

Helena Martynowicz  
Anna Skoczyńska

## WPŁYW KADMU NA FUNKCJĘ ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO

EFFECTS OF CADMIUM ON THE VASCULAR ENDOTHELIUM FUNCTION

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych,  
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego  
Akademii Medycznej we Wrocławiu

**STRESZCZENIE** Śródbłonek naczyniowy jest narządem krytycznym dla toksycznego działania kadmu. Mechanizmy oddziaływania kadmu na śródbłonek są złożone i obejmują m.in.: wpływ na funkcję wydzielniczą i działanie mediatorów śródbłonkowych, układ krzepnięcia i fibrynolizy, układ oksydoredukcyjny, procesy angiogenezy, proliferację komórek śródbłonka, modyfikację procesów zapalnych, uszkodzenie systemu ekspresji genów i karcynogenezę. Funkcję ochronną w komórkach endothelium przed toksycznym działaniem kadmu spełniają m.in. miedź, cynk oraz metalotioneiny. Badania epidemiologiczne i doświadczalne wskazują, że kadm może indukować nadciśnienie tętnicze. Uszkodzenie śródbłonka naczyniowego ma prawdopodobnie duże znaczenie w rozwoju chorób układu krążenia u osób narażonych na działanie kadmu. Med. Pr. 2003; 54 (4): 383–388

**SŁOWA KLUCZOWE:** kadm, śródbłonek naczyniowy, tlenek azotu, układ oksydoredukcyjny

**ABSTRACT** The vascular endothelium is a target for toxic effects of cadmium. The mechanisms responsible for these effects are complex and they embrace, e.g., the secretory function of endothelium and activity of mediators, coagulation and fibrinolysis, cell proliferation, angiogenesis and inflammation, red-ox state, gene expression and carcinogenesis. Copper, zinc and metallothioneins protect against cadmium toxicity in the vascular endothelium. Epidemiological and experimental studies indicate hypertensive effect of cadmium. The endothelial dysfunction seems to play an important role in the development of diseases of the circulatory system in persons exposed to cadmium. Med Pr 2003; 54 (4): 383–388

**KEY WORDS:** cadmium, vascular endothelium, nitric oxide, redox state

Nadesłano: 21.03.2003

Zatwierdzono: 23.06.2003

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: annaskoc@ak.am.wroc.pl

© 2003, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

Choroby układu sercowo-naczyniowego są jedną z najważniejszych przyczyn zgonów w krajach europejskich. Towarzyszą im funkcjonalne i strukturalne zmiany w naczyniach krwionośnych. Do zmian funkcjonalnych należy nadmierna kurczliwość, nieprawidłowe interakcje między komórkami krwi a ścianą naczyniową, nadmierna aktywacja układu krzepnięcia oraz migracja i proliferacja komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej. Komórki śródbłonka naczyniowego, makrofagi i tworzące się komórki piankowe, migracja i proliferacja komórek mięśni gładkich oraz agregacja płytek krwi odgrywają kluczową rolę w powstawaniu blaszki miażdżycowej.

Śródbłonek naczyniowy stanowi krytyczne miejsce w naczyniu krwionośnym ze względu na swoje położenie między mięśniówką gładką naczynia krwionośnego a strumieniem krwi. Jest to pojedyncza warstwa komórek wyścielająca od wewnątrz ścianę naczyń krwionośnych (1). Stanowi narząd o funkcji auto-, endo- i parakrynej, wydzielający substancje mające wpływ na kurczliwość mięśniówki gładkiej naczyń (naczyniorozszerzające i naczyniokurczące), na funkcję płytek (o działaniu przeciwzakrzepowym i przeciwadhezyjnym), na procesy zapalne i wzrost naczyń krwionośnych. Do mediatorów naczyniorozkurczowych należą – śródbłonkowy czynnik rozszerzający naczynia (EDRF; endothelial derived relaxing factor) czyli tlenek azotu (NO; nitric oxide), prostacyklina i śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (EDHF; endothelial derived hyperpolarizing factor); do naczyniokurczących – endotelina, tromboksan  $A_2$ , angiotensyna II i nadtlenki (2–5). EDHF został ziden-

tyfikowany w 2000 r. w naczyniach krezkowych myszy jako nadtlenek wodoru (5).

Liczne badania doświadczalne i epidemiologiczne wskazują na miażdżycorodny wpływ kadmu na naczynia krwionośne (6–10). Patomechanizm tych zmian obejmuje toksyczne działanie na śródbłonek naczyniowy oraz na komórki mięśni gładkich naczyń. Śródbłonek naczyniowy wydaje się być narządem krytycznym dla toksycznego działania kadmu, o czym świadczy porównanie skutków działania kadmu w hodowlach komórkowych śródbłonka oraz innych komórek, np. fibroblastów (11). W ostatnim dziesięcioleciu potwierdzono cytotoksyczne działanie kadmu na śródbłonek naczyniowy. Stosowanie kadmu w hodowlach komórek śródbłonka aorty wołu powodowało zmniejszenie liczby jego komórek, hamowanie podziałów komórkowych, naruszenie integralności i dysfunkcję śródbłonka (12).

Molekularne podstawy toksyczności kadmu pozostają niejasne. Prawdopodobnie główną strukturą docelową na poziomie subkomórkowym są mitochondria. Zmniejszając aktywność oksydazy bursztynianowej i cytochromowej kadm powoduje rozkojarzenie fosforylacji oksydatywnej kwasu bursztynowego i cytrynowego. Prawdopodobnie te procesy mają związek z hipertensyjnym, prooksydacyjnym i mutagennym działaniem kadmu (7). Ponadto kadm zaburza proces oddychania wewnątrzkomórkowego przez wpływ na homeostazę wapnia. Hamuje translokację jonów wapnia w mitochondriach hepatocytów i komórek nerkowych (13). Może też hamować działanie związanej z błonami Na/K ATP-azy (14). Funkcje ochronne przed działaniem kadmu

spełniają glutation i cysteina, zawierające grupy tiolowe. Indukowane przez kadm metalotioneiny, niskocząsteczkowe białka bogate w cysteinę, powodują sekwestrację wolnych jonów kadmu i w ten sposób je inaktywują, ale są również odpowiedzialne za długi okres półtrwania kadmu w organizmie (15). Metalotioneiny wpływają na trzy zasadnicze procesy: wiązanie metali, takich jak cynk, kadm i miedź, uwalnianie gazowych mediatorów, np. tlenku azotu oraz wpływają na apoptozę. Mają znaczenie w patomechanizmach takich chorób, jak choroba wieńcowa, wstrząs septyczny, choroba Alzheimera oraz chorób nowotworowych. Wpływają również na układ immunologiczny, niemniej ich pierwotna funkcja pozostaje wciąż nieznana (16).

Konsekwencją ostrego zatrucia kadmem w wyniku inhalacji tego metalu może być obrzęk płuc lub zwłóknienie śródmiąższowe jako późne następstwo intoksykacji. Objawami ostrego zatrucia drogą pokarmową jest biegunka, bóle brzucha i objawy uszkodzenia wątroby (17). W wyniku przewlekłego narażenia na działanie kadmu dochodzi do uszkodzenia nerek (dysfunkcji kanalików proksymalnych, kłębków nerkowych oraz mezangium), wątroby, zmian w układzie oddechowym (ognisk rozedmy, zwłóknienia śródmiąższowego, hyperplazji nabłonka oddechowego), osteomalacji, niedokrwistości i uszkodzenia gonad. Obserwowane są również anosmia i zażółcenie zębów. Kadm jest uznanym karcynogenem. Działa mutagennie i genotoksycznie. W hodowlach komórkowych poddanych działaniu kadmu obserwowano fragmentację nici DNA, mutacje i aberracje chromosomowe. Wykazano związek między działaniem kadmu i występowaniem nowotworów jąder, płuc, stercza i szpiku kostnego (18).

Mechanizmy toksycznego działania kadmu na śródbłonek są złożone i obejmują: wpływ na funkcję wydzielniczą, wpływ na działanie mediatorów śródbłonkowych, działanie na układ krzepnięcia i fibrylizy, modyfikację procesów zapalnych, działanie na układ oksydoredukcyjny, uszkodzenie systemu ekspresji genów, wpływ na procesy angiogenezy, proliferację komórek śródbłonka oraz uszkodzenie kadherine E.

Działanie kadmu na funkcję wydzielniczą śródbłonka polega na oddziaływaniu na stężenie wydzielanych przez śródbłonek mediatorów, takich jak NO i endotelina. W komórkach śródbłonka tętnicy pępkowej człowieka kadm hamuje wytwarzanie naczyniowego czynnika relaksacyjnego (EDRF), czyli tlenku azotu (19). U szczurów zatrutowanych kadmem dootrzewnowo obserwowano wyższe stężenie endoteliny 1 w surowicy oraz homogenatach aorty piersiowej szczurów w porównaniu z grupą kontrolną (20). Kadm wpływa nie tylko na wydzielanie mediatorów śródbłonka, ale również na ich działanie. Osłabia działanie naczyniokurczące endoteliny w wyizolowanej aorcie i tętnicy płucnej (21,22). Metal ten ponadto utrudnia wiązanie endoteliny do jej receptorów w śródbłonku naczyniowym ludzkiego łożyska (23). W komórkach śródbłonka naczyń tętniczych mózgu psa, jony kadmu powodują zahamowanie wzrostu stę-

żenia cGMP w odpowiedzi na stymulację nikotyną, przez co zwiększają napięcie ściany naczyniowej (24). W naczyniach poddanych działaniu indometacyny relaksacja indukowana przez substancję P nie była zmieniona przez nikardypinę (selektywnego antagonistę kanałów wapniowych typu L), kadm jednak powodował znaczne jej osłabienie (24). Jony kadmu należą do blokerów kanałów wapniowych typu L. Działając przez różne tory mataboliczne wpływają na aktywność układu renina – angiotensyna, w sposób zależny od stosowanej dawki (25).

Toksyczność kadmu polega również na niszczeniu cząsteczek tlenku azotu oraz innych cząsteczek toru sygnalizacyjnego w komórce, wrażliwych na zmiany aktywności oksydoredukcyjnej, takich jak: S-nitrozotiole, białko aktywujące 1 (activating protein 1; AP-1), jądrowe czynniki transkrypcyjne: czynnik jądrowy kappaB (nuclear factor kappaB; NF-kappaB), hamujący czynnik kappaB (inhibitory kappaB; IkappaB) oraz białka kodowane przez geny supresorowe nowotworów, takie jak p53, p21ras. Kadm uszkadza również system ekspresji genów, czego efektem może być karcynogeneza (26).

Metal ten wpływa także na procesy krzepnięcia i fibrylizy w komórkach śródbłonka. Po 24-godzinnym okresie inkubacji powoduje wzrost syntezy i uwalniania antygeny inhibitora-1 aktywatora plazminogenu (PAI-1:Ag) w hodowlach komórek, nie powoduje jednak wzrostu uwalniania antygeny tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA:Ag) (27). Jednocześnie kadm zwiększa wbudowywanie [3H]glukozaminy do glikoazaminoglikanów (GAG), co świadczy o zwiększeniu syntezy GAG, a zwłaszcza siarczanu heparanu, związanego z właściwościami antykoagulacyjnymi ściany naczyniowej. Działaniem tym kadm różni się od ołowiu, cynku, magnezu i miedzi, które nie zwiększają wbudowywania [3H]glukozaminy do GAG. Porównując różne typy komórek wykazano, że fibroblasty linii IMR-90 i komórki wątroby zmniejszały, w przeciwieństwie do komórek endotelium i fibroblastów innych linii (Balb/3T3), syntezę GAG (28,29). Jednoczesne działanie cynku i kadmu na komórki śródbłonka aorty wołu również powoduje wzrost stężenia siarczanu heparanu, co może być przyczyną wzrostu właściwości antytrombolitycznych śródbłonka (30). W śródbłonku aorty królików poddanych 3-miesięcznej intoksykacji kadmem stwierdzono wzrost własności prozakrzepowych związanych m.in. ze zmniejszeniem syntezy prostacykliny, leukopenią, nadmierną agregacją płytek i miejscowymi uszkodzeniami śródbłonka (31).

Toksyczność kadmu polega również na modyfikacji reakcji zapalnych. W hodowli komórek śródbłonka tętnicy płucnej wołu poddanych działaniu kadmu stwierdzono pogorszenie sprawności wbudowywania kwasów tłuszczowych i lizofosfatydów do kompleksu fosfolipidów oraz wzrost uwalniania kwasu arachidonowego. Autorzy sugerują, że procesy te są wynikiem pogorszenia sprawności mechanizmów reakcji, a nie zwiększonej aktywności enzymu degradującego kompleks fosfolipidowy – fosfolipazy A2, co może mieć znaczenie w rozwoju ostrej reakcji zapalnej

w przebiegu toksycznego uszkodzenia płuc przez kadm (32). Kadm dodany do środowiska hodowli komórek śródbłonka aorty wołu narażonych na działanie induktorów cytokin: wirusa Newcastle oraz lipopolisacharydów, powoduje zmniejszenie syntezy i uwalniania interferonu (IFN) oraz czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor; TNF), przy czym stosowanie jednocześnie cynku pozostaje bez wpływu na stężenie INF i TNF (33). Z kolei ludzki rekombinowany czynnik wzrostu guza (recombinant human tumor growth factor; RH TGF) zastosowany przed ekspozycją na kadm powoduje znaczące obniżenie stężenia kadmu w komórkach śródbłonka aorty wołu, co może świadczyć o ochronnej roli tego czynnika (34).

Kadm powoduje proces destrukcji śródbłonka między innymi przez oddziaływanie na układ oksydoredukcyjny. W komórkach śródbłonka kadm zwiększa stężenie wolnych rodników tlenowych. Wolne rodniki tlenowe ( $O_2 \cdot^-$ ,  $OH \cdot^-$ ) uszkadzają materiał genetyczny komórki, powodując wzrost uszkodzeń DNA (DSBs; DNA strand breaks;). Nie wiadomo jednak czy kadm uszkadza DNA bezpośrednio, czy przez wpływ na procesy naprawy i replikacji (35). Kishimoto i wsp. w 1996 r. stwierdzili również destrukcję DNA śródbłonka przez kadm, powodującą upośledzenie proliferacji komórek endothelium (36). Snajdar i wsp. w 2001 r. wykazał jednak, że kadm oraz nikotyna nie mają wpływu na migrację komórkową w przeciwieństwie do kondensatu z dymu tytoniowego (ciał smolistych) (37). Wyniki tych badań pozostają więc niejednoznaczne.

W badaniu *in vitro* w komórkach śródbłonka aorty wołu poddanych działaniu kadmu stwierdzono znacznie mniejsze wbudowywanie (3H) tymidyny, co sugerowało hamującą rolę kadmu w procesie proliferacji komórkowej (38). Z kolei w komórkach mięśni gładkich aorty wołu i królika kadm zwiększał wbudowywanie (3H) tymidyny, co sugeruje, że kadm może promować proliferację mięśni gładkich i ich dysfunkcja może być kolejnym, po uszkodzeniu śródbłonka, czynnikiem ryzyka dla rozwoju miażdżycy (39).

Jakkolwiek niewiele jest danych w literaturze na temat wpływu kadmu na układ oksydoredukcyjny w ścianie naczyń, liczne badania wskazują na aktywny wpływ tego metalu na układ red-ox w różnych tkankach i narządach. Mechanizm działania kadmu na układ oksydoredukcyjny jest złożony. Metal ten powoduje wzrost produkcji wolnych rodników tlenowych (np. anionu nadadtlenkowego) i nasila peroksydację lipidów, niszczenie DNA, destrukcję błon komórkowych, zmianę ekspresji genów oraz apoptozę. Zwiększa produkcję czynnika jądrowego kappaB i aktywację białkowej kinazy C. Ekspresja genu supresorowego p53 jest prawdopodobnie również związana z działaniem kadmu na układ red-ox (40).

W licznych badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono obniżenie aktywności enzymów układu antyoksydacyjnego: w erytrocytach (41), wątrobie (42), nerkach (43), jądrach (44), sercu i płucach (45). W tych samych narządach w innych badaniach obserwowano wzrost aktywności perok-

sydazy i reduktazy glutationowej oraz dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) lub nie wykazywano zmian w układzie red-ox (46,47). Zróżnicowanie odpowiedzi na kadm może być związane z wiekiem szczurów użytych do doświadczeń, czasem ekspozycji, czasem upływającym od podania ostatniej dawki kadmu i rodzajem badanego narządu, a w doświadczeniach *in vitro* także ze stopniem dojrzałości komórek poddanych działaniu metalu. Badania wskaźników układu oksydoredukcyjnego wykazały, że w pierwszej fazie odpowiedzi na kadm, która może trwać, zależnie od rodzaju ekspozycji, od kilku godzin (po jednorazowym dożylnym lub dootrzewnowym podaniu kadmu) do 30 dni (przy przewlekłym podawaniu kadmu w wodzie pitnej), w narządach może następować wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych, któremu nie towarzyszą zmiany w stężeniu nadttlenków lipidów. Jest to uważane za odpowiedź adaptacyjno-obronną w stosunku do prooksydacyjnego działania kadmu. Zależny od dawki kadmu wzrost aktywności SOD i peroksydazy glutationowej oraz stężenia glutationu, metalotionein i cynku, obserwowano także po 72 godzinach od jednorazowego podania kadmu dootrzewnowo, jako objaw opóźnionej reakcji adaptacyjno-obronnej (48). Wzrost stężenia zredukowanego glutationu pod wpływem kadmu jest uważany za odpowiedź obronną przed toksycznym działaniem tego metalu (49). W większych stężeniach kadm powoduje zubożenie komórek w glutation, prawdopodobnie w związku z wyczerpaniem się zdolności komórek do regeneracji zredukowanego glutationu (50). Obniżenie stężenia glutationu, czynnika ochronnego, może powodować stres oksydacyjny i w konsekwencji uszkodzenie tkanek. Ostatnio wykazano jednak, że także wzrost stężenia glutationu może być przyczyną większej produkcji wolnych rodników tlenowych. Mechanizm tego wzrostu polega prawdopodobnie na autooksydacji glutationu, zachodzącej w obecności jonów miedzi (51). Kadm może obniżyć poziom niektórych zmiataaczy wolnych rodników, takich jak witamina E, kwas askorbinowy czy ceruloplazmina (52). Podawanie witaminy E zapobiega obniżeniu stężenia SOD, katalazy i glutationu w erytrocytach szczurów zatrutowanych kadmem (53).

Kadm oddziałuje toksycznie na komórki śródbłonka naczyniowego człowieka *in vitro*, upośledzając ich proliferację oraz zmniejszając wydzielanie tlenu azotu, przy czym działanie to nasila się wraz ze wzrostem zastosowanego stężenia kadmu (54). Działanie kadmu na śródbłonek jest związane prawdopodobnie z wpływem tego metalu na procesy angiogenezy, o czym świadczy hamowanie powstawania naczyń kapilarnych w hodowli komórkowej śródbłonka poddanego ekspozycji na kadm (55).

Toksyczność kadmu jest związana także z uszkodzeniem E kadheryny (E-cadherin). Jest to  $Ca^{2+}$  zależne białko syntetyzowane przez komórki endothelium, o funkcji polaryzującej i uszczelniającej śródbłonek. Niszczenie kadheryny powoduje destrukcję połączeń między komórkami śródbłonka i utratę jego szczelności (56). Opisywana przez Kaji i wsp. (57) utrata integracji śródbłonka pod wpływem kadmu jest

prawdopodobnie spowodowana oddziaływaniem tego metalu na syntezę i funkcję kadheryny E.

Miedź i cynk spełniają rolę ochronną przed toksycznym działaniem kadmu, zmniejszając wewnątrzkomórkową kumulację kadmu, i w rezultacie liczbę miejsc pozbawionych endothelium w hodowlach komórkowych śródbłonka wołu (57,58). Ochronne działanie cynku jest związane bardziej z obniżeniem stężenia kadmu w komórkach niż zmianą stężenia metalotionein, znanych ze swojego działania ochronnego i antyoksydacyjnego (59). Prawdopodobnie ochronne działanie cynku jest wynikiem antagonizmu między jonami cynku i kadmu w przechodzeniu metali do komórek. Cynk zapobiega także apoptozie komórek wywołanej przez kadm oraz powoduje obniżenie stężenia wolnych rodników tlenowych w komórkach endothelium wołu (32).

Funkcję ochronną przed toksycznym działaniem kadmu spełnia również miedź. W badaniach *in vitro* hodowli komórek endothelium aorty wołu poddanej ekspozycji na kadm, miedź zmniejszała ilość miejsc pozbawionych śródbłonka (56). McKim i wsp. stwierdzili ponad dwukrotnie większy wzrost stężenia metalotionein w komórkach śródbłonka naczyni wątroby, narażonych na działanie kadmu w porównaniu z komórkami parenchymalnymi (60). Stężenie metalotionein było jednak niższe niż oczekiwano ze względu na wzrost stężenia metalu. Jest to istotne, ponieważ metalotioneiny spełniają nie tylko funkcje antytoksyczne, ale również najprawdopodobniej uczestniczą w regulacji funkcji śródbłonka, o czym świadczy fakt ich indukcji nie tylko przez kadm, ale również przez endotelinę 1, trombinę, interleukinę 1- beta, interleukinę 6, TNF alpha, i TGF beta (61).

Zagadnienie oddziaływania kadmu na układ krążenia jest szczególnie ważne ze względu na rosnące obciążenie organizmów tym metalem. Z badań epidemiologicznych wynika, że stężenie kadmu we krwi wzrasta stopniowo w populacjach europejskich. Kadm jest metalem niezwykle toksycznym i kumulującym się w organizmie człowieka, szczególnie w wątrobie i nerkach. Metal ten dostaje się do organizmu głównie drogą pokarmową i oddechową i chociaż wchłania się jedynie w 5–10 procentach, to jego wydalanie 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. Problem toksycznego działania kadmu wydaje się być szczególnie istotny w Polsce, ze względu na wysoki poziom emisji tego metalu do atmosfery (w 1992 r. emisję kadmu szacowano na 4 tony rocznie – raport komisji Toksykologicznej Rady Sanitarnej-Epidemiologicznej z 1995 r.). Ponieważ w dymie tytoniowym znajdują się znaczne ilości tego metalu, nałóg palenia papierosów istotnie zwiększa jego ilość w organizmie.

Ze względu na zdolność kadmu do kumulowania się, długi okres półtrwania w organizmie oraz rozpowszechnienie chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego, toksyczne działanie kadmu na układ krążenia będzie znaczącym problemem toksykologicznym w nadchodzących latach.

## PIŚMIENNICTWO

1. Lüscher T.F.: Endothelial control of vascular tone and growth. *Clin. Exp. Hypertens. A* 1990; 12: 897–902.
2. Boulanger C.M., Vanhoutte P.M.: Kluczowa rola śródbłonka w chorobach układu krążenia. Publikacja medyczna. Servier Polska, Warszawa 1994.
3. Furchott R.F., Zawadzki J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 299: 373–376.
4. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–526.
5. Matoba T., Shimokawa H., Nakashima M., Hirakawa Y., Mukai Y., Hirano K. i wsp.: Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 1521–1530.
6. Aabers T.G., Houtman J.P.W., Makking B.: Risk factors for cardiovascular diseases in relation to metal concentrations in specific organs and occurrence of atherosclerosis. *Trace Elem. Med.* 1998; 3: 114–119.
7. Wojtczak-Jaroszowa J, Kubow S.: Carbon monoxide, carbon disulfide, lead and cadmium-four examples of occupational toxic agents linked to cardiovascular disease. *Med. Hypotheses* 1989; 30: 141–150.
8. Voors A.W., Johnson W.D., Shuman M. S.: Additive statistical effects of cadmium and lead on heart-related disease in North Carolina autopsy series. *Arch. Environ. Health* 1982; 37, 98–102.
9. Houtman J.P.: Prolonged low cadmium exposure intake and atherosclerosis. *Sci. Total Environ.* 1993; 138: 31–36.
10. Subramanyam G., Bhaskar M., Govindappa S.: The role of cadmium in induction of atherosclerosis in rabbits. *Indian Heart J.* 1992; 44: 177–180.
11. Kishimoto T, Fukuzawa Y, Abe M, Isobe M, Hashimoto M, Tada M. Cadmium injury of cultured human vascular endothelial cells. *Hum. Cell* 1991; 4: 329–334.
12. Kaji T, Mishima A, Yamamoto C, Sakamoto M., Koizumi F.: Effect of cadmium on the monolayer maintenance of vascular endothelial cells in culture. *Toxicology* 1992; 71: 267–276.
13. Martel J, Marion M., Denizeau F.: Effect of cadmium on membrane potential in isolated rat hepatocytes. *Toxicology* 1990; 60: 161–172.
14. 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.
15. Tohyama C., Satoh M., Kodama N., Nishimura H., Choo A., Michalska A. i wsp.: Reduced retention of cadmium in the liver of metallothionein-null mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 1996; 1: 213–216.
16. Simpkins C.O.: Metallothionein in human disease. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 2000; 46: 465–488.
17. Tcheocharis S., Margeli A., Fascitas C.: Acute exposure to cadmium cause time dependent liver injury in rats. *Comp. Biochem. Physiol.* 1991; 99: 127–130.
18. Koyama H., Kitoh H., Satoh M., Tohyama C.: Low dose exposure to cadmium and its health effects. I. Genotoxicity and carcinogenicity. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 2002; 57: 547–555.
19. Kishimoto T., Oguri T., Ohno M., Matsubara K., Yamamoto K., Tada M.: Effect of cadmium (CdCl<sub>2</sub>) on cell proliferation and production of

- EDRF (endothelium-derived relaxing factor) by cultured human umbilical arterial endothelial cells. *Arch. Toxicol.* 1994; 68: 555-559.
20. Doi Y., Kudo H., Yamamoto O., Hamasaki K., Yoshizuka M., Fujimoto S.: Enhancement of immunoreactivity for endothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1 in the cadmium-treated rat thoracic aorta. *Virchows Arch.* 2002; 441: 179-186.
  21. Lawson K., Chatelain P.: Effects of the divalent cations nickel and cadmium on contraction of rat aorta to endothelin-1. *J. Auton. Pharmacol.* 1992; 12: 237-234.
  22. Mann J. Farrukh I.S., Michael J.R.: Mechanism by which endothelin 1 induced pulmonary vasoconstriction in the rabbit. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 410-416.
  23. 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.
  24. Toda N., Okamura T.: Different susceptibility of vasodilator nerve, endothelium and smooth muscle functions to  $Ca^{++}$  antagonists in cerebral arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 261: 234-239.
  25. Skoczyńska A.: Metabolizm lipidów, układ renina-angiotenzyna i reaktywność naczyń u szczurów poddanych ekspozycji złożonej na ołów i kadm [praca habilitacyjna]. Akademia Medyczna, Wrocław 1998.
  26. Buzard G.S., Kasprzak K.S.: Possible roles of nitric oxide and redox cell signaling in metal-induced toxicity and carcinogenesis: a review. *J. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2000; 19: 179-199.
  27. Yamamoto C., Kaji T., Sakamoto M., Kozuka H.: Cadmium stimulation of plasminogen activator inhibitor-1 release from human vascular endothelial cells in culture. *Toxicology* 1993; 83: 215-223.
  28. Kaji T., Ohkawara S., Inada M., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.: Cadmium stimulation of glycosaminoglycan synthesis by cultured vascular endothelial cells: comparison of various cell types. *Biol. Pharm. Bull.* 1994; 17: 454-457.
  29. 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.
  30. Ohkawara S., Kaji T., Yamamoto C., Fujiwara Y., Sakamoto M., Kozuka H.J.: Interaction between cadmium and zinc in the production and sulfation of glycosaminoglycans in cultured bovine vascular endothelial cells. *Toxicol. Environ. Health* 1996; 47: 183-193.
  31. Grabowska-Maślanka A., Janik A., Chlap Z., Szuperska-Ocetekiewicz A., Sławiński M., Gryglewski R.J. i wsp.: Influence of cadmium intoxication on thromboresistance of vascular endothelium in rabbits. *J. Physiol. Pharmacol.* 1998; 49: 61-69.
  32. Nelson J.M., Duane P.G., Rice K.L., Niewoehner D.E.: Cadmium ion-induced alterations of phospholipid metabolism in endothelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 4: 328-336.
  33. Szuster-Ciesielska A., Lokaj I., Kandefer-Szerszen M.: The influence of cadmium and zinc ions on the interferon and tumor necrosis factor production in bovine aorta endothelial cells. *Toxicology* 2000; 145: 135-145.
  34. Kaji T., Ohkawara S., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.: Transforming growth factor beta-induced tolerance to cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology* 1994; 88: 69-79.
  35. Liu F., Jan K.Y.: DNA damage in arsenite- and cadmium-treated bovine aortic endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28 (1): 55-63.
  36. Kishimoto T., Ueda D., Isobe M., Tada M.: Cadmium injures tube formation by cultured human vascular endothelial cells. *Hum. Cell* 1996; 9: 244-250.
  37. Snajdar R.M., Busuttill S.J., Averbook A., Graham D.J.: Inhibition of endothelial cell migration by cigarette smoke condensate. *J. Surg. Res.* 2001; 96: 10-16.
  38. 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.
  39. Fujiwara Y., Watanabe S., Kaji T.: Promotion of cultured vascular smooth muscle cell proliferation by low levels of cadmium. *Toxicol. Lett.* 1998; 94: 175-180.
  40. Stohs S.J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M.J.: Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2001; 20: 77-88.
  41. Sarkar S., Yadav P., Trivedi R., Bansal A.K., Bhatnagar D. J.: Cadmium-induced lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in rat tissues. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 1995; 9: 144-149.
  42. Olinescu R., Alexandrescu R., Hulea S.A., Kummerow F.A.: Tissue lipid peroxidation may be triggered by increased formation of bilirubin *in vivo*. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1994; 84: 27-34.
  43. Oner G., Senturk U.K., Izgut-Uysal N.: The role of cadmium in the peroxidative response of kidney to stress. *Biol. Trace Elem. Res.* 1995; 48: 111-117.
  44. Koizumi T., Li Z.G.: Role of oxidative stress in single-dose, cadmium-induced testicular cancer. *J. Environ. Health* 1992; 37: 25-36.
  45. Manca D., Ricard A.C., Tra H.V., Chevalier G.: Relation between lipid peroxidation and inflammation in the pulmonary toxicity of cadmium. *Arch. Toxicol.* 1994; 68: 364-369.
  46. Chevalier G., Ricard A.C., Manca D.: Age-related variations of lipid peroxidation in cadmium-treated rats. *Toxicol. Ind. Health* 1994; 10: 43-51.
  47. Pal R., Nath R., Gill K.D.: Lipid peroxidation and antioxidant defense enzymes in various regions of adult rat brain after co-exposure to cadmium and ethanol. *Pharmacol. Toxicol.* 1993; 73: 209-214.
  48. Gupta S., Athar M., Behari J.R., Srivastava R.C.: Cadmium-mediated induction of cellular defence mechanism: a novel example for the development of adaptive response against a toxicant. *Health* 1991; 29: 1-9.
  49. Stohs S.J., Bagchi D.: Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic. Biol. Med.* 1995; 18 (2): 321-336.
  50. Chin T.A., Templeton D.M.: Protective elevations of glutathione and metallothionein in cadmium-exposed mesangial cells. *Toxicology* 1993; 29 (77): 145-156.
  51. Kachur A.V., Koch C.J., Biaglow J.E.: Mechanism of copper-catalyzed oxidation of glutathione. *Free Radic. Res.* 1998; 28: 259-269.
  52. Shukla A., Shukla G.S., Srimal R.C.: Cadmium-induced alterations in blood-brain barrier permeability and its possible correlation with decreased microvessel antioxidant potential in rat. *Hum. Exp. Toxicol* 1996; 15: 400-405.
  53. Sarkar S., Yadav P., Bhatnagar D.: Cadmium-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in rat erythrocytes: the role of antioxidants. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 1997; 11 (1): 8-13.
  54. Kishimoto T., Oguri T., Ohno M., Matsubara K., Yamamoto K., Tada M.: Effect of cadmium ( $CdCl_2$ ) on cell proliferation and production of

- EDRF (endothelium-derived relaxing factor) by cultured human umbilical arterial endothelial cells. *Arch. Toxicol.* 1994; 68 (9): 555–559.
55. Kishimoto T., Oguri T., Yamabe S., Tada M.: Effect of cadmium injury on growth and migration of cultured human vascular endothelial cells. *Hum. Cell* 1996; 9: 43–48.
56. Prozialeck W.C.: Evidence that E-cadherin may be a target for cadmium toxicity in epithelial cell. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000; 164 (3): 231–249.
57. Kaji T., Fujiwara Y., Koyanagi E., Yamamoto C., Mishima A., Sakamoto M., Kozuka H.: Protective effect of copper against cadmium cytotoxicity on cultured vascular endothelial cells. *Toxicol. Lett.* 1992; 63: 13–20.
58. 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.
59. Mishima A., Kaji T., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.: Zinc-induced tolerance to cadmium cytotoxicity without metallothionein induction in cultured bovine aortic endothelial cells. *Toxicol. Lett.* 1995; 75: 85–92.
60. McKim J.M. Jr, Liu J., Liu Y.P., Klaassen C.D.: Distribution of cadmium chloride and cadmium-metallothionein to liver parenchymal, Kupffer, and endothelial cells: their relative ability to express metallothionein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1992; 112: 324–330.
61. Kaji T., Yamamoto C., Tsubaki S., Ohkawara S., Sakamoto M., Sato M. i wsp.: Metallothionein induction by cadmium, cytokines, thrombin and endothelin-1 in cultured vascular endothelial cells. *Life Sci.* 1993; 53: 1185–1191.