

ANNA BRZOZOWSKA

PIERWIASTKI SZKODLIWE A ŻELAZO, CYNK I MIEDŹ:
INTERAKCJE W ORGANIZMIE ZWIERZĄT I LUDZI. CZ. III. KADM

HARMFUL ELEMENTS VERSUS IRON, ZINC AND COPPER:
INTERACTIONS IN THE ANIMAL AND HUMAN ORGANISM. PART III. CADMIUM

Z Zakładu Podstaw Żywienia Człowieka SGGW-AR w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. *W. Roszkowski*

Na podstawie piśmiennictwa omówiono współzależności między kadmem a żelazem, cynkiem i miedzią w organizmie zwierząt.

Rosnące zanieczyszczenie środowiska pierwiastkami szkodliwymi uważane jest za potencjalne ryzyko dla zdrowia ludzi i zwierząt, wynikające między innymi z ich wpływu na funkcje i metabolizm niektórych pierwiastków niezbędnych. W poprzednich częściach pracy na podstawie danych z piśmiennictwa, przedstawiono interakcje żelaza, cynku i miedzi z rtęcią, cyną, chromem, glinem, fluorem i selenem [44] oraz z ołowiem [29]. W niniejszym przeglądzie omówiono zależności między kadmem, cynkiem i miedzią, przede wszystkim w oparciu o badania na zwierzętach doświadczalnych.

Głównym źródłem zanieczyszczenia powietrza, gleby, wody i żywności kadmem są kopalnie rud ołowiuo-cynkowych, huty cynku i ołowiu, galwanizernie. Pierwiastek ten jest uwalniany do atmosfery w czasie procesów spalania węgla i oleju opałowego, a jego obecność w nawozach fosforowych przyczynia się do wzrostu zawartości w roślinach [31].

Ze względu na swoje właściwości toksykodynamiczne kadm zaliczany jest do najbardziej toksycznych metali. Wykazuje duże powinowactwo do struktur biologicznych zawierających grupy sulfhydrylowe. Narażenie na związki kadmu prowadzi do nefropatii kanalików nerkowych i uszkodzenia kanalików plemnikotwórczych, powoduje anemię, uszkodzenie kości (osteomalacja, osteoporoza). W badaniach na zwierzętach pierwiastek ten wykazuje działanie teratogenne i rakotwórcze [31].

Kadm wpływa na gospodarkę żelazem, zmniejszając jego absorpcję już w przewodzie pokarmowym [4, 15, 25, 37, 40], co może wynikać ze współzawodnictwa o wspólny przekaźnik w jelicie cienkim lub być działaniem niespecyficznym np. przez zmniejszenie absorpcji wody. Według *Sugawary* i wsp. [40] potwierdzeniem tego może być niższe stężenie żelaza w dwunastnicy po doustnym niż po podskórnym podaniu chlorku kadmu. *Gruden* i *Munic* [15] badając metodą odwróconych woreczków jelitowych transport znakowanego żelaza przy różnych stężeniach jonów kadmu stwierdzili, że tylko najwyższa z zastosowanych dawek hamowała ten proces, natomiast najniższa stymulowała go. Wyniki tych badań wskazują na zależność tego zjawiska od sumarycznego stężenia obu pierwiastków i ich wzajemnych proporcji.

Wpływ kadmu na absorpcję jelitową żelaza zależy również od czasu narażenia. W początkowym okresie podawania szczurom diety zawierającej siarczan kadmu współczynnik absorpcji pozornej żelaza był obniżony w stosunku do diety kontrolnej, natomiast po ok. 5 tygodniach nie stwierdzono takiej różnicy. Mogło to być wynikiem zmniejszenia wysycenia tkankowego żelazem i w konsekwencji wzrostu jego wykorzystania z diety [4]. Podobnie przy jednorazowym jednoczesnym podaniu obu pierwiastków następowało obniżenie retencji znakowanego żelaza, natomiast przy przewlekłym zatruciu kadmem retencja była wyższa niż w grupie kontrolnej. Towarzyszyło temu również większe wydalanie żelaza z moczem [37].

Obecność chlorku kadmu w diecie powoduje obniżenie stężenia żelaza w osoczu [37], przy czym uważa się, że kadm może przyłączać się do transferyny, co utrudnia uwalnianie żelaza ze śluzówki do krwi i hamuje transport tego pierwiastka do tkanek.

Spadek stężenia żelaza w poszczególnych tkankach zależy od czasu narażenia na kadm. W badaniach na szczurach przy dawce 100 mg kadmu (w postaci chlorku) na kg diety po 3 tygodniach obserwowano obniżenie zawartości żelaza w wątrobie, nerkach, sercu, płucach, śledzionie i mięśniach, po 8 tygodniach w jądrach, natomiast stężenie w sierści nie zmieniało się [20]. W największym stopniu spadek ten dotyczył wątroby (63%), kości (43%) i nerek (33%) [25]. *Stonadr* i *Webb* [39] stwierdzili jednak, że po przejściowym obniżeniu stężenia żelaza w wątrobie, wróciło ono do poziomu wyjściowego po 40 tygodniach, gdy poziom kadmu w wątrobie osiągnął *plateau*. Nie obserwowano takich zależności w nerkach i śledzionie.

Obniżanie stężenia żelaza w wątrobie i nerkach było proporcjonalne do zawartości kadmu w diecie w zakresie 0–50 mg/kg, po czym ustalało się *plateau* [45]. Straty żelaza dotyczyły głównie ferrytyny z rozpuszczalnej frakcji komórek [39].

Friel i wsp. [12], zaobserwowali w badaniach na myszach, że po ustaniu krótkotrwałego narażenia na małe dawki kadmu, stężenie żelaza w wątrobie i nerkach powracało do wartości wyjściowych po ok. 6 tygodniach.

Niższe stężenie żelaza (od 25–40%) w tkankach płodów szczura obserwowano przy podawaniu ciężarnym samicom chlorku kadmu w wodzie do picia, przy czym wpływ ten zależał od dawki kadmu [34]. Samice były mniej wrażliwe niż potomstwo, ponadto wcześniejsze narażenie (przed ciążą) nie wpływało na wysycenie tkankowe żelazem u płodów.

Ciągle pozostaje niewyjaśnione zagadnienie czy kadm zakłóca gospodarkę żelazem w organizmie w innym, poza przewodem pokarmowym, miejscu. Dootrzewnowe podanie chlorku kadmu powodowało także obniżenie stężenia żelaza w wątrobie [47], natomiast przy podaniu podskórnym nie stwierdzono różnic w wątrobie, ale spadek w nerkach i wzrost stężenia żelaza w dwunastnicy i w śledzionie [40]. Wyjaśnienie tych zmian wymaga dalszych badań.

Sugeruje się, że kadm nie tylko zmniejsza wysycenie tkankowe żelazem, ale również skraca czas przeżycia erytrocytów oraz hamuje syntezę hemoglobiny [cyt. wg 8]. Obniżenie poziomu wskaźników hematologicznych obserwowane było szczególnie przy wyższych dawkach kadmu [4, 14, 37], przy czym temu niekorzystnemu wpływowi zapobiegało zwiększenie zawartości żelaza w diecie [39].

Podobnie, przy jednoczesnym dootrzewnowym podaniu siarczanu żelaza i chlorku kadmu, stężenie kadmu w wątrobie zwierząt nie podnosiło się tak znacznie jak przy iniekcji samego kadmu [41].

Natomiast niedobór żelaza w organizmie sprzyja większej absorpcji [22] i retencji [cyt. wg 11] kadmu oraz znacznemu odkładaniu się tego pierwiastka w nerkach, wątrobie, kościach i erytrocytach [22].

Interakcje kadmu i cynku wynikają głównie z powinowactwa tych dwóch pierwiastków do niskocząsteczkowego cytoplazmatycznego białka metalotioneiny.

W normalnych warunkach metalotioneina wysycona jest przede wszystkim cynkiem i miedzią. Częsteczka tego białka składa się z dwóch podjednostek. Podjednostka A (reszty aminokwasowe od 30 do 61 z wolną grupą karboksylową) wiąże 4 atomy metali, zwykle cynku, natomiast podjednostka B (reszty aminokwasowe od 1 do 30 z wolną grupą aminową) 3 atomy miedzi [13]. Kadm wypiera cynk z metalotioneiny, co stymuluje syntezę tego białka [10]. W wątrobie bydła metalotioneina indukowana przez kadm zawierała cztery atomy tego pierwiastka na podjednostce A i jeden na podjednostce B. Pozostałe dwa miejsca na podjednostce B wypełniał cynk [13].

W badaniach na królikach stwierdzono, że w korze nerkowej przy ekspozycji na kadm co najmniej jedno z miejsc wiążących metale musi zajmować cynk. Miedź niezależnie od stopnia narażenia na kadm stanowiła zwykle mniej niż 5% ogólnej ilości pierwiastków związanych z metalotioneiną [10]. *Funk* i wsp. [13] uważają, że takie rozmieszczenie pierwiastków wynika z faktu, iż podjednostka A wysycona całkowicie kadmem jest termodynamicznie stabilna, natomiast podjednostka B nie jest stabilna, gdy zawiera tylko ten pierwiastek. W związku z powyższym narażenie organizmu na związki kadmu, a co za tym idzie kumulacja tego pierwiastka w tkankach, powoduje przy małych dawkach kadmu wypieranie, a przy dużych – nagromadzenie w nich cynku, w zależności wzajemnych proporcji pierwiastków [34].

W badaniach na szczurach [9, 36], stwierdzono metodą perfuzji, że w obecności jonów kadmu zatrzymywanie cynku w śluzówce jelita było mniejsze, przy czym suma tych dwóch pierwiastków była wyższa niż w grupie kontrolnej [9]. W badaniach na myszach zubożonych w żelazo absorpcja cynku znakowanego z przewodu pokarmowego była jednak niższa w obecności kadmu [16]. Podobnie *Bogucka* [4] stwierdziła obniżenie współczynników absorpcji pozornej cynku pod wpływem siarczanu kadmu. To wskazywałoby, że pierwiastki te mogą współzawodniczyć także w procesie absorpcji o wspólne przenośniki.

Obserwowano wzrost stężenia cynku w wątrobie i nerkach zarówno po jednorazowej [1], jak i wielkrotnej iniekcji podskórnej [6, 10], czy dootrzewnowej u szczurów [41], a także po podawaniu doustnym przez 6, 9 [20], 10 tygodni [25] i prawie przez całe życie zwierząt doświadczalnych [38, 39]. Większe zmiany miały miejsce u samic niż u samców, co było związane z większą kumulacją kadmu w ich tkankach [34, 37]. Także w korze nerkowej ludzi stwierdzono wysoko istotną korelację pomiędzy stężeniem kadmu i cynku [33].

Z wielu prac wynika, że kumulacja cynku w wątrobie i nerkach zależy w dużym stopniu od dawki kadmu, czasu narażenia oraz od pobrania cynku [1, 26]. Przy dużym narażeniu na związki kadmu i braku możliwości wiązania go przez metalotioneinę następuje uszkodzenie nerek, co prowadzi do zwiększonego wydalania z moczem wielu składników, w tym i cynku [35]. Istnieje również pogląd, że kadmotioneina działa silniej nefrotoksycznie niż kadm w postaci jonowej [cyt. wg 31].

Friel i wsp. [12] wykazali, że stężenie cynku w wątrobie i nerkach myszy zatrutych chlorkiem kadmu powróciło do wartości kontrolnych po 6 tygodniach zaprzestania podawania kadmu z dietą.

Oдноśnie stężenia cynku w innych narządach nie ma tak jednoznacznych danych, co wynika prawdopodobnie z różnych warunków wykonywania doświadczeń, a szczególnie wyjściowego stanu wysycenia tkanek tym pierwiastkiem, jak i jego zawartości w diecie. Przykładowo *Mahaffey* i wsp. [25] podając kadm z dietą stwierdzili u szczurów obniżenie stężenia cynku w kościach i mózgu, natomiast *Chmielnicka* i wsp. [6] po iniekcjach podskórnych – obniżenie stężenia w kościach i mięśniach, natomiast wzrost w mózgu. *Julsham* i wsp. [20] po 9 tyg. nie wykazali różnic w stężeniu cynku w sercu, płucach, mięśniach i sierści, podobnie *Stonard* i *Webb* [39] w trzustce i sercu po 40 tygodniach doświadczenia. Natomiast *Schroeder* i *Nason* [38] podając szczurom związki kadmu przez całe życie w wodzie do picia stwierdzili wzrost stężenia cynku w płucach i sercu.

Narażenie samic ciężarnych szczurów na chlorek kadmu powodowało również zmiany w rozmieszczeniu cynku w ich organizmie [3, 35], a przy wyższych dawkach również w organizmie płodów, gdzie stwierdzono obniżenie stężenia cynku w wątrobie [2, 3, 35]. Wydaje się, że jedną z przyczyn tetratogennego działania kadmu jest zmniejszony dopływ cynku do płodu w warunkach narażenia matki na kadm [45].

Wykazano, że kadm może wypierać cynk z takich enzymów jak karboksypeptydaza, anhydraza węglanowa, a także z DNA, co stwierdzono w badaniach *in vitro* [cyt. wg 46] oraz hamować aktywność fosfatazy alkalicznej w kościach [27].

Jak już wspomniano, kumulacja cynku w narządach i jego szkodliwe działanie zależy między innymi od pobrania cynku z dietą. Szczególnie zwraca się uwagę, że przy niedoborze tego pierwiastka znacznie wzrasta retencja kadmu [cyt. wg 11, 23] i odkładanie w wątrobie i innych tkankach, co wykazano w badaniach na szczurach [22, 43], przepiórkach japońskich [11] i kurczętach [5].

Zwiększenie podaży cynku częściowo łagodzi skutki szkodliwego działania kadmu np. w badaniach na embrionach kurcząt hamowało niekorzystny wpływ kadmu na ossyfikację [21], oraz obniżenie stężenia kolagenu [27], jednak nie zapobiegało demineralizacji kości. Iniekcja chlorku cynku częściowo zapobiegała inhibicji oksydazy cytochromowej w mitochondriach wątroby szczurów, wywołanej przez kadm [30]. W zależności od dawki i czasu narażenia cynk przyczyniał się do eliminacji kadmu z narządów wewnętrznych [11, 23], a wcześniejsze podanie cynku zapobiega absorpcji kadmu prawdopodobnie dzięki syntezie metalotioneiny w śluzówce, która zatrzymuje kadm [7].

Podobnie jak w przypadku żelaza i cynku, kadm zmniejsza absorpcję znakowanej miedzi z przewodu pokarmowego [9, 42], hamując normalny pasaż przez ściany jelita z jednoczesnym zwiększeniem stężenia w śluzówce [9]. Ze złuszczającym się nabłonkiem jelitowym miedź jest wydalana z kałem, dlatego również obserwuje się obniżone współczynniki absorpcji pozornej tego pierwiastka [4].

W większości badań omawianych w piśmiennictwie, w wyniku narażenia na związki kadmu zwiększało się stężenie miedzi w nerkach [1, 6, 20, 24, 38, 39]. Zależało to od czasu narażenia na kadm oraz poziomu tego pierwiastka, natomiast droga podania nie odgrywała większej roli [20, 40]. Poziom miedzi w nerkach nie zwiększał się, gdy

zawartość tego pierwiastka w diecie kilkakrotnie przewyższała zapotrzebowanie zwierząt [41], a także przy niskich dawkach kadmu [40].

Wielkrotne iniekcje podskórne chlorku kadmu powodowały kilkakrotny wzrost stężenia miedzi również w wątrobie [6, 24], natomiast po dootrzewnowym podaniu tego związku *Tewari* i wsp. [41] nie stwierdzili różnic w porównaniu do grupy kontrolnej, choć w tym doświadczeniu większą rolę niż droga podania mógł odegrać wysoki poziom miedzi w diecie. *Sugwara* i wsp. [40] stwierdzili wzrost stężenia miedzi w tym narzędzie zarówno po iniekcji podskórnej, jak i po podaniu kadmu z wodą, natomiast zarówno *Julshamn* i wsp. [20], jak i *Ashby* i wsp. [1] wykazali, że po początkowym wzroście stężenia miedzi w wątrobie, później następowało obniżenie do wartości uzyskiwanych u zwierząt kontrolnych. Przy wzroście spożycia miedzi obserwowano zmniejszony wpływ kadmu na jej zawartość w wątrobie [7], szczególnie w porównaniu do diet deficytowych.

Nie stwierdzono natomiast, aby dodatek miedzi łagodził obniżenie stężenia kolagenu i demineralizację kości, powodowane przez kadm w badaniach na kulturach tkankowych [27].

Rozmieszczenie miedzi w innych tkankach, w warunkach narażenia na kadm, było przedmiotem niewielu badań. Przykładowo stężenie tego pierwiastka w sercu [17] i płucach [6] obniżało się, a w kościach wzrastało [28].

Friel i wsp. [12] stwierdzili, że w 6 tygodni po zaprzestaniu podawania chlorku kadmu myszom, stężenie miedzi w wątrobie było istotnie obniżone, natomiast w nerkach powróciło do poziomu takiego jak w grupie kontrolnej.

Aktywność ceruloplazminy w osoczu wykazywała przejściowy spadek [1], a potem powrót do wartości wyjściowych przy doustnym podawaniu chlorku kadmu [1, 39, 40], natomiast po iniekcji podskórnej, aktywność tego enzymu wzrastała [40]. *Sugawara* i wsp. [40] sugerowali, że miedź związana z metalotioneiną może być wykorzystywana do syntezy ceruloplazminy.

Stonard i wsp. [39] nie stwierdzili różnic w aktywności oksydazy cytochromowej, co autorzy przypisywali wysokiej zawartości miedzi w zastosowanej w doświadczeniu diecie. Natomiast w innych badaniach po podaniu octanu kadmu sondą do żołądka przez 6 tygodni stwierdzono obniżenie aktywności tego enzymu we frakcji mitochondrialnej wątroby [30].

Rozbieżne wyniki otrzymano również odnośnie aktywności dysmutazy nadtlenkowej. *Jamall* i wsp. [17, 18] przy przewlekłym narażeniu na chlorek kadmu stwierdzili obniżenie aktywności tego enzymu, natomiast *Chung* i wsp. [7] nie wykazali takiego wpływu. Ostre zatrucie kadmem powodowało wzrost aktywności dysmutazy w płucach i wątrobie [7]. Brak danych dotyczących wyjściowego stanu wysycenia tkankowego, oraz istotne różnice w zawartości innych pierwiastków w dietach w zasadzie uniemożliwiają porównanie tych wyników.

Kadm współzawodniczy z miedzią również o miejsca aktywne w tyrozinazie [cyt. wg 31].

Należy także zwrócić uwagę, że indukcja metalotioneiny w wątrobie pod wpływem kadmu powoduje zmniejszenie wydalania miedzi z żółcią [1], z drugiej strony przy uszkodzeniu kanalików nerkowych przez kadm zwiększa się wydalanie miedzi z moczem [26, 32]. Tak więc wysycenie tkankowe miedzią będzie zależało również od wzajemnych relacji tych dwóch procesów.

Podawanie związków kadmu ciężarnym samicom szczura powodowało obniżenie stężenia miedzi w organizmie noworodków o 33–40% [cyt. wg 34]. *Barański* stwierdził obniżenie stężenia miedzi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego zwierząt urodzonych i karmionych przez samice, którym podawano kadm drogą pokarmową w czasie ciąży [3].

PODSUMOWANIE

Narażenie na związki kadmu powoduje zaburzenia w metabolizmie żelaza, cynku i miedzi, takie jak zmiany w rozmieszczeniu tych pierwiastków, co może prowadzić do ich niedoborów w niektórych tkankach, wypieranie ze struktur istotnych biologicznie związków jak kwasy nukleinowe i enzymy, zwiększanie strat z moczem z powodu uszkodzenia nerek czy obniżenie wskaźników hematologicznych. Działanie kadmu ma miejsce nie tylko wtedy, gdy spożycie niezbędnych pierwiastków jest niedostateczne [11, 22, 23, 43] ale nawet, gdy są one dostarczane w nadmiarze [7, 9, 12, 17, 20, 37].

Niektóre badania wskazują, że podanie niezbędnych pierwiastków w zwiększonych ilościach może jednak łagodzić niekorzystne zmiany wywołane przez kadm [5, 11, 22]. Mogłoby to stanowić przesłankę do weryfikacji zaleceń żywieniowych w warunkach zwiększającego się skażenia środowiska. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań, ponieważ przy jednoczesnym pobraniu kadmu i zwiększeniu dawki cynku obserwowano obniżenie stężenia miedzi w wątrobie [7, 23], natomiast zwiększenie dawki żelaza lub żelaza i miedzi obniżało stężenie cynku w tym narządzie [41].

A. Brzozowska

HARMFUL ELEMENTS VERSUS IRON, ZINC AND COPPER: INTERACTION IN HUMAN AND ANIMAL ORGANISMS. PART III. CADMIUM

Summary

On the basis of a literature survey, the effect of cadmium on the absorption and metabolism of iron, zinc and copper in animal organisms was discussed. The main disturbances in iron metabolism under conditions of exposure to cadmium comprise a reduction of: iron intestinal absorption, iron liver concentration and hematological indices.

Cadmium displaces zinc from biologically essential structures, e.g. nucleic acids, enzymes and in the first place from metallothionein. This induces the synthesis of new molecules of that protein, and leads to changes in zinc distribution in the tissues, i.e. to its accumulation in the liver and kidney, and to a decrease in its concentration in e.g. the bone.

Cadmium also causes a rise of the copper kidney concentration; the content of the latter element in the liver as well as the activity of some copper-dependent enzymes undergo transient changes.

The effect of cadmium greatly depends on its dose and exposure time, as well as on the nutritional state of the subject and on dietary contents of iron, zinc and copper. Special attention has to be directed to supplementation of the deficiencies of these elements in the whole population. Their intakes exceeding the requirements may be advantageous, particularly under conditions of occupational or environmental exposure to cadmium; this problem requires, however, further studies.

PIŚMIENICTWO

1. *Ashby S.L., King L.J., Parke D.V.*: The effect of cadmium administration on the biliary excretion of copper and zinc and tissue disposition of these metals. *Environ. Res.* 1981, 26, 95.
- 2. *Barański S.*: Zaburzenia cyklu płciowego i płodności, prenatalnego i postnatalnego rozwoju potomstwa oraz rozmieszczenie kadmu, miedzi i cynku pod wpływem narażenia samic szczura na kadm. *Med. Pracy* 1986, 37, 120.
- 3. *Barański S.*: Effect of maternal cadmium exposure on postnatal development and tissue cadmium, copper and zinc concentrations in rats. *Arch. Toxicol.* 1986, 58, 255.
- 4. *Bogucka R.*: Wpływ różnych dawek kadmu w diecie na gospodarkę żelazem, cynkiem i miedzią u rosnących szczurów. *Praca mag. IŻCz SGGW, Warszawa* 1989.
- 5. *Bundscherer B., Rambeck W.A., Kollmer W.E., Zucker H.*: Einfluch des Zinkgehalts im Futter auf die Cadmiumretention in Leber und Nieren beim Hühnerküken. *Z. Ernährungswiss* 1985, 24, 73.
- 6. *Chmielnicka J., Bem E., Brzeźnicka E., Kasperek M.*: The tissue disposition of zinc and copper following repeated administration of cadmium and selenium to rats. *Environ. Res.* 1985, 37, 419.
- 7. *Chung K., Romero N., Tinker D., Rucker R.*: Effect of cadmium and zinc on copper distribution and superoxide dismutase activity in liver and lung. *Fed. Proc.* 1987, 46, 556.
- 8. *Cousins R.J., Barber A.K., Trout J.R.*: Cadmium toxicity in growing swine. *J. Nutr.* 1973, 103, 964.
- 9. *Davis N.T., Campbell J.K.*: The effect of cadmium on intestinal copper absorption and binding in the rat. *Life Sci.* 1977, 20, 955.
- 10. *Elinder C.G., Nordberg M., Palm B., Björk L., Jonsson L.*: Cadmium, zinc, and copper in rabbit kidney metallothionein – relation to kidney toxicity. *Environ. Res.* 1987, 42, 553.
- 11. *Fox M.R.S., Jackobs R.M., Jones A.O.L., Fry B.E. jr.*: Effects of nutritional factors on metabolism of dietary cadmium at levels similar to those of man. *Envir. Health Persp.* 1979, 28, 107.
- 12. *Friel J.K., Borgman R.F., Chandra R.K.*: Effect of chronic cadmium administration on liver and kidney concentrations of zinc, copper, iron, manganese and chromium. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1987, 38, 588.
- 13. *Funk A.E., Day F.A., Brady F.O.*: Displacement of zinc and copper from copper – induced metallothionein by cadmium and by mercury: *in vivo* and *ex vivo* studies. *Comp. Biochem. Physiol.* 1987, 86C, 1.
- 14. *Gill T.S., Pant J.C.*: Erythrocytic and leukocytic responses to cadmium poisoning in a freshwater fish, *Puntius conchonus* Ham. *Environ. Res.* 1985, 36, 327.
- 15. *Gruden N., Munic S.*: Effect of iron upon cadmium – manganese and cadmium – iron interaction. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1987, 38, 969.
- 16. *Hamilton D.L., Bellamy J.E.C., Valberg J.D., Valberg L.S.*: Zinc, cadmium and iron interactions during intestinal absorption in iron – deficient mice. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1987, 56, 384.
- 17. *Jamall I.S., Smith J.C.*: Effects of cadmium on glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and lipid peroxidation in the rat heart: a possible mechanism of cadmium cardiotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985, 80, 33.
- 18. *Jamall I.S., Sprowls J.J.*: Effects of cadmium and dietary selenium on cytoplasmic and mitochondrial antioxidant defense in the heart of rats fed high dietary copper. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987, 87, 102.
- 19. *Jones S.G., Jones M.M., Holscher M.A., Vaughn W.K.*: The effect of zinc on the dithiocarbamate – induced mobilization of cadmium deposits in mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 1988, 23, 91.
- 20. *Julshamn K., Utine F., Breskkan D.R.*: Interaction of cadmium with copper, zinc and iron in different organs and tissues of the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1977, 41, 515.
- 21. *Kaji T., Takata M., Hoshino T., Miyahara T., Kozuka H., Kurashige Y., Koizumi F.*: Role of zinc in protection against cadmium – induced toxicity in formation of embryonic chick bone in tissue culture. *Toxicol. Lett.* 1988, 44, 219.
- 22. *Kollmer W.E., Berg D.*: The influence of zinc – calcium – or iron – deficient diet on the resorption and kinetics of cadmium in the rat. *Nutrient Availability: Chemical and Biological Aspects.* Wyd. Southgate D.A.T., *Johnson I.T., Fenwick G.R.*, Royal Society of Chemistry, Cambridge 1989 s. 287.
- 23. *Lamphere D.N., Dorn C.R., Reddy C.S., Meyer A.W.*: Reduced cadmium body burden in cadmium – exposed calves fed supplemental zinc. *Environ. Res.* 1984, 33, 119.
- 24. *Lee Y.K., Shaikh Z.A., Tohyama Ch.*: Urinary metallothionein and tissue metal levels of rats injected with cadmium, mercury, lead, copper or zinc. *Toxicology* 1983, 27, 337.
- 25. *Mahaffey K.R., Capar S.G., Gladen B.C., Fowler B.A.*: Concurrent exposure to lead, cadmium,

and arsenic. Effects on toxicity and tissue metal concentrations in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 1981, 98, 463. – 26. *Müller C.R., Zhu S., Victory W., Goyer R.A.*: Cadmium: zinc binding to metallothionein (MT) and renal cell injury. *Fed. Proc.* 1986, 45, 637. – 27. *Miyahara T., Oh-e Y., Takaine E., Kozuka H.*: Interaction between cadmium, copper or lead in relation to the collagen and mineral content of embryonic chick bone tissue culture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1983, 67, 41. – 28. *Miyahara T., Sugiyama S., Kaji T., Yamashita R., Oh-e Y., Kurano T., Kozuka H.*: Interaction between cadmium and copper in relation to the collagen metabolism of embryonic chick bone in tissue culture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984, 75, 479. – 29. *Morawiec M.*: Pierwiastki szkodliwe a żelazo, cynk i miedź: interakcje w organizmie zwierząt i ludzi. Cz. II. Ołów. *Roczn. PZH* 1991, 42, 121. – 30. *Mullere L., Muller I., Stacey N.H.*: Mitochondrial effects of low-level cadmium in rats: interaction with zinc. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1988, 17, 245.

31. *Nikonorow M., Urbanek-Karłowska B.*: Toksykologia żywności. PZWL, Warszawa 1987. – 32. *Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Kobayashi E., Ishizaki M.*: Copper and zinc levels in serum and urine of cadmium – exposed people with special reference to renal tubular damage. *Environ. Res.* 1984, 33, 29. – 33. *Pandya C.B., Parikh D.J., Patel T.S., Kulkarni P.K., Sathawara N.G., Shah G.M., Chatterjee B.B.*: Accumulation and interrelationship of cadmium and zinc in human kidney cortex. *Environ. Res.* 1985, 36, 81. – 34. *Petering H.G., Choudhury H., Stemmer K.L.*: Some effects of oral ingestion of cadmium on zinc, copper and iron metabolism. *Environ. Health Perspect.* 1979, 28, 97. – 35. *Roelfzema W.H., Roelofsen A.M., Herber R.F.M., Peereboom-Stegeman J.H.J.C.*: Cadmium and zinc concentrations in fetal and maternal rat tissues after parenteral administration during pregnancy. *Arch. Toxicol.* 1988, 62, 285. – 36. *Sahagian B.M., Harding-Barlow I., Perry H.M. jr.*: Transmural movements of zinc, manganese, cadmium and mercury by rat small intestine. *J. Nutr.* 1967, 93, 291. – 37. *Schafer S.G., Forth W.*: Effect of acute and subchronic exposure to cadmium on the retention of iron in rats. *J. Nutr.* 1984, 114, 1989. – 38. *Schroeder H.A., Nason A.P.*: Interactions of trace metals in rat tissues. Cadmium and nickel with zinc, chromium, copper, manganese. *J. Nutr.* 1974, 104, 167. – 39. *Stonard M.D., Webb M.*: Influence of dietary cadmium on the distribution of essential metals copper, zinc and iron in tissue of the rat. *Chem. Biol. Interact.* 1976, 15, 349. – 40. *Sugawara N., Sugawara C., Miyake H.*: Effects of subcutaneous and oral cadmium on iron metabolism: Role of ceruloplasmin and metallothionein. *Arch. Toxicol.* 1984, 56, 25.

41. *Tewari P.C., Kachru D.N., Tandon S.K.*: Influence of copper and iron on subacute cadmium intoxication in protein – malnourished rats. *Environ. Res.* 1986, 41, 53. – 42. *Van Campen D.R.*: Effects of zinc, cadmium, silver and mercury on the absorption and distribution of copper – 64 in rats. *J. Nutr.* 1966, 88, 125. – 43. *Waalkes M.P.*: Effect of dietary zinc deficiency on the accumulation of cadmium and metallothionein in selected tissues of the rat. *J. Toxicol. Environ. Health* 1986, 18, 301. – 44. *Witkowska J., Czerwińska D., Kiepuski A., Roszkowski W.*: Pierwiastki szkodliwe a żelazo, cynk i miedź: interakcje w organizmie zwierząt i ludzi. Cz. I. Rtęć, cyna, nikiel, selen, fluor, aluminium. *Roczn. PZH* 1991, 42, 15. – 45. *Whanger P.D.*: Cadmium effects in rats tissue, selenium, and blood pressure; Blood and hair cadmium in some Oregon residents. *Environ. Health Perspect.* 1979, 28, 115. – 46. *Yu H-S., Chan S.T.H.*: Cadmium toxicity on mouse pre-implantation zygotes in vitro: interactions of cadmium with manganese, zinc and calcium ions. *Toxicol.* 1988, 48, 261.

Dn. 1989. 12. 28

02-766 Warszawa, ul. Nowoursynowska 166