bergdahl I. A, Schütz A, Grubb A. J. *Anal. Atom. Spectrom.* 1996;11:735-738.
71. Bergdahl I. A, Sheveleva M, Schütz A, Artamonova V. G, Skerfving S. Plasma and blood lead in humans: capacity-limited binding to delta-aminolevulinic acid dehydratase and other lead-binding components. *Toxicol Sci.* 1998;46(2):247-253
72. Schwartz J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. *Environ. Health Perspect.* 1991:71-75.
73. Pocock S.J, Shaper A.G, Ashby D.T, Whitehead T.P. Blood lead concentration, blood pressure, and renal function. *Br. Med. J.* 1984;289:872-874.
74. Harlan W.R, Landi J.R, Shcmouder R.L, Goldstein N.G, Harlan L.C. Blood lead and blood pressure: relationship in the adolescent and adult US population. *J. Am. Med. Assoc.* 1985;253:530-534.
75. Landis J.R, Flegal K.M. A generalized Mantel-Haenszel analysis of the regression of blood pressure on blood lead using NHANES II data. *Environ. Health Prospect.* 1988;78:35-41.
76. Morris C, McCarron D.A, Benett W.M. Low-level lead exposure blood pressure, and calcium metabolism. *Am. J. Kidney Dis.* 1990;15:568-574.
77. Kirby H, Gyntelberg F. Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1985;11:15-19.
78. deKort W.L.A.M, Verschoor M.A, Wibowo A.A.E, van Hemmen J.J. Occupational exposure to lead and blood pressure. A study of 105 workers. *Am. J. Ind. Med.* 1986.
79. Maheswaran R., Gill J.S, Beevers D.G. Blood pressure and industrial lead. *Am. J. Epidemiol.* 1993;137:645-653.
80. Goyer R.A. Renal changes associated with lead exposure. In: *Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects.* K.R. Mahaffey, Ed., Elsevier, New York, 1985; 315-338.
81. Goyer R.A. Lead. In: *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds.* H.G. Seiler and H. Sigel, eds. Marcel Dekker, Inc.: New York. 1988; 359-382.
82. Cooper W.C, Wong O, Kheifets L. Mortality among employees of lead battery plants and lead-producing plants, 1947-1980. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1985;11:331-345.
83. Selevan S.G, Landrigan P.J, Stern F.B, Jones J.H. Mortality of lead smelter workers. *Am. J. Epidemiol.* 1985;122:673-683.
84. Moreau T, Orssaud G, Juguet B, Busquet G. Plombémie et pression artérielle: premiers résultats d'une enquête transversale de 431 sujets de sexe masculin [Blood lead levels and arterial pressure: initial results of a cross sectional study of 431 male subjects] [In French]. *Rev. Epidemiol. Sante Publiq.* 1982;30: 395-397.
85. Weiss S.T, Muñoz A, Stein A, Sparrow D, Speizer F.E. The relationship of blood lead to blood pressure in a longitudinal study of working men. *Am. J. Epidemiol.* 1986;123:800-808.
86. Dolenc P, Staessen J.A, Lauwerys R.R, Amery A. Short report: low-level exposure does not increase the blood pressure in the general population. Cadmibel Study Group. *J. Hypertens.* 1993;11:589-593.
87. Cooper C.W, Gaffey W.R. Mortality of lead workers. *J. Occup. Med.* 1975; 17(2): 100-107.

88. Lane R.E. Health control in inorganic lead industries; a follow-up of exposed workers. *Arch. Environ. Health.* 1965;8:243-250.
89. Prpic-Majic D. Toksikolosko-kemijske analize [Toxicological and chemical analyses, in Croatian]. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga. 1985: 32-8.
90. Miller DT, Paschal DC, Gunter EW, Stroud PE, D'Angelo J. Determination of lead in blood using electrothermal atomization atomic absorption spectrometry with a L'vov platform and matrix modifier. *Analyst* 1987;112:1701-4.
91. Voelkopf V, Grobensi Z, Schlemmer G, Weiz B. Determination of lead in blood -Graphite furnace method atomic absorption spectroscopy. *Methods of sampling and analysis MTA/MB-011/R92 2007* [пристапено 11. 2008].
Достапно на: http://www.mtas.es/INSHT/en/MTA/MB_011_R92_en.htm.
92. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Reference method for the determination of lead in suspended particulate matter collected from ambient air. Cincinnati: Center for Environmental Research Information; 1994.
93. Bonsignore D, Calissano P, Cartasagna C. Un semplice metodo per la determinazione della deltaaminolevulinico-deidratazi nel sangue [A simple method to determine blood delta-aminolevulinic acid dehydratase, in Italian]. *Med Lav* 1965;56:199.
94. Цветанов В, Стикова Е, Караџинска-Бислимовска Ј. Здравствена состојба и работна способност. Скопје: Завод за медицина на трудот; 1989.
95. Grabecki J, Haduch T, Urbanowicz H. Die einfachen Bestimmungsmethoden der δ -Aminolavulinsäure im Harn [Simple regulation methods of the aminolevulinic acid in the urine, in German]. *Int Arch Gewerbepathol Gewerbehyg.* 1967;23:226.
96. England JM, Rowan RM, Van Assendelft OW, Bull BS, Coulter WH, Fujimoto K, Groner W, Van Hove I, Jones AR, Kanter RJ, Klee GG, Koepke JA, Lewis SM, D'Onofrio G, Tatsumi N. Proposed reference method for reticulocyte counting based on the determination of the reticulocyte to red cell ratio. The Expert Panel on Cytometry of the International Council for Standardization in Hematology. *Clin Lab Hematology* 1998;20:77-9.
97. Tasevski S, Velkov S, Kostoski D. Determination of basophil punctuated erythrocytes count as a diagnostic method for occupational saturnism. *Laboratory* 2002;4:13-16.
98. Frank RS, Wyatt JL. Method and apparatus for determination of hemoglobin content of individual red blood cells 1997 [displayed 12 November 2007]. Available at <http://www.freepatentsonline.com/5686309.html>.
99. Ost V, Neukammer J, Rinneberg H. Flow cytometric differentiation of erythrocytes and leukocytes in dilute whole blood by light scattering. *Cytometry* 1998;32:191-7.
100. Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Schutz A, et al. Trace elements in blood and serum of Swedish adolescents: relation to gender, age, residential area, and socioeconomic status. *Environ Res* 2002;89:72-84.
102. Sirivarasi J, Kaorjaren S, Wananukul W, Srisomerg P. Non-occupational determinants of cadmium and lead in blood and urine among a general population in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33:180-7.
103. Szymik E. The fate of children from Piekary Slaskie with elevated lead

- concentration in blood. *Wiad Lek* 2002;55:72-80.
104. Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, et al. German Environmental Survey 1998 (GerEs III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:297-308.
 105. Apostoli P, Baj A, Bavazzano P, Ganzi A, Neri G, Ronchi A, et al. Blood lead reference values: the results of an Italian polycentric study. *Sci Total Environ* 2002; 15(287):1-11.
 106. Bergdahl IA, Gerhardsson L, Schutz A, Wetmur JG, Skerfving S. Delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: influence on lead levels and kidney function in humans. *Arch Environ Health*.1997;52:91–96.
 107. Hu H, Wu MT, Cheng Y, Sparrow D, Weiss S, Kelsey K. The delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism and bone and blood lead levels in community-exposed men: the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*. 2001;109(8):827-32.
 108. Schwartz BS, Lee BK, Stewart W, Ahn KD, Springer K, Kelsey K. Associations of δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype with plant, exposure duration, and blood lead and zinc protoporphyrin levels in Korean lead workers. *Am J Epidemiol*. 1995;142:738-745.
 109. Telisman S, Prpic-Majic D, Kezic S. In vivo study on lead and alcohol interaction and the inhibition of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in man. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:239-44.
 110. Zuskin E. Lung function tests. In: Gamulin S, Marusic M, Krvavica S, editors. *Pathophysiology*. Third edition. Zagreb: Medicinska naklada; 1995. p. 656-9.
 111. Rastogi SK, Gupta BN, Husain T, Mathur N, Srivastava S. Spirometric abnormalities among welders. *Environ Res* 1991;56:15-24.
 112. Kuo HW, Hsiao TY, Lai JS. Immunological effects of long-term lead exposure among Taiwanese workers. *Arch Toxicol* 2001;75:569-73.
 113. Mannino D, Homa D, Matte T, Hernandez-Avila M. Active and passive smoking and blood lead levels in U.S. adults: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nicotine & Tobacco Research* 2005; 7 (4):557-564.
 114. Badalzadeh R, Norouzzadeh A, Heydari A, Asgari A, Khoshbaten A. Effects of low-level lead exposure on blood pressure and function of the rat isolated heart. *Indian Journal of Pharmacology* 2008; 40 (2): 69-72.
 115. Makino S, Tsuruta T, Takata T. Relationship between blood lead level and urinary ALA level in workers exposed to very low levels of lead. *Industrial Health* 2000; 38: 95–98.

ПРИЛОГ 1. ПРАШАЛНИК ЗА ЕКСПОЗИЦИЈА НА ОЛОВО

ПРАШАЛНИК ЗА ЕКСПОЗИЦИЈА НА ОЛОВО

(Да биде пополнуван од лекар)

Име и презиме _____ пол 1.М 2.Ж тел. бр.: _____

возраст _____ место на живеење _____ Вработен во _____

на работно место: _____ Колку време? _____

Вкупно работен стаж _____

Претходни работни места: _____

1.Технолошки процес на работното место _____

2.Штетни нокси од работното место:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

1. нема 2. високи температури 3. ниски температури, 4. провев, 5. влага, 6. слаба вентилација,
7. прашина, 8. вибрации, 9. јонизирачко зрачење, 10. нејонизирачко зрачење, 11. физички
напор, 12. подолго седење или стојење, 13. хемиски материи 14. промени во атмосферскиот
притисок 15. друго _____

3..Хемиски агенсии од работното место:

4. Облик на хемиски агенсии: 1. гасови 2. пареи,3. прашина 4. димови 5. течности

5. Дали работите: 1. смени, 2. ноќе 3. на отворен простор 4. друго _____

6.. Дали работите: со силно темпо (едвај остварливи норми) 1. не 2. да

7. Дали сте: 1. пушач (секојдневно пушите или престанавте да пушите пред помалку од 6
мес) , 2. поранешен пушач (престанавте да пушите пред повеќе од 6 месеци) 3. непушач

8. Колку цигари на ден пушите _____ колку време _____

9. Дали пиете алкохол, (дури и количини помали од шише пиво или чаша вино): 1.секојдневно

2. три и повеќе пати неделно 3. два пати неделно 4. еднаш неделно 5. еднаш месечно 6.

неколку пати годишно 7. никогаш

10. Колку време пиете _____

11. Фамилијарни заболувања, проблеми со: 1. очи 2. нос 3. кожа 4. нервни заболувања 5.црн
дроб, 6. бубрези 7. бели дробови 8. коски 9. анемија 10. тумори

12. Минати заболувања, проблеми со: 1. очи 2. нос 3. кожа 4. нервни заболувања

(епилепсија,напади на глувост и слепило, дезориентираност, парализи) 5. црн дроб,

6. бубрези 7. бели дробови 8. коски 9. анемија 10. тумори 9. трески со покачена

температура на работното место

13. Дали користите лични заштитни средства? 1. не 2. да

14. Дали сте информирани за ризиците од работното место 1. не 2. да 3. делумно

15. Дали вашата работа влијае врз вашето здравје 1. не 2.да

16. Како резултат на несреќа при работа, колку денови во текот на претходните 12 месеци
бевте отсутен од работа: _____, а отсуство од работа како резултат на други

здравствени проблеми _____ денови, поради: _____

17. Дали имате: 1.несоница, 2. главоболка 3. раздрозливост 4. губиток на апетит 5. болки во
мускули и зглобови 6, смалување на телесната тежина 7. малаксалост

18. По колку години работен стаж се појавија симптомите? _____

19. Дали имате болки (грчеви) во стомакот под папокот, со гадење , повраќање и проливи
или запек 1. не 2. да

20. По колку работен стаж се појавија симптомите? _____

21. Дали имате слабост на мускулите на рацете, парализа на шаките и рацете 1. не 2. да

22. Дали имате чести грозници кои траат неколку часови во почетокот на работната недела?

1. не 2. да

23. Дали имате проблеми со очите:1. јадеж, 2. црвенило 3. отоци,
24. Дали се провоцирани од работното место? Од што? _____
25. Дали се влошуват во текот на работниот ден? 1. не 2. да
26. Дали се повлекуваат во текот на викенд, боледување, годишен одмор 1.не 2. да

27. Дали имате 1. затнат нос, 2. кивавици 3. јадеж на носот 4. течење на нос 5. крварење од нос 6. оштетен осет за мирис 7. ранички во носот
28. Дали се провоцирани од работното место? Од што? _____
29. Дали се влошуват во текот на работниот ден? 1. не 2. да
30. Дали се повлекуваат во текот на викенд, боледување или годишен одмор 1. не 2.да

31. Дали имате проблеми со белите дробови? 1. не 2. да.
32. Дали имате:1. кашлица 2. искашлување, 3. тешко дишење 3. бодежи во градите 4. свирење во градите
33. Дали се провоцирани од работното место? Од што? _____
34. Дали се влошуват во текот на работниот ден? 1. не 2. да
35. Дали се повлекуваат во текот на викенд, боледување или годишен одмор 1. не 2. да

36. Дали имате:проблеми со кожата: 1. исипи, 2. егземи 3. друго _____
37. Дали се провоцирани од работното место? Од што? _____
38. Дали се влошуват во текот на работниот ден? 1. не 2. да
39. Дали се повлекуваат во текот на викенд, боледување или годишен одмор 1. не 2 да
40. Дали имате други проблеми со : 1. бубрези, 2. црн дроб. 3. коски 4. анемија 5. тумори

Објективен наод:

41. Оловно бледило 1. не 2. да
42. Оловен раб 1. не 2. да
43. Жолта пребоеност на вратот на забите 1. не 2. да
44. Хипертензија 1. не 2. да ТА: _____
45. Очи:1.конјунктивална инјекција;2.палпелбрални едеми; 3. епифора; 4.секреција
46. Нос: 1. секреција 2.обтурација 3. друго _____
47. Кожа: 1. нормален наод 2.осип _____
48. Бели дробови: 1. нормален наод 2. патолошки наод _____
49. Активни движења на прстите на рацете: 1. нормални 2. со отстапување
50. Слабост на екстензори на прсти 1. не 2. да
51. Слабост на екстензори на рачен зглоб 1. не 2. да
52. Висечка шака 1. не 2. да
53. Ако има промени (под 49,50,51 и 52) дали постои асиметрична дистрибуција:1.не 2.да
54. Парализа на кранијални нерви 1.не. 2. да
55. Постои ли тремор 1.не 2. да
56. Спирометрија: 1. нормален наод 2. рестриктивен тип на оштетување 3. опструктивен тип на оштетување 4. мешовит тип на оштетување 5. мали дишни патишта
57. Спирометриско оштетување: 1. лесно 2. средно 3. тешко
58. ЕКГ: 1. нормален наод 2. патолошки наод
59. Лабораторија: SE _____ Hb _____ Eг _____ Le _____ Neu _____ Ly _____ Мо _____
 Ва _____ Ео _____ Tr _____ гликемија _____ AST _____ ALT _____ уреа _____
 креатинин _____ уринарен статус _____ протеини во урина _____ DALK _____
 d DALK _____ BPE _____ Rt _____ копропорфирини во урина _____