

Joanna Wróbel  
Anna Skoczyńska

## DZIAŁANIE ENZYMU KONWERTUJĄCEGO ANGIOTENSYNĘ I (ACE) W NACZYNIACH KREZKOWYCH SZCZURÓW ZATRUWANYCH OŁOWIEM I KADMEM

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME IN VASCULAR MESENTERIC BED OF RATS POISONED WITH LEAD AND CADMIUM

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

**STRESZCZENIE** Metale ciężkie mogą wpływać na ciśnienie tętnicze przez oddziaływanie na śródbłonkowy układ renina-angiotensyna. Celem przeprowadzonych badań było określenie wpływu pojedynczej i złożonej ekspozycji na działanie ołowiu i kadmu w dawkach hipertensyjnych na tkankowy układ angiotensyny u szczurów. W izolowanym łożysku tętnicy krezkowej górnej szczura próbowano ocenić indukowaną syntezę angiotensyny II (AII) oraz reaktywność ściany naczyń na AII i norepinefrynę stosowaną przed i po podaniu blokera receptora angiotensynowego.

ACE podawany w infuzji indukował wzrost ciśnienia perfuzyjnego tylko w naczyniach szczurów zatrutowanych kadmem. W grupie tej AII stosowana podczas infuzji ACE powodowała nieco silniejszy skurcz naczyń niż w pozostałych grupach szczurów, a losartan znosił presyjne działanie AII. Udział mechanizmu angiotensynowego (kininowego) w regulacji oporu naczyniowego u szczurów zatrutowanych kadmem jest więc większy niż u szczurów zatrutowanych ołowiem lub łącznie ołowiem i kadmem oraz kontrolnych. Można przypuszczać, że u osób z nadciśnieniem tętniczym narażonych na działanie kadmu, inhibitory ACE oraz leki blokujące receptory AT-1 mogą działać silniej niż u osób nienarażonych na działanie tego metalu. Med. Pr. 2002, 53, 2, 131-136

**SŁOWA KLUCZOWE:** ołów, kadm, enzym konwertujący angiotensynę (ACE), szczury

**ABSTRACT** Heavy metals can increase the arterial blood pressure by influencing the endothelial renin-angiotensin system. The aim of this study was to determine the effect of single and combined exposure to lead and cadmium at hypertensive doses on the tissue renin-angiotensin system in rats. An attempt was made to assay the induced synthesis of angiotensin II (AII) in the isolated mesenteric rat bed, as well as the reactivity of vessels to AII and norepinephrine used before and after infusion of angiotensin receptor blocker.

Angiotensin converting enzyme (ACE), used in infusion, induced slight increase in perfusion pressure only in mesenteric vessels of cadmium poisoned rats. In this group, AII given during ACE infusion induced slightly stronger vasoconstriction than in other groups of rats, and losartan, used in infusion totally eliminated the pressor effect of AII. Therefore, the share of endothelial renin-angiotensin system in the regulation of vessel resistance was greater than in mesenteric bed of lead-poisoned rats or controls. It is likely that the effect of ACE inhibitors and blockers of the AII receptors may be slightly stronger in persons with arterial hypertension exposed to cadmium than in non-exposed patients. Med Pr 2002, 53, 2, 131-136

**KEY WORDS:** lead, cadmium, angiotensin converting enzyme (ACE), rats

### WSTĘP

W kontekście rosnącej ekspozycji środowiskowej na kadm i szkodliwego działania ołowiu nawet w małych dawkach, zagadnienie oddziaływania tych metali na układ krążenia nabiera szczególnie znaczenia z uwagi na to, że choroby tego układu są w krajach rozwiniętych główną przyczyną zgonów (1).

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że kadm i ołów indukują zmiany w podstawowym napięciu ścian naczyń oraz w kurczliwości naczyń (2), sprzyjające rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Metale te mogą oddziaływać na ciśnienie tętnicze na drodze różnych mechanizmów, za pośrednictwem ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, wpływu na syntezę i uwalnianie hormonów i wazoaktywnych peptydów oraz regulując system transportu błonowego jonów. Ołów ma zdolność łączenia się z grupami sulfhydrylowymi enzymów i białek komórkowych, co prowadzi do zmian aktywności wielu enzymów i uszkodzenia komórek (3). U szczurów z nadciśnieniem wywołanym długotrwałym narażeniem na ołów stwierdza się wzrost stężenia amin katecholowych i zwiększoną reaktywność receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych (4). Jak wykazali Chang i wsp. (5), zmiany zachodzą również w układzie od-

powiedzialnych za efekt wazodilatacyjny receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, w którym dochodzi do zmian gęstości i wrażliwości receptorów.

Ołów i kadm mogą indukować wzrost aktywności reninowej osocza, prowadząc do wystąpienia nadciśnienia tętniczego (6,7), chociaż przy stosowaniu kadmu w większych dawkach (8), podobnie jak w efekcie przewlekłego podawania ołowiu w małych dawkach (9), obserwowana jest także hiporeninemia i/lub zmniejszenie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę I. W badaniach *in vitro* nad wpływem metali na funkcję i strukturę śródbłonka naczyniowego w hodowli wykazano występowanie interakcji między ołowiem i kadmem w działaniu cytotoksycznym (10). Hipotetycznie ołów i kadm mogą więc wpływać na ciśnienie tętnicze przez oddziaływanie na tkankowy układ renina-angiotensyna-aldosteron, zlokalizowany w śródbłonku naczyniowym. Działanie metali może dotyczyć obecnego w śródbłonku enzymu konwertującego, za pomocą którego dochodzi zarówno do przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II, działającą wazopresyjnie, jak i do rozkładu kinin (w tym bradykininy) (11).

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* w wyizolowanych naczyniach trzewnych szczura wykazano, że kadm zwiększa działanie endogennej A II, co może wynikać ze zmian w uwalnianiu angiotensyny II pochodzenia śródbrłkowego (12). Z drugiej strony dysfunkcja śródbrłka związana z zaburzeniami regulacji napięcia naczyniowego przez angiotensynę II jest opisywana jako konsekwencja nadciśnienia tętniczego (13,14). Zmiany te prowadzą do zwiększonego skurczu mięśniówki gładkiej naczyń, zależnej od receptora AT-I oraz śródbrłka.

Ponieważ długotrwałe narażenie na ołów i kadm może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego, a w leczeniu nadciśnienia jednym z najczęściej stosowanych leków są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, problem oceny aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron jest istotny nie tylko w odniesieniu do układu ogólnoustrojowego, ale także tkankowego. Z praktycznego punktu widzenia może to mieć znaczenie dla oceny skuteczności leków hipotensyjnych u osób narażonych na działanie metali ciężkich.

Celem przeprowadzonych badań było określenie wpływu pojedynczej i złożonej ekspozycji na działanie ołowiu i kadmu w dawkach uznanych za hipertensyjne, na tkankowy układ angiotensyny u szczurów. W izolowanym preparacie łożyska tętnicy krezkowej górnej szczura próbowano ocenić indukowaną syntezę angiotensyny II oraz reaktywność ściany naczyń na angiotensynę II i noradrenalinę stosowane przed i po podaniu blokera receptora angiotensynowego.

## MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 64 szczurach szczepu Buffalo, płci męskiej, w wieku od 6 do 8 tygodni o masie ciała 195–245 g. Zwierzęta hodowano w warunkach o stałej temperaturze i wilgotności. Podaż karmy oraz wody była nieograniczona. Średnia masa ciała szczurów w poszczególnych tygodniach zatrucia wahała się od 265 do 296 g. Zwierzęta podzielono na cztery grupy: pierwszej podawano co siedem dni, przez siedm tygodni, przez sondę dożołądkową octan ołowiu:  $(\text{CH}_3\text{COO})\text{Pb} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  firmy Fluka w postaci 1,6% roztworu wodnego w dawce 35 mg Pb/kg m.c./tydzień ( $n = 16$ ), drugiej chlorek kadmu:  $\text{CdCl}_2 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$  firmy Fluka w postaci 0,253% roztworu wodnego w dawce tygodniowej 5mg/kg m.c., ( $n = 15$ ), trzeciej chlorek kadmu i octan ołowiu, w wymienionych dawkach ( $n = 15$ ). Szczury kontrolne (czwarta grupa) ( $n = 18$ ) otrzymywały dożołądkowo 2,3% roztwór wodny octanu sodu i 0,9 % roztwór NaCl w objętości 4 ml/kg m.c. /tydzień.

### Doświadczenia *in vitro*

Po znieczuleniu szczura bioketanem (3ml/kg m.c.), cięciem wzdłuż linii białej i przemieszczeniem jelit uzyskiwano dostęp do jamy brzusznej. Tętnicę krezkową górną izolowano na odcinku ok. 1 cm od miejsca odejścia od aorty i wprowadzano do niej polietylenowy dren (venocath 18°) wypełniony roztworem heparyny (1000 U/kg m.c.), przez na-

ciętą tętnicę główną. Łożysko tętnicy krezkowej górnej wraz z rozgałęzieniami było preparowane przez odcięcie krezki wzdłuż jej brzegu jelitowego według metody opisanej przez Mc'Gregora (15). Wyizolowany preparat naczyniowy umieszczano w łaźni o temp. 31° C i perfundowano go zmodyfikowanym płynem Krebsa o następującym składzie (w mM): NaCl 112,0; KCl 5,0; NaHPO<sub>4</sub> 1,0; MgCl<sub>2</sub> 0,5; CaCl<sub>2</sub> 2,5; Na HCO<sub>3</sub> 25,0; D(+)glukoza 11,2 (16).

Płyn używany do perfuzji był stale wzbogacany w tlen i ogrzewany do temperatury 31°C. Osmolarność płynu wynosiła 284 mOsm, pH 7,4. Perfuzję naczyń krezkowych prowadzono przy użyciu mikropompy perystaltycznej (typ 335 b), tłoczącej płyn w stałej objętości 8 ml/min. Ciśnienie perfuzyjne mierzono przy użyciu przetwornika ciśnienia typu Stat-ham i monitorowano w sposób ciągły za pomocą miernika ciśnienia 8041 współpracującego z monitorem Trendscope 8031 (Unitra Biazet). Po rozpoczęciu perfuzji płynem Krebsa czekano 30–60 min, uzyskując stabilizację ciśnienia perfuzyjnego w naczyniach. Średnie ciśnienie w perfundowanym łożysku naczyniowym po stabilizacji wynosiło 72.6 ± 9,1 mmHg ( $n = 64$ ).

Zmiany w oporze naczyń krezkowych indukowane przez norepinefrynę (NE), a następnie przez angiotensynę II (A II) były mierzone jako zmiany ciśnienia perfuzyjnego w układzie o stałym przepływie. Preparaty te podawano w objętości 20 µl. NE w dawce 4,0 µg, następnie A II w dawce 0,4 µg stosowano kolejno na tle infuzji płynu Krebsa, enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE – 0,0004 j./ml/min) oraz losartanu stosowanego w dawce 50 µg/ml/min.

Do analizy wyników zastosowano analizę wariancji ANOVA/MANOVA z wykorzystaniem testu Fishera. Dla wszystkich grup danych obliczono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe (SD), a następnie błąd standardowy. Do oceny istotności różnic średnich wykorzystano test Neumana-Keulsa. Za istotną statystycznie przyjmowano różnicę na poziomie  $p < 0,05$ . W przeprowadzonych obliczeniach posługiwano się pakietem programów statystycznych STATISTICA 5.0.

## WYNIKI

Podczas doświadczeń ciśnienie perfuzyjne w naczyniach krezkowych rejestrowano przed, w trakcie i po 15-minutowej infuzji enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE) w stężeniu 0,0004 j/ml/minutę. Przed infuzją ACE ciśnienie perfuzyjne (PP<sub>0</sub>) we wszystkich grupach szczurów było podobne (tabela I). ACE podawany w infuzji indukował niewielkie zmiany ciśnienia perfuzyjnego ( $\Delta\text{PP}$ ), nieróżniące się statystycznie między badanymi grupami. Po 15 minutach zaobserwowano jednak niewielką wyżkę ciśnienia perfuzyjnego u szczurów zatrutowanych kadmem (tabela I).

Norepinefryna (NE) podawana w iniekcji w dawce 4,0 µg na tle infuzji ACE powodowała w naczyniach wszystkich szczurów odpowiedź presyjną, która w grupie szczurów zatrutowanych ołowiem była większa niż u pozostałych (ryc. 1).

**Tabela I.** Podstawowe ciśnienie perfuzyjne, mierzone przed podaniem ACE (PP<sub>0</sub>) oraz indukowane przez ACE zmiany ciśnienia perfuzyjnego (ΔPP) w poszczególnych grupach szczurów. Wyniki są podawane jako średnie ± błąd standardowy

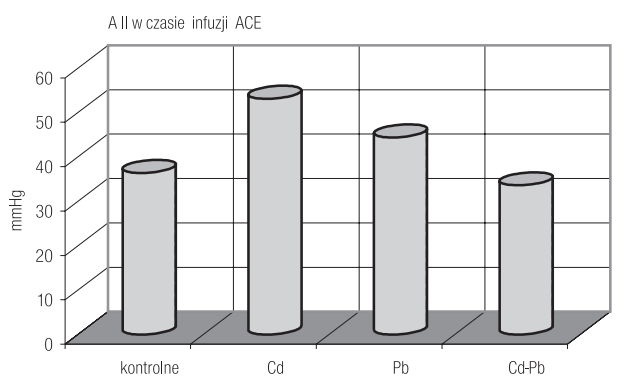
**Table I.** Basal perfusion pressure measured before ACE infusion (PP<sub>0</sub>) and changes of perfusion pressure induced by ACE (ΔPP) in each group of rats. Results are given as mean ± standard error

	Ciśnienie perfuzyjne Perfusion pressure	Grupa kontrolna Control group	Grupa Cd Cd-treated group (5mg/kg mc.)	Grupa Pb Pb-treated group (35mg/kg mc)	Grupa Cd+Pb Cd+Pb-treated group (5 mg/kg mc.Cd + 35mg/kg mc.Pb)
ACE (0,004 j/ml/min)	PP <sub>0</sub> (mmHg)	86,8 ± 6,5 n = 9	97,5 ± 11,5 n = 8	93,6 ± 12,6 n = 7	82,3 ± 6,5 n = 7
	ΔPP (mmHg)	-0,5 ± 3,3 n = 6	6,4 ± 4,4 n = 8	-1,3 ± 1,4 n = 8	-0,6 ± 1,2 n = 7

n - liczba szczurów.  
n - number of rats.

A II w dawce 0,4 µg, podawana podczas infuzji ACE indukowała skurcz naczyń kręzkowych, który najsilniej wyrażony był w grupie szczurów zatrutowanych kadmem (ryc. 2).

Podczas doświadczeń ciśnienie perfuzyjne w naczyniach kręzkowych rejestrowano również podczas 15-minutowych infuzji blokera receptorów AT-1 (losartanu w stężeniu 50 µg/ml/min.). Nie ujawniono statystycznie istotnych różnic w zmianach ciśnienia perfuzyjnego między poszczególnymi grupami badanych naczyń, obserwując jednak nieznacznie większe ciśnienie perfuzyjne w naczyniach szczurów zatrutowanych kadmem (tabela II).

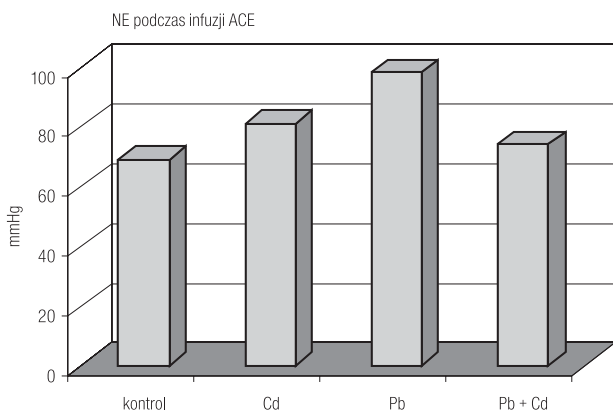


Grupa Group	Kontrola Control	Cd 5 mg/kg mc	Pb 35mg/kg mc	Cd + Pb 5mg/kg +35mg/kg
A II na tle infuzji ACE A II against ACE infusion	36,4 ± 6,2 n = 9	53,1 ± 6,83 n = 8	44,4 ± 6,95 n = 8	33,6 ± 5,38 n = 7

n - liczba szczurów.  
n - number of rats.

**Ryc. 2.** Bezwzględne zmiany ciśnienia perfuzyjnego (w mmHg; średnie ± błąd standardowy) indukowane przez angiotensynę II (A II) (0,4 µg) podawaną podczas infuzji enzymu konwertującego angiotensynę (ACE).

**Fig. 2.** Direct changes of perfusion pressure (in mmHg; mean ± standard error) induced by angiotensin II (A II) (0.4 µg) injected during angiotensin converting enzyme (ACE) infusion.



Grupa Group	Kontrola Control	Cd 5 mg/kg mc	Pb 35mg/kg mc	Cd + Pb 5mg/kg +35mg/kg
NE na tle infuzji ACE NE against ACE infusion	69,3 ± 9,5 n = 9	81,1 ± 14,2 n = 8	98,5 ± 10,3 n = 8	74,3 ± 11,8 n = 7

n - liczba szczurów.  
n - number of rats.

**Ryc. 1.** Bezwzględne zmiany ciśnienia perfuzyjnego (w mmHg; średnie ± błąd standardowy), indukowane przez norepinefrynę (NE) podawaną w iniekcji (4,0 µg) podczas infuzji enzymu konwertującego angiotensynę (ACE).

**Fig. 1.** Direct changes of perfusion pressure (in mmHg; mean ± standard error) induced by norepinephrine (NE) (4.0µ g) injected during angiotensin converting enzyme (ACE) infusion.

Odpowiedź naczyń kręzkowych na NE podawaną w iniekcji w dawce 4,0 mg podczas infuzji losartanu była mniejsza w łożysku naczyniowym wszystkich grup szczurów niż przed infuzją blokera receptorów AT-1 (ryc. 3).

Losartan podawany w infuzji zniósł presyjne działanie angiotensyny II w naczyniach szczurów zatrutowanych kadmem oraz prawie zahamował odpowiedź naczyń na A II w naczyniach pozostałych grup szczurów (ryc. 4).

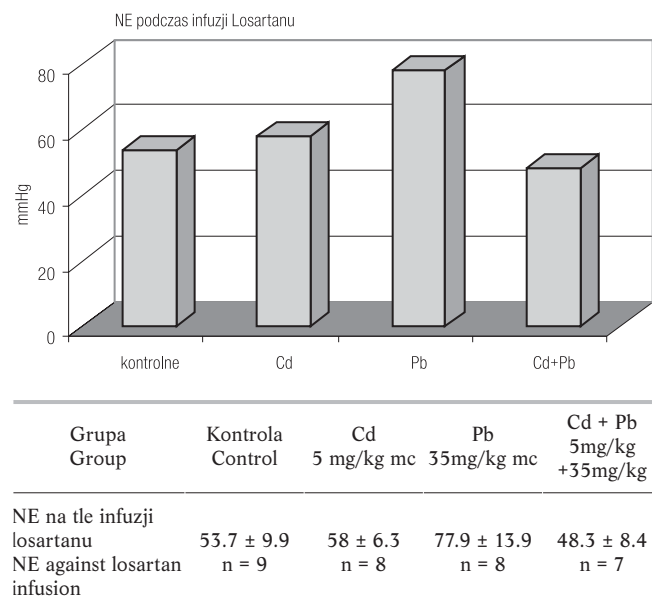
## OMÓWIENIE

W zastosowanym modelu doświadczalnym metale podawano w takich dawkach i przez taki okres czasu, które według

**Tabela II.** Zmiany ciśnienia perfuzyjnego (w mmHg) obserwowane po 15 minutach stosowania losartanu w infuzji (50 µg/ml/min.) w naczyniach kręzkowych poszczególnych grup szczurów (średnie ± błąd standardowy)  
**Table II.** Changes in perfusion pressure (in mmHg) observed after 15 min of losartan infusion, (50 µg/ml/min) in mesenteric vessels of each rat group (mean ± standard error)

Infuzja Infusion	Losartan (50 µg/ml/min)
Grupa Group	n
Kontrola Control	6
Cd (5 mg/kg)	8
Pb (35 mg/kg)	8
Cd (5mg/kg) + Pb (35 mg/kg)	7

n - liczba szczurów.  
n - number of rats.

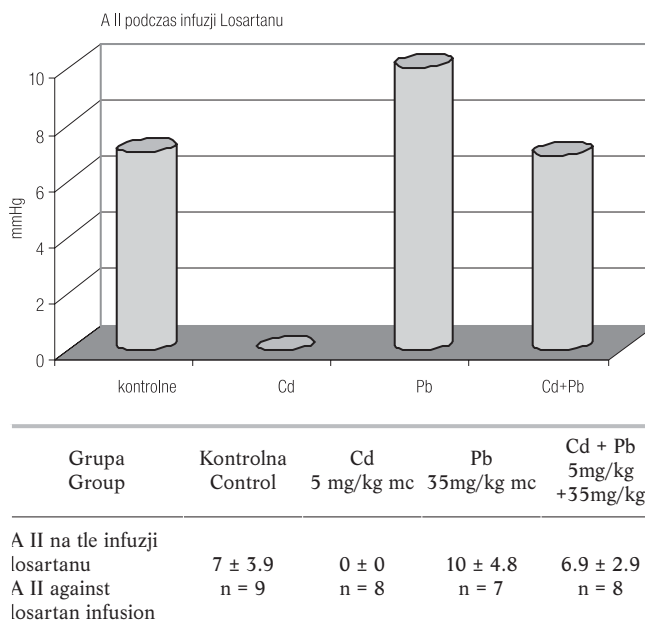


n - liczba szczurów.  
n - number of rats.

**Ryc. 3.** Bezwzględne zmiany ciśnienia perfuzyjnego (w mmHg; średnie ± błąd standardowy) indukowane przez norepinefrynę (NE) podawaną w iniekcji (4,0 µg) podczas infuzji losartanu (50 µg/ml/min.).

**Fig. 3.** Direct changes of perfusion pressure (in mmHg; mean ± standard error) induced by norepinephrine (NE) (4.0 µg) injected during losartan infusion (50 µg/ml/min).

danych z piśmiennictwa, powodują w organizmie szczura utrwalony wzrost ciśnienia tętniczego (17,18,19,20). Układ naczyniowy szczura jest pod względem funkcjonalnym zbliżony do ludzkiego, podobnie jak układ naczyniowy małpy i świnia, dlatego też zmiany obserwowane w łożysku tętnicy kręzkowej szczurów zatrutowanych metalami mogą występować także w naczyniach osób narażonych na działanie tych meta-



n - liczba szczurów.  
n - number of rats.

**Ryc. 4.** Bezwzględne zmiany ciśnienia perfuzyjnego (w mmHg; średnie ± błąd standardowy) indukowane przez angiotensynę II (A II) podawaną w iniekcji (0,4 µg) podczas infuzji losartanu (50 µg/ml/min.).

**Fig. 4.** Direct changes of perfusion pressure (in mmHg; mean ± standard error) induced by angiotensin II (AII) (0.4 µg) injected during losartan infusion (50 µg/ml/min).

li. Zmiany te mogą być związane z mechanizmami nadciśnienia tętniczego, które jest obserwowane u pracowników zatrudnionych w narażeniu na ołów i kadm (21), jak również w badaniach epidemiologicznych w populacjach środowiskowo narażonych na ołów (22).

W obecnie przeprowadzonych badaniach, enzym konwertujący angiotensynę I podawany przez 15 minut powodował wzrost ciśnienia perfuzyjnego tylko w naczyniach szczurów zatrutowanych kadm i to w niewielkim stopniu (średnio o 6 mmHg). Wynika stąd, że synteza tkankowej A II i/lub rozkład tkankowej bradykininy, przebiegają sprawniej w łożysku tętnicy kręzkowej szczurów otrzymujących kadm, niż szczurów zatrutowanych ołowiem lub kadm i ołowiem jednocześnie. Nieco (nieistotnie statystycznie) większa reakcja na egzogenną A II podawaną na tle infuzji ACE może także wynikać zarówno z silniejszego działania A II, jak i nasilonego rozkładu kinin w naczyniach szczurów narażonych na działanie kadmu. Za mechanizmem kininowym przemawia niewielki wzrost ciśnienia perfuzyjnego uzyskany w efekcie zastosowania blokera receptora AT-1, losartanu. Za mechanizmem angiotensynowym przemawia z kolei jednoznaczne i zupełne (w odróżnieniu od pozostałych grup) zahamowanie przez losartan reakcji presyjnej na A II. Presyjne działanie ACE i zahamowanie reakcji na AII przez losartan w naczyniach kręzkowych szczurów zatrutowanych kadm wskazują na większy udział mechanizmu angiotensynowego (kininowego) w regulacji oporu naczyniowego niż



u szczurów zatrutowanych ołowiem lub łącznie ołowiem i kadmem oraz kontrolnych.

Wcześniej przeprowadzone badania wykazały, że stężenie A II w osoczu szczurów zatrutowanych kadmem w dawce analogicznej, jak w obecnej pracy, było większe niż u szczurów z grupy kontrolnej (23). Kolejne badania szczurów zatrutowanych tym metalem wykazały osłabienie reaktywności naczyń trzewnych na egzogenną angiotensynę II (24). Obecnie przeprowadzone doświadczenia z użyciem enzymu konwertującego angiotensynę I przemawiają za zwiększonym działaniem stymulowanej angiotensyny II w ścianie naczyń szczurów zatrutowanych kadmem. Opisane wcześniej osłabienie kurczącego działania egzogennej A II w naczyniach zwierząt, mogłoby więc wynikać z podwyższonego stężenia A II w osoczu i w tkance naczyniowej, jak również ze zmniejszonej odpowiedzi receptorów angiotensynowych na angiotensynę. Podobne zmiany, cechujące się podwyższonym poziomem czynnika wazoaktywnego i słabszą reaktywnością naczyń krezkowych obserwowano w badaniach dotyczących działania endoteliny u szczurów (25). Zmiany dotyczące stężenia i aktywności A II w naczyniach szczurów otrzymujących kadm (szczególnie wzrost stężenia w osoczu, prawdopodobnie wzrost stężenia formy indukowanej w ścianie naczyń, presyjny efekt działania ACE *in vitro*) mogą powodować silniejsze naczyniorozszerzające działanie inhibitorów ACE, niż u szczurów zatrutowanych ołowiem lub łącznie ołowiem i kadmem oraz kontrolnych.

Silniejsze presyjne działanie egzogennej NE w naczyniach szczurów zatrutowanych ołowiem, opisywane wielokrotnie w różnych badaniach, występowało także i w obecnych doświadczeniach, jakkolwiek różnice w presyjnym działaniu NE w odniesieniu do innych grup nie były statystycznie istotne. Po zablokowaniu receptorów AT-1 przez losartan, działanie NE było podobne we wszystkich grupach szczurów, słabsze niż przed infuzją losartanu. Także w doświadczeniach przeprowadzonych *ex vivo* przez Cachofeiro i wsp. (26), losartan redukował naczyniokurczące działanie NE w skrawkach aorty szczurów z nadciśnieniem. Takie działanie nie występowało w skrawkach pozbawionych śródbłonna. Wyniki tych badań wskazują na udział receptorów AT-1 w mechanizmie presyjnego działania egzogennej norepinefryny.

W obecnie przeprowadzonych badaniach losartan zniósł różnicę w odpowiedzi naczyń na działanie NE między grupą szczurów zatrutowanych ołowiem i kontrolną. Wyniki te nasuwają przypuszczenie, że zwiększone presyjne działanie NE u szczurów zatrutowanych ołowiem, oprócz dobrze znanej nadreaktywności postsynaptycznych receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, może być związane z receptorem AT-1.

## WNIOSKI

Udział mechanizmu angiotensynowego (kininowego) w regulacji oporu naczyniowego u szczurów zatrutowanych kadmem w dawkach hipertensyjnych jest większy niż u szczurów zatrutowanych ołowiem lub łącznie ołowiem i kadmem oraz kontrolnych.

Można przypuszczać, że u osób z nadciśnieniem tętniczym narażonych na działanie kadmu, inhibitory ACE oraz leki blokujące receptory AT-1 mogą działać silniej niż u osób nienarażonych na działanie tego metalu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Aviram M.: Interaction of oxidized low density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis, and the antiatherogenicity of antioxidants. *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.* 1996, 34, 599-608.
2. Niwa A., Suzuki A.: Effects of cadmium on the tension of isolated rat aorta (a possible mechanism for cadmium-induced hypertension). *J. Toxicol. Sci.* 1982, 7, 51-61.
3. Kłopotowski J.: Toksykologia kliniczna. PZWL, Warszawa 1988.
4. Mendlowitz M.: Vascular reactivity in systemic arterial hypertension. *Am. Heart. J.* 1973, 85, 107-120.
5. Chang H.R., Chen S.S., Tsao D.A., Cheng J.T., Ho C.K., Yu H.S.: Reduced vascular  $\alpha$ -adrenergic receptors and catecholamine response in rats with lead induced hypertension. *Arch. Toxicol.* 1997, 71, 778-781.
6. Campbell B.C., Meredith P.A., Scott J.J.: Lead exposure and changes in the renin-angiotensin-aldosterone system in man. *Toxicol. Lett.* 1985, 25, 25-32.
7. Meredith P.A.: The effects of lead on the renin-angiotensin-system. *Xenobiotica* 1985, 15, 521-528.
8. Puri V.N.: Acute effects of cadmium on the renin angiotensin system in rats. *Biochem. Pharmacol.* 1992, 44, 187-188.
9. Victory W., Vander A., Shulak J.M., Schoeps P., Julius S.: Lead, hypertension and the renin-angiotensin system in rats. *J. Lab. Clin. Med.* 1982, 99, 354-362.
10. Kaji T., Suzuki, M., Yamamoto, C., Mishima, A., Sakamoto, M., Koizumi, F.: Severe damage of cultured vascular endothelial cell monolayer after simultaneous exposure to cadmium and lead. *Arch. Environ. Contam. Toxicol. Lett.* 1995, 28, 168-172.
11. Boulanger C., Vanhoutte P.M.: Kluczowa rola śródbłonna w chorobach układu krążenia. Publikacja medyczna. Servier Polska, Warszawa 1994, ss. 7-21.
12. Skoczyńska A.: Effect of angiotensin II on the reactivity of isolated mesenteric vessels to norepinephrine in rats poisoned with cadmium. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 1997, 10, 67-77.
13. Rodrigo E, Maeso R., Munoz-Garcia R., Navarro C., Ruilope L. M., Cachofeiro V. i wsp.: Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan and captopril. *J. Hypertens.* 1997, 15, 613-618.
14. Ruschitzka F., Corti R., Noll G., Lüscher T.F.: A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. *J. Hypertens* 1999, Suppl. 17, 25-35.
15. McGregor D.D.: The effect of sympathetic nerve stimulation on vasoconstrictor responses in perfused mesenteric blood vessels of the rat. *J. Physiol.* 1965, 177, 21-30.
16. Campbell W.B., Jackson E.K.: Modulation of adrenergic transmission by angiotensins in the perfused rat mesentery. *Am. J. Physiol.* 1979, 236, 211-218.
17. Revis N.W., Major T.C., Horton C.Y.: The effect of calcium, magnesium, lead or cadmium on lipoprotein metabolism and atherosclerosis in the pigeon. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1980, 4, 293-304.

18. 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.
19. Victory W. Evidence of effects on chronic lead exposure on blood pressure in experimental animals: an overview. *Environ. Health Perspect.* 1988, 78, 71–76.
20. Mikhalewa L.M., Zhavoronkov A.A., Cherniaev A.L., Koskelev V.B.: Morphofunctional characteristic of cadmium-induced arterial hyperfunction. *Biull. Exp. Biol. Med.* 1991, 111, 420–423.
21. Sroczyński J., Biskupek K., Piotrowski J., Rudzki H.: Wpływ ołowiu występującego na stanowisku pracy wspólnie z cynkiem i kadmem na niektóre wskaźniki układu krążenia u pracowników przemysłu metalurgicznego. *Med. Pr.* 1990, 41, 152–158.
22. Goyer R.A.: Lead toxicity: Current concerns. *Environ. Health Perspect.* 1993, 100, 177–187.
23. Skoczyńska A.: Metabolizm lipidów, układ renina-angiotensyna i reaktywność naczyń u szczurów poddanych ekspozycji złożonej na kadm i ołów [praca habilitacyjna]. Akademia Medyczna, Wrocław 1998.
24. Skoczyńska A., Wróbel J., Andrzejak R.: Lead-cadmium interaction effect on the responsiveness of rat mesenteric vessels to norepinephrine and angiotensin II. *Toxicology* 2001, 162, 157–170.
25. Makino A., Kamata K.: Elevated plasma endothelin-1 in streptozotocin-induced diabetic rats and responsiveness of the mesenteric arterial bed to endothelin-1. *Brit. J. Pharmacol.* 1998, 123, 1065–1072.
26. Cachofeiro V., Maeso R., Munoz Garcia R., Lahera V. The potential role of nitric oxide in angiotensin II- receptor blockade. *Blood Press.* 1996, Suppl. 2, 29–35.

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław

Nadesłano: 2.07.2001

Zatwierdzono: 1.03.2002