

BIOCHEMICZNE MECHANIZMY NEUROTOKSYCZNOŚCI KADMU**BIOCHEMICAL MECHANISMS OF NEUROTOXICITY CAUSED BY CADMIUM***Mateusz Labudda*Instytut Hodowli i Aklimatyzacji Roślin
- Państwowy Instytut Badawczy w Radzikowie**Słowa kluczowe:** *kadm, neurotoksyczność, metale ciężkie*
Key words: *cadmium, neurotoxicity, heavy metals***STRESZCZENIE**

Kadm (Cd) zaliczany do metali ciężkich jest jednym z ważniejszych składników zanieczyszczających środowisko życia ludzi i zwierząt. Ekspozycja środowiskowa na kadm może prowadzić do wchłaniania jego związków do organizmu i toksycznego oddziaływania na układ nerwowy. W artykule przedstawiono różne poglądy dotyczące biochemicznych mechanizmów neurotoksycznego działania kadmu. Opisano zaburzenia w komórkowym systemie antyoksydacyjnym, wytwarzanie reaktywnych form tlenu i azotu, zaburzenia w produkcji energii w szlakach metabolicznych, zmiany w metabolizmie amin biogennych, aminokwasów neuroprzekaznikowych i jonów wapnia oraz inhibicję białek enzymatycznych.

ABSTRACT

Cadmium (Cd), which belongs to the heavy metals, is one of the major polluting component of human and animal environment. Exposure to cadmium can lead to absorption of the compounds to the organism and consequently, the toxic effects in the nervous system. The paper presents various views on the biochemical mechanisms of neurotoxicity caused by cadmium. This paper describes the disturbances in the cellular antioxidant system, generation of reactive oxygen and nitrogen species, changes in energy production in the metabolic pathways, changes in the metabolism of biogenic amines, neurotransmitter amino acids and calcium ions and inhibition of enzymatic proteins.

WSTĘP

Z piśmiennictwa naukowego wynika, iż metale ciężkie są wszechobecnymi środowiskowymi substancjami toksycznymi, których nadmiar powoduje różne fizjologiczne, biochemiczne i behawioralne zaburzenia [23, 43]. Z danych opublikowanych, przez *Agency for Toxic Substances and Diseases Registry US (ATSDR)* wynika, iż corocznie do środowiska wprowadzanych jest 25 000-30 000 ton kadmu, z czego połowa jest uwalniana do światowych zasobów wody i pochodzi z procesów wietrzenia skał, skąd dalej rzekami przedostaje się do oceanów [3]. Innym źródłem dużych ilości uwalnianego do środowiska kadmu są pożary lasów i erupcje wulkanów. Na skutek wydobywania węgla i innych bogactw naturalnych (głównie paliw), do środowiska przedostaje się corocznie 8 000-10 000 ton kadmu [17].

**MECHANIZMY TOKSYCZNEGO
DZIAŁANIA NA KOMÓRKI NERWOWE**

Neurotoksyczny wpływ kadmu dotyczy m.in. zmian w mózgach mysich noworodków [67] oraz mózgach młodych szczurów [69]. Oksydacyjne uszkodzenia powiązane z ekspozycją na kadm zaobserwowano w izolowanym szczurzym nerwie wzrokowym [21] oraz w kulturach neuronów kory mózgowej szczura [40]. U człowieka, ekspozycja na Cd jest powiązana z neurofizjologicznymi zaburzeniami [27]. *O'Callaghan i Miller* [46] donoszą o selektywnym uszkodzeniu prążkowiec *striatum*- części kresomózgowia, natomiast *Okuda i wsp.* [47] opisali przypadek wystąpienia choroby *Parkinsona* u 64 letniego mężczyzny narażonego na wysokie dawki kadmu.

Do organizmu ssaka kadm dostaje się głównie dwiema drogami: poprzez inhalację oraz drogą pokarmową. Najefektywniej kadm absorbowany jest przez drogi oddechowe. Uważa się, że około 10 % dawki kadmu

Adres do korespondencji: Mateusz Labudda, Zakład Biochemii i Fizjologii Roślin, Instytut Hodowli i Aklimatyzacji Roślin-Państwowy Instytut Badawczy, Radzików k/Warszawy, 05-870 Błonie, tel. 22 73 34 538, fax 22 72 54 714, e-mail: m.labudda@ihar.edu.pl

zawartego we wdychanym powietrzu w postaci CdO ulega kumulacji bezpośrednio w płucach, a nawet 40 % przechodząc do krwioobrotu dociera między innymi do ośrodkowego układu nerwowego [54]. Przenikając przez barierę krew-mózg [45], może gromadzić się w różnych regionach mózgowia ssaków [39, 48]. Jak sugerują wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach, intensywność absorpcji kadmu w dużym stopniu zależy natomiast od stanu fizjologicznego organizmu, zwłaszcza stanu zaopatrzenia w pierwiastki, takie jak żelazo czy cynk. Niedobór tych pierwiastków może bowiem powodować zwiększenie wchłaniania i kumulacji kadmu [52]. Wykazano również, że wielkość absorpcji i kumulacji Cd jest różna w zależności od płci. *Blazka i Shaikh* [10] w swoich badaniach wykazali, że samice szczurów, w porównaniu z samcami, kumulują więcej kadmu w narządach wewnętrznych. Podobny efekt stwierdzono również u ludzi [53]. Inni badacze sugerują, iż wiek jest głównym czynnikiem różnicującym wchłanianie kadmu. Młode osobniki charakteryzują się większą zdolnością absorpcji kadmu w porównaniu z dorosłymi [30]. *Grawé* [24] dzięki swoim badaniom nad transferem kadmu u gryzoni w czasie laktacji wyjaśnił mechanizm narządowej kumulacji kadmu u samicy myszy i jej potomstwa w 24 godzinie i po 7 dniach od rozpoczęcia eksperymentu. W 24 godzinie badań u samicy stwierdzono wysoki poziom absorpcji w przysadce mózgowej, natomiast równie wysoki poziom kumulacji radioaktywnego kadmu $^{109}\text{CdCl}_2$ (5 μCi) zaobserwowano w mózgowiach mysich noworodków w 7 dniu od rozpoczęcia ekspozycji.

Mechanizmy toksycznego działania Cd w centralnym układzie nerwowym jak dotąd są słabo poznane. Uważa się, że jony kadmu mogą działać neurotoksycznie w wyniku kilku mechanizmów. Jednym z nich jest indukcja oraz nasilenie się stresu oksydacyjnego, a w szczególności intensyfikacja procesów peroksydacji lipidów oraz inhibicja enzymów antyoksydacyjnych [26]. Pod wpływem jonów kadmu obserwuje się wzrost stężenia reaktywnych form tlenu (Reactive oxygen species - ROS) takich jak: rodnik wodorotlenowy (OH^\cdot), rodnik nadtlenkowy ($\text{O}_2^{\cdot-}$) oraz nadtlenek wodoru (H_2O_2) [60], natomiast toksyczne oddziaływanie na komórkę ograniczane jest przez szereg enzymatycznych i nieenzymatycznych antyoksydantów [51]. W reakcji *Fentona* przy udziale metali przejściowych np. Fe (II) powstają ROS, które następnie wywołują stres oksydacyjny:



Jednak Cd nie jest bezpośrednio zaangażowany w reakcję *Fentona*. Indukcja reaktywnych wolnych rodników tlenowych w tym przypadku zachodzi w inny sposób. Wzrost ilości ROS pod wpływem Cd może być efektem uwalniania metali przejściowych z miejsc ich naturalnego występowania w organizmie. *Waisberg*

i wsp. [66] zaobserwowali, że kadm wiążąc się z białkami zawierającymi w swojej strukturze jony żelaza i miedzi powoduje wypieranie ich. *Casalino* i wsp. [14] stwierdzili, iż Cd powodując uszkodzenie mitochondriów prowadzi do uwolnienia Fe (II) z enzymów oddechowych.

Stężenie ROS wewnątrz komórki może wzrastać nie tylko w wyniku zwiększenia produkcji, ale również jako konsekwencja zaburzenia ich eliminacji, wywołanej dysfunkcją systemu antyoksydacyjnego komórki. Ekspozycja na działanie kadmu obniża aktywność większości enzymów antyoksydacyjnych takich jak katalaza (CAT), odpowiedzialna za przekształcenie nadtlenu wodoru do wody i tlenu cząsteczkowego, oraz dysmutaza nadtlenkowa (SOD), katalizująca przekształcenie anionorodnika nadtlenkowego. Hamujący efekt kadmu w tym przypadku spowodowany jest podstawieniem w tym enzymie przez metal jonów Mn (II) (w przypadku MnSOD) lub Zn (II) (w Cu/ZnSOD) [13]. *Pourahmad i O'Brien* [51] oraz *Stohs* i wsp. [60] doszli do wniosku, że pod wpływem kadmu w komórce następuje również zmniejszenie zawartości glutationu (GSH), który jest ważnym elementem systemu antyoksydacyjnego. Jednocześnie inhibicji ulegają też enzymy zaangażowane w glutationowy szlak redukcji form nadtlenowych w komórce, a więc peroksydaza glutationowa (GPO) (katalizująca reakcję GSH z H_2O_2), reduktaza glutationowa (odtworząca pulę zredukowanego glutationu w komórce), a także dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa (enzym katalizujący powstawanie NADPH- kofaktora reduktazy glutationowej) [62].

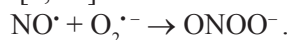
Wzrost stężenia ROS może powodować różne zmiany patofizjologiczne, takie jak zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg i zaburzenia w synaptycznej transmisji [19]. Ponadto, na poziomie mózgu, stres oksydacyjny jest odpowiedzialny za wiele chorób zwyrodnieniowych, takich jak stwardnienie zanikowe boczne (*sclerosis lateralis amyotrophica*) [29], choroba *Alzheimera* [58], niedokrwienie, choroba *Parkinsona*, demencja, epilepsja pourazowa [49, 50].

Jak wskazują autorzy prac doświadczalnych jony kadmu, podwyższają poziom nadtlenu lipidów w mózgowiach szczurów [25] i w mikronaczyniach mózgowych tych zwierząt [8]. Przy krótkotrwałym narażeniu na kadm aktywność enzymów (dysmutazy nadtlenkowej, peroksydazy glutationu, reduktazy glutationu i katalazy) wzrasta, obniżając się znacząco przy kontynuacji ekspozycji. *Shukla* i wsp. [57] sugerują, że wywołane przez kadm uszkodzenie bariery krew-mózg może wynikać z inhibicji systemu obrony antyoksydacyjnej w mikronaczyniach mózgowych, z towarzyszącym wzrostem peroksydacji lipidów, przy dłuższym trwającym narażeniu. Zmiany w zapisie elektroencefalografii (EEG) oraz wydłużenie wzrokowych

potencjałów wywołanych u samic szczurów, którym podawano związki kadmu wiąże się z nasileniem peroksydacji lipidów mózgowych przez ten metal [1, 2, 70].

Dla podkreślenia jak ważne jest podejmowanie zagadnień badawczych związanych bezpośrednio z niekorzystnymi dla komórek skutkami peroksydacji lipidów mogą być przytoczone poniżej jedne z wielu przykładów zaczerpniętych z literatury naukowej. Badacze donoszą, że finalne produkty peroksydacji lipidów, do których zaliczyć można m.in. dialdehyd malonowy (MDA), trans-4-hydrokso-2-nonenal (4HNE), 4-hydroksoheksenal (4HHE), wykazują mutagenne i kancerogenne właściwości, a także mogą regulować proliferację komórki. Spośród wymienionych produktów peroksydacji lipidów dużą toksycznością charakteryzuje się 4HNE, natomiast najbardziej mutagenny jest MDA [18]. Peroksydacja lipidów błon komórkowych odgrywa ważną rolę w toksyczności kadmu. Trudno jednak, ze względu na szereg bardzo złożonych przemian biochemicznych, powiedzieć czy procesy oksydacji lipidów stanowi on na pewno najważniejszy molekularny mechanizm leżący u podstaw neurotoksyczności tego metalu ciężkiego. Wyniki prezentowane w tej pracy potwierdzają konieczność dalszych badań nad wpływem ekspozycji na kadm, jako funkcji odzwierciedlającej rzeczywisty stan narażenia człowieka oraz innych organizmów, tak zwierzęcych jak i roślinnych, w swoich naturalnych biotopach.

Anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$) może w reakcji z tlenkiem azotu (NO) utworzyć wysoce toksyczny nadtlenoazotyn [7, 41]:



Równie lub nawet bardziej niebezpieczną dla organizmu jest będąca rodnikiem jego uprotonowana forma ($ONOOH^{\cdot}$), która w fizjologicznym zakresie pH reaguje z większością związków o wiele szybciej niż $ONOO^-$ [9]. W warunkach fizjologicznych kinetyka produkcji NO różni się od kinetyki generowania $O_2^{\cdot-}$, a do intensyfikacji powstawania nadtlenoazotynu dochodzi, gdy szybkość powstawania NO i $O_2^{\cdot-}$ są takie same [31]. Zwiększoną produkcję $ONOO^-$ stwierdzono w przypadku choroby *Alzheimer* co korelowało z obserwowanym wzrostem stężenia reaktywnych form tlenowych [59]. Reakcja $ONOO^-$ z grupami $-SH$ w mózgu szczura może powodować utlenienie związków tiolowych do disiarczków, co prowadzi do zachwiania równowagi pro- i antyoksydacyjnej komórek i dodatkowego nasilenia oksydacyjnych uszkodzeń [64].

Innym mechanizmem działania neurotoksycznego są zaburzenia w produkcji energii w szlakach metabolicznych komórek nerwowych. Dehydrogenazy, grupa białek enzymatycznych odszczepiających atomy wodoru z różnych związków organicznych występujących w komórkach, odgrywają decydującą rolę w wyzwolaniu energii niezbędnej dla normalnego funkcjonowania

organizmów będących pod wpływem różnych czynników [22]. Jak donoszą autorzy prac doświadczalnych zakumulowany w tkance kadm może hamować biosyntezę dehydrogenaz, uszkadzać mitochondria a ponadto łącząc się z białkami enzymatycznymi przyczynia się do rozkojarzenia komórkowego metabolizmu energetycznego. Taki szczególnie intensywny degenerujący wpływ kadmu został opisany w kresomózgowiu u ryb z gatunku *Cyprinus carpio* i *Oreochromis aureus* [32, 5]. Jak sugeruje Ewers [20], ostra i chroniczna ekspozycja na kadm w dużej mierze ogranicza pobieranie tlenu przez organizm i liczne tkanki znacząco przestawiają się na metabolizm beztlenowy. U ryb *Labeo rohita* poddanych ostremu zatruciu kadmem zanotowano spadek aktywności dehydrogenaz: bursztynianowej, jabłczanowej i mleczanowej w różnych regionach mózgowia [55].

Neurotoksyczny wpływ kadmu obejmuje również zmiany w syntezie i / lub metabolizmie amin biogennych i aminokwasów neuroprzekaźnikowych w centralnym układzie nerwowym. Zmiany te zostały potwierdzone w pracach eksperymentalnych (*in vivo* i *in vitro*) w różnych rejonach mózgowia [33-39]. Harvey i wsp. [28] stwierdzili, że kadm inhibował działanie dopaminy, serotoniny oraz kwasu γ -aminomasłowego (GABA) w szczurzych mózgach. Wyniki te potwierdziły się w pracy Carageorgiou i wsp. [11], którzy odnotowali ograniczenie funkcjonowania dopaminergicznych i serotoninergicznych systemów w mózgach szczurów w 21 dni po narażenie na Cd. Z innych badań wiadomo, że kadm w stężeniu 10-30 μM wprowadzony *in vivo* do ciała migdałowatego za pomocą mikrodializy powodował zmniejszenie uwalniania pobudzających neuroprzekaźników takich jak glutaminy i asparaginy oraz zwiększenie uwalniania neuroprzekaźników hamujących- glicyny i GABA [44]. Mechanizm ten jest szczególnie istotny ze względu na fakt, iż glutaminy i asparaginy – sole aminokwasów: kwasu glutaminowego i kwasu asparaginowego są przekaźnikami synaptycznymi pobudzającymi. Za pośrednictwem tych aminokwasów pobudzających przekazywane jest około $\frac{3}{4}$ informacji między neuronami w ośrodkowym układzie nerwowym [63].

Jony kadmu mogą również znacząco wpływać na wewnątrzkomórkowy metabolizm wapnia. Wzrost poziomu wolnych jonów wapnia w komórce może nieść za sobą niekorzystne skutki dla struktury cytoszkieletu, funkcjonowania organelli czy też polarności komórki. Co więcej w wyniku zaburzeń gospodarki wapniowej komórka może ulec destrukcji na drodze nekrozy lub apoptozy. Kalmodulina będąc niskocząsteczkowym białkiem wiążącym wapń, bierze udział w regulacji aktywności wielu enzymów. W badaniach doświadczalnych na szczurach stwierdzono, że aktywność biologiczna kalmoduliny w korze mózgowej zwierząt pod wpływem kadmu uległa istotnemu spadkowi

w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto wykazano statystycznie istotny spadek aktywności 3'-5'-fosfodiesteryazy oraz synaptycznej błonowej $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATP-azy u zwierząt intoksykowanych jonami Cd (II). Kadm substytuując jony wapnia w kalmodulinie przyczynia się do aktywacji kalmodulinozależnych enzymów. Aktywacja tych enzymów przez jony kadmu może być jednym z mechanizmów szkodliwego oddziaływania tego metalu na ośrodkowy układ nerwowy [65].

Równie ważnym jak opisane dotychczas mechanizmy neurotoksycznego działania kadmu na komórki nerwowe jest zachodzący w mózgu proces patobiochemiczny oparty na inhibicji aktywności pompy sodowo-potasowej. Ten kompleks białek enzymatycznych ma kluczowe znaczenie dla komórek utrzymując potencjał błonowy, który jest szczególnie istotny dla prawidłowego przebiegu transbłonowych procesów metabolicznych. W mózgach szczurów pod wpływem chlorku kadmu stwierdzono znaczącą inhibicję ogólnej aktywności Na^+/K^+ ATP-azy. Hamowanie aktywności K^+ -fosfatazy p-nitrofenylu (*ang.* K^+ -PNPPase), enzymatycznego komponentu pompy sodowo-potasowej katalizującego zależną od jonów K^+ defosforylację, wskazuje na mechanizm inhibicji aktywności całego białkowego kompleksu enzymatycznego ATP-azy poprzez przyłączanie się jonów kadmu do K^+ -PNPPase. Natomiast przywrócenie aktywności K^+ -fosfatazy p-nitrofenylu poprzez ditiotritol (DTT), glutation (GSH) oraz cysteinę (Cys) wskazuje, że miejscem łączenia się jonów kadmu z tą fosfatazą są jej grupy sulfhydrylowe [4].

Acetylocholinoesteraza (AChE) jest białkiem enzymatycznym występującym w szczelinach synaptycznych, gdzie biokatalizuje reakcję rozpadu ważnego neuroprzekaźnika acetylocholinę do cholinę i grupy acetylowej. Enzym ten pełni kluczową rolę w powstawaniu i przekazywaniu impulsów nerwowych w przywspółczulnym układzie nerwowym. W badaniu wpływu kadmu na neurochemiczne zmiany w mózgach dorosłych szczurów odnotowano istotny spadek aktywności AChE [12]. Wyniki uzyskane przez tych badaczy wskazują, że jony kadmu mogą w znaczący sposób blokować cholinergiczne mechanizmy synaptycznej transmisji w mózgowiu zwierząt.

Do kluczowych enzymów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego obok katalazy (CAT), acetylocholinoesterazy (AChE) czy ATP-az (Na^+/K^+ i $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$) zaliczyć można kwaśną i zasadową fosfatazę. Metaboliczna rola fosfataz, enzymów z grupy hydrolaz, polega głównie na katalizowaniu reakcji defosforylacji różnorodnych estrów fosforanowych. W badaniach doświadczalnych mózgow dorosłych ssaków opisano silną aktywność enzymatyczną fosfatazy zasadowej (ALP) w ścianach naczyń krwionośnych, splocie naczyniówkowym,

epydymie, podwzgórzu i przysadce mózgowej. Istota szara charakteryzuje się zdecydowanie wyższą ogólną aktywnością ALP aniżeli istota biała, a jej aktywność występuje zarówno w neuronach jak i komórkach glejowych. Specyficzna lokalizacja fosfatazy alkalicznej w śródbłonku naczyniowym, komórkach gleju, pęcherzykach synaptycznych oraz błonach pre- i post-synaptycznych jak wskazują autorzy prac może być związana z transportem molekuł przez błony biologiczne [15, 16, 42, 61, 56, 68, 71]. Można domniemać, iż ogólny spadek aktywności fosfataz w mózgowiu zwierząt będących pod wpływem kadmu może powodować poważne zakłócenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, co natomiast może leżeć u podstaw jednego z mechanizmów neurotoksycznego działania kadmu opartego na neurochemicznych zmianach w tkance nerwowej.

PODSUMOWANIE

Przegląd piśmiennictwa pozwolił zaprezentować potencjalne mechanizmy neurotoksycznego działania kadmu. Gruntowne poznanie tych mechanizmów, daje realne szanse poszukiwania i wprowadzania nowych sposobów profilaktyki jak i pozwala diagnozować patologiczne zmiany w organizmach ludzi i zwierząt we wczesnej fazie ich rozwoju. Pomimo ciągle wzrastającego narażenia na kadmu w piśmiennictwie naukowym wciąż brak pracy monograficznej traktującej o tak ukierunkowanym toksycznym działaniu tego metalu ciężkiego, dlatego też niniejszy przegląd piśmiennictwa w pewnym stopniu wypełnia istniejącą lukę w zakresie tematyki oddziaływania kadmu na komórki nerwowe.

PIŚMIENNICTWO

1. Agar A., Yargicoglu P., Edremitlioglu M., Kara C., Oguz Y.: The effect of cadmium (Cd) treatment on somatosensory evoked potentials (SEPs) and conduction velocity in alloxane-induced diabetic rats: relation to lipid peroxidation. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 1999, 10, 41–56.
2. Agar A., Yargicoglu P., Sentürk U.K., Izgüt-Uysal V.N.: Effect of cadmium-induced lipid peroxidation on EEG spectral components. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 1999, 10 (1), 29–40.
3. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry U.S. Dept. of Health (2008). <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf> (01.11.2008)
4. Ahammadsahib K. I., Ramamurthi R., Desai D.: Mechanism of inhibition of rat brain (Na^+/K^+)-stimulated adenosine triphosphatase reaction by cadmium and methyl mercury. *Journal of Biochemical Toxicology* 1987, 2, 169–180.

5. Allen P.: Accumulation profiles of cadmium and their modification with mercury and lead in the edible tissues of *Oreochromis aureus*. *Fresh Environ Bull* 1995, 2, 745-751.
6. Andersson H., Petersson-Grawé K., Lindqvist E., Luthman J., Oskarsson A., Olson L.: Low-level cadmium exposure of lactating rats causes alterations in brain serotonin levels in the offspring. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997, 19, 105-115.
7. Anggard E.: Nitric oxide: mediator, murder, and medicine. *The Lancet* 1994, 343, 1199-1206.
8. Bagchi D., Vuchetich P.J., Bagchi M., Hassoun E.A., Tran M.X., Tang L., Stohs S.J.: Induction of oxidative stress by chronic administration of sodium dichromate (chromium VI) and cadmium chloride (cadmium II) to rats. *Free Radic. Biol. Med.* 1997, 22 (3), 471-478.
9. Bartosz G.: Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wyd. PWN, Warszawa 2006.
10. Blazka M. E., Shaikh Z. A.: Sex differences in hepatic and renal cadmium accumulation and metallothionein induction. Role of estradiol. *Biochem. Pharmacol.* 1991, 41, 775-780.
11. Carageorgiou H., Boviatsis St., Carageorgiou-Kassaveti M., Pantos C., Messari I., Papadopoulou-Daifoti Z.: Proceedings of the "2nd International symposium on trace elements in human: New perspectives". In: *Dopamine, serotonin and their metabolite levels in certain rat brain areas after acute and chronic administration of cadmium*. Eds.: Ermidou-Pollet S., Pollet S. Athens, Greece, 7-9/1999, 2000, 723-730.
12. Carageorgiou H., Tzotzes V., Pantos C., Mourouzis C., Zarros A., Tsakiris, S.: *In vivo* and *in vitro* Effects of Cadmium on Adult Rat Brain Total Antioxidant Status, Acetylcholinesterase, (Na⁺,K⁺)-ATPase and Mg²⁺-ATPase Activities: Protection by L-Cysteine. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2004, 94, 112-118.
13. Casalino E., Calzaretti G., Sblano C., Landriscina C.: Molecular inhibitory mechanism of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology* 2002, 179, 37-50.
14. Casalino E., Calzaretti G., Sblano S., Landriscina C.: Cadmium-dependent enzyme activity alteration is not imputable to lipid peroxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000, 383, 288-295.
15. Ciani F., Contestabile A., Minelli G., Quaglia A.: Ultrastructural localization of alkaline phosphatase in cultures of nervous tissue *in vitro*. *Journal of Neurocytology* 1973, 2, 105-116.
16. Crofton P. M.: Biochemistry of alkaline phosphatase isoenzymes. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1982, 161-194.
17. Ermis E., Imanovic L.: Heavy metals-cadmium. <http://www.unihohenheim-de/fangmeier/M7101/Cadmium.pdf> (01.11.2008).
18. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H.: Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 11, 81-128.
19. Evans P.H.: Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br. Med. Bull.* 1995, 49, 577-587.
20. Ewers U.: Standard guidelines and legislative regulations concerning metals and their compounds in the environment. VCH weinheim 1991, 787.
21. Fern R., Black J. A., Ransom B. R., Waxman S. G.: Cd(2+) induced injury in CNS white matter. *J. Neurophysiol.* 1996, 76, 3264-3273.
22. Giesy J. P., Weiner J. G.: Preduency distribution of trace metal concentration in five freshwater fishes *Transamer fish Soc.* 1977, 106, 393-403.
23. Gomez G., Boas R., Gomara B., Jimenez B., Benito V., Montoro R., Hiraldo F., Gonzalez M.J.: Influence of mine tailing accident near Donana National Park (Spain) on heavy metals and arsenic accumulation in 14 species of waterfowl (1998-2000). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2004, 47(4), 521-529.
24. Grawé K. P.: Lactational transfer of cadmium in rodents-CNS effects in the offspring. Doctoral thesis, Swedish University of Agriculture Sciences. 2003, 18-19.
25. Gupta A., Gupta A., Shukla G.S.: Development of brain free radical scavenging system and lipid peroxidation under the influence of gestational and lactational cadmium exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 1995, 14 (5), 428-433.
26. Gutiérrez-Reyes E.Y., Albores A., Rios C.: Increase of striatal dopamine release by cadmium in nursing rats and its prevention by dexamethasone-induced metallothionein. *Toxicology* 1998, 131, 145-154.
27. Hart R. P., Rose C. S., Hamer R. M.: Neuropsychological effects of occupational exposure to cadmium. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1989, 11, 933-943.
28. Harvey Z., Wedley S., Findlay I., Sidell M., Pullar J.: ω -Agatoxin IVA identifies a single calcium channel subtype which contributes to the potassium induced release of acetylcholine, 5-HT, dopamine, GABA and glutamate from rat brain slices. *Neuropharmacology* 1996, 35, 385-392.
29. Hirano A.: Cytopathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv. Neurol.* 1991, 56, 91-101.
30. Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Mahida M., Kayama F.: Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004, 196, 114-123.
31. Kelm M.: Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochem. Biophys. Acta* 1999, 1411, 273-289.
32. Kumar L. C. A., Vincent S., Ambrose T.: Uptake and persistence of the heavy metal cadmium in tissues of the fresh water fish *Cyprinus carpio*. *Poll Res.* 1994, 13, 361-364.
33. Lafuente A., Esquifino A.I.: Effects of oral cadmium exposure through puberty on plasma prolactin and gonadotropin levels and amino acid contents in various brain areas in pubertal male rats. *Neurotoxicology* 2002, 23, 207-213.
34. Lafuente A., Esquifino A.I.: Possible role of glutamate, aspartate, glutamine, GABA or taurine on cadmium toxicity on the hypothalamic pituitary axis activity in adult male rats. *Biometals* 2002, 15, 183-187.
35. Lafuente A., González-Carracedo A., Márquez N., Pazo D., Esquifino A.I.: Oral cadmium exposure throughout

- puberty does not inhibit secretion of prolactin, GH and ACTH through dopamine metabolism changes in male rat. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2002, 16, 249-254.
36. Lafuente A., González-Carracedo A., Romero A., Cabaleiro T., Esquifino A.I.: Toxic effects of cadmium on the regulatory mechanism of dopamine and serotonin on prolactin secretion in adult male rats. *Toxicol. Lett.* 2005, 155, 87-96.
 37. Lafuente A., González-Carracedo A., Romero A., Cabaleiro T., Esquifino A.I.: Toxic effects of cadmium on GABA and taurine content in different brain areas of adult male rats. *J. Physiol. Biochem.* 2005, 61, 439-446.
 38. Lafuente A., González-Carracedo A., Romero A., Cano P., Esquifino A.I.: Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels. *Toxicol. Lett.* 2004, 146, 175-182.
 39. Lafuente A., González-Carracedo A., Romero A., Esquifino A.I.: Effect of cadmium on 24-h variations in hypothalamic dopamine and serotonin metabolism in adult male rats. *Exp. Brain Res.* 2003, 149, 200-206.
 40. Lopez E., Figueroa S., Oset-Gasque M. J., Gonzalez M. P.: Apoptosis and necrosis: Two distinct events induced by cadmium in cortical neurons in culture. *Br. J. Pharmacol.* 2003, 138, 901-911.
 41. Maeda H., Akaike T.: Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer. *Biochemistry (Moscow)* 1998, 63, 845-865.
 42. Matsuura H., Hirose I., Fujita K.: Electron microscopic localization of alkaline phosphatase in the trigeminal ganglion of the rat. *Histochemie* 1970, 23, 91-97.
 43. Miller M., Wayland M., Bortolotti G.: Hemograms for and nutritional condition of migrant bald eagles tested for exposure to lead. *Journal of Wildlife Diseases* 2001, 37(3), 481-488.
 44. Minami A., Takeda A., Nishibaba D., Takefuta S., Oka N.: Cadmium toxicity in synaptic neurotransmission in the brain. *Brain Res.* 2001, 894, 336-339.
 45. Murphy V.A.: Cadmium: acute and chronic neurological disorders. *Mineral and metal: neurotoxicology* (M. Yasui M. J. Strong K. Ota i in., red.). 1997, 229-240.
 46. O'Callaghan J. P., Miller D.: Diethyldithiocarbamate increases distribution of cadmium to brain but prevents cadmium-induced neurotoxicity. *Brain Res.* 1986, 370, 354-358.
 47. Okuda B., Iwamoto Y., Tachibana H., Sugita M.: Parkinsonism after acute cadmium poisoning. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1997, 99, 263-265.
 48. Ong W.Y., He X., Chua L.H., Ong C.N.: Increased uptake of divalent metals lead and cadmium into the brain after kainite-induced neuronal injury. *Exp. Brain Res.* 2006, 173, 468-474.
 49. Packer L., Hiramatsu M., Yoshikawa T.: *Free radicals in Brain Physiology and Disorders.* Academic Press 1996.
 50. Poli G., Cadenas E., Packer L.: *Free Radicals in Brain Pathophysiology.* Marcel Dekker New York 2000.
 51. Pourahmad J., O'Brien P. J.: A comparison of hepatocyte cytotoxic mechanisms for Cu²⁺ and Cd²⁺. *Toxicology* 2000, 143, 263-273.
 52. Reeves P. G., Chaney R. L.: Mineral status of female rats affect the absorption and organ distribution of dietary cadmium derived from edible sunflower kernels (*Helianthus annuus* L.). *Environ. Res.* 2001, 85, 215-225.
 53. Satarug S., Baker J. R., Urbenjapol S., Haswell-Elkins M., Reilly P. E. B., Williams D. J., Moore M.R.: A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol. Lett.* 2003, 137, 65-83.
 54. Satarug S., Moore M. R.: Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ. Health. Perspect.* 2004, 112, 1099-1103.
 55. Shaffi S. A., Manohar Y. R., Choudhary S.L., Ghani N.: Bioassay of cadmium and its effect on differential distribution of dehydrogenases in different brain regions in *Labeo rohita* (HAM). *Physiol. Res.* 1999, 48, 221-226.
 56. Shirazi S. P., Colston K. W., Butterworth P. J.: Alkaline phosphatase: a possible transport protein for inorganic phosphate. *Biochemical Society Transactions* 1978, 6, 933-935.
 57. 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.
 58. Sinet P.M., Ceballos-Picot I.: Role of free radicals in Alzheimer's and Down's syndrome. *Free Radicals in the Brain: Aging, Neurological and Mental Disorders.* 1992, 91-98.
 59. Squadrito G.L., Pryor W.A.: Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radical Biol. Med.* 1998, 392-403.
 60. Stohs S. J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M.: Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2001, 20, 77-88.
 61. Sugimura K., Mizutani A.: Histochemical and cytochemical studies of alkaline phosphatase activity in the synapses of rat brain. *Histochemistry* 1979, 61, 123-129.
 62. Tatrai E., Kovacikiva A., Hudak Z., Adamis G., Ungvary G.: Comparative in vitro toxicity of cadmium and lead on redox cycling in type II pneumocytes. *J. Appl. Toxicol.* 2001, 21, 479-483.
 63. Traczyk W.Z., Trzebski A. (red.): *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej.* PZWL, 2007, Warszawa.
 64. Valasserg G.T.: Oxidation of vitamin E, vitamin C and thiols in rat brain synaptosomes by peroxynitrite. *Biochem. Pharmacol.* 1996, 52, 579-586.
 65. Vig P.J., Nath R.: In vivo effects of cadmium on calmodulin and calmodulin regulated enzymes in rat brain. *Biochem Int.* 1991, 23 (5), 927-34.
 66. Waisberg M., Joseph P., Hale B., Beyersmann D.: Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology* 2003, 192, 95-117.
 67. Webster W. S., Valois A. A.: The toxic effects of cadmium on the neonatal mouse CNS. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1981, 40, 247-257.
 68. Wilson P. D., Franks L. M.: Alkaline phosphatase in mitochondria. *Cell Biology International Reports* 1977, 1, 85-92.

-
69. *Wong K. L., Klaassen C. D.*: Neurotoxic effects of cadmium in young rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1982, 63, 330–337.
70. *Yargicoglu P., Agar A., Oguz Y., Izgüt-Uysal V.N., Sentürk U.K., Oner G.*: The effect of developmental exposure to cadmium (Cd) on visual evoked potentials (VEPs) and lipid peroxidation. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997, 19 (3), 209–312.
71. *Zisapel N., Haklai R.*: Localization of an alkaline phosphatase and other synaptic vesicle proteins. *Neuroscience* 1980, 5, 2297-2303.

Otrzymano: 26.01.2011

Zaakceptowano do druku: 02.09.2011

