

Received: 2009.09.25
Accepted: 2009.12.21
Published: 2010.02.12

Kadm – pierwiastek całkowicie zbędny dla organizmu

Cadmium – element completely unnecessary for the organism

Hanna Czczot, Michał Skrzycki

Katedra i Zakład Biochemii, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Kadm (Cd) jest jednym z głównych zanieczyszczeń środowiska. Stanowi to poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. Narażenie środowiskowe na kadm może doprowadzić do wchłaniania jego dużych ilości i toksycznego oddziaływania na organizm. Niekorzystne działanie kadmu u ludzi i zwierząt może doprowadzić do uszkodzeń nerek, wątroby płuc, trzustki, jąder, płuc i innych narządów. Wątroba i nerki, które są najważniejszymi organami związanymi z eliminacją z organizmu tego metalu, są szczególnie wrażliwe na toksyczne działanie kadmu.

Praca przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący molekularnych mechanizmów toksycznego działania kadmu. Opisano różne mechanizmy działania kadmu: zaburzenia w komórkowym systemie antyoksydacyjnym; obniżenie statusu tiolowego; wytwarzanie reaktywnych form tlenu; hamowanie naprawy i metylacji DNA; aktywację ścieżek sygnałowych i protoonkogenów; zaburzenie adhezji komórek; uszkodzenia komórek prowadzące do apoptozy; promocję proliferacji komórek oraz inicjację mutagenезy/kancerogenезy.

Słowa kluczowe:

kadm • stres oksydacyjny • uszkodzenia komórek • naprawa DNA • regulacja ekspresji genów • apoptoza • rak

Summary

Cadmium (Cd) is the main environmental pollutant. This metal presents a serious threat to the health of people and animals. The environmental risk can lead to the absorption of large quantities of cadmium and its toxic action on the organism. It adversely affects a number of organs in humans and animals, including the kidneys, liver, lungs, pancreas, and testis. The liver and kidneys, which are the primary organs involved in the elimination of this metal from the organism, are especially sensitive to its toxic effects. This paper presents the current state of knowledge related to the molecular mechanisms of the toxic action of cadmium in cells. Different mechanisms are discussed: the disruption of the cellular antioxidant system and decrease in thiol status, the generation of reactive oxygen species, inhibition of DNA repair and DNA methylation, the activation of cellular signals and protooncogenes, disruption of cell adhesion, cell damage leading to apoptosis, the promotion of cell proliferation, and the initiation of mutagenesis/carcinogenesis.

Key words:

cadmium • oxidative stress • cell damage • DNA repair • regulation of gene expression • apoptosis • cancer

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=904693>



Word count:	5029
Tables:	–
Figures:	2
References:	124

Adres autorki: prof. nadzw. Hanna Czeczot, Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. S. Banacha 1, 02-097 Warszawa; e-mail: hanna.czeczot@wp.pl

Wykaz skrótów: **AP-1** – czynnik transkrypcyjny 1 (activator protein 1); **CAT** – katalaza; **CdO** – tlenek kadmu; **CdMT** – kompleks kadmu z metalotioneina; **CdCl** – chlorek kadmu; **CRRB** – białko wiążące się z elementem odpowiedzi na cAMP (cAMP responsive binding protein); **CuZnSOD** – cynkowo-miedziowa dysmutaza ponadtlenkowa; **Cys** – cysteina; **DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy; **DMT1** – białkowy przenośnik dwuwartościowych jonów metali (divalent metal transporter 1); **GSH** – zredukowany glutation; **GSHPx** – peroksydaza glutationowa; **GSHR** – reduktaza glutationowa; **GST** – transferaza S-glutationowa; **NF-κB** – czynnik transkrypcyjny kappa B (nuclear factor kappa B); **MT** – metalotioneina; **MTP1** – białkowy przenośnik jonów metali (metal transporter protein 1); **MTF1** – czynnik transkrypcyjny 1 zależny od jonów metali (metal-regulator transcription factor 1); **1,25 (OH)₂D₃** – aktywna postać witaminy D₃; **MnSOD** – manganowa dysmutaza ponadtlenkowa; **RFT** – reaktywne formy tlenu; **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa; **TIF3** – translacyjny czynnik inicjacji; **TEF-1** – translacyjny czynnik elongacji.

WSTĘP

Kadm jest zaliczany do głównych zanieczyszczeń chemicznych środowiska, które stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. Narażenie środowiskowe na kadm może doprowadzić do wchłaniania jego dużych ilości i niekorzystne działanie na organizm.

WYSTĘPOWANIE KADMU W ŚRODOWISKU

Kadm jest pierwiastkiem stosunkowo słabo rozpowszechnionym w skorupie ziemskiej, jego przeciętna zawartość wynosi około 0,00004%. Występuje w powietrzu, wodzie i glebie oraz w roślinach i tkankach zwierząt. W przyrodzie metal ten nie występuje w stanie wolnym, natomiast jest obecny przede wszystkim w rudach siarczkowych cynku, miedzi czy ołowiu. Bogate w kadm są zwłaszcza rudy cynku (do 3%). Ich wydobycie i przetwarzanie uwalnia znaczne jego ilości do atmosfery, hydrosfery i gleby, co przyczynia się do skażenia środowiska człowieka. Kadm występuje również w paliwach kopalnych np. węgla kamiennym. Przy jego spalaniu utlenia się do CdO i uwalnia do atmosfery, co ze względu na wykorzystanie dużych ilości tego paliwa stanowi poważne źródło skażenia środowiska. Udział procesu spalania węgla w zanieczyszczeniu środowiska kadmem wynosi w rejonach miejskich prawie 10% [72,106].

W powietrzu atmosferycznym kadm występuje głównie w postaci łatwo rozpuszczalnych tlenków (CdO), które są dość dobrze rozpuszczalne w wodzie, co sprzyja ich mobilności i biodostępności w środowisku. Najwyższe stężenie kadmu w powietrzu występuje w okęgach przemysłowych oraz w miastach. W powietrzu atmosferycznym miast kadm występuje w ilości 0,002–0,05 µg/m³. W rejonach wiejskich jest obecny w mniejszych ilościach 0,001–0,003 µg/m³. Stężenie kadmu w rejonach przemysłowych jest dużo wyższe i wynosi 0,2–0,6 µg/m³ [72,101].

W naturalnych zbiornikach wodnych zawartość kadmu w wodach jest niewielka i nie przekracza 1 µg/dm³. Kadm przedostaje się do zbiorników wodnych z opadów pyłów i gleb. Większe ilości kadmu znajdują się w wodach rzecznych (~0,2 µg/dm³) niż morskich, (~0,1 µg/dm³). W wodach rzek silnie zanieczyszczonych kadmem prawie 70% ogólnej jego ilości występuje w postaci kationowej. Utrzymuje się on łatwo w wodzie w postaci kompleksowych związków, które powstają w wyniku połączenia kadmu z polifosforanami obecnymi w ściekach, co zwiększa ryzyko skażenia wód tym pierwiastkiem. Kadm kumuluje się w zbiornikach wodnych i rzekach przede wszystkim w osadach dennych. Intensywna akumulacja kadmu zachodzi również w roślinach wodnych oraz tkankach ryb czy skorupiaków. Wody pitne zwykle nie zawierają więcej niż 5 µg Cd/dm³. W Polsce dopuszczalna ilość kadmu w wodach do picia wynosi 5 µg/dm³. Trudno jednak przewidzieć i określić jakie nieprzewidziane skutki dla zdrowia będą miały te niewielkie ilości kadmu jakie dostają się codziennie do organizmu człowieka z wodą pitną [72,103,106].

Gleby w rejonach nieskażonych kadmem zawierają poniżej 1 mg kadmu/kg, natomiast gleby skażone mogą zawierać znaczne ilości kadmu np. w Japonii do 69 mg/kg. W Polsce średnia zawartość kadmu w glebach piaszczystych wynosi 0,3 ppm, glebach pyłowych i gliniastych 0,4 a glebach organicznych 0,05 ppm. Głównym źródłem zanieczyszczenia gleb kadmem jest przemysł (przez zanieczyszczenie atmosfery, składowanie odpadów), stosowane w rolnictwie nawozy fosforowe oraz odpady. Duża mobilność kadmu we wszystkich typach gleb pozwala na jego szybkie włączenie do łańcucha pokarmowego w ilościach proporcjonalnych do jego stężenia. Kadm, podobnie jak inne metale ciężkie jest łatwo pobierany przez rośliny z gleby i transportowany do ich tkanek. Mechanizm pobierania kadmu przez rośliny przebiega z udziałem przede wszystkim systemu korzeniowego i liście i odbywa się przez wymianę kationową w błonach komórkowych oraz transport wewnątrzkomórkowy. Łatwość przyswajania kadmu przez rośliny

jest związana z ryzykiem bezpośredniego wprowadzenia go do diety człowieka. Zawartość kadmu w częściach nadziemnych roślin (przede wszystkim liściach) wynosi 0,05–0,2 ppm. Dużo więcej kadmu gromadzi się w korzeniach roślin [25,103,108].

Zdolność do akumulacji kadmu w roślinach zależy nie tylko od jego ilości w glebie, ale również od ich gatunku. Duże stężenie kadmu stwierdza się przede wszystkim w warzywach korzeniowych, a także w zbożach uprawianych w rejonach silnie uprzemysłowionych [43,89]. Niektóre rośliny kumulują go również w liściach np. tytoń, szpinak, sałata lub nasionach (np. słonecznik, len). W warzywach liściastych z obszarów nieskażonych kadmem występuje w ilości około 0,07 mg/kg, natomiast z obszarów skażonych kadmem może się kumulować w większych ilościach np. trawach do 50 mg/kg [88]. Szczególnie intensywnym pobieraniem kadmu odznaczają się mchy. Zawartość w nich kadmu może się wahać 8–340 ppm. Są one uznawane za dobry wskaźnik zanieczyszczenia środowiska tym metalem (zwłaszcza powietrza). Zdolność do kumulacji kadmu wykazują również grzyby. Rośliny wykształciły mechanizmy obronne przed nadmiernym obciążeniem jonami kadmu (np. aktywacja enzymów antyoksydacyjnych, synteza białek wiążących kadm). Zawartość kadmu w warzywach i owocach w Polsce waha się 0,002–0,08 ppm suchej masy [72].

W produktach zwierzęcych kadm występuje w różnych ilościach. Podobnie jak rośliny niektóre gatunki zwierząt wykazują szczególną zdolność do akumulacji kadmu [52]. Mięso ryb, mięczaków, ostryg i skorupiaków zawiera kadm w ilości 0,01–0,02 mg/kg, w podrobach (wątroba, nerki) jest go znacznie więcej 0,2–1,6 mg/kg m.c. [5,88].

Zanieczyszczenie środowiska kadmem jest wynikiem działań człowieka. Jest on stosowany w wielu procesach technologicznych w różnych gałęziach przemysłu i rolnictwie. W przemyśle kadm jest wykorzystywany do wytwarzania barwników, stabilizatorów tworzyw sztucznych i galwanicznych powłok ochronnych, lutów i stopów, prętów kadmowych. Jest również stosowany do produkcji alkalicznych baterii niklo-kadmowych, sztucznych ogni, farb fluorescencyjnych. Znaczącym źródłem kadmu w środowisku są nawozy sztuczne (np. superfosfaty), które są zanieczyszczone tym metalem w ilości 10–100 mg/kg. Długotrwałe i powszechne ich stosowanie prowadzi do zanieczyszczenia gleby kadmem i jej ciągłego skażenia. Kadm raz wprowadzony do środowiska nie podlega degradacji i pozostaje w ciągłym obiegu. Jego długi okres półtrwania przekłada się bezpośrednio na gromadzenie tego pierwiastka w organizmach roślin, zwierząt i ludzi [38,43,72,88].

KADM W ŻYWNOŚCI

Poza narażeniem zawodowym, głównym źródłem pobierania kadmu przez organizm człowieka jest żywność. Znaczącym źródłem kadmu w żywieniu człowieka są produkty zbożowe (prawie 43% ogólnej ilości), warzywa i owoce skażone tym metalem (około 30% kadmu) i produkty mięsne oraz ryby (około 15% kadmu). U ludzi 75% kadmu w codziennej diecie pochodzi z produktów roślinnych, wśród których główne jego źródło stanowią ziemniaki, np. w USA 25%, a w Australii 55%. W żywieniu

niemowląt i dzieci kadm pochodzi przede wszystkim z marmelady [1,56]. Ilość kadmu pobrana z pokarmem przez człowieka jest zróżnicowana i zależy od rodzaju i stopnia skażenia pożywienia oraz nawyków żywieniowych.

Dzienne pobranie kadmu z pokarmem przez osoby dorosłe w różnych krajach kształtuje się na poziomie 25–200 µg, w skali świata około 150 µg. W Polsce wynosi ono 23–120 µg. Najniższe dzienne pobranie kadmu z pokarmem stwierdzono w Szwecji, gdzie wynosiło ono 8 µg, natomiast najwyższe w Tajlandii (177 µg/dzień) [120]. Tolerowane tygodniowe pobranie kadmu, które uwzględnia warunki bezpieczeństwa i stopień zanieczyszczenia środowiska kadmem jest ustalone na poziomie 7 µg/kg masy ciała/tydzień (Codex Alimentarius Commission, 1998). Według zaleceń FAO/WHO tolerowane spożycie kadmu przez dorosłego człowieka wynosi 0,4–0,5 mg/tydzień, a dopuszczalna dawka 60–70 µg na dobę [1,15,24].

Istotnym źródłem kadmu w organizmie człowieka jest nałóg palenia papierosów. Po spaleniu 1 papierosa zawierającego średnio 1–2 µg kadmu, do płuc palacza z dymem tytoniowym dostaje się 0,1–0,2 µg tego pierwiastka. Podczas długoletniego palenia papierosów (np. 20 lat) zostaje wprowadzone do organizmu palacza prawie 15 mg kadmu. Zaobserwowano, że mleko palących matek może zawierać dwukrotnie więcej kadmu niż mleko matek niepalących [10,24,71,89].

KADM W ORGANIZMIE

Kadm i jego związki dostają się do organizmu głównie drogą oddechową (10–40%). Wprowadzone związki kadmu w postaci pyłu lub par bezpośrednio do układu oddechowego osób narażonych zawodowo na kadm czy palaczy papierosów są bardzo niebezpieczne dla płuc. Kadm obecny w wdychanym powietrzu najczęściej jako CdO w 10% akumuluje się w płucach, a pozostała część trafia do krwiobiegu [89]. Pobieranie kadmu drogą pokarmową jest mniejsze i wynosi około 6% (3–8%) poza dawką i czasem narażenia czy postacią chemiczną zależy od składników diety, stanu odżywienia organizmu, wieku i płci [10,65,100,120].

Duży wpływ na pobór kadmu z przewodu pokarmowego ma zawartość w diecie białka, związków cynku i miedzi oraz wapnia i żelaza. Ich niska zawartość w pokarmie zwiększa wchłanianie kadmu z przewodu pokarmowego i jego kumulację w organizmie. Zwiększone ilości cynku w pokarmie zmniejszają intensywność wchłaniania kadmu z przewodu pokarmowego. Wynika to z tego, że wchłanianie kadmu odbywa się z udziałem układów transportujących również jony cynku, miedzi, żelaza czy wapnia i dochodzi do konkurencji między metalami o przenośnik [9,12,13,87,116].

W żołądku kadm wchodzi w reakcję z kwasem solnym i powstaje CdCl₂, który może indukować ostre stany zapalne przewodu pokarmowego [114].

W badaniach na zwierzętach i ludziach wykazano, że wchłanianie i akumulacja kadmu zależy od wieku i płci. Młode osobniki wykazują większą zdolność do wchłaniania niż osoby dorosłe. Samice w porównaniu z samcami akumulują więcej kadmu w wątrobie i nerkach [9,52,87].



Pobieranie kadmu z przewodu pokarmowego odbywa się stopniowo. Najpierw jest szybkie wchłanianie i gromadzenie metalu w enterocytach, po czym następuje powolny transport do krwiobiegu. Największe ilości kadmu są wchłaniane w dwunastnicy. Kadm nie ma swoistych dla siebie przenośników ułatwiających jego wchłanianie czy dystrybucję w organizmie. Dość dużo wiadomo na temat udziału w wchłanianiu i transporcie kadmu przenośników dla niezbędnych fizjologicznie jonów Fe(II), Zn(II) czy Ca(II) [11]. W enterocytach występują dwa białkowe przenośniki: nieswoisty przenośnik dwuwartościowych jonów metali DMT1 (divalent metal transporter) oraz przenośnik jonów metali MTP1 (metal transporter protein 1) [55,85]. Wchłanianie kadmu jest nie tylko związane z transportem żelaza. Może się odbywać również poprzez system przenośników (hZTL1 i ZNT1) odpowiedzialnych za transport cynku i kanały wapniowe [13,98]. Kadm może być również wchłaniany z przewodu pokarmowego w połączeniu z grupami tiolowymi –SH z cysteiny lub glutationu (GSH) jako Cd-cysteina, Cd-GSH [123].

Wchłonięty kadm jest transportowany do wątroby. Około 60% kadmu w krwiobiegu znajduje się w erytrocytach w postaci związanej z błoną krwinki lub hemoglobina. Pozostała ilość jest transportowana w połączeniu z albuminami, cysteiną i glutationem. Do hepatocytów jony kadmu przechodzą z udziałem transportera żelaza DMT1 oraz przez kanały jonów Ca(II) [55,123].

W organizmie kadm gromadzi się przede wszystkim w wątrobie i nerkach, które są docelowymi narządami toksycznego działania tego pierwiastka. W wątrobie i nerkach kadm indukuje syntezę niskocząsteczkowych białek metalotionein (MT), które wiążą jony Cd(II) w kompleksy CdMT.

W nerkach kompleksy CdMT są łatwo filtrowane w kłębuszkach i resorbowane w kanalikach proksymalnych, gdzie po ich degradacji dochodzi do uwolnienia jonów kadmu, a to naraża te struktury na toksyczne działanie metalu i uszkodzenia komórek kanalików i zaburzenia resorpcji [48,49].

Dystrybucja kadmu w organizmie zależy od struktury chemicznej tego pierwiastka. Większa kumulacja tego pierwiastka w wątrobie, nerkach czy kościach następuje po ekspozycji kadmu w postaci nieorganicznej soli (np. CdCl₂) niż kadmu występującego w połączeniu z metalotioneiną (CdMT). CdCl₂ kumuluje się głównie w wątrobie, natomiast CdMT w nerkach [28].

U osób dorosłych bezpieczny próg przyjęcia kadmu wynosi 51–71 µg/dzień [1,24]. Zawartość kadmu w żywności wpływa na jego stężenie we krwi. Łożysko skutecznie chroni płód przed związkami kadmu. Wykazano, że w organizmach noworodków zawartość kadmu jest niewielka i wynosi około 0,1 µg. Zawartość kadmu w organizmie dorosłego człowieka wynosi 15–30 mg i wzrasta z wiekiem. Wynika to z wyjątkowo długiego okresu półtrwania kadmu, który szacuje się dla człowieka na 10–30 lat, średnio na około 20 lat. Najwięcej kadmu, bo około 10 mg znajduje się w nerkach i około 4 mg w wątrobie [115]. Wolny i związany z metalotioneinami kadm jest wydalany z organizmu przede wszystkim z moczem. Jego ilość w moczu może być wskaźnikiem stopnia skażenia organizmu tym metalem. Niewielkie ilości kadmu najczęściej

sprężonego z glutationem, cysteiną czy metalotioneiną są wydalane z kałem [123]. Dzielne wydalanie kadmu z organizmu (głównie przez nerki) nie przekracza 0,01% ilości tego pierwiastka przyjętego z dietą [62,65].

W komórkach kadm jest rozmieszczony we wszystkich organelach. Wiąże się w nich przede wszystkim z białkami występującymi w cytosolu, jądrze komórkowym, błonach mitochondrialnych i lizosomalnych. Stosunkowo słabo poznany jest mechanizm pobierania kadmu przez komórki [91]. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że dostaje się on do komórek organizmu w wyniku dyfuzji prostej i z udziałem układów transportujących metale dwuwartościowe np. wapń DMT1 (divalent metal transporter 1) zaangażowanych również w wchłanianie kadmu z przewodu pokarmowego. Istnieją dane wskazujące na istnienie w komórkach ssaków wspólnego systemu transporterów zarówno dla jonów manganu jak i kadmu [91,121].

METALOTIONEINY – SZCZEGÓLNE BIAŁKA W METABOLIZMIE KADMU

Metalotioneiny (MT) są swoistymi białkami o małej masie cząsteczkowej (6000–7000 Da), dużej zawartości grup tiolowych –SH i niemające w swojej strukturze aminokwasów aromatycznych. Charakterystyczną cechą wszystkich metalotionein jest obecność tripeptydowej sekwencji Cys–X–Cys (X-reszta aminokwasu innego niż cysteina). Białka te cechują się silnym powinowactwem do metali, takich jak Cu, Zn. Są także zdolne do wiązania Cd, Fe, Hg czy Ni, Ag, Au. Znane są cztery izoformy metalotionein (I–IV MT). Izofomy I i II MT występują we wszystkich tkankach organizmu. Izofoma III jest charakterystyczna dla ośrodkowego układu nerwowego, a IV MT jest obecna w przewodzie pokarmowym. Podstawowa fizjologiczna funkcja metalotionein polega na utrzymaniu homeostazy jonów metali niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu, takich jak: cynk, miedź. Są one odpowiedzialne za ich magazynowanie i dystrybucję w organizmie. Metalotioneiny mogą być również indukowane w komórkach organizmu przez metale ciężkie np. kadm, rtęć, bizmut, arsen i inne. Związanie metali ciężkich z metalotioneinami ogranicza istotnie ich toksyczne oddziaływanie na organizm oraz umożliwia ich transport i wydalanie. Niestety, kompleksy Metal-MT zapewniają im długi okres półtrwania w organizmie, co w przypadku niektórych metali ciężkich może prowadzić do niekorzystnych zmian funkcjonalnych i strukturalnych komórek [44,74,109].

Synteza MT chroni hepatocyty nie tylko przed bezpośrednim toksycznym działaniem kadmu, ale sprzyja również gromadzeniu tego pierwiastka w wątrobie. Uwolnione z wątroby do krwi kompleksy CdMT trafiają do różnych tkanek i narządów organizmu człowieka i zwierząt. Przy jednorazowej ekspozycji organizmu na działanie kadmu akumuluje się on przede wszystkim w wątrobie. Długotrwałe narażenie na małe dawki kadmu kończy się jego zwiększoną kumulacją w nerkach, zwłaszcza w części korowej. Kadm może gromadzić się również w trzustce, płucach, ośrodkowym układzie nerwowym oraz jądrach u mężczyzn. Dłuższe pobieranie kadmu z pokarmem prowadzi również do jego akumulacji w kościach i włosach [29].

Wiązanie kadmu przez metalotioneiny jest swoistym mechanizmem obronnym organizmu, co ma ogromne znaczenie

w procesie inaktywacji jonów kadmu w komórkach wątroby czy nerek [121]. Biorą one udział w mechanizmach adaptacyjnych organizmu wywołanych stresem oksydacyjnym i uważane są za zmiatacze wolnych rodników skuteczniejsze od glutationu [18,70,105].

TOKSYCZNOŚĆ KADMU I JEJ SKUTKI

Kadm, ze względu na koncentrację w powietrzu, wodzie i glebie, szybkie przemieszczanie się w łańcuchu troficznym gleba-roślina-człowiek, łatwe wchłanianie i bioakumulację w organizmach żywych stanowi jedno z poważniejszych zagrożeń środowiska naturalnego i człowieka [10,23,24,38,50,111,112]. Pierwsze informacje o zatruciu ludzi kadmem występującym w żywności pochodzą z lat czterdziestych XX w. Dane o śmiertelnym zatruciu ludzi kadmem w Japonii zostały opisane w 1960 r. [35]. Kadm jest pierwiastkiem o dużej toksyczności, nawet w bardzo małych stężeniach w organizmie. Największe uszkodzenia powoduje w narządach, które odznaczają się łatwym akumulowaniem kadmu (tj. wątrobie, nerkach, kościach, jądrach).

Ostre zatrucie spowodowane jednorazową wysoką dawką metalu u ludzi występuje rzadko i najczęściej jest związane z narażeniem inhalacyjnym w nieodpowiednich warunkach na stanowisku pracy. Objawami ostrego zatrucia kadmem pojawiającymi się najczęściej po 24 godzinach są: krótki oddech, ogólne osłabienie, gorączka. Może się pojawiać również obrzęk płuc, zapalenie płuc, a w ciężkich przypadkach niewydolność oddechowa czy zgon [23,39,56].

Zdecydowanie częściej dochodzi do zatrucia spowodowanego długotrwałym oddziaływaniem kadmu na organizm. U ludzi długotrwała ekspozycja organizmu na kadm i pochłaniania małych ilości tego metalu prowadzi do przewlekłego zatrucia, które bardzo często przez dłuższy czas (około 1 roku) może przebiegać bezobjawowo. Pierwsze objawy przewlekłej kadmicy to suchość jamy ustnej, metaliczny posmak, brak łaknienia, powstawanie żółtego rąbka kadmowego u nasady zębów i ogólne osłabienie. Z czasem dochodzi do uszkodzenia jelit, nerek, wątroby, odwapnienia kości i zmian w układzie kostnym (szczególny przypadek choroba Itai-Itai), niedokrwistości, niepłodności czy zaburzeń w układzie krwionośnym. Ponieważ głównym miejscem kumulacji kadmu są nerki, to w wyniku przewlekłego zatrucia tym metalem dochodzi do dysfunkcji kanalików proksymalnych nerek i rozwoju proteinurii typu kanalikowego. Wczesnym objawem przewlekłego zatrucia kadmem jest nie tylko wydalanie z moczem niskocząsteczkowych białek, ale również jonów wapnia, fosforu czy kwasu moczowego [35,50,56,65,119].

U gryzoni i zwierząt gospodarskich zatrutych kadmem, dochodzi bardzo często do zaniku jąder, przerostów nerek, wątroby i śledziony, obrzęku stawów, łamliwości i zniekształcenia kości, wysuszenia skóry i wypadania sierści. Śmiertelna dawka kadmu jest dużo niższa niż innych metali i zależy od postaci tego związku oraz wrażliwości organizmu [46].

Szkodliwe działanie kadmu na organizm polega na zaburzeniu czynności wątroby, nerek i innych organów (co prawdopodobnie wiąże się z indukcją w nich reakcji zapalnej),

funkcji rozrodczych, deformacji kości oraz zmianach nowotworowych (zwłaszcza nerek i gruczołu krokowego) [15,23,39].

Zatrucie kadmem drogą oddechową prowadzi do powstania zespołu zaburzeń oddechowych (zapalenie gardła i krtani, rozedma, obrzęk płuc), bardzo często stwierdzanego u osób zawodowo narażonych na działanie tego metalu. Toksyicznemu działaniu kadmu na układ oddechowy towarzyszyła reakcja zapalna [65].

Pierwiastek ten oddziałuje też niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy [4]. W badaniach eksperymentalnych wykazano szczególną wrażliwość układu naczyniowego różnych narządów, a zwłaszcza komórek endotelialnych na toksyczne działanie Cd. Kadm indukuje zaburzenia funkcji i uszkodzenia struktury śródbłonna oraz komórek mięśni gładkich naczyń, co sprzyja powstawaniu blaszki miażdżycowej. Potwierdzają to badania epidemiologiczne i kliniczne [4,36,61,110].

U osób palących tytoń stwierdzono zwiększoną ilość kadmu we krwi i występowanie miażdżycy, szczególnie naczyń obwodowych [68,94]. Kadm, który może się gromadzić w śródbłonku poza naruszeniem jego integralności, oddziaływaniem na układ krzepnięcia i fibrynolizy jest też odpowiedzialny za hamowanie syntezy tlenu azotu i zwiększoną syntezę składników macierzy łącznotkankowej w ścianie naczyń, co ma ogromne znaczenie w rozwoju miażdżycy [4,45,64,69].

Kadm wpływa niekorzystnie na funkcje układu rozrodczego. Narażenie na toksyczne działanie kadmu upośledza przede wszystkim funkcję jąder. Mechanizmy toksycznego oddziaływania kadmu w jądrach obejmują m.in. uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, komórek Leydiga i Sertoliego, połączeń międzykomórkowych, dochodzi również do indukcji stresu oksydacyjnego i upośledzenia antyoksydacyjnych mechanizmów obronnych oraz nasilenia reakcji zapalnej, co wywołuje w nich zmiany morfologiczne i funkcjonalne. Spowodowane działaniem kadmu zmiany morfologiczne jąder obejmują martwicę kanalików nasiennych, co hamuje syntezę testosteronu i upośledza spermatogenezę. Kadm zaburza również czynności gruczołu krokowego, co zmienia jego czynności hormonalne, wydzielnicze i upośledza płodność mężczyzn [27,62,67]. W badaniach na gryzoniach wykazano, że narażenie ich organizmu na wysokie dawki kadmu (zbliżone do wartości DL_{50}) doprowadza do poważnych uszkodzeń łożyska i śmierci płodu. Toksyczne działanie małych dawek kadmu na łożysko polega na indukcji zmian jego struktury i funkcji, co powoduje zaburzenia w rozwoju płodu i powstawanie u potomstwa ciężkich wad (np. przepukliny mózgowej, wodogłowia i in.) [13]. Brak jest danych dotyczących bezpośredniego wpływu kadmu na rozwój płodu u ludzi. Mechanizm teratogennego i fetotoksycznego działania kadmu wiąże się przede wszystkim z interakcją kadmu z cynkiem. Kadm oprócz bezpośredniego oddziaływania na ploid może powodować deficyt cynku, co hamuje aktywność zależnego od cynku enzymu odpowiedzialnego za wbudowywanie tyminy do DNA [96].

Ponieważ kadm w komórkach zaburza metabolizm wapnia, magnezu, żelaza, cynku i miedzi, to prowadzi to do



demineralizacji, osteomalacji i osteoporozy kości oraz zaburzenia funkcji regulacyjnych organizmu, w których konieczny jest udział tych jonów. Konkurencyjne wypieranie przez kadm jonów wapnia z kości osłabia ich strukturę, co jest bardzo często przyczyną złamań, zwłaszcza u dzieci i kobiet w okresie przekwitania. Kadm hamuje aktywność hydksylazy 1-hydroksycholekalciferolu – enzymu odpowiedzialnego za przemianę w nerkach $25(\text{OH})\text{D}_3$ do $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, która jest aktywną postacią witaminy D_3 . Jej obecność w jelitach jest niezbędna podczas wchłaniania jonów wapnia [38,56].

Kadm wykazuje również działanie rakotwórcze. Indukuje on wiele typów nowotworów (np. nerek, prostaty, trzustki, jąder). Ponieważ jest on głównym czynnikiem nowotworowym dymu tytoniowego, to zwiększa u ludzi ryzyko występowania raka płuca [27,37,90,111,112,115]. Badania epidemiologiczne wykazały związek między ekspozycją na działanie kadmu (drogą inhalacyjną i pokarmową) a występowaniem nowotworów u ludzi. W 1993 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) umieściła ten pierwiastek na czele listy czynników rakotwórczych u ludzi i zaklasyfikowała jony Cd (II) do klasy I substancji kancerogennych [15].

Efekty toksycznego działania kadmu wynikają z jego wpływu na metabolizm i funkcje innych pierwiastków (cynku, miedzi, żelaza, wapnia, seleniu i in.), obecnych w komórkach organizmu. Interakcje kadmu z tymi pierwiastkami zachodzą podczas ich wchłaniania, dystrybucji w organizmie i wydalania oraz na poziomie ich funkcji biologicznych w komórkach. Interakcje między kadmem a żelazem, miedzią czy cynkiem są dość dobrze poznane i opisane [12,13,14,64]. Mają one zwykle charakter antagonistyczny polegający na wypieraniu przez kadm wspomnianych pierwiastków z różnych białek. W wyniku tego mechanizmu zahamowana zostaje w komórkach aktywność wielu enzymów i związków czynnych biologicznie. Interakcje zachodzące między kadmem, a innymi pierwiastkami mogą być przyczyną ich wtórnego deficytu lub toksyczności.

Wiadomo, że interakcja kadmu z żelazem czy miedzią powoduje rozwój niedokrwistości. Przyczyną obniżenia stężenia żelaza w organizmie narażonym na związki kadmu jest upośledzenie w jego wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Wzajemne oddziaływanie między kadmem a cynkiem czy miedzią wynikają z powinowactwa do metalotioneiny i zdolności do indukcji tego białka np. w nabłonku jelit. Cynk i miedź chronią komórki przed toksycznym działaniem kadmu. Ich ochronna funkcja polega na zmniejszeniu kumulacji jonów kadmu w ich wnętrzu. Obniżenie jego stężenia w komórkach jest wynikiem antagonizmu między jonami cynku, miedzi i kadmu w transporcie komórkowym. Antagonistyczne działanie kadmu w stosunku do cynku zaburza syntezę i uwalnianie enzymów trawienych oraz insuliny, których wytworzenie *de novo* wymaga obecności jonów Zn^{+2} . Cynk zapobiega również apoptozie komórek indukowanej przez jony kadmu [101,107].

MECHANIZM TOKSYCZNEGO DZIAŁANIA KADMU

Mechanizm toksyczności kadmu nie jest dobrze poznany. W świetle badań wydaje się, że toksyczność tego metalu wynika z wielu różnych mechanizmów. Jeden z nich polega

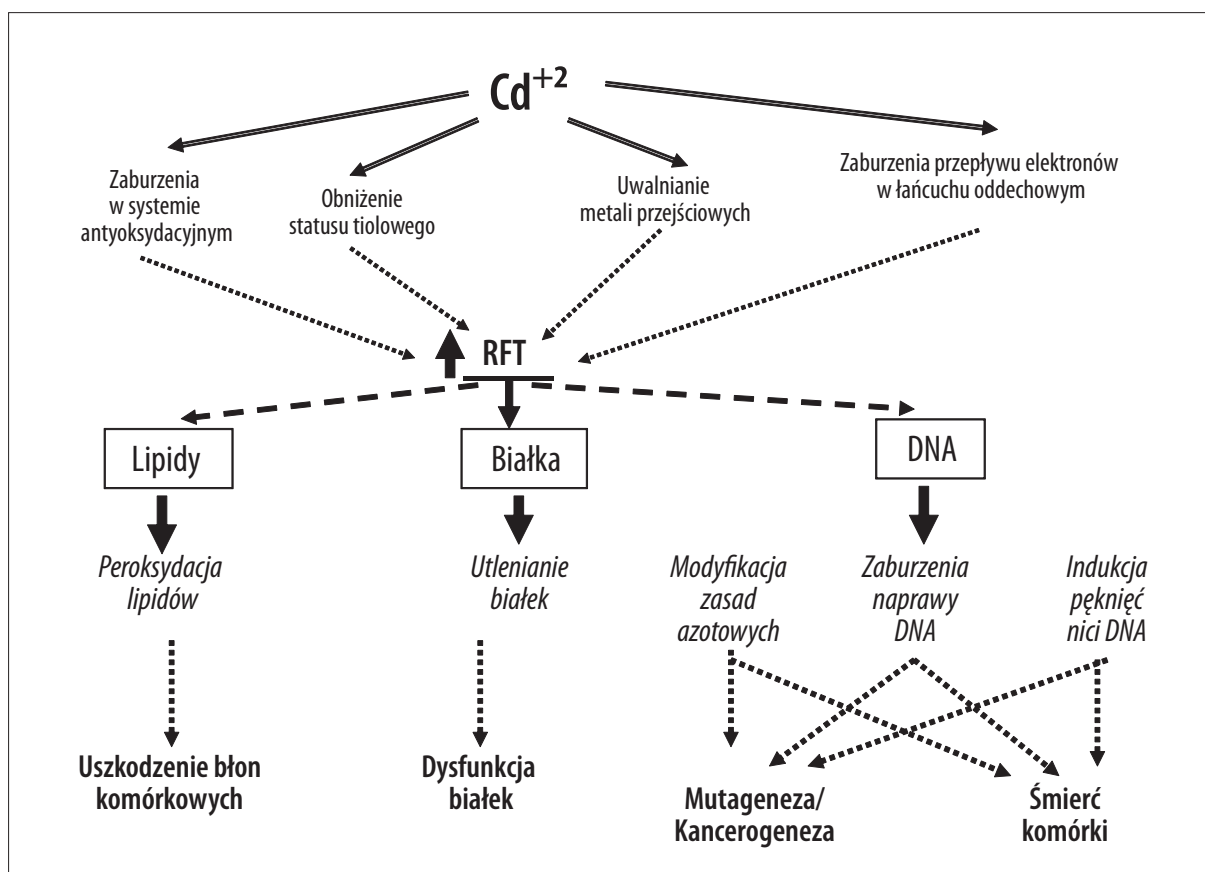
na reakcjach jonów Cd (II) ze składnikami komórkowymi, które nie zawsze muszą być związane z jego wnikiem do wnętrza komórek, ale mogą być związane z oddziaływaniem z receptorami na ich powierzchni [7,8]. Kadm tworzy wiązania kowalencyjne i jonowe z atomami siarki, tlenu i wodoru występującymi w grupach sulfhydrylowych, disiarczkowych, karboksylowych, imidiazolowych, czy aminowych wielu związków występujących w komórkach, powodując znaczne zakłócenia ich homeostazy [6]. Pierwiastek ten ma również zdolność do oddziaływania z obecnymi w komórkach jonami cynku, miedzi, żelaza, magnezu, wapnia czy seleniu mających istotne znaczenie biologiczne, co może zaburzać metabolizm; ostatecznym skutkiem są zmiany morfologiczne i funkcjonalne wielu narządów [10,78,79].

Na poziomie subkomórkowym główną strukturą docelowego działania kadmu są mitochondria [58,83]. Jony kadmu są odpowiedzialne za modyfikację przepuszczalności błon mitochondrialnych i obniżenia ich potencjału błonowego, co zaburza fosforylację oksydacyjną i powoduje spadek poziomu ATP w komórkach [2,20,79].

Do wnętrza mitochondriów kadm dostaje się przez kanały wapniowe, ponieważ może się wiązać z grupami tiolowymi transportera białkowego jonów Ca(II). W mitochondriach kadm łączy się z grupami –SH transporterów nukleotydów adeninowych znajdujących się w ich wewnętrznej błonie, co powoduje zmiany konformacyjne tych białek i w konsekwencji wzrost przepuszczalności błon mitochondrialnych [51].

Zaburzenia potencjału błonowego mitochondrium i równowagi jonowej w komórkach mogą być również indukowane przez kadm przez gwałtowny wypływ jonów wapnia z mitochondriów i zmianę aktywności enzymów uczestniczących w aktywnym transporcie wapnia, sodu i potasu oraz łańcucha oddechowego [117,124]. Kumulacja jonów wapnia i sodu wewnątrz komórek zakłóca ich homeostazę [78,79]. Z kolei zahamowanie przez kadm przepływu elektronów w łańcuchu oddechowym w wyniku otwarcia porów mitochondrialnych prowadzi do uwalniania do cytosolu cytochromu c i pochodzących z centr aktywnych enzymów jonów żelaza Fe(II) [26,30,82,97]. Zmiany potencjału w błonie mitochondrialnej, zahamowanie przepływu elektronów ze zredukowanego ubichinonu na cytochrom c oraz wzrost liczby wolnych jonów Fe(II) w komórkach powoduje powstawanie wolnych rodników tlenowych i ich reaktywnych form (reakcje Fentona, Habera-Weissa). Ich nadmiar indukuje peroksydację lipidów błon mitochondrialnych, co może powodować uszkodzenia tych organel [17,51,83,111].

Wyniki uzyskane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że kadm nie jest pierwiastkiem, który może bezpośrednio w komórkach indukować stres oksydacyjny. Jego udział w tworzeniu wolnych rodników tlenu i ich pochodnych polega nie tylko na zaburzeniu przepływu elektronów w łańcuchu oddechowym, ale również na uwalnianiu metali przejściowych, które biorą udział w reakcji Fentona i Habera-Weissa – głównie Fe(II) i Cu(I) z miejsc ich występowania w komórce (np. ferrytyny, ceruloplazminy, białek żelazawo-siarkowych łańcucha oddechowego, hemo-protein i innych) [17,99,115].



Ryc. 1. Udział kadmu w indukcji stresu oksydacyjnego

Zwiększenie ilości RFT w komórkach narażonych na działanie kadmu może być również wynikiem osłabienia mechanizmów antyoksydacyjnych. Wynika to przede wszystkim ze zmniejszenia w komórkach stężenia zredukowanego glutationu (GSH), całkowitej puli grup –SH związanych białkami i zmian aktywności enzymów antyoksydacyjnych [16,18,66].

Krótkotrwałe narażenie na kadm zwiększa aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT), peroksydazy i reduktazy glutationowej (GSHPx i GSHR), co wskazuje na aktywację mechanizmów obronnych i odpowiedź adaptacyjną komórek. Przy dłużej trwającym narażeniu na kadm dochodzi w komórkach do wyraźnego obniżenia ich aktywności. Jest to spowodowane wyparciem z centrum aktywnego MnSOD jonów Mn, Cu i/lub Zn w przypadku CuZnSOD; Fe z układu hemowego katalazy czy jonów Se z peroksydazy glutationowej [42].

Ponieważ GSH bierze udział w bezpośrednim wiązaniu jonów kadmu, to powoduje obniżenie jego całkowitej zawartości w komórkach i przyczynia się do nasilenia w nich stresu oksydacyjnego. GSH jest ważnym nieenzymatycznym składnikiem systemu antyoksydacyjnego komórek. Pełni on w komórkach nie tylko funkcję wewnątrzkomórkowego bufora redoks, bezpośredniego „zmiatacza” reaktywnych form tlenu, ale jest również kosubstratem w reakcjach unieczynniania RFT, detoksykacji ksenobiotyków katalizowanych przez enzymy GSH-zależne (GSHPx, GST, GSHR) [33,93]. Związek ten zabezpiecza w komórkach

biologicznie aktywne białka przed destrukcją oraz reaktywuje nieaktywne enzymy, które powstały w wyniku utlenienia ich grup tiolowych (–SH). Ma to podstawowe znaczenie dla zachowania funkcji białek enzymatycznych i ekspresji genów [18,70,73,78,79,93].

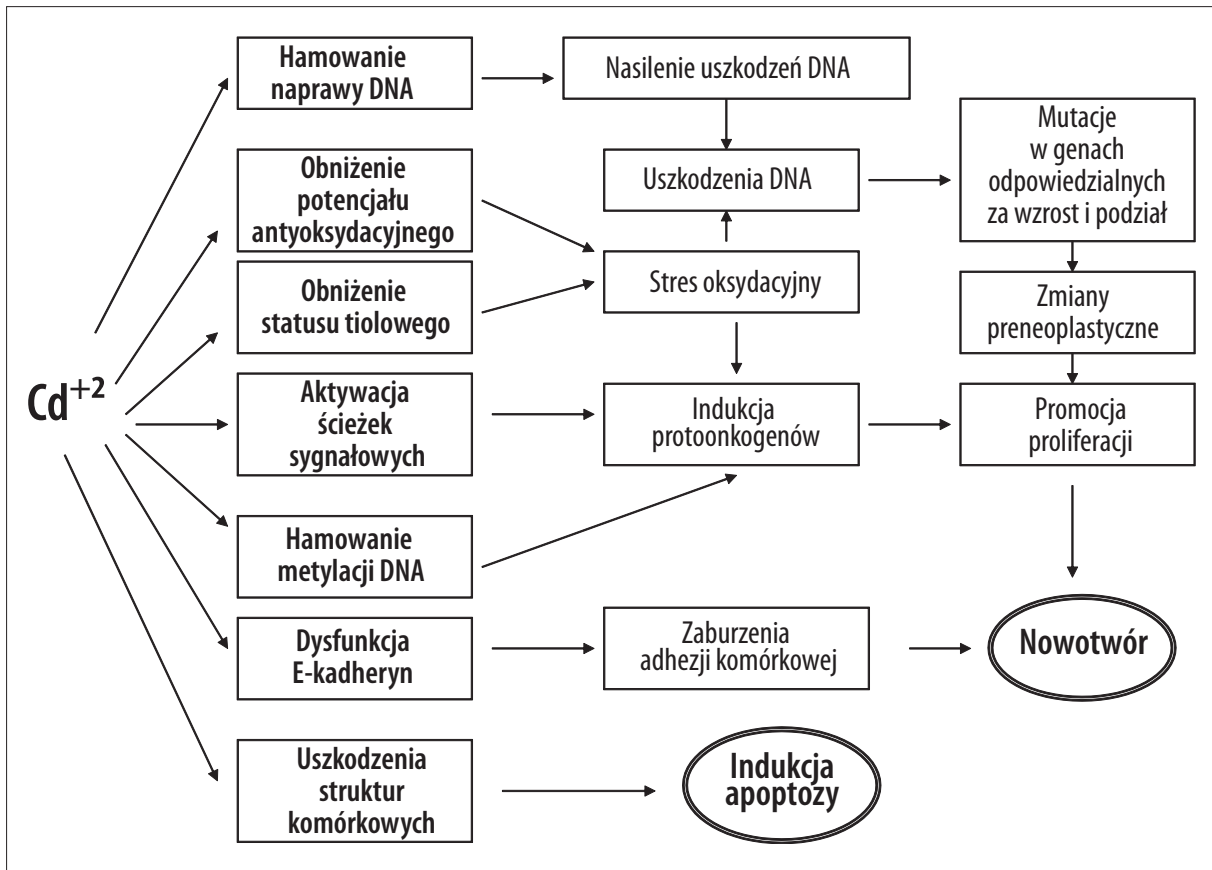
Niezależnie od mechanizmu indukcji stresu oksydacyjnego przez kadm w komórkach dochodzi do wzrostu ilości RFT, co prowadzi do powstawania uszkodzeń i zmian w ich strukturze i metabolizmie. RFT reagując z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi błon komórkowych zapoczątkowuje proces peroksydacji lipidów, którego wynikiem jest modyfikacja białek, zmiany gradientu błonowego, a to powoduje utratę ich integralności i nieodwracalne uszkodzenia [92].

W świetle aktualnego stanu wiedzy mechanizm toksycznego działania kadmu polega na indukcji stresu oksydacyjnego w komórkach, następstwem czego jest przede wszystkim peroksydacyjne uszkodzenie błon komórkowych [42,57,84,86].

MECHANIZM KANCEROGENNEGO DZIAŁANIA KADMU

Wiadomo, że udział metali i metaloidów w procesie kancerogenezy polega przede wszystkim na ich bezpośredniej interakcji z DNA. W przypadku kadmu działanie genotoksyczne nie jest ostatecznie udokumentowane. Ostatnio pojawiły się informacje w piśmiennictwie, że kadm w dużych dawkach wykazuje słabą bezpośrednią aktywność





Ryc. 2. Mechanizmy toksycznego działania kadmu

genotoksyczną [63]. Uszkodzenia DNA (fragmentacja nici, mutacje, aberracje chromosomowe) indukowane przez kadm są wynikiem pośredniego działania tego metalu [22]. Wiele badań wskazuje, że kancerogenne działanie kadmu wiąże się ze stresem oksydacyjnym, jaki powstaje w komórkach narażonych na działanie tego metalu i osłabieniem w nich obronnych mechanizmów antyoksydacyjnych [79]. Nadmiar RFT przy obniżonym potencjale antyoksydacyjnym w komórkach sprzyja aktywacji protoonkogenów, co prowadzi do nadmiernego wytwarzania produktów białkowych stymulujących proliferację [7,8,41]. Mała wydolność mechanizmów antyoksydacyjnych w komórkach narażonych na działanie kadmu może wynikać z interakcji kadmu z cynkiem, miedzią, żelazem czy selenem co skutkuje obniżeniem aktywności enzymów antyoksydacyjnych: dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationowej [42].

Istnieją również dane wskazujące, że kadm może hamować naprawę DNA. Wiąże się to z jego zdolnością do hamowania aktywności enzymów biorących udział w usuwaniu uszkodzeń bądź modyfikacji tego procesu [19,31,32,40,77].

Według Waisberga i wsp. [115] mechanizm kancerogennego działania kadmu może również polegać na zakłóceniu sygnalizacji międzykomórkowej i uszkodzeń cytoszkieletu, co prowadzi do zmian w adhezji komórek, która odgrywa główną rolę w regulacji takich procesów jak wzrost, różnicowanie się i migracja komórki. Wiąże się to ze zdolnością kadmu do modyfikacji E-kadheryn i β -katenin

odpowiedzialnych za integralność tkanek. E-kadheryny są transbłonowymi glikoproteinami odpowiedzialnymi za prawidłowe przyleganie komórek w tkance. β -kateniny działają w komórkach jako cząsteczki sygnalizacyjne. Mogą się przemieszczać do jądra i wiązać z czynnikami transkrypcyjnymi, które zmieniają ekspresję wielu genów, w tym *c-jun* i *c-myc* [41,113,115]. Wiąże się to z zastępowaniem przez kadm jonów wapnia w glikoproteinie błonowej – kadherynie E. Kadheryny E mają dwie domeny: zewnątrzkomórkowa domena wiąże jony wapnia (II), natomiast domena wewnątrzkomórkowa poprzez β -kateniny zapewnia połączenie ze szkieletem komórki. Wymiana wapnia w kadherynach E na kadm prowadzi do zmian w konformacji tych białek, co niszczy połączenia międzykomórkowe oraz dochodzi do aktywacji β -katenin i do niekontrolowanej proliferacji, zaburza apoptozę i sprzyja rozwojowi nowotworów. Uszkodzenie E-kadheryny odpowiada również za destrukcję połączeń między komórkami śródbłonna, co prowadzi do utraty jego szczelności [75,80,81].

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że toksyczne działanie kadmu może doprowadzić w komórkach nie tylko do indukcji nekrozy, ale również i apoptozy [21,47,82]. Udział kadmu w indukcji programowanej śmierci komórek polega na uszkodzeniu błon mitochondrialnych i obniżeniu ich potencjału błonowego, co powoduje wzrost ich przepuszczalności i wyciek do cytosolu cytochromu c i aktywację kaspaz (głównie kaspazy 3, 9) prowadząc do apoptotycznej fragmentacji DNA [10,20,26,97,122]. Indukcja apoptozy przez kadm może zachodzić również niezależnie

od kaspaz. Kadm poprzez indukcję stresu oksydacyjnego w komórkach inicjuje w nich uszkodzenia mitochondriów. Destrakcja mitochondriów pociąga za sobą m.in. zaburzenia transportu elektronów, oksydacyjnej fosforylacji, syntezy ATP i zmian w potencjale redoks komórki, co pozwala na włączenie w nich programowanej śmierci [10,113,118].

Istnieje wiele danych wskazujących na niekorzystny wpływ kadmu na działanie komórkowych szlaków sygnalizacyjnych. Zaburza to odbieranie i przetwarzanie docierających do komórki zewnętrznych sygnałów i uniemożliwia ich prawidłowe funkcjonowanie. Kadm może zaburzać sygnalizację komórkową na każdym etapie przekazywania sygnału. Może oddziaływać na receptory, wtórne przekaźniki, czynniki transkrypcyjne [34,118]. Zaburzenie sygnalizacji przez kadm może się odbywać również na poziomie transkrypcji i translacji. Działanie kadmu prowadzi do wzrostu stężenia jonów wapnia, które przez aktywację białka CREB (cAMP responsive binding protein) oddziałującego ze specyficznymi miejscami w regionie promotorowym mogą bezpośrednio indukować ekspresję genów [34]. Kadm może aktywować kinazy białkowe odpowiedzialne za fosforylację czynników transkrypcyjnych np. AP-1, NF-KB, MTF-1 i innych białek [3,104]. Taki mechanizm działania kadmu został opisany w badaniach Larochelle i wsp. [54], którzy wykazali, że aktywacja MTF-1 przez jony tego metalu jest wynikiem jego fosforylacji. Zaobserwowano również, że pod wpływem działania kadmu zwiększała się również translokacja MTF-1 z cytosolu do jądra, konsekwencją tego była zwiększona aktywacja genów i ich ekspresja [96].

Wzrost RFT w komórce pod wpływem działania kadmu zmienia ekspresję wielu genów np. czynnika transkrypcyjnego AP-1 [41]. Badania z ostatnich lat wskazują, że kadm może zaburzać proces translacji. Odbywać się to może przez zwiększenie przez kadm w komórkach czynników odpowiedzialnych za przebieg translacji: czynników inicjacji

(np. TIF3) lub elongacji (TEF-1). W badaniach Takiguchi i wsp. [102] wykazano jeszcze inną możliwość oddziaływania kadmu na aktywację i ekspresję genów, która odbywa się przez hamowanie metylacji DNA. Wiadomo, że metylacja DNA reguluje ekspresję wielu genów, w tym genów związanych ze wzrostem, podziałem i różnicowaniem. W przypadku ich hipometylacji dochodzi do nadekspresji i nadmiernej syntezy produktów białkowych odpowiedzialnych za nasilenie proliferacji komórek, co może skutkować rozwojem zmian nowotworowych [76].

Narażenie organizmu na działanie kadmu, zwłaszcza przewlekłe, prowadzi do zmian w funkcjonowaniu układu immunologicznego. Ponieważ komórkami docelowego działania kadmu są limfocyty T, B i makrofagi, komórki cytotoksyczne K (killers) i NK (natural killers) oraz komórki pamięci immunologicznej, to wskazuje, że jego bezpośrednia immunotoksyczność polega na modyfikacji odpowiedzi immunologicznej zarówno typu komórkowego jak i humoralnego [53,60,95].

PODSUMOWANIE

Obecność kadmu w środowisku naturalnym człowieka i zwierząt, zdolność do gromadzenia w organizmie i długi okres biologicznego półtrwania (oceniany u ludzi na 16–38 lat) oraz bezpośrednie lub pośrednie toksyczne działanie skutkujące uszkodzeniem komórek i zaburzeniem ich funkcji życiowych stanowi poważny problem toksykologiczny, zwłaszcza przy przewlekłej ekspozycji na działanie tego metalu. Wymaga określenia mechanizmów toksycznego działania kadmu i stałej i szczegółowej oceny skutków zdrowotnych wynikających z narażenia organizmów na kadm. Należy również opracować i przestrzegać zasad profilaktyki medycznej w oparciu o podstawy prawne opieki profilaktycznej nad osobami narażonymi zawodowo na kadm.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR): Toxicological Profile for Cadmium. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. USA, 1999
- [2] Al-Nasser I.A.: Cadmium hepatotoxicity and alterations of the mitochondrial function. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 2000; 38: 407–413
- [3] Andrews G.K.: Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions. *Biochem. Pharmacol.*, 2000; 59: 95–104
- [4] Antonowicz-Juchniewicz J.: Wpływ kadmu na układ krążenia. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1999; 53: 733–750
- [5] Beiglböck C., Steineck T., Tataruch F., Ruf T.: Environmental cadmium induces histopathological changes in kidneys of roe deer. *Environ Toxicol Chem.*, 2002; 21: 1811–1816
- [6] Bertin G., Averbek D.: Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochimie*, 2006; 88: 1549–1559
- [7] Beyersmann D., Hechtenberg S.: Cadmium, gene regulation, and cellular signaling in mammalian cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997; 144: 247–261
- [8] Beyersmann D.: Effects of carcinogenic metals on gene expression. *Toxicol. Lett.*, 2002; 127: 63–68
- [9] Błazka M.E., Shaikh Z.A.: Cadmium and mercury accumulation in rat hepatocytes: interactions with other metal ions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1992; 113: 118–125
- [10] Bonda E., Włostkowski T., Krasowska A.: Metabolizm i toksyczność kadmu u człowieka i zwierząt. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych*, 2007; 1–2: 87–97
- [11] Bridges C.C., Zalups R.K.: Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005; 204: 274–308
- [12] Brzóska M., Jurczuk M., Moniuszko-Jakoniuk J.: Interakcje kadmu z wybranymi biopierwiastkami. *Terapia*, 1997; 7: 28–30
- [13] Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J.: The influence of calcium content in diet on cumulation and toxicity of cadmium in the organism. *Arch. Toxicol.*, 1998; 72: 63–73
- [14] Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J.: Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem. Toxicol.*, 2001; 39: 967–980
- [15] Cadmium and cadmium compounds. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., 1993; 58: 119–237
- [16] Casalino E., Calzavetti G., Sblano C., Landriscina C.: Molecular inhibitory mechanism of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology*, 2002; 179: 37–50
- [17] Casalino E., Oblano C., Landriscina C.: Enzymes activity alteration by cadmium administration to rats: the possibility of iron involvement in lipid peroxidation. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1997; 346: 171–179
- [18] Chan H.M., Cherian M.G.: Protective roles of metallothionein and glutathione in hepatotoxicity of cadmium. *Toxicology*, 1992; 72: 281–290
- [19] Dally H., Hartwig A.: Induction and repair inhibition of oxidative DNA damage by nickel (II) and cadmium (II) in mammalian cells. *Carcinogenesis*, 1997; 18: 1021–1026
- [20] Dorta D.J., Leite S., DeMarco K.C., Prado I.M., Rodrigues T., Mingatto F.E., Uyemura S.A., Santos A.C., Curti C.: A proposed sequence of events for cadmium-induced mitochondrial impairment. *J. Inorg. Biochem.*, 2003; 97: 251–257



- [21] El Azzouzi B., Tsangaris G.T., Pellegrini O., Manuel Y., Benveniste J., Thomas Y.: Cadmium induces apoptosis in a human T cell line. *Toxicology*, 1994; 88: 127–139
- [22] Filipic M., Fatur T., Vudrag M.: Molecular mechanisms of cadmium induced mutagenicity. *Human. Exp. Toxicol.*, 2006; 25: 67–77
- [23] Floriańczyk B.: Toksyczne i rakotwórcze właściwości kadmu. *Nowiny Lekarskie*, 1995; 64: 737–754
- [24] Friberg L., Elinder C.G., Kjellstrom T.: Cadmium. *Environmental Health Criteria* 134. World Health Organisation, Geneva, 1992
- [25] Gambuś F., Rak M.: Wpływ właściwości gleby na rozpuszczalność związków kadmu. *Zesz. Probl. Post. Nauk Roln.*, 2000; 472: 251–257
- [26] Gennari A., Cortese E., Boveri M., Casado J., Prieto P.: Sensitive endpoints for evaluating cadmium-induced acute toxicity in LLC-PK1 cells. *Toxicology*, 2003; 183: 211–220
- [27] Goyer R.A., Liu J., Waalkes M.P.: Cadmium and cancer of prostate and testis. *Biometals*, 2004; 17: 555–558
- [28] Groten J.P., Koeman J.H., van Nesselrooij J.H., Luten J.B., Fentener van Vlissingen J.M., Stenhuis W.S., van Bladeren P.J.: Comparison of renal toxicity after long-term oral administration of cadmium chloride and cadmium-metallothionein in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1994; 23: 544–552
- [29] Hać E., Krzyżanowski M., Krechniak J.: Cadmium content in human kidney and hair, in the Gdańsk region. *Sci. Total Environ.*, 1998; 224: 81–85
- [30] Hamada T., Tanimoto A., Sasaguri Y.: Apoptosis induced by cadmium. *Apoptosis*, 1997; 2: 359–367
- [31] Hartwig A.: Carcinogenicity of metal compounds: possible role of DNA repair inhibition. *Toxicol. Lett.*, 1998; 102-103: 235–239
- [32] Hartwig A., Schwerdtle T.: Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicol. Lett.*, 2002; 127: 47–54
- [33] Hayes J.D., Mc Lellan L.I.: Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic. Res.*, 1999; 31: 273–300
- [34] Hechtenberg S., Schafer T., Benters J., Beyersmann D.: Effects of cadmium on cellular proto-oncogene expression. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 1996; 26: 512–521
- [35] Horiguchi H., Teranishi H., Niiya K., Aoshima K., Katoh T., Sakuragawa N., Kasuya M.: Hypoproduction of erythropoietin contributes to anemia in chronic cadmium intoxication: clinical study on Itai-itai disease in Japan. *Arch. Toxicol.*, 1994; 68: 632–636
- [36] Houtman J.P.: Prolonged low-level cadmium intake and atherosclerosis. *Sci. Total Environ.*, 1993; 138: 31–36
- [37] Ilyasova D., Schwartz G.G.: Cadmium and renal cancer. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005; 207: 179–186
- [38] Jakubowski M., Muszer J., Słota P.: The risk of exposure on cadmium in chosen the bronches of industry. *Med. Pracy*, 1995; 46: 109–122
- [39] Järup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G., Vahter M.: Health effects of cadmium exposure: a review of the literature and risk estimate. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1998; 24(Suppl.1): 1–51
- [40] Jin Y.H., Clark A.B., Slebos R.J., Al-Refai H., Taylor J.A., Kunkel T.A., Resnick M.A., Gordenin D.A.: Cadmium as a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat. Genet.*, 2003; 34: 326–329
- [41] Joseph P., Muchnok T.K., Klisish M.I., Roberst J.R., Antonini J.M., Wong W.Z., Ong T.: Cadmium-induced cell transformation and tumorigenesis are associated with transcriptional activation of c-fos, c-jun, and c-myc protooncogenes: role of cellular cadmium and reactive oxygen species. *Toxicol. Sci.*, 2001; 61: 295–303
- [42] Jurczuk M., Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J., Gałażyn-Sidorczuk M., Kulikowska-Karpińska E.: Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol. *Food Chem. Toxicol.*, 2004; 42: 429–438
- [43] Kabata-Pendias A.: Biogeochemia kadmu. W: Kadm w środowisku. Problemy ekologiczne i metodologiczne. Kabata-Pendias A., Szeke B (red.) PAN, Komitet Naukowy przy Prezydium PAN „Człowiek i środowisko”, Zeszyty Naukowe, 2000; 26: 17–24
- [44] Kägi J.H.: Overview of metallothionein. *Methods Enzymol.*, 1991; 205: 613–626
- [45] Kaji T., Ohkawara S., Inada M., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.: Alteration of glucosaminoglycans induced by cadmium in cultured vascular smooth muscle cells. *Arch. Toxicol.*, 1994; 68: 560–565
- [46] Khandelwal S., Agnihotri N., Tandon S.K.: Biochemical response to cadmium. Dose-time effect. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1991; 29: 157–164
- [47] Kim M.S., Kim B.J., Woo H.N., Kim K.W., Kim K.B., Kim I.K., Jung Y.K.: Cadmium induces caspase-mediated cell death: suppression by Bcl-2. *Toxicology*, 2000; 145: 27–37
- [48] Klaassen C.D., Liu J.: Role of metallothionein in cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Drug Metab. Rev.*, 1997; 29: 79–102
- [49] Klaassen C.D., Liu J., Choudhuri S.: Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1999; 39: 267–294
- [50] Kluska A.: Toksyczne działanie kadmu – biologicznego analogu wapnia. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych*, 1990; 39: 253–263
- [51] Koizumi T., Shirakura H., Kumagai H., Tatsumoto H., Suzuki K.T.: Mechanism of cadmium-induced cytotoxicity in rat hepatocytes: cadmium-induced active oxygen-related permeability changes of the plasma membrane. *Toxicology*, 1996; 114: 125–134
- [52] Kołacz R., Dobrzański Z., Bodak E.: Biokumulacja Cd, Pb i Hg w tkankach zwierząt. *Med. Wet.*, 1996; 52: 686–691
- [53] Krocova Z., Macela A., Kroca M., Hernychova L.: The immunomodulatory effect(s) of lead and cadmium on the cells of immune system *in vitro*. *Toxicol. in Vitro*, 2000; 14: 33–40
- [54] Laroche O., Gagne V., Charron J., Soh J.W., Seguin C.: Phosphorylation is involved in the activation of metal regulatory transcription factor 1 in response to metal ions. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 41879–41888
- [55] Leazer T.M., Liu Y., Klassen C.D.: Cadmium absorption and its relationship to divalent metal transporter-1 in the pregnant rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2002; 183: 18–24
- [56] Leśniewska J.: Kadm i jego toksyczne skutki. *Aura*, 1994; 1: 26–27
- [57] Lopez E., Arce C., Oset-Gasque M.J., Canadas S., Gonzalez M.P.: Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. *Free Radic. Biol. Med.*, 2006; 4: 940–951
- [58] Martel J., Marion M., Denizeau F.: Effect of cadmium on membrane potential in isolated rat hepatocytes. *Toxicology*, 1990; 60: 161–172
- [59] Martelli A., Rousselet E., Dycke C., Bouron A., Moulis J.M.: Cadmium toxicity in animal cells by interference with essential metals. *Biochimie*, 2006; 88: 1807–1814
- [60] Marth E., Barth S., Jelovcan S.: Influence of cadmium on the immune system. Description of stimulating reactions. *Cent. Eur. J. Public. Health*, 2000; 8: 40–44
- [61] Martynowicz H., Skoczyńska A.: Wpływ kadmu na funkcję śródbłoka naczyńowego. *Med. Pracy*, 2003; 54: 383–388
- [62] Martynowicz H., Skoczyńska A., Kaczmarek-Wdowiak B., Andrzejak R.: Wpływ kadmu na funkcje gonad męskich. *Med. Pracy*, 2005; 56: 167–174
- [63] Misra R.R., Smith G.T., Waalkes M.P.: Evaluation of the direct genotoxic potential of cadmium in four different rodent cell lines. *Toxicology*, 1998; 126: 103–114
- [64] Mittal C.K., Harrel WB., Mehta C.S.: Interaction of heavy metal toxicants with brain constitutive nitric oxide synthase. *Mol. Cell Biochem.*, 1995; 149-150: 263–265
- [65] Młynek V., Skoczyńska A.: Prozapalne działanie kadmu. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 1–8
- [66] Moniuszko-Jakoniuk J., Jurczuk M., Brzóska M.M., Rogalska J., Gałażyn-Sidorczuk M.: Involvement of some low-molecular thiols in the destructive mechanism of cadmium and ethanol action on rat livers and kidneys. *Pol. J. Environ. Stud.*, 2005; 14: 483–489
- [67] Nakamura K., Yasunaga Y., Ko D., Xu L.L., Moul J.W., Peehl D.M., Srivastava S., Rhim J.S.: Cadmium-induced neoplastic transformation of human prostate epithelial cells. *Int. J. Oncol.*, 2002; 20: 543–547
- [68] Navas-Acien A., Selvin E., Sharrett AR., Calderon-Aranda E., Silbergeld E., Guallar E.: Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation*, 2004; 109: 3196–3201
- [69] Nolan C.V., Shaikh Z.A.: The vascular endothelium as a target tissue in acute cadmium toxicity. *Life Sci.*, 1986; 39: 1403–1409
- [70] Ochi T., Otsuka F., Takahashi K., Ohsawa M.: Glutathione and metallothioneins as cellular defense against cadmium toxicity in cultured Chinese hamster cells. *Chem. Biol. Interact.*, 1988; 65: 1–14
- [71] Orłowski C., Piotrowski J., Gross A., Belfil L.: The level of cadmium in the lungs as a marker of smoking habit. *Acta Pol. Toxicol.*, 1999; 7: 11–18
- [72] Ostrowska P.: Kadm, występowanie, źródła zanieczyszczeń i metody recyklingu. *Gospodarka Surowcami Mineralnymi*, 2008; 24: 255–260

- [73] Ossola J.O., Tomaro M.L.: Heme oxygenase induction by cadmium chloride: Evidence for oxidative stress involvement. *Toxicology*, 1995; 104: 141–147
- [74] Park J.D., Liu Y., Klaassen C.: Protective effect of metallothionein against the toxicity of cadmium and other metals. *Toxicology*, 2001; 163: 93–100
- [75] Pearson C.A., Prozialek W.C.: E-Cadherin, β -catenin and cadmium carcinogenesis. *Med. Hypotheses*, 2001; 56: 573–581
- [76] Poirier L.A., Vlasova T.I.: The perspective role of abnormal methyl metabolism in cadmium toxicity. *Environ. Health Perspect.*, 2002; 110(Suppl.5): 793–795
- [77] Potts R.J., Beshpalov I.A., Wallace S.S., Melamed R.J., Hart B.A.: Inhibition of oxidative DNA repair in cadmium-adapted alveolar epithelial cells and the potential involvement of metallothionein. *Toxicology*, 2001; 161: 25–38
- [78] Pourahmad J., O'Brien P.J.: A comparison of hepatocyte cytotoxic mechanisms for Cu²⁺ and Cd²⁺. *Toxicology*, 2000; 143: 263–273
- [79] Pourahmad J., O'Brien P.J., Jokar F., Daraei B.: Carcinogenic metal induces reactive oxygen species formation in hepatocytes. *Toxicol. in Vitro*, 2003; 17: 803–810
- [80] Prozialek W.C.: Evidence that E-cadherin may be a target for cadmium toxicity in epithelial cell. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000; 164: 231–249
- [81] Prozialek W.C., Lamar P.C., Lynch S.M.: Cadmium alters the localization of N-cadherin, E-cadherin, and β -catenin in the proximal tubule epithelium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003; 189: 180–195
- [82] Pulido M.D., Parrish A.R.: Metal-induced apoptosis: mechanisms. *Mutat Res.*, 2003; 533: 227–241
- [83] Raha S., Robinson B.H.: Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem. Sci.*, 2000; 25: 502–508
- [84] Rydzewski B., Miarzynska M., Sulkowski W., Michalska-Piechowiak T.: Chronic changes of the nasal mucous membrane induced by cadmium exposure. *Acta Pol. Toxicol.*, 1999; 7: 19–26
- [85] Ryu D.Y., Lee S.J., Park D.W., Choi B.S., Klaassen C.D., Park J.D.: Dietary iron regulates intestinal cadmium absorption through iron transporters in rats. *Toxicol. Lett.*, 2004; 152: 19–25
- [86] Sarkar S., Yadav P., Trivedi R., Bansal A.K., Bhatnagar D.: Cadmium-induced lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in rat tissues. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 1995; 9: 144–149
- [87] Satarug S., Baker J.R., Reilly P.E., Moore M.R., Williams D.J.: Changes in zinc and copper homeostasis in human livers and kidneys associated with exposure to environmental cadmium. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2001; 20: 205–213
- [88] Satarug S., Baker J.R., Urbenjapol S., Haswell-Elkins M., Reilly P.E., Williams D.J., Moore M.R.: A global perspective on cadmium pollution an toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol. Lett.*, 2003; 137: 65–83
- [89] Satarug S., Moore M. R.: Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ. Health Perspect.*, 2004; 112: 1099–1103
- [90] Schwartz G.G., Reis I.M.: Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2000; 9: 139–145
- [91] Shaikh Z.A., Blazka M.E., Endo T.: Metal transport in cells: cadmium uptake by rat hepatocytes and renal cortical epithelial cells. *Environ. Health Perspect.*, 1995; 103(Suppl.1): 73–75
- [92] Shaikh Z.A., Vu T., Zaman K.: Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1999; 154: 256–263
- [93] Sies H.: Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic. Biol. Med.*, 1999; 27: 916–921
- [94] Skoczyńska A.: Miazdżycowe działanie ołowiu i kadmu. *Czynniki Ryzyka*, 1999/2000; 4-1: 20–25
- [95] Skoczyńska A.M., Poręba A., Sieradzki A., Andrzejak R., Sieradzka U.: Wpływ ołowiu i kadmu na funkcje układu immunologicznego. *Med. Pracy*, 2002; 53: 259–264
- [96] Smirnova I.V., Bittel D.C., Ravindra R., Jiang H., Andrews G.K.: Zinc and cadmium can promote rapid nuclear translocation of metal response element-binding transcription factor-1. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 9377–9384
- [97] Sokolova I.M., Evans S., Hughes F.M.: Cadmium-induced apoptosis in oyster hemocytes involves disturbance of cellular energy balance but no mitochondrial permeability transition. *J. Exp. Biol.*, 2004; 207: 3369–3380
- [98] Souza V., Bucio L., Gutiérrez-Ruiz M.C.: Cadmium uptake by a human hepatic cell line (WRL-68 cells). *Toxicology*, 1997; 120: 215–220
- [99] Stohs S.J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M.: Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2001; 20: 77–88
- [100] Szuster-Ciesielska A., Stachura A., Slotwińska M., Kamińska T., Śnieżko R., Paduch R., Abramczyk D., Filar J., Kandefers-Szerszen M.: The inhibitory effect of zinc on cadmium-induced cell apoptosis and reactive oxygen species (ROS) production in cell cultures. *Toxicology*, 2000; 145: 159–171
- [101] Świąteczak J., Cimander B.: Kadm w środowisku. *Med. Pracy*, 1995; 47/46: 39–56
- [102] Takiguchi M., Achanzar W.E., Qu W., Li G., Waalkes M.P.: Effects of cadmium on DNA-(cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation. *Exp. Cell Res.*, 2003; 286: 355–365
- [103] Terelak H., Pietruch Cz.: Kadm w poziomach powierzchniowych gleb użytków rolnych Polski. *Zesz.Nauk.Komit. „Człow. i Środ.”*, 2000; 26: 41–47
- [104] Thevenod F., Friedmann J.M.: Cadmium-mediated oxidative stress in kidney proximal tubule cells induces degradation of Na⁺/K⁺ ATPase through proteosomal and endo-/lysosomal proteolytic pathways. *FASEB J.*, 1999; 13: 1751–1761
- [105] Thornalley P.J., Vasak M.: Possible role for metallothionein in protection against radiation induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals. *Biochim. Biophys. Acta*, 1985; 827: 36–44
- [106] Thornton I.: Sources and pathways of cadmium in the environment. *IARC Sci. Pub.*, 1992; 118: 149–162
- [107] Torra M., To-Figuera J., Rodamilans M., Brunet M., Corobella J.: Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *Sci. Total Environ.*, 1995; 170: 53–57
- [108] Trełak H., Piotrowska M., Motowicka-Trelak T., Stuczyński T., Pietruch C., Budzyńska K., Sroczyński W.: Właściwości chemiczne gleb oraz zawartość metali ciężkich i siarki w glebach i roślinach. *Raport IUNG, Puławy*, 1998
- [109] Vasak M., Hasler D.W.: Metallothioneins: new functional and structural insights. *Chem. Biol.*, 2000; 4: 177–183
- [110] 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
- [111] Waalkes M.P.: Cadmium carcinogenesis. *Mutat. Res.*, 2003; 533: 107–120
- [112] Waalkes M.P.: Cadmium carcinogenesis in review. *J. Inorg. Biochem.*, 2000; 79: 241–244
- [113] Waalkes M.P., Fox D.A., States J.C., Paterino S.R., McCabe M.J.Jr.: Metals and disorders of cell accumulation: modulation of apoptosis and cell proliferation. *Toxicol. Sci.*, 2000; 56: 255–261
- [114] Waisberg M., Black W.D., Chan D.Y., Hale B.A.: The effect of pharmacologically altered gastric pH on cadmium absorption from the diet and its accumulation in murine tissues. *Food Chem. Toxicol.*, 2005; 43: 775–782
- [115] Waisberg M., Joseph P., Hale B., Beyersmann D.: Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*, 2003; 192: 95–117
- [116] Walter A., Rimbach G., Most E., Pallauf J.: Effect of calcium supplements to a maize-soya diet on the bioavailability of minerals and trace elements and the accumulation of heavy metals in growing rats. *J. Vet. Med. Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 2000; 47: 367–377
- [117] Wang Y., Fang J., Leonard S.S., Rao K.M.: Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004; 36: 1434–1443
- [118] Watjen W., Haase H., Biagioli M., Beyersmann D.: Induction of apoptosis in mammalian cells by cadmium and zinc. *Environ. Health Perspect.*, 2002; 110(Suppl.5): 865–867
- [119] Wittman R., Hu H.: Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environ. Health Perspect.*, 2002; 110: 1261–1266
- [120] Wojciechowska-Mazurek M., Starska K., Brulińska-Ostrowska E., Karłowski K., Grudzińska B.: Ocena pobierania metali szkodliwych dla zdrowia z całodziennymi racjami pokarmowymi dzieci i młodzieży w wybranych województwach. *Bromat. Chem. Toksykol., Supl.*, 2003; 267: 101–103



- [121] Yanagiya T., Imura N., Enomoto S., Kondo Y., Himeno S.: Suppression of a high-affinity transport system for manganese in cadmium-resistant metallothionein-null. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000; 292: 1080–1086
- [122] Yuan C., Kadiiska M.B., Achanzar W.E., Mason R., Waalkes M.P.: Possible role of caspase-3 inhibition in cadmium-induced blockage of apoptosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000; 164: 321–329
- [123] Zalups R.K., Ahmad S.: Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003; 186: 163–188
- [124] Zazueta C., Sánchez C., García N., Correa F.: Possible involvement of the adenine nucleotide translocase in the activation of the permeability transition pore induced by cadmium. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2000; 32: 1093–1101

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.