

Received: 2004.11.17
Accepted: 2005.01.20
Published: 2005.02.01

Prozapalne działanie kadmu

The proinflammatory activity of cadmium

Vladislav Mlynek, Anna Skoczyńska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Przewlekła ekspozycja na działanie kadmu ma znaczący wpływ na organizm człowieka. Jednym z mechanizmów toksycznego działania kadmu jest prawdopodobnie indukowanie reakcji zapalnej. Prozapalne działanie kadmu obserwowano w obrębie nerek, wątroby i układu oddechowego. Coraz częściej pojawiają się dane wskazujące, iż kadm może powodować reakcję zapalną w układzie sercowo-naczyniowym. Wiadomo, że reakcja zapalna jest ściśle związana z indukcją i progresją zmian miażdżycowych. W publikacji dokonano krótkiego przeglądu literatury na temat wiedzy o prozapalnym działaniu kadmu w narządach. W naczyniach krwionośnych kadm może uszkadzać syntezę i regenerację macierzy międzykomórkowej, zwłaszcza glikozaminoglikanów i wpływać na strukturę i procesy metaboliczne komórek śródbłonna. Uszkodzenie wymienionych struktur lub szlaków metabolicznych może sprzyjać powstaniu przedwczesnej miażdżycy.

Słowa kluczowe: kadm • reakcja zapalna • miażdżycy

Summary

Prolonged exposure to cadmium may cause damage to various organs. It may especially induce inflammatory reaction in the liver, kidneys, and respiratory system, and research in recent years indicates that this may be the case of the cardiovascular system as well. It is also known that inflammation is one of the pathways in atherosclerosis. This is a short review of current knowledge about this proinflammatory action. In the cardiovascular system, cadmium may interact in the synthesis or regeneration of extracellular matrix compounds, especially glycosaminoglycans, and may act on the structure and metabolism of the endothelium. Damage to the subendothelial matrix and endothelial cells may be responsible for the development of atherosclerotic plaque in cadmium-exposed individuals.

Key words: cadmium • inflammation • atherosclerosis

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/6972.pdf

Word count: 4370

Tables: –

Figures: –

References: 59

Adres autora: Lek. med. Vladislav Mlynek, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: vlaadoo@tlen.pl; vlaado@poczta.onet.pl

1. PROBLEMY ZWIĄZANE Z TOKSYCZNYM DZIAŁANIEM KADMU

Z danych Agencji for Toxic Substances and Diseases Registry US (ATSDR) wynika, iż corocznie do środowiska jest uwalniane 25 000–30 000 ton kadmu, z czego około połowa jest uwalniana do światowych zasobów wody i pochodzi z procesów wietrzenia skał, skąd dalej rzekami przedostaje się do oceanów [8]. Innymi zjawiskami uwalniającymi duże ilości kadmu do powietrza są pożary lasów i erupcje wulkanów. W wyniku działalności antropogenicznej, na skutek wydobywania węgla i innych bogactw naturalnych (szczególnie paliw), do środowiska uwalnia się corocznie 8 000–10 000 ton [9].

Kadm jest wykorzystywany na skalę przemysłową przy produkcji barwników do emalii, stabilizatorów tworzyw sztucznych, ogniw niklowo-kadmowych i słonecznych, stopów, materiałów luminescencyjnych, lutowia oraz prętów sterujących w reaktorach atomowych. Głównym źródłem zanieczyszczeń środowiska kadmem są kopalnie rud ołowiu-cynkowych, huty cynku i ołowiu, galwanizernie. Kadm jest uwalniany podczas używania konwencjonalnych technologii przy spalaniu węgla, oleju i odpadów w celu wykorzystania energii, a także przy rozsiewaniu nawozów mineralnych. Emisje różnią się zależnie od stężenia kadmu w paliwie i stosowanych technologii, ale są to ilości znaczące. W krajach Unii Europejskiej ilość kadmu emitowana rocznie do atmosfery wynosi 28 ton przy spalaniu oleju, tyle samo przy spopieleniu odpadów i 21 ton przy spalaniu węgla, co w sumie stanowi główną część całkowitej emisji kadmu [40]. Wymienione procesy są związane także z emisją dwutlenku siarki i tlenków azotu, które przenosząc się na duże odległości zakwaszają wodę i ziemię, m.in. powodując tzw. kwaśne deszcze, a te z kolei zwiększają ilość kadmu wychwytywanego przez rośliny, a potem zawarte go w organizmach roślinożernych zwierząt.

Według ATSDR, średnie stężenie kadmu w pożywieniu w Stanach Zjednoczonych wynosi 2–40 ppb (pars per billion; 10^{-9}). Jest ono najmniejsze w owocach i ich przetworach a największe w ziemniakach. W powietrzu stężenie związków kadmu waha się od mniej niż 1 ng/m^3 do 40 ng/m^3 . Stężenia powyżej tych wartości mogą się utrzymywać w rejonach uprzemysłowionych, szczególnie tam, gdzie występują zakłady przetwórstwa paliw. Stężenie kadmu w wodzie do picia wynosi około 50 ppb; najlepsze wody do picia zawierają kadm w stężeniach poniżej 1 ppb. Obywatele USA spożywają w pokarmach średnio 10–30 μg kadmu dziennie, jednak wchłonięte zostaje z tej ilości tylko 1–3 μg . Palacze papierosów mogą wielokrotnie dzienną ilość przyjmowanego kadmu z tego względu, iż w każdym papierosie znajduje się 1–2 μg metalu, a wchłanianie przez drogi oddechowe może wynosić 40–60% zawartości kadmu w papierosie.

Kadm do organizmu przedostaje się drogą pokarmową (2–6%), wraz z przyjmowanym pożywieniem i drogami oddechowymi (30–64%) z wchłanianym pyłem lub dymem tytoniowym [9]. Właściwością kadmu, która wielokrotnie i nasila działanie toksyczne kadmu jest zdolność do kumulacji w organizmie. Tylko niewielki procent metalu pozostanie usunięty, zwłaszcza przez nerki, pozostała część kadmu odkłada się głównie w wątrobie, nerkach, kościach i jądrach. Podczas długotrwałej ekspozycji roz-

wija się działanie nefrotoksyczne, hepatotoksyczne, neurotoksyczne, karcynogenne i mutagenne, może dochodzić do uszkodzenia szpiku i niedokrwistości, uszkodzenia kości, uszkodzenia nerwu węchowego i wystąpienia anemii, żółtego zabarwienia zębów. Poważnym problemem okazuje się zdolność kadmu do wywołania reakcji zapalnej w narządach ludzi i zwierząt narażonych na jego działanie.

Pierwsze dostępne doniesienia o zatruciu kadmem pochodzą z roku 1858 z Belgii, gdzie opisano je u narażonych na pył kadmowy pracowników zatrudnionych w zakładach metalurgicznych przy produkcji srebra. Opisywano u nich ostrą niewydolność oddechową, a później również rozdemę płuc, a także nagłe zgony. Kolejnym ostrym schorzeniem wynikającym z narażenia na kadm, opisanym w literaturze, jest choroba Itai-Itai. Schorzenie to występowało w Japonii w pobliżu kopalni Kamioka, skąd wraz ze spływającą wodą związki kadmu przedostawały się na plantacje ryżu. Po ekspozycji pracowników plantacji dochodziło u nich do nefropatii, bólów stawów i kończyn oraz patologicznych złamań kości, przyczyną których była osteomalacja. Okazało się, że kadm konkurencyjnie wypierał jony wapnia w kościach, stąd dochodziło do ich osłabienia i złamań. Częściej chorowały kobiety po okresie menopauzy oraz dzieci, a dodatkowo w nasileniu objawów klinicznych miały znaczenie takie czynniki jak niedobory witaminy D i stan hormonalny organizmu.

2. BIOCHEMICZNE PODSTAWY TOKSYCZNEGO DZIAŁANIA KADMU

Mechanizm toksycznego działania kadmu jest związany z powinowactwem do grup sulfhydrylowych białek. Można założyć, że cytotoksyczność kadmu wynika z wiązania grup-SH w komórce w tych miejscach, które są wciągnięte w katalizowanie enzymów lub transport jonów. Funkcje ochronne przed tym działaniem mogą pełnić składniki wewnątrzkomórkowe zawierające grupy tiolowe, głównie zredukowany glutation i cysteina. Podobnie jak syntetyczne związki tiolowe podobne do dimerkaprolu, wykazują one ochronną aktywność przeciw działaniu kadmu obniżając jego stężenie w krytycznym przedziale komórkowym, takim jak mitochondria [5]. Podobną rolę pełnią metalotioneiny. Dzięki izolowaniu kadmu wewnątrz cząsteczek MT w cytosolu komórek jelita [12], wątroby [25] czy kory nerek [57], zmniejszają toksyczność tego metalu, odsuwając go od wewnątrzkomórkowych miejsc potencjalnie toksycznych. Jednocześnie, poprzez retencję kadmu w komórkach, odpowiadają za długi okres półtrwania tego metalu w organizmie.

Metalotioneiny biorące udział w utrzymaniu homeostazy metali ciężkich w organizmie są wewnątrzkomórkowymi, bogatymi w grupy sulfhydrylowe białkami o małej masie cząsteczkowej i małej zmienności morfologicznej. Występują one w różnych tkankach, różniąc się między sobą jedynie pojedynczymi aminokwasami. Obecnie znamy cztery typy metalotionein, z których MT I i MT II występują we wszystkich tkankach, MT III jest swoista dla tkanki mózgu, a MT IV stwierdzano w nabłonkach wielowarstwowych. Rolą metalotionein jest magazynowanie oraz dystrybucja jonów metali ciężkich, szczególnie cynku i miedzi, co prowadzi do obniżania stężeń wolnych jonów do wartości fizjologicznych. Wykazano, że kadm i miedź są wiązane przez MT preferencyjnie [58]. Połączenia me-

talotioneina-metal charakteryzują się dużą dynamiką wymiany jonów wewnątrz cząsteczki. Wiadomo również, że metalotioneiny indukowane przez kadm powodują apoptozę. Wydaje się, że kadm *in vitro* nie może aktywować endonukleaz, odpowiedzialnych za fragmentację DNA, a wpływ na inicjację apoptozy może przebiegać za pośrednictwem innych mechanizmów. Będąc inhibitorem enzymów biorących udział w procesach antyoksydacyjnych, kadm może pośrednio uczestniczyć w uszkodzaniu DNA. W dodatku sprzężony z MT, przedostaje się w dużych ilościach do jądra komórkowego i sam może się przyczyniać do uszkodzenia DNA. Kadm może też działać jako inhibitor białka, będącego produktem genu A20. Funkcją tego białka jest zapobieganie apoptozie [15].

Toksyczne działanie kadmu wynika także z oddziaływań między tym metalem i różnymi ligandami zawierającymi grupy -OH, -COOH, NH₂, -PO₃H₂ i imidazolowe, w których atomy N i O są donorami elektronów. Oddziaływania te mogą być na tyle silne, że powodują zmiany konformacji molekularnej, rozerwanie wiązań wodorowych lub przesunięcia kationów z miejsc ich działania.

Wchodząc w reakcje z grupami tiolowymi białek enzymatycznych, kadm może wpływać na ich aktywność. Hamuje wiele enzymów cytoplazmatycznych i mitochondrialnych, w tym ferrochelatazę, enzym uczestniczący w syntezie hemu, α 1-antytrypsynę, dehydrogenazę kwasu bursztynowego, oksydazy, fosfatazy, nieswoistą esterazę, ATP-azy, polimerazę RNA. Wypierając i zastępując inne metale w metaloenzymach, może zmieniać metabolizm białek, węglowodanów, kwasów tłuszczowych, fosfolipidów i kwasów nukleinowych. Redukując stężenie hemu upośledza ważne procesy wewnątrzkomórkowe [13].

W komórkach kadm wiąże się z białkami cytoplazmy, jąder komórkowych, błon mitochondrialnych i lizosomalnych. Jest rozmieszczony we wszystkich organellach, ale jego działanie toksyczne dotyczy kilku przedziałów komórkowych [56]. Główną strukturą docelową toksycznego działania kadmu na poziomie subkomórkowym są mitochondria. Metal ten powodując rozkojarzenie fosforylacji oksydatywnej kwasu bursztynowego i cytrynowego zaburza transport elektronów na system cytochromów poprzez zmniejszenie aktywności enzymów, takich jak oksydaza bursztynianowa i cytochromowa [59]. We frakcji mikrosomalnej wątroby kadm hamuje układ monoooksygenazy i obniża stężenie cytochromu P450 w następstwie stymulacji peroksydacji lipidów i indukcji oksygenazy hemu, katalizującej degradację hemu [28]. Mitochondrialną oksydazę cytochromu c kadm hamuje w dawkach niewpływających na poziom pozamitochondrialnego cytochromu P450. Zaburzenia funkcji mitochondriów prowadzą do zmniejszenia syntezy ATP, potencjału błonowego i żywotności komórek. Hamowanie przez kadm aktywności enzymów mitochondrialnych katalizujących etapy cyklu kwasu cytrynowego i łańcucha transportu elektronów (syntetazy kwasu cytrynowego, dehydrogenazy bursztynianowej i oksydazy cytochromu c w wątrobie, nerkach, jądrach i płucach szczurów zatrutowanych *i.p.* lub *p.o.* małymi dawkami kadmu), jak i interakcje kadmu z kompleksem dehydrogenazy NADH i innymi enzymami zależnymi od NADH wynikają prawdopodobnie z wiązania kadmu z grupami SH enzymów mitochondrialnych. Inny mechanizm, przez który

kadm może także zaburzać proces oddychania mitochondrialnego to wpływ na homeostazę wapnia. Wykazano, że kadm konkurencyjnie hamuje translokację jonów wapnia w mitochondriach hepatocytów i komórek nerkowych [34]. Ponadto może wpływać na homeostazę wapnia przez hamowanie związanej z błonami Na/K ATP-azy [42].

Trwają badania nad wpływem kadmu na metabolizm tlenu azotu i tory przekazywania sygnałów w komórce. Prawdopodobnie mutagenne i rakotwórcze, jak również prozapalne działanie kadmu jest związane z jego bezpośrednim lub pośrednim (przez metalotioneiny) wpływem na syntezę i zawartość wewnątrzkomórkowego NO. Wpływ kadmu na metabolizm NO jest ściśle związany z oddziaływaniem kadmu na procesy oksydoredukcyjne i zwiększonym wytwarzaniem wolnych rodników [23]. Ponieważ zmiany w syntezie i biodostępności tlenu azotu, jak i wolnych rodników odgrywają istotną rolę w powstawaniu reakcji zapalnej, jest prawdopodobne, że stanowią one główny mechanizm prozapalnego działania kadmu w różnych narządach i tkankach.

Molekularne podstawy toksyczności kadmu pozostają jednak niepewne. Poznanie ich wyjaśni, dlaczego tylko pewne narządy, a w nich pewne komórki, są uszkodzane przez ten metal oraz różnice w toksycznym działaniu kadmu zależne od gatunku, wieku i płci organizmów poddanych ekspozycji.

3. PROZAPALNE DZIAŁANIE KADMU W NERKACH

Główną frakcją kadmu w ustroju stanowi metal pochodzący z zanieczyszczonego pożywienia i wody pitnej [11]. Chociaż ilość kadmu absorbowanego w jelicie wynosi tylko 5–10%, jego wydalanie, następujące głównie przez nerki, nie przekracza 0,01% ilości kadmu przyjmowanego w ciągu dnia. Wynikiem tego jest długi okres biologicznego półtrwania kadmu, oceniany u ludzi na 16–38 lat, średnio 26 lat. W następstwie długotrwałej ekspozycji na kadm drogą pokarmową lub wziewną, metal ten gromadzi się głównie w wątrobie i w nerkach; te ostatnie są najważniejszym narządem docelowym toksycznego działania kadmu [33]. W komórkach cewek nerkowych kadm gromadzi się w postaci związanej z metalotioneiną w nietoksycznych kompleksach i dopiero po przekroczeniu tzw. stężenia krytycznego, pojawia się kolejno dysfunkcja cewek nerkowych i zwłóknienie śródmiąższowe [14]. Indukowaną przez kadm nefropatię charakteryzuje wydalanie z moczem niskocząsteczkowych białek, w tym beta2-mikroglobuliny, białka wiążącego retinol, białek enzymatycznych i antygenowych oraz aminoacyduria, glikozuria, fosfaturia i kalciuria. Ultrastrukturalne zmiany w nerkach dotyczą głównie kanalików proksymalnych i jest to uszkodzenie mikrosomów rąbka szczoteczki i obrzęk mitochondriów przy stężeniu kadmu w nerkach około 10 μ g/g oraz wakuolizacja, tworzenie granuli i zmiany nekrotyczne przy stężeniu kadmu ponad 30 μ g/g [6]. W efekcie przedłużonego podawania kadmu jest on znajdowany nie tylko w kompleksach z metalotioneiną, ale także jako związany z wysokocząsteczkowymi proteinami. Prawdopodobnie wydostawanie się nadmiaru kadmu z izolujących protein odpowiada za wczesną fazę toksyczności tego metalu [26].

Prozapalne działanie kadmu w nerkach oraz jego skutki bardzo trafnie obrazuje badanie wykonane przez Wanga

i wsp. [55], w którym podawano szczurom dożylnie kompleks kadm-metalotioneina (CdMT) i obserwowano zmiany toksykologiczne i morfologiczne zachodzące u zwierząt w odstępach tygodniowych. Po zastosowaniu kadmu w dawce 0,3 mg/kg m.c./tydzień doszło do zwiększenia wydalania kadmu z moczem, wzrosła ilość wydzielanych białek z moczem oraz zwiększył się stosunek masy nerek do masy zwierzęcia. Elektroforeza wykazała białka niskocząsteczkowe w moczu. Po tygodniu wystąpiły stan zapalny a następnie martwica cewek nerkowych, stopniowo nasilające się do trzeciego tygodnia, a potem zwłóknienie śródmiąższowe w piątym tygodniu. W grupie, w której od piątego tygodnia nie podawano kolejnych dawek kadmu, w szóstym tygodniu stan zapalny oraz martwica nie były już widoczne, pozostało natomiast zwłóknienie śródmiąższowe. Badanie to przedstawia z jednej strony nefrotoksyczne działanie kadmu, z drugiej zaś pokazuje, że stan zapalny wywołany kadmem może być odwracalny i jest zależny od obecności kadmu w korze nerek [55]. Nefropatia wywołana kompleksem kadm-metalotioneina stanowiła model badania nefrotoksyczności kadmu w ostatnich dwudziestu latach. W jednym z nich Liu i wsp. wykazali znaczące różnice biochemiczne i morfologiczne w grupach szczurów zatrutowanych CdCl₂ i CdMT. W grupie zatrutowanej CdCl₂ występowała głównie poliuria i kalciuria, przy niewielkiej proteinurii (enzymurii), w odróżnieniu od grupy CdMT, w której były podwyższone wartości kreatyniny i mocznika oraz znacząco większa enzymuria (25–160×). Zmiany morfologiczne w grupie CdCl₂ były zróżnicowane – wykazywano stan zapalny, apoptozę, uszkodzenie kłębuszków, degenerację komórek cewek nerkowych, a w grupie CdMT dominującym uszkodzeniem było uszkodzenie cewek proksymalnych [29]. Najważniejszą rolę w prozapalnym działaniu kadmu może pełnić interleukina 6 (IL-6), której zwiększone ilości powstają w odpowiedzi na działanie kadmu; co więcej, stymulowana kadmem synteza IL-6 może wspomagać także regenerację nabłonka cewek proksymalnych [24].

Prozapalne działanie kadmu w nerkach może być związane z działaniem samego metalu, jak również z oddziaływaniem kadmu na reakcję zapalną stymulowaną przez inne czynniki. W badaniach, w których szczurom podawano kadm lub lipopolisacharyd bakteryjny, wykazano synergiczne oddziaływanie kadmu i zastosowanej endotoksyny w odniesieniu do działania nefrotoksycznego oraz hepatotoksycznego. Objawiało się ono zwiększoną zawartością tlenu azotu we krwi oraz azotanów w moczu, a także zmniejszonym stężeniem cynku i miedzi w nerkach [46]. Wynika stąd, że jedną z przyczyn upośledzonej czynności nerek u osób zawodowo narażonych na działanie kadmu może być nasilenie przez kadm odpowiedzi zapalnej na czynniki infekcyjne.

4. PROZAPALNE DZIAŁANIE KADMU W WĄTROBIE

Działanie kadmu uszkadzające komórki wątroby może być spowodowane kilkoma mechanizmami. Jednym z nich jest reakcja zapalna. Wykazano, iż kadm w wątrobie wiążąc grupy sulfhydrylowe w mitochondriach, powoduje stres oksydacyjny, wzrost przepuszczalności błon mitochondrialnych oraz dysfunkcję mitochondriów. Dalej powoduje pobudzenie komórek Kupffera, będących makrofagami tkankowymi wątroby, które wytwarzają mediatory reakcji

zapalnej [44]. Interleukiny, jako czynniki chemotaktyczne, wpływają na adhezję leukocytów zgodnie z gradientem stężeń tych cząsteczek. Biorąc pod uwagę mechanizm sprężenia zwrotnego, gromadzenie leukocytów i interleukin, może prowadzić do śmierci komórek. W przypadku ostrego narażenia hepatocytów na działanie kadmu *in vivo*, stwierdzono wzrost odsetka komórek ulegających nekrozie w grupie myszy transgenicznych, wykazujących nadmierną ekspresję IL-8 w porównaniu ze szczepami naturalnymi (wild-type mice) [17].

Wytwarzaniu przez pobudzone komórki Kupffera interleukin towarzyszy stymulowanie indukowalnej postaci syntazy tlenu azotu (inducible nitric oxide synthase – iNOS) i zwiększenie ilości reaktywnego rodnika azotowego w tych komórkach. Rodnik ten może łączyć się z nadtlenkami tworząc nadtlenoazotyny (ONOO⁻). Cząsteczki te uczestniczą w odpowiedzi na hepatotoksyny, takie jak paracetamol czy endotoksyny bakteryjne. Podobnie jak w nerkach, jest więc możliwe, że przez stymulację syntezy iNOS, kadm może zwiększać toksyczne działanie różnych toksyn. Jednak inhibitor iNOS nie chronił zwierząt przed hepatotoksycznością kadmu, co wskazywało, że iNOS nie pośredniczy w toksycznym oddziaływaniu kadmu na wątrobę [16].

5. PROZAPALNE DZIAŁANIE KADMU W UKŁADZIE ODDECHOWYM

O toksycznym działaniu kadmu na różne części układu oddechowego wiadomo od wielu lat. Szczególnie o działaniu drażniącym, powstaniu zapalenia gardła i krtani, ostrej niewydolności oddechowej czy rozedmy, które często są stwierdzane wśród pracowników zawodowo narażonych na działanie kadmu. W licznych modelach zwierzęcych wykazano wzrost aktywności zapalnej oraz gromadzenie komórek zapalnych w układzie oddechowym. Po selektywnym płukaniu drzewa oskrzelowego roztworem CdCl₂, już po pierwszej dobie obserwowano jednostronne pojawienie się komórek zapalnych w przestrzeni śródmiąższowej płuca a fibryny w świetle oskrzeli; w drugiej dobie znacznie wzrastała liczba komórek zapalnych oraz pojawiły się fibroblasty przechodzące w przerwach w błonie podstawnej do światła pęcherzyków płucnych. Od czwartej doby wykazywano włóknienie wewnątrz oskrzelików oraz zmiany obliteracyjne. Kontralateralne płuco pozostawało bez zmian morfologicznych [7]. W innych badaniach wykazano, że komórkami zapalnymi biorącymi szczególnie udział w uszkodzeniu układu oddechowego są leukocyty wielojądrzaste oraz limfocyty. Występowanie tych komórek wzrastało od pierwszej doby ze szczytem w czwartej dobie po ekspozycji; od trzeciej doby dominującymi komórkami stały się makrofagi płucne i ich liczba, a także aktywność pozostawała najdłużej, podczas gdy liczba pozostałych komórek powróciła do normy. Zmiany morfologiczne pod postacią martwicy pneumocytów I, występowały w pierwszych kilku dobach i towarzyszyła im obecność dużej liczby leukocytów wielojądrzastych [2].

Jednym ze sposobów oddziaływania kadmu na metabolizm fosfolipidów jest hamowanie swoistej syntetazy acyl-CoA. Działanie takie stwierdzono między innymi w komórkach śródbłonka tętnicy płucnej. Prowadzi ono do gromadzenia kwasu arachidonowego, co może mieć istotne znaczenie w rozwoju ostrej reakcji zapalnej, charakterystycznej dla indukowanego przez kadm uszkodzenia płuc [39].

Wiele lat temu zwrócono uwagę na to, że kadm zawarty w dymie tytoniowym może powodować uszkodzenie narządów, szczególnie zaś układu sercowo-naczyniowego [32]. Do dziś nie wyjaśniono jednak, czy kadm pochodzący z tytoniu może być czynnikiem nasilającym działanie substancji smolistych, lub czy sam może ułatwiać powstanie miażdżycy. Nieznany jest również szlak patofizjologiczny ewentualnego działania uszkadzającego układ sercowo-naczyniowy. Ze względu na właściwości fizyko-chemiczne kadmu, głównie dwuwartościowości, okazał się on inhibitorem enzymów komórkowych, których poprawna funkcja centrum aktywnego uzależniona jest od dwuwartościowych jonów miedzi i cynku. Są bowiem doniesienia, że cynk i miedź hamują cytotoksyczne działanie kadmu [19]. Większy odsetek uszkodzonych komórek wątrobowych (stłuszczenie, ogniskowa martwica) i nerkowych (wakuolizacja cytoplazmy, zwłóknienie śródmiąższowe i naciski zapalne) wykazano u myszy transgenicznych, niewytwarzających metalotionein (MT-null mice) [30]. Wynika stąd, że metalotioneiny chronią strukturę komórki przed uszkodzeniem. Podobne obserwacje dotyczą wpływu kadmu *in vitro* na komórki nowotworowe raka piersi (MCF-7), które są wrażliwe na cytotoksyczne działanie TNF- α , a same nie są zdolne do wytwarzania MT. W badaniu jednej z grup komórek wszczepiony został wektor z fragmentem DNA odpowiedzialnym za kodowanie metalotionein pod kontrolą konstytutywnego genu beta aktywny. W ten sposób otrzymano klon komórek o znacznie zwiększonym wytwarzaniu MT. Podczas eksperymentu inkubowano komórki z chlorkiem kadmu i/lub TNF. W konsekwencji okazało się, że komórki o zwiększonej ekspresji MT były mniej podatne na uszkodzenia indukowane przez TNF i/lub CdCl₂ [47].

6. PROZAPALNE DZIAŁANIE KADMU W NACZYNIACH KRWIONOŚNYCH

Jednym z mechanizmów uczestniczących w patogenezie miażdżycy jest stan zapalny w ścianie naczyń krwionośnych. Cyklooksygenaza (COX) jest głównym enzymem uczestniczącym w powstawaniu reakcji zapalnej. Substratem w reakcji z udziałem COX jest kwas arachidonowy a produktami są prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany. Aktywność postaci COX-2 wzrasta w miejscach dotkniętych stanem zapalnym i jest nawet kilkaset tysięcy razy większa w porównaniu z miejscami niedotkniętymi procesem zapalnym. Produkty tej cyklooksygenazy, na przykład prostacyklina (PGL₂) stymulują wytwarzanie enzymu i w ten sposób wytwarza się dodatnie sprzężenie zwrotne, nasilające aktywność stanu zapalnego. Ciekawe spostrzeżenia opisał Ramirez w swojej pracy, w której wykazał indukcję syntazy tlenku azotu (NOS) i cyklooksygenazy 2 oraz mediatorów stanu zapalnego po poddaniu szczurów dwumiesięcznej ekspozycji na kadm w stężeniu 15 ppm. Dodatkowo wykazał zwiększone ilości kwasu arachidonowego oraz prostaglandyny E2 (PGE₂) w makrofach otrzewnej. W innych badaniach dootrzewnowe podanie szczurom roztworu chlorku kadmu powodowało powstanie uogólnionej reakcji zapalnej objawiające się wzrostem liczby neutrofilów krwi obwodowej, zmianami w obrębie monocytów, wzrostem stężenia TNF- α , IL-6 [23]. Wyniki te wskazują na aktywację procesów zapalnych komórek w narządach szczurów poddanych działaniu kadmu [43]. Dodatkowym argumentem przemawiającym za prozapalnym działaniem kadmu jest to, że po podaniu glikokortykosteroidów uzyska-

no zwiększenie tolerancji na większe dawki kadmu u myszy oraz mniejsze stężenia interleukiny 6 [35].

Dane dotyczące roli enzymów COX-1 i COX-2 w patogenezie miażdżycy nie są jednoznaczne. Według niektórych autorów znajdowano COX-2 w makrofach obecnych w blaszce miażdżycowej, komórkach mięśni gładkich naczyń objętych miażdżycą, a COX-1 znajdowano zarówno w *vasa vasorum* i śródbłonku naczyń prawidłowych, jak i uszkodzonych przez proces miażdżycowy [48]. Wskazuje to na istotną rolę reakcji zapalnej w patogenezie miażdżycy. Jakkolwiek prostacyklina jest wytwarzana przez oba rodzaje cyklooksygenaz, o tyle tromboksan (TXA₂), odpowiedzialny za zapoczątkowanie agregacji płytek krwi, jest wytwarzany głównie przez COX-1. Aspiryna, jako inhibitor głównie COX-1 działa przeciwplatek, z kolei wybiórcze inhibitory COX-2 powinny silniej hamować reakcję zapalną w naczyniu objętym miażdżycą. W przypadku blokady obu cyklooksygenaz można spowodować zmniejszenie stanu zapalnego przez hamowanie wytwarzania mediatorów reakcji zapalnej, ale jednocześnie można zwiększyć liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych przez zahamowanie wytwarzania czynników rozszerzających naczynia, takich jak prostacyklina. W metaanalizie wyników badań VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study) oraz CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) stwierdzono, że liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów przyjmujących selektywny inhibitor COX-2 była porównywalna z ilością zdarzeń w grupie chorych przyjmujących klasyczne niesteroidowe leki przeciwbólowe, natomiast porównując grupy przyjmujące selektywne COX-2 inhibitory *vs* placebo, wykazano większą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [37]. Najnowsze badania nad selektywnym inhibitorem COX-2, rofekoksybem potwierdziły zwiększoną liczbę zdarzeń sercowych, co zmusiło producenta do wycofania preparatu z rynku.

Niewątpliwie uznanym czynnikiem wystąpienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych u młodych mężczyzn z zespołem Buergera jest palenie tytoniu. Choroba ta ujawnia się znacznie częściej u młodych, palących tytoni mężczyzn i rozpoczyna się zapaleniem naczyń. Kwestią nierozstrzygniętą do dziś pozostaje, czy za wystąpienie objawów odpowiada tylko toksyczne działanie substancji smolistych i sympatykomimetyczne działanie nikotyny, czy też znaczne ilości kadmu wchłaniane z dymem tytoniowym. Wiadomo, że kadm może być czynnikiem odpowiedzialnym za powstanie miażdżycy naczyń obwodowych. U osób palących wykazano zwiększoną zawartość kadmu we krwi oraz częstsze występowanie miażdżycy szczególnie naczyń obwodowych [38]. W aortach palaczy papierosów stwierdza się znacząco większe stężenia kadmu niż u osób niepalących, a ilość zawartego kadmu koreluje z liczbą wypalonych papierosów [1]. Nie zawsze jednak można potwierdzić obecność zmian zapalnych w ścianie naczyń krwionośnych w badaniach histopatologicznych preparatów biopsyjnych. Sugiura zwraca uwagę, iż nie zawsze można w trakcie biopsji trafić na zmiany histopatologiczne w naczyniach krwionośnych lub tkankach świadczące o toczącym się w nich procesie zapalnym, ze względu na często występującą ogniskowość procesu zapalnego [50]. W badaniach przeprowadzonych na dużej grupie osób, w preparatach aorty wyciętej podczas protezowania stwierdzono liczne tętniaki. Zmiany w aor-

cie podzielono zależnie od stopnia nasilenia stanu zapalnego i włóknienia na grupę o cechach lekkiego, średniego i ciężkiego stanu zapalnego. W około $\frac{3}{4}$ przypadków stwierdzano średniego stopnia nasilenie aktywności stanu zapalnego i włóknienia połączone z nasilonym procesem miażdżycowym [45]. Częste występowanie tętniaków aorty brzusznej współwystępujących z nasiloną reakcją zapalną opisał Feiner. W badaniach histopatologicznych znajdował fibroblasty oraz kolagen z chaotycznie rozmieszczonymi grudkami chłonnymi, plazmocytami, limfocytami oraz kroplami tłuszczu [10].

O uszkadzającym działaniu kadmu na ścianę naczyń krwionośnych donoszono od dawna. Wydaje się, że kadm może wywołać lub ułatwić powstanie blaszki miażdżycowej przez uszkodzenie struktury i funkcji śródbłonna. Na miażdżycorodne działanie kadmu wskazują wyniki niektórych badań epidemiologicznych [18], podobnie jak te badania kliniczne, w których w aorcie osób zmarłych z powodu chorób układu krążenia wykazywano zwiększone stężenie metali [53]. W przewlekłym doświadczalnym zatruciu kadmem obserwowano częstsze występowanie nacieków lipidowych w aorcie oraz stwardnienie małych tętnic i tętniczek w sercu, płucach, nerkach i nadnerczach u szczurów. Zmiany typu atherosclerosis wykazywano w naczyniach wieńcowych serca u królików zatrutowanych kadmem, a także w odcinku piersiowym aorty u gołębi [49]. Były to zewnętrz- i wewnętrzkomórkowe nacieczenia lipidowe, infiltracja błony wewnętrznej komórkami mięśni gładkich i nagromadzenie włókien kolagenowych i wapnia w błonie środkowej w rejonie zmian.

Obecnie wiadomo, że wszystkie procesy prowadzące do dysfunkcji lub naruszenia integralności śródbłonna mogą inicjować proces miażdżycowy. Jednak śródbłonek jest obecnie uważany za narząd docelowy dla toksycznego działania kadmu. Kadm indukuje zaburzenia funkcji i naruszenie integralności śródbłonna [20] oraz działa toksycznie na komórki śródbłonna, silniej niż w stosunku do fibroblastów [27]. Uszkadzając śródbłonek indukuje stan prokoagulacyjny i antyfibrynolityczny na jego powierzchni [41]. W stężeniach mniejszych niż cytotoksyczne stymuluje uwalnianie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 [20]. Ponadto zwiększa syntezę glikozoaminoglikanów (GAG), w tym siarczanu heparanu ściśle związanego z właściwościami antykoagulacyjnymi ściany naczyniowej i redukuje wbudowywanie siarczanu znakowanego do GAG, czego wynikiem jest zwiększenie aktywności heparynopodobnej na powierzchni śródbłonna. Może to stanowić odpowiedź obronną w stosunku do indukowanego przez kadm stanu prokoagulacyjnego, ale jednocześnie może być elementem indukowanej przez kadm amyloidozy i martwicy krwotocznej.

Podobnie w hodowli komórek mięśni gładkich aorty kadm stymulował syntezę glikozoaminoglikanów. Odpowiedź ta, niezależnie od obronnego charakteru przed cytotoksycznym działaniem kadmu, może stanowić jeden z mechanizmów indukowanej przez kadm miażdżycy [22]. Wpływając na elementy macierzy łącznotkankowej ściany naczyń kadm może pośrednio oddziaływać na peroksydację lipidów w LDL, ponieważ z badań *in vitro* wynika, że glikozoaminoglikany wytwarzane przez komórki śródbłonna nasilają modyfikację oksydacyjną LDL [4].

Działając na śródbłonek kadm może indukować zmiany w podstawowym napięciu ściany naczyniowej i w kurczliwości mięśniówki gładkiej naczyń. Hamuje wiązanie endoteliny z receptorami endotelinowymi [54] i wytwarzanie tlenku azotu w komórkach śródbłonna człowieka w hodowli [27]. Wykazuje także działanie bezpośrednio naczyniokurczące w stosunku do mięśniówki gładkiej ściany naczyń. U królików, mimo zdolności do indukowania nadciśnienia [51] kadm nie wywołuje skurczu segmentu aorty *in vitro*, gdy skrawek aorty nie jest pozbawiony śródbłonna [52]. Evans i Weingarten badając wpływ metali na napięcie pozbawionego śródbłonna, izolowanego pierścienia mięśniówki gładkiej aorty wykazali, że kadm w stężeniu 10^{-6} M lub większym, działa naczyniokurcząco, w odróżnieniu od jonów ołowiu, cynku i miedzi.

Przedstawione dane wskazują, że kadm powoduje zmiany funkcjonalne i strukturalne w śródbłonku naczyniowym, a niektóre z tych zmian, np. hamowanie syntezy tlenku azotu, naruszenie integralności śródbłonna czy zwiększona synteza elementów macierzy łącznotkankowej w ścianie naczyń, mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju tak nadciśnienia tętniczego, jak i miażdżycy. Traktując śródbłonek naczyniowy za narząd docelowy toksycznego działania kadmu i uwzględniając zdolność metali do gromadzenia się w komórkach śródbłonna można założyć, że kadm działając przewlekłe, powoduje niedoczynność śródbłonna z następstwami, takimi jak wzrost kurczliwości i proliferacji naczyń oraz wewnątrznaczyniowego wykrępania.

Uszkodzenie struktur tkanki łącznej podporowej, która jest istotnym składnikiem biorącym udział w budowie i metabolizmie naczyń może się okazać bardzo ważnym ogniwem patofizjologicznym w powstawaniu miażdżycy. Jednym ze składników podporowej tkanki łącznej są kwaśne glikozaminoglikany (GAG). Są to ujemnie naładowane, nierozgałęzione heteropolisacharydy o różnej długości, które charakteryzują się dużą opornością na rozciąganie i małą podatnością na ucisk. Uszkodzenie syntezy GAG może być spowodowane interakcją lub kompetycyjnym wyparciem przez kadm jonów cynku z centrum aktywnego enzymów odpowiedzialnych za kolejne etapy syntezy GAG, a dodatkowo przez wpływ na czynność mitochondriów spowalniać procesy metaboliczne komórki. Powodując uszkodzenie mitochondriów, wzrost stężenia wolnych rodników, kadm ogranicza dodatkowo procesy metaboliczne komórek [3]. Czynniki te w znaczącym stopniu ograniczają procesy wytwarzania oraz regeneracji glikozaminoglikanów, osłabiając tkankę łączną i uwalniając ją na działanie kolejnych czynników uszkadzających. Istnieją pojedyncze doniesienia na temat niekorzystnego wpływu stanu zapalnego na stężenie glikozaminoglikanów, proteoglikanów oraz o związku reakcji zapalnej z lipoproteinami i utlenionymi lipoproteinami. Uszkodzenie metabolizmu GAG spowodowane jest m.in. zaburzeniami tworzenia połączeń siarczanowych, koniecznych do prawidłowego funkcjonowania GAG [21]. Zwiększenie wytwarzania GAG indukowane przez kadm wykazano *in vitro* w komórkach mięśni gładkich ściany naczyń, które wytwarzały zwiększone ilości GAG z nieprawidłowymi połączeniami siarczanowymi [21].

Układem enzymatycznym, który również wchodzi w interakcje z kadmem, jest układ syntazy tlenku azotu (NOS).

Prawdopodobnie, dwuwartościowe kationy, między innymi kadm, mogą się wiązać z centrum aktywnym enzymu, powodując modyfikację jego działania [36]. Uszkodzenie układu NOS może spowodować zmniejszenie syntezy tlenu azotu i wywołać liczne negatywne zmiany komórkowe z apoptozą włącznie. Nie tylko samo zahamowanie aktywności NOS, lecz również zmniejszenie ilości lub aktywności NO w komórkach, może spowodować uszkodzenie komórek. Wykazano, iż dodanie donora NO, działającego przez odmienny układ enzymatyczny (np. przez cytochrom P 450) do hepatocytów, na które wcześniej zadziało chlorkiem kadmu zmniejsza nasilenie stanu zapalnego tych komórek [31].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abu-Hayyeh S., Sian M., Jones K.G., Manuel A., Powell J.T.: Cadmium accumulation in aortas of smokers. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 863–867
- [2] Asvadi S., Hayes J.A.: Acute lung injury induced by cadmium aerosol. II. Free airway cell response during injury and repair. *Am J Pathol.*, 1978; 90: 89–98
- [3] Bolduc J.S., Denizau F., Jumarie C.: Cadmium-induced mitochondrial membrane-potential dissipation does not necessarily require cytosolic oxidative stress: studies using rhodamine-123 fluorescence unquenching. *Toxicol. Sci.*, 2004; 77: 299–306
- [4] Camejo G., Hurt-Camejo E., Rosengren B., Wiklund O., Lopez F., Bondjers G.: Modification of copper-catalyzed oxidation of low density lipoprotein by proteoglycans and glycosaminoglycans. *J Lipid Res.*, 1991; 32: 1983–1991
- [5] Chan H.M., Cherian M.G.: Protective roles of metallothionein and glutathione in hepatotoxicity of cadmium. *Toxicology*, 1992; 72: 281–290
- [6] Chmielnicka J., Halatek T., Jedlinska U.: Correlation of cadmium-induced nephropathy and the metabolism of endogenous copper and zinc in rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1989; 18: 268–276
- [7] Damiano V.V., Cherian P.V., Frankel F.R., Steeger J.R., Sohn M., Oppenheim D., Weinbaum G.: Intraluminal fibrosis induced unilaterally by lobar instillation of CdCl₂ into the rat lung. *Am. J. Pathol.*, 1990; 137: 883–894
- [8] Data of ATSDR (Agency for Toxic Substances and Diseases Registry) U.S. Dept. of Health (1999). <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/phs5.html> (15.11.2004)
- [9] Ermis E., Imanovic L.: Heavy metals-cadmium. <http://www.uni-hohenheim.de/fangmeier/M7101/Cadmium.pdf> (15.11.2004)
- [10] Feiner H.D., Raghavendra B.N., Phelps R., Rooney L.: Inflammatory abdominal aortic aneurysm: report of six cases. *Hum. Pathol.*, 1984; 15: 454–459
- [11] Foulkes E.C.: Absorption of cadmium. W Foulkes EC (ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, 1986; vol 30, Springer-Verlag, Berlin, 75–100
- [12] Foulkes E.C.: On the mechanism of cellular cadmium uptake. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1989; 21: 195–200
- [13] Goering P.L., Kish C.L., Fisher B.R.: Stress protein synthesis induced by cadmium-cysteine in rat kidney. *Toxicology*, 1993; 85: 25–39
- [14] Goyer R.A.: Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol. Lett.*, 1989; 46: 153–162
- [15] Hamada T., Tanimoto A., Sasaguri Y.: Apoptosis induced by cadmium. *Apoptosis*, 1997; 2: 359–367
- [16] Harstad E.B., Klaassen C.D.: Tumor necrosis factor-alpha-null mice are not resistant to cadmium chloride-induced hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2002; 179: 155–162
- [17] Horiguchi H., Harada A., Oguma E., Sato M., Homma Y., Kayama F., Fukushima M., Matsushima K.: Cadmium-induced acute hepatic injury is exacerbated in human interleukin-8 transgenic mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000; 163: 231–239
- [18] Houtman J.P.: Prolonged low-level cadmium intake and atherosclerosis. *Sci. Total Environ.*, 1993; 138: 31–36
- [19] Kaji T.: Cell biology of heavy metal toxicity in vascular tissue. *Yakugaku Zasshi*, 2004; 124: 113–120
- [20] Kaji T., Mishima A., Koyanagi E., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.: Possible mechanism for zinc protection against cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology*, 1992; 76: 257–270
- [21] Kaji T., Ohkawara S., Inada M., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.: Alteration of glycosaminoglycans induced by cadmium in cultured vascular smooth muscle cells. *Arch. Toxicol.*, 1994; 68: 560–565
- [22] Kaji T., Ohkawara S., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.: Cadmium-induced alteration of glycosaminoglycans with an enhancement of heparin-like activity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology*, 1994; 94: 161–171
- [23] Kataranovski M., Kataranovski D., Savic D., Jovic G., Bogdanovic Z., Jovanovic T.: Granulocyte and plasma cytokine activity in acute cadmium intoxication in rats. *Physiol. Res.*, 1998; 47: 453–461
- [24] Kayama F., Yoshida T., Elwell M.R., Luster M.I.: Cadmium-induced renal damage and proinflammatory cytokines: possible role of IL-6 in tubular epithelial cell regeneration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1995; 134: 26–34
- [25] Kershaw W.C., Iga T., Klaassen C.D.: Ethanol decreases cadmium hepatotoxicity in rats: possible role of hepatic metallothionein induction. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1990; 106: 448–455
- [26] Khandelwal S., Agnihotri N., Tandon S.K.: Biochemical response to cadmium. Dose-timeeffect. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1991; 29: 157–164
- [27] Kishimoto T., Oguri T., Ohno M., Matsubara K., Yamamoto K., Tada M.: Effect of cadmium (CdCl₂) on cell proliferation and production of EDRF (endothelium-derived relaxing factor) by cultured human umbilical arterial endothelial cells. *Arch. Toxicol.*, 1994; 68: 555–559
- [28] Klimczak J., Wisniewska-Knypl J.M., Kolakowski J.: Stimulation of lipid peroxidation and heme oxygenase activity with inhibition of cytochrome P-450 monooxygenase in the liver of rats repeatedly exposed to cadmium. *Toxicology*, 1984; 32: 267–276
- [29] Liu J., Habeebu S.S., Liu Y., Klaassen C.D.: Acute CdMT injection is not a good model to study chronic Cd nephropathy: comparison of chronic CdCl₂ and CdMT exposure with acute CdMT injection in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1998; 153: 48–58
- [30] Liu J., Liu Y., Goyer R.A., Achanzar W., Waalkes M.P.: Metallothionein-I/II null mice are more sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or injected inorganic arsenicals. *Toxicol. Sci.*, 2000; 55: 460–467
- [31] Liu J., Qu W., Saavedra J.E., Waalkes M.P.: The nitric oxide donor, O₂-vinyl 1-(pyrrolidin-1-yl) diazen-1-ium-1,2-diolate (V-PYRRO/NO), protects against cadmium-induced hepatotoxicity in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 310: 18–24
- [32] Loh H.S.: Cigarette smoking and the pathogenesis of atherosclerosis—a hypothesis. *Ir. J. Med. Sci.*, 1973; 142: 174–178
- [33] Mangler B., Fisher G., Claassen H.G., Thoni H.: The induction and reversibility of cadmium-induced nephropathy in rats: quantitative, analytical and histopathological studies. *Trace Elem. Med.*, 1988; 5: 143–149
- [34] Martel J., Marion M., Denizau F.: Effect of cadmium on membrane potential in isolated rat hepatocytes. *Toxicology*, 1990; 60: 161–172
- [35] Min K.S., Kim H., Fujii M., Tetsuchikawahara N., Onosaka S.: Glucocorticoids suppress the inflammation-mediated tolerance to acute toxicity of cadmium in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2002; 178: 1–7
- [36] Mittal C.K., Harrell W.B., Mehta C.S.: Interaction of heavy metal toxicants with brain constitutive nitric oxide synthase. *Mol. Cell Biochem.*, 1995; 149–150: 263–265
- [37] Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J.: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001; 286: 954–959
- [38] Navas-Acien A., Selvin E., Sharrett A.R., Calderon-Aranda E., Silbergeld E., Guallar E.: Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation*, 2004; 109: 3196–3201

- [39] Nelson S.K., Huang C.J., Mathias M.M., Allen K.G.: Copper-marginal and copper-deficient diets decrease aortic prostacyclin production and copper-dependent superoxide dismutase activity, and increase aortic lipid peroxidation in rats. *J. Nutr.*, 1992; 122: 2101–2108
- [40] Nordberg G.F.: Combustion effluents and the human toxicology of cadmium. *Toxicol. Environ. Chem.*, 1995; 49: 131–138
- [41] Ohkawara S., Kaji T., Yamamoto C., Fujiwara Y., Sakamoto M., Kozuka H.: Interaction between cadmium and zinc in the production and sulfation of glycosaminoglycans in cultured bovine vascular endothelial cells. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1996; 47: 183–193
- [42] Rajanna B., Hobson M., Harris L., Ware L., Chetty C.S.: Effects of cadmium and mercury on Na(+)-K+, ATPase and uptake of 3H-dopamine in rat brain synaptosomes. *Arch Int. Physiol. Biochim.*, 1990; 98: 291–296
- [43] Ramirez D.C., Gimenez M.S.: Induction of redox changes, inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 by chronic cadmium exposure in mouse peritoneal macrophages. *Toxicol. Lett.*, 2003; 145: 121–132
- [44] Rikans L.E., Yamano T.: Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2000; 14: 110–117
- [45] Rose A.G., Dent D.M.: Inflammatory variant of abdominal atherosclerotic aneurysm. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1981; 105: 409–413
- [46] Satarug S., Baker J.R., Reilly P.E., Esumi H., Moore M.R.: Evidence for a synergistic interaction between cadmium and endotoxin toxicity and for nitric oxide and cadmium displacement of metals in the kidney. *Nitric Oxide*, 2000; 4: 431–440
- [47] Sciavolino P.J., Lee T.H., Vilcek J.: Overexpression of metallothionein confers resistance to the cytotoxic effect of TNF with cadmium in MCF-7 breast carcinoma cells. *Lymphokine Cytokine Res.*, 1992; 11: 265–270
- [48] Stemme V., Swedenborg J., Claesson H., Hansson G.K.: Expression of cyclo-oxygenase-2 in human atherosclerotic carotid arteries. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2000; 20: 146–152
- [49] Subramanyam G., Bhaskar M., Govindappa S.: The role of cadmium in induction of atherosclerosis in rabbits. *Indian Heart J.*, 1992; 44: 177–180
- [50] Sugiura H., Hosoda Y.: Histopathological and immunohistochemical diagnosis of intractable vasculitis syndromes. *Nippon Rinsho*, 1994; 52: 2034–2040
- [51] Tomera J.F., Harakal C.: Cyclic nucleotide changes in aortic segments derived from hypertensive rabbits. *Eur. J. Pharmacol.*, 1980; 68: 505–508
- [52] Tomera J.F., Harakal C.: Mercury- and lead-induced contraction of aortic smooth muscle *in vitro*. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1986; 283: 295–302
- [53] Voors A.W., Shuman M.S., Johnson W.D.: Additive statistical effects of cadmium and lead on heart-related disease in a North Carolina autopsy series. *Arch. Environ. Health.*, 1982; 37: 98–102
- [54] Wada K., Fujii Y., Watanabe H., Satoh M., Furuichi Y.: Cadmium directly acts on endothelin receptor and inhibits endothelin binding activity. *FEBS Lett.*, 1991; 285: 71–74
- [55] Wang X.P., Chan H.M., Goyer R.A., Cherian M.G.: Nephrotoxicity of repeated injections of cadmium-metallothionein in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1993; 119: 11–16
- [56] Xiao G.H., Wu J.L., Liu Y.G.: The effects of cadmium, mercury and lead *in vitro* on hepatic microsomal mixed function oxidase and lipid peroxidation. *J. Tongji Med. Univ.*, 1989; 9: 81–85
- [57] Yoshida M., Fukumoto M., Kishimoto T., Yamamura Y., Shimizu H., Sakai O.: Effects of zinc selenium and calcium on the nephrotoxicity of cadmium in primary cultures of rat renal proximal epithelial cells. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 1993; 36: 219–227
- [58] Zhang B., Georgiev O., Haggmann M., Gunes C., Cramer M., Faller P., Vasak M., Schaffner W.: Activity of metal-responsive transcription factor 1 by toxic heavy metals and H₂O₂ *in vitro* is modulated by metallothionein. *Mol. Cell Biol.*, 2003; 23: 8471–8485
- [59] Żak I., Steibert E.: Biochemiczne aspekty toksykologii kadmu. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1980; 34: 249–272