

Anna Skoczyńska

ZAWARTOŚĆ CHOLESTEROLU W LIPOPROTEINACH O DUŻEJ GĘSTOŚCI U SZCZURÓW ZATRUWANYCH KADMEM

HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL LEVEL IN RATS POISONED WITH CADMIUM

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Zawodowych
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik katedry i kliniki: prof. dr hab. med. R. Andrzejak

STRESZCZENIE Oddziaływanie kadmu na metabolizm lipidów u osób zawodowo lub środowiskowo narażonych na działanie tego metalu może prowadzić do chorób układu krążenia. Jednym z patomechanizmów zmian naczyniowych są zaburzenia w transporcie cholesterolu z tkanek do wątroby, czyli tzw. odwrotnym transporcie cholesterolu. Celem badań była ocena wpływu kadmu na zawartość cholesterolu całkowitego i zawartego w klasie i subklasach HDL. Oznaczając stężenie cholesterolu w surowicy szczurów zatrutowanych dożołądkowo kadmem w dawce 5 mg/kg m.c./tydzień, po siedmiu tygodniach obserwowano zmniejszenie zawartości cholesterolu w subklasie HDL₂ i jego wzrost w subklasie HDL₃. Wyniki badań wskazują na upośledzenie przez kadm mechanizmu transportu cholesterolu we krwi, mogące być przyczyną zmian naczyniowych. Med. Pr. 2001; 52; 5; 355–359

SŁOWA KLUCZOWE: kadm, cholesterol, lipoproteiny o dużej gęstości (HDL), szczury

ABSTRACT The effect of cadmium on lipid metabolism in persons occupationally and environmentally exposed to this metal may lead to the occurrence of cardiovascular diseases. The disturbances of the reverse transport of cholesterol could be responsible for the vascular changes.

The aim of this study was to evaluate the impact of cadmium on the cholesterol level in the main fraction and subfractions of high density lipoprotein (HDL). The cholesterol level was measured in serum of rats treated with cadmium in a weekly dose of 5 mg/kg b.w. for seven weeks and in controls. After a seven-week exposure, the decreased HDL₂, and the increased HDL₃ cholesterol levels were observed in cadmium-poisoned animals as compared to controls.

The results of the study suggest that a cadmium-impaired mechanism of the cholesterol transport in blood may induce vascular changes. Med Pr 2001; 52; 5; 355–359

KEY WORDS: cadmium, cholesterol, high density lipoprotein (HDL), rats

WSTĘP

Wyniki badań wskazują na występowanie związku między ekspozycją na działanie kadmu i zmianami metabolicznymi, czynnościowymi i strukturalnymi w układzie krążenia, sprzyjającymi rozwojowi chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze i miażdżycy. U zwierząt doświadczalnych zmiany naczyniowe są indukowane przez kadm stosowany w dawkach małych, odpowiadających narażeniu środowiskowemu. Do zmian tych należy uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, zmiany w napięciu podstawowym i kurczliwości mięśniówki gładkiej, zwiększona synteza elementów macierzy łącznotkankowej i powstawanie blaszek miażdżycowych (1,2,3,4). Mechanizmy oddziaływania kadmu nie są jednak dokładnie wyjaśnione, a stopień zmian w układzie krążenia może się zmienić, gdy działanie kadmu jest spotęgowane przez udział innych czynników toksycznych.

Hipotezę o zmianach w metabolizmie lipidów jako patomechanizmie działania kadmu należy przyjmować ostrożnie, ponieważ wyniki badań epidemiologicznych (5,6) i doświadczalnych (1,7) nie są jednoznaczne. Obniżone stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wykazano u zwierząt doświadczalnych zatrutowanych kadmem w dawkach od 5 ppm do 3,0 mg/kg/dobę przez okres od trzech tygodni do dziewięciu lat (4,7,8,9,10). W niektórych z tych badań wykazywano występowanie ujemnej zależności między stężeniem kadmu we krwi i cholesterolu zawartego w surowiczej frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) (7,10). Obniżenie zawartości HDL cholesterolu jest związane ze

zwiększonym ryzykiem występowania chorób w układzie krążenia. Jedną z głównych funkcji HDL jest usuwanie niezestryfikowanego cholesterolu z miejsc, w których może być gromadzony, w tym ze ściany naczyń i przenoszenie go do wątroby w procesie tzw. odwrotnego transportu cholesterolu (11). Dzięki temu transportowi hamowane jest powstawanie nowych blaszek miażdżycowych, a w sytuacji już występujących, zwiększa się ich stabilność i zmniejsza ryzyko pęknięcia.

HDL hamują także indukowaną przez lipoproteiny o małej gęstości (LDL) proliferację komórek mięśni gładkich (12). Wykazują silne działanie antyoksydacyjne chroniąc przed utlenianiem lipidy zawarte w LDL (13), stymulują syntezę prostacykliny w ścianie naczyń oraz hamują agregację płytek (14). W dużych stężeniach konkurują z LDL o wiązanie z receptorami LDL w ścianie naczyń (11). Związany z HDL enzym paraoksonaza prawdopodobnie chroni przed utlenianiem surowicze LDL (15). Każdy z wymienionych mechanizmów może odpowiadać za przeciwmiażdżycowe i kardioprotekcyjne działanie HDL *in vivo*.

Zaburzenia w homeostazie cholesterolu mogą być przyczyną zmian naczyniowych i sercowych, indukowanych przez kadm u osób zawodowo lub środowiskowo narażonych na działanie tego metalu. Celem obecnie przeprowadzonych badań była ocena wpływu kadmu na zawartość cholesterolu w klasie HDL i subklasach HDL₂ i HDL₃ w surowicy szczurów.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 26 szczurach szczepu Buffalo, płci męskiej, o masie ciała od 155 do 185 g, karmionych paszą granulowaną dla małych zwierząt laboratoryjnych typu LSM, z podażą wody w dowolnej ilości, przebywających w warunkach zwierzętarni o stałej temperaturze i wilgotności. Przez siedem tygodni szczury otrzymywały przez sondę dożołądkowo chlorek kadmu ($\text{CdCl}_2 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$) firmy Fluka w 3,5% roztworze wodnym, w jednorazowej dawce tygodniowej 5 mg Cd/kg m.c. Szczury z grupy kontrolnej otrzymywały tą samą drogą 0,9% roztwór NaCl w objętości 4 ml/kg m.c. Po upływie doby od podania ostatniej dawki kadmu i po 14 godzinach od odstawienia paszy, w krótkotrwałej narkozie pobierano krew z serca do oznaczeń biochemicznych i toksykologicznych. Stężenie cholesterolu całkowitego (T-CI) i zawartego we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-CI) oznaczano enzymatycznie przy użyciu testów firmy Boehringer Mannheim, subfrakcje HDL₂ i HDL₃ cholesterolu metodą precypitacji według Gideza (16).

Stężenie kadmu we krwi pełnej i w narządach oraz cynku i miedzi w surowicy oznaczano przy użyciu spektrofotometru absorpcji atomowej SP-1900, firmy Pye Unicam.

Wyniki badań analizowano stosując oprogramowanie statystyczne Statistica 5.0, przyjmując za istotny statystycznie poziom mniejszy od 0,05.

WYNIKI BADAŃ

Po siedmiu tygodniach podawania szczurom kadmu, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenie kadmu we krwi zwiększało się średnio trzykrotnie, natomiast w wątrobie i w nerkach około 50-krotnie, w sercu 20- i w mózgowiu 15-krotnie. Stężenia kadmu, cynku i miedzi we krwi i w narządach zestawiono w tabeli I.

W porównaniu z kontrolnymi, u szczurów zatrutowanych kadmem, stężenie cholesterolu całkowitego było niższe (ta-

Tabela I. Kadm, cynk i miedź we krwi i w narządach^a szczurów zatrutowanych kadmem w dawce 5 mg/kg/tydzień (grupa I) i kontrolnych (grupa II)
Table I. Cadmium, zinc and copper in blood and organs^a of rats poisoned with cadmium in dose of 5 mg/kg/week (group I) and in controls (group II)

Grupa Group		I (Cd5) n = 13	II (Cd0) n = 13
Krew Blood	Cd (µg/l)	10,7 ± 2,2***	3,2 ± 0,9
	Zn (mg/dl)	162,5 ± 37,8	134,4 ± 14,7
	Cu (mg/dl)	199,5 ± 40,2***	107,0 ± 23,3
Wątroba Liver	Cd (µg/g)	0,57 ± 0,13***	0,009 ± 0,002
	Zn (mg/g)	37,8 ± 6,1***	27,7 ± 1,3
	Cu (mg/g)	4,2 ± 0,3***	3,7 ± 0,2
Nerki Kidneys	Cd (µg/g)	3,4 ± 0,7***	0,07 ± 0,01
	Zn (mg/g)	27,5 ± 2,7***	22,4 ± 1,5
	Cu (mg/g)	9,3 ± 1,7***	6,9 ± 0,7
Serce Heart	Cd (µg/g)	0,1 ± 0,05***	0,005 ± 0,002
	Zn (mg/g)	17,4 ± 1,2*	19,1 ± 2,7
	Cu (mg/g)	4,7 ± 0,2*	4,2 ± 0,6
Mózgowie Brain	Cd (µg/g)	0,04 ± 0,02***	0,003 ± 0,002
	Zn (mg/g)	14,9 ± 1,62	15,2 ± 1,5
	Cu (mg/g)	2,7 ± 0,2**	2,4 ± 0,3

Różnice istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną: *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Statistically significant differences as compared to controls *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

^a Średnie stężenie metalu w odniesieniu do wagi mokrych narządów.

^a Metal mean concentration relative to wet weight.

bela II). Stwierdzono występowanie przeciwnych zależności liniowych między stężeniem kadmu we krwi (Cdk) i cholesterolu całkowitego (T-CI) (ujemnej) oraz między

Tabela II. Lipidy w surowicy^a u szczurów zatrutowanych kadmem w dawce 5 mg/kg/tydzień (grupa I) i w grupie kontrolnej (II)

Table II. Lipids in serum^a of rats poisoned with cadmium in dose of 5 mg/kg/week (group I) and in controls (group II)

	Grupa kadmowa Cadmium group(n = 13)	Grupa kontrolna Control group(n = 12)
Trójglicerydy (mg/dl) Triglyceride	52,5 ± 9,2***	75,1 ± 12,5
Cholesterol całkowity (mg/dl) Total cholesterol	61,7 ± 8,5*	70,0 ± 9,2
HDL-cholesterol (mg/dl)	56,9 ± 9,3	54,7 ± 5,3
HDL2-cholesterol (mg/dl)	9,0 ± 5,4*	14,4 ± 6,1
HDL3-cholesterol (mg/dl)	47,9 ± 7,8*	40,3 ± 6,0
Cholesterol wolny (mg/dl) Free cholesterol	3,3 ± 0,7**	5,5 ± 1,7

Różnice istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną: *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Statistically significant differences as compared to controls *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

^a Wartości przedstawiają średnie stężenie ± odchylenie standardowe.

^a Metal concentration values ± standard deviation.

Tabela III. Współczynniki korelacji liniowej między stężeniem kadmu lub cynku we krwi lub w wątrobie oraz cholesterolu całkowitego (T-Cl) w surowicy

Table III. The correlation coefficients between blood or liver cadmium or zinc concentrations and serum total cholesterol level

	T-Cl
Cd _k	- 0,6081**
Zn _s	0,5201**
Zn _s /Cu _s	0,6481*
Cd _w	- 0,7064***
Zn _w	0,5467*

Istotność statystyczna współczynników korelacji: *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Statistical significance of correlation coefficients *p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

stężeniem cynku i T-Cl w surowicy (dodatniej). Wykazano także występowanie dodatniej korelacji liniowej między stosunkiem stężeń Zn/Cu w surowicy i T-Cl (tabela III). Kolejne zależności liniowe występowały między zawartością metali w wątrobie i cholesterolu całkowitego w surowicy. Podobnie jak w przypadku zależności między stężeniem metali we krwi, były one przeciwstawne, tj. ujemna w odniesieniu do kadmu i dodatnia w odniesieniu do cynku (tabela III).

Chociaż u szczurów zatrutowanych kadmem stężenie cholesterolu we frakcji HDL było podobne jak u kontrolnych, wykazano przesunięcia cholesterolu w zakresie subfrakcji HDL. Polegały one na zmniejszeniu zawartości cholesterolu w subfrakcji HDL₂ (p < 0,01), i zwiększeniu w subfrakcji HDL₃ (p < 0,01). Stężenie trójglicerydów w surowicy, w porównaniu z grupą kontrolną, u szczurów zatrutowanych kadmem było mniejsze (p < 0,001) (tabela II).

OMÓWIENIE

U szczurów cholesterol jest transportowany we krwi głównie przez lipoproteiny o dużej gęstości (17) i prawdopodobnie dlatego nie stwierdza się u tych zwierząt samoistnej miażdżycy. Wrażliwość na indukowanie miażdżycy przez czynniki dietetyczne jest u nich czterokrotnie mniejsza niż u małąp, drobiu i królików i dwukrotnie mniejsza niż u świń. Zmiany miażdżycowe u szczurów można jednak indukować dietą stosowaną łącznie ze środkami farmakologicznymi (12), a ostatnio wyhodowano linie szczurów z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią (18) i podatnością na eksperymentalną miażdżycę (19).

U szczurów zatrutowanych kadmem stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy było obniżone, podobnie jak w innych badaniach (7,10) i zmniejszało się wraz ze wzrostem stężenia kadmu we krwi lub w wątrobie. Może być to wynikiem zmniejszonej syntezy lub zwiększonego katabolizmu cholesterolu, albo też zmian w jego rozmieszczeniu w tkankach. Kadm może oddziaływać na reakcję hydroksylacji w wątrobie, przebiegającą przy udziale układu mikrosomal-

nej oksydazy wątrobowej, obejmującego: cytochrom P₄₅₀, reduktazę cytochromową, tlen i NADPH. Wykazano, że przez stymulację peroksydacji lipidów błonowych, kadm narusza funkcję tego układu (20) i zmniejsza aktywność cytochromu P₄₅₀ (21). To z kolei jest czynnikiem wpływającym na zwiększenie odkładania lipidów w ścianie tętnic (22). Za tym, że kadm może powodować zmiany w rozmieszczeniu cholesterolu w tkankach, przemawia obserwowany w innych badaniach wzrost stężenia cholesterolu w ścianie naczyń i mięśni sercowym, towarzyszący obniżeniu stężenia cholesterolu w osoczu zatrutowanych zwierząt (4,23).

Uzyskane wyniki wskazują na znaczenie cynku i miedzi w oddziaływaniu kadmu na metabolizm cholesterolu. Występowanie dodatniej zależności liniowej między stężeniem cynku i cholesterolu w surowicy oraz między stosunkiem stężeń Zn/Cu i cholesterolu u szczurów jest zgodne z wynikami badań przeprowadzonych w Belgii u ludności narażonej środowiskowo na działanie kadmu. Badania te wykazały dodatnią zależność między stężeniem cynku i cholesterolu w surowicy osób z podwyższonym stężeniem kadmu we krwi (6). Obserwowane w obecnej pracy liniowe zależności między stężeniem metali w wątrobie i cholesterolu w surowicy (ujemna w odniesieniu do kadmu i dodatnia w odniesieniu do cynku) mogą odzwierciedlać antagonistyczne działanie kadmu i cynku w wątrobie na metabolizm cholesterolu. Taka interakcja jest prawdopodobna wobec znanego antagonistycznego działania obu metali na skład i metabolizm kwasów tłuszczowych w wątrobie szczura na poziomie mikrosomalnej Δ⁹-desaturazy.

Obniżeniu stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy szczurów zatrutowanych kadmem w dawce tygodniowej 5 mg/kg nie towarzyszyły istotne zmiany w zawartości cholesterolu we frakcji HDL. Różniło się to od wyników uzyskanych w innych badaniach, w których obserwowano zmniejszenie frakcji HDL, ale w których kadm stosowano w większych dawkach, np. 20 mg/kg/tydzień (23). HDL są niejednorodną frakcją lipoprotein o masie cząsteczkowej 1,75–3,6 • 10⁶ daltonów, gęstości 1,063–1,210 g/ml, średnicy 5–14 nm, zawierającą proteiny, trójglicerydy, cholesterol (wolny i zestyfikowany) i fosfolipidy oraz apolipoproteiny, głównie A-I i A-II. Na podstawie ruchliwości elektroforetycznej, gęstości i średnicy cząsteczki, dzieli się je na subklasy: HDL₁, HDL₂ i HDL₃ (24). U ludzi HDL₁ stanowią nie więcej niż 5% całkowitych HDL (11). Szczury należą do ssaków typu HDL, co oznacza, że HDL są frakcją dominującą, stanowiącą do 80% wszystkich lipoprotein (17). Kolejna różnica w porównaniu z rozkładem lipoprotein u człowieka polega na większym, bo około 10% -owym udzialem HDL₁ w HDL całkowitych. Według Luska (25) subklasę HDL₁ u szczurów stanowi frakcja lipoprotein pośrednia między HDL₂ i LDL, charakteryzująca się ruchliwością w polu elektroforetycznym typową dla α-lipoprotein, ale gęstością odpowiadającą LDL, czyli w granicach od 1,019 do 1,063 g/ml. Podobnie Patsch i Gotto (11) podają zakres gęstości HDL₁ u szczurów nie przekraczający 1,063 g/ml

(1,050–1,063 g/ml). Favier (26) zalicza do HDL₁ lipoproteiny o gęstości 1,040–1,080 g/ml, czyli subfrakcję obejmującą częściowo zakres HDL₂, przyjęty przez innych jako 1,063–1,125 g/ml (11,25). Z kolei subfrakcję HDL₂ z osocza szczura Favier izolował jako lipoproteiny o gęstości 1,080–1,16 g/ml. Podobne różnice w rozdziale poszczególnych frakcji (wszystkie badania przeprowadzono przy użyciu metody ultrawierowania) dotyczą nie tylko podklas, ale także klas głównych, np. Barrans (27) wyznaczył zakres gęstości dla całkowitych HDL u szczurów na 1,085–1,21 g/ml.

W tej pracy zawartość cholesterolu w HDL oznaczano przy użyciu metody precypitacyjnej (16). Pozwala ona, z pominięciem ultrawierowania, oznaczyć HDL całkowite, dobrze korespondujące z lipoproteinami o gęstości 1,063–1,21 g/ml i subklasę HDL₃, odpowiadającą cząsteczkom o gęstości 1,125–1,210 g/ml. Wybór metody oparto na wynikach większości badań metabolizmu lipidów u szczurów, w których HDL całkowite są oznaczane jako lipoproteiny o gęstości 1,063–1,21, a HDL₃ jako subfrakcja o gęstości 1,125–1,21 g/ml. Gidez (16) wykazał, że lipoproteiny stanowiące przy oznaczaniu metodą precypitacyjną różnicę między HDL całkowitymi i HDL₃, przy zastosowaniu ultrawierowania są subfrakcją o gęstości 1,063–1,125 g/ml, czyli odpowiadają HDL₂. Oznaczając cholesterol HDL oraz HDL₃, wyliczano więc zawartość cholesterolu w HDL₂ jako różnicę cholesterolu HDL i HDL₃, chociaż uwzględniając wyniki badań Favier'a (26) ilość ta mogła zawierać także część HDL₁ cholesterolu.

Kadm w dawce tygodniowej 5 mg/kg, nie zmieniając zawartości cholesterolu w klasie HDL, powodował zmiany w zachowaniu się cholesterolu w subklasach HDL, to jest średnio dwukrotne zmniejszenie stosunku stężeń HDL₂/HDL₃ cholesterolu. Było to spowodowane zarówno zmniejszeniem stężenia cholesterolu w subfrakcji HDL₂, jak i zwiększeniem w subfrakcji HDL₃. Taki rozkład cholesterolu w subklasach HDL wskazywać może na zaburzenia w transporcie cholesterolu w surowicy. Zaburzenia te związane być mogą z hamowaniem syntezy lub konwersji HDL₃. Potwierdzeniem szczególnej roli HDL₂ w transporcie cholesterolu i przez to w ochronie przed zmianami naczyniowymi jest silniejszy związek (zależność odwrotnie proporcjonalna) między stężeniem HDL₂ cholesterolu w osoczu i występowaniem miażdżycy lub choroby niedokrwiennej serca niż między poziomem całkowitego cholesterolu HDL lub HDL₃ i chorobami układu krążenia, co wykazały liczne badania epidemiologiczne i kliniczne. U szczurów rola poszczególnych subfrakcji HDL w transporcie cholesterolu jest podobna jak u ludzi (11). Przeprowadzone obecnie badania wykazały, że kadm podawany szczurom w stosunkowo małych dawkach, mimo iż nie powoduje zmian stężenia cholesterolu we frakcji HDL, zmienia rozkład cholesterolu w subfrakcjach HDL w sposób wskazujący na zaburzenia w transporcie cholesterolu we krwi. Mechanizm ten może odpowiadać za indukowane przez kadm zmiany w naczyniach krwionośnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Barański B., Opacka J., Wrońska-Nofer T., Trzcinka-Ochocka M., Sitarek K.: Effect of cadmium on arterial blood pressure and lipid metabolism in rats. *Toxicol. Lett.* 1983, 18, 245–250.
2. Pena A., Iturri S.J.: Cadmium as hypertensive agent. Effect on ion excretion in rats. *Comp. Biochem. Physiol.* 1993, 106, 315–319.
3. Revis N.W., Zinsmeister A.R., Bull R.: Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: An effect prevented by calcium ion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981, 78, 6494–6498.
4. Subramanyam G., Bhaskar M., Govindappa S.: The role of cadmium in induction of atherosclerosis in rabbits. *Indian. Heart J.* 1992, 44, 177–180.
5. Staessen J., Bernard A., Buchet J.P., Claeys F., Dekempeneer L., Ducocfre G. i wsp.: Effects of cadmium exposure on the cardiovascular system and on calcium metabolism: results of a cross-sectional population study. *IARC Sci. Publ.* 1992, 118, 263–269.
6. Thijs L., Staessen J., Amery A., Rbruaux P., Buchet J.P., Claeys F. i wsp.: Determinants of serum zinc a random population sample of four Belgian towns with different degree of environmental exposure to cadmium. *Environ. Health Perspect.* 1992, 98, 251–258.
7. Skoczyńska A., Smolik R.: The effect of combined exposure to lead and cadmium on serum lipids and lipid peroxides level in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 1994, 7, 263–271.
8. Akahori F., Masaoka T., Arai S., Nomiyama K., Nomiyama H., Kobayashi K. i wsp.: A nine-year chronic toxicity study of cadmium in monkeys. II. Effects of dietary cadmium on circulatory function, plasma cholesterol and triglyceride. *Vet. Hum. Toxicol.* 1994, 36, 290–294.
9. Katsuta O., Hiratsuka H., Matsumoto J., Tsuchitani M., Umemura T., Marumo F.: Ovariectomy enhances cadmium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1993, 119, 267–274.
10. Theocharis S.E., Margeli A.P., Vassiliki A., Varonos D. Thymidine kinase activity in liver and serum of rats after cadmium administration. *Toxicol. Letters* 1994, 71, 1–7.
11. Patsch J.R., Gotto A.M. Metabolism of high density lipoproteins. W: Gotto A.M., Jr. [red.]. *Plasma Lipoproteins*. Elsevier Science Publishers, 1987, ss. 221–259.
12. Wissler R.W., Vesselinovitch D.: The development and use of animal models in atherosclerosis research. W: Gallo L.L. [red.]. *Cardiovascular Diseases*. Plenum Press, New York 1987, ss. 337–357.
13. Hayek T., Oiknine J., Dankner G., Brook J.G., Aviram M.: HDL apolipoprotein A-I attenuates oxidative modification of low density lipoprotein: studies in transgenic mice. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1995, 33, 721–725.
14. Ardlie N.G., Selley M.L., Simons L.A. Platelet activation by oxidatively modified low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1989, 76, 117–124.
15. Aviram M.: Paraoksonaza a podatność na choroby układu sercowo naczyniowego. *Czynniki Ryzyka* 2000, 26/27, 8–15.
16. Gidez L.I., Miller G.J., Burstein M., Slagle S., Eder H.A.: Separation and quantitation of subclasses of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. *J. Lipid Res.* 1982, 23, 1206–1223.
17. Hassan A.S.: The effect of dimethyl sulfoxide on cholesterol and bile acid metabolism in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1987, 186, 205–210.
18. Ouguerram K., Magot T., Lutton C.: Metabolism of plasma lipoproteins in the genetically hypercholesterolemic rat (RICO). *Metabolism* 1996, 45, 4–11.

19. Tsutsumi K., Inoue Y., Shima A., Iwasaki K., Kawamura M., Murase T.: The novel compound NO-1886 increases lipoprotein activity with resulting elevation of high density lipoprotein cholesterol, and long term administration inhibits atherogenesis in the coronary arteries of rats with experimental atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 411–417.
20. Xiao G.H., Wu J.L., Liu Y.G.: The effects of cadmium, mercury and lead in vitro on hepatic microsomal mixed function oxidase and lipid peroxidation. *J. Tongji Med. Univ.* 1989, 9, 81–85.
21. Klimczak J., Wiśniewska-Knypl J.M., Kołakowski J.: Stimulation of lipid peroxidation and heme oxygenase activity with inhibition of cytochrome P-450 monooxygenase in the liver of rats repeatedly exposed to cadmium. *Toxicology* 1984, 32, 267–276.
22. 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.
23. Janik A.: Wpływ kadmu na niektóre wskaźniki przemiany lipidowej w aorcje i mięśniu sercowym szczurów. *Folia Med. Cracov.* 1992, 33, 53–58.
24. Gurr M.I., Harwood J.L.: *Lipid Biochemistry.* Chapman and Hall, London 1991.
25. Lusk L.T., Walker L.F., Dubien L.H., Getz G.S.: Isolation and partial characterization of high-density lipoprotein HDL1 from rat plasma by gradient centrifugation. *Biochem. J.* 1979, 183, 83–90.
26. Favier M.L., Remesy C., Moundras C., Demigne C.: Effect of cyclodextrin on plasma lipids and cholesterol metabolism in the rat. *Metabolism* 1995, 44, 200–206.
27. Barrans A., Collet X., Barbaras R., Jaspard B., Manent J., Vieu C. i wsp.: Hepatic lipase induces the formation of pre- β 1 high density lipoprotein (HDL) from triacylglycerol-rich HDL₂. A study comparing liver perfusion to in vitro incubation with lipases. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 11572–11577.

Adres autorki: Pasteura 4, 50-367 Wrocław

e-mail: annaskoc@ak.am.wroc.pl

Nadesłano: 15.05.2001

Zatwierdzono: 14.09.2001