

Wpływ preekspozycji cynkiem na toksyczne efekty działania kadmu u szczurów

Dariusz Boroń, Janusz Konecki
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

1. Wstęp

Kadm (Cd) jest srebrzystobiałym metalem należącym do grupy metali ciężkich gęstość ponad 5g/cm^3 i jest zaliczany do rodziny cynkowców. Posiada masę atomową 112,4, ciężar właściwy 8,65 i jego temperatura topnienia wynosi 321°C [1, 2]. W przyrodzie kadm występuje w rudach cynkowych i ołowiowych w postaci siarczanów i węglanów [115]. W temperaturze 300°C kadm może przechodzi w stan gazowy [110, 118]. Światowa produkcja kadmu wynosi około 17000 ton na rok, a globalna emisja tego metalu do atmosfery ok. 7000 ton rocznie [118]. Dopuszczalne stężenie kadmu w atmosferze wynosi $0,01\text{ }\mu\text{g/m}^3$, natomiast w litosferze średnie stężenie kadmu wynosi 0,15 do 0,2 ppm [3, 110]. W Polsce stężenie kadmu w wodzie pitnej wynosi $1\div 4\text{ }\mu\text{g/dm}^3$ przy dopuszczalnym maksymalnym stężeniu wynoszącym $5\text{ }\mu\text{g/dm}^3$ [3, 114, 117]. Kadm występuje także w poprodukcyjnych zawiesinach przemysłowych [112].

Głównymi źródłami kadmu w środowisku jest przemysł, gdzie używa się go do produkcji akumulatorów, wyrobu stopów z miedzią stosowanych w elektronice, w reaktorach jądrowych gdzie służy on jako regulator ilości neutronów powstałych z rozszczepienia uranu [109, 111, 113, 118]. Poza tym kadm używany jest jako stabilizator w produkcji tworzyw sztucznych i pigmentów a chlorek kadmowy stosowany jest jako pestycyd w rolnictwie. Kadm używany jest też do produkcji błon filmowych i do barwienia tkanin.

Substancje toksyczne wnikają do organizmu w różnej formie i różnymi drogami [116]. Jak się przyjmuje ponad 90% trucizn przemysłowych wchłania się przez płuca [4]. Na drugim miejscu należy wymienić wchłanianie przez skórę. Tą drogą wchłaniają się substancje rozpuszczalne w lipidach, przede wszystkim niektóre rozpuszczalniki organiczne. Droga pokarmowa stanowi

najmniej istotną drogę w zatruciach o ile przestrzegane są zasady higieny osobistej. Pomiar stężenia trucizn lub ich metabolitów w płynach ustrojowych informuje o stopniu narażenia na nie. Celem lekarskiej prewencji wprowadzono pojęcie „dopuszczalnych stężeń biologicznych” (DSB). Ponadto ze względu na wyjątkowe właściwości toksyczne kadmu Światowa Organizacja Zdrowia umieściła go na pierwszej pozycji listy metali toksycznych [1, 5, 6].

Całkowita ilość kadmu zgromadzonego w nerkach 50-letniego mieszkańca Europy i Ameryki szacuje się na 15÷50 mg/kg [7]. Najsilniej na kadm narażeni są ludzie zatrudnieni w produkcji i przetwarzaniu tego metalu oraz palacze tytoniu, u których po wypaleniu ok. 20 papierosów dziennie dochodzi do wchłaniania metalu w ilości 3,6 do 6,0 µg na dobę, podczas gdy wchłanianie u osób nienarażonych zawodowo i niepalących szacuje się na około 2,4 µg na dobę [3, 4]. Należy dodać, że kadm wchłania się przez płuca w 10%÷50% przyjętej dawki [4, 6].

Pierwsze opisy zatrucia kadmem u ludzi datuje się w 1940 roku, a największe nasilenie badań nad toksykologią kadmu odnotowano od 1960 roku, kiedy to okazało się że kadm jest głównym czynnikiem etiologicznym choroby Itai-Itai [1, 4]. W tym samym okresie rozpoczęły się intensywne badania doświadczalne nad toksycznością kadmu u zwierząt. Najczęściej badania te prowadzono na szczurach [8÷13], chomikach [14], myszach [15÷18], krabach [19], bakteriach [20÷22] i grzybach [23, 24]. W cytowanych badaniach dawki, forma podania jak też czas narażenia na kadm były zróżnicowane. Kadm podawano głównie w pitnej wodzie, drogą wziewną, dożylnie, podskórnie lub w pokarmie [25-38]. Dawki kadmu stosowano w granicach od 0,01 mg/kg do 300 i więcej mg/kg masy ciała [39, 40]. Również czas ekspozycji na toksyczne działanie kadmu był zróżnicowany i liczony był w godzinach lub dniach, a w doświadczeniach przewlekłych w tygodniach lub miesiącach [26, 31, 33, 35, 36].

W badaniach dotyczących toksykologii kadmu szczególne miejsce zajmują hodowle tkankowe [41, 42]. Najczęściej były to komórki nerek [20, 32, 36, 43-45], komórki wątroby [46-48], komórki kości, komórki embrionalne, komórki nowotworowe, fibroblasty skóry ludzkiej, makrofagi chomików, komórki doczesnowe łożyska, komórki gleju i inne [10, 14, 17, 41, 44, 49, 50].

Metabolizm związków toksycznych w ustroju przebiega w czterech zasadniczych kierunkach: utlenianie, redukcja, hydroliza i synteza, czyli reakcje sprzęgania z różnymi produktami. Bardzo ważną rolę w metabolizmie trucizn odgrywają enzymy, witaminy i hormony. Znany jest również pozytywny wpływ niektórych metali ciężkich na metabolizm innych metali ciężkich. Spośród wszystkich metali ciężkich kadm zajmuje szczególne miejsce nie tylko ze względu na różnorodne efekty toksyczne, lecz przede wszystkim z powodu tego, że w bardzo dużym procencie kumuluje się w organizmie. U człowieka jego biologiczny okres półtrwania wynosi 20÷30 lat [1].

Wchłonięty w przewodzie pokarmowym lub płucach kadm dostaje się do krwi gdzie początkowo wiązany jest przez erytrocyty, po czym wiąże się z niskocząsteczkowymi białkami tworząc kompleksy, które odkładają się w wątrobie po czym w nerkach [4, 6, 7, 51, 52]. W efekcie nagromadzenie kadmu w wątrobie powoduje uszkodzenie tego narządu i w wyniku czego kadm powszechnie uznawany jest jako metal hepatotoksyczny [9, 46, 47]. Kadm poza martwicą hepatocytów powoduje rozpad szorstkiej sieci endoplazmatycznej, proliferację gładkiej sieci endoplazmatycznej i degenerację mitochondriów. W hepatocytach kadm zmniejsza zawartość cytochromu P-450 oraz hamuje związaną z nim aktywność oksydazy o funkcji mieszanej [39]. Nieliczni badacze nie obserwowali wpływu tego metalu na aktywność cytochromu P-450 co być może wynika z różnorodnych stosowanych dawek kadmu, drogi jego podawania oraz czasu obserwacji. Kadm w mitochondriach hepatocytów hamuje proces tlenowej fosforylacji [53, 54]. Zaburza też funkcję takich enzymów jak dehydrogenaza alkoholowa, karboksylpeptydaza, anhidraza węglowa, dyzmutaza nadtlenkowa [55]. Kadm powoduje również w hepatocytach wzrost utleniania lipidów [56].

Znanym wczesnym objawem zatrucia kadmem jest również uszkodzenie nerek, objawiające się początkowo wydalaniem z moczem białka drobnocząsteczkowego - β_2 -mikroglobuliny i białka wiążącego retinol. Rozpoznanie przewlekłego zatrucia kadmem opiera się na stwierdzeniu białkomoczu, niedokrwistości. W narządzie tym kadm wiąże się z błoną komórkową oraz frakcją mikrosomalną nabłonka kanalików nerkowych i już przy zawartości 2,4 $\mu\text{g/g}$ masy nerki wywołuje poważne zmiany histopatologiczne. W miarę upływu czasu dochodzi do uszkodzenia cewek krętych pierwszego rzędu i upośledzenia filtracji kłębkowej, co objawia się zwiększeniem wydalania w moczu białek niskocząsteczkowych, białek enzymatycznych oraz pojawieniem się metalu wraz z towarzyszącą proteinurią, aminoacidurią, glukozurią i fosfaturią [57, 58] a także obecnością enzymów lizosomalnych i fosfatazy zasadowej [37]. Powyższe objawy występują wówczas, gdy stężenie kadmu w nerce osiąga wartość około 200 $\mu\text{g/gram}$ masy nerki [6, 7, 58]. Powyższemu towarzyszy zwiększone wydalanie w moczu jonów wapnia i potasu jak również zaburzenia metabolizmu witaminy D, co w efekcie może doprowadzić do osteoporozy i osteomalacji [59]. Kadm odkłada się również w płucach [60, 61], kościach [41, 59], trzustce [15], mięśniu sercowym [62], gonadach [8, 63] i innych. W gonadach metal uszkadza procesy spermatogenezy i owulacji, dlatego też uważany jest za czynnik gonadotoksyczny [8, 64]. Działa też na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) neurotoksycznie [26, 31, 33, 65]. Szczególnie podatne na neurotoksyczne działanie kadmu są młode i rozwijające się organizmy [66].

Kluczową rolę w procesie transportu i kumulacji kadmu oraz innych metali odgrywa cytoplazmatyczne białko zwane metalotioneiną (MT) [67]. Jest to niskocząsteczkowe białko o masie cząsteczkowej ok. 6,5 kDa bogatym w cysteinę, która odgrywa kluczową rolę w wiązaniu kadmu i której zawartość przekracza 30% wszystkich aminokwasów [68÷70]. Białko to nie zawiera aminokwasów aromatycznych oraz histydyny. MT działa też jako zmiatacz wolnych rodników. U ssaków w wątrobie i nerce stwierdzone są dwie formy MT [67]. Syntezę MT stymulują metale, głównie kadm, cynk, miedź, bizmut i rtęć, a także inne czynniki jak glikokortykosterydy [27, 30, 36, 44, 71÷82]. Spośród wymienionych metali szczególnie silne działanie stymulujące na syntezę MT w różnych tkankach i narządach wykazuje cynk [36, 72, 73, 76, 79]. Każda cząsteczka MT może wiązać siedem jonów metali w tym głównie kadmu, cynku, rtęci lub miedzi z tym że największe powinowactwo MT ma do metali dwuwartościowych [63].

Ponadto bardzo szczególną cechą biologiczną MT jest jej zdolność do biosyntezy pod wpływem tych samych metali, które potem ulegają przez nią wiązaniu. Okazuje się, że najsilniejszym ze znanych induktorów jest kadm [52, 71, 77]. Jak wspomniano kadm jest jonem dwu wartościowym mającym powinowactwo odpowiednio do takich ligandów jak grupy tiolowe, karboksylowe, fosforanowe i chlorkowe [54, 74]. Kompleks kadmu z MT wydostaje się z wątroby do układu krążenia. Rozpad części białkowej tego kompleksu nie powoduje uwolnienia jonu kadmowego, gdyż postępujące procesy indukcji biosyntezy MT powodują ponowne wiązanie kadmu w cytoplazmie komórek. Uwolniony do krwioobiegu kompleks kadm – MT jest transportowany do nerki, filtrowany i reabsorbowany przez komórki kanalików proksymalnych [83]. Kompleks kadmu z MT obecny w osoczu usuwany jest z niego w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydalany z moczem. Część kompleksu jest wchłaniana zwrotnie w kanalikach nerkowych. W przypadku, gdy stężenie kadmu połączonego z MT w osoczu jest małe wtedy proces resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych zachodzi z bardzo wysoką wydajnością. Zresorbowany w ten sposób kompleks jest degradowany przez enzymy lizosomalne a uwalniany jon kadmowy z kolei indukuje w komórkach kanalików proksymalnych syntezę nerkowej MT. W ten sposób rozpoczyna się w nerkach magazynowanie kadmu a wynikię z stąd zaburzenia funkcji nerek opisywano u ludzi narażonych na kadm zawodowo, jak i żyjących w środowisku skażonym kadmem [58]. Uważa się, że wielkość nagromadzenia kadmu w określonych narządach jest proporcjonalna do zdolności ich syntezy MT. Indukowana kadmem MT w wątrobie ssaków zawiera zawsze znaczne ilości cynku. Natomiast kompleks kadmu z MT jest stosunkowo mało aktywny i jest zmagazynowany w cytoplazmie komórek wątrobowych oraz w przestrzeniach, międzykomórkowych. W ten

sposób kadm magazynowany jest początkowo w wątrobie po czym kompleks ten ulega stopniowemu rozkładowi z półokresem rozpadu wynoszącym dla kadmu $2\div 5$ dni [58]. Uważa się że kompleks kadm – MT jest relatywnie aktywny i wobec tego te tkanki, które zawierają dużo MT lub łatwo ją syntetyzują są w znacznym stopniu chronione przed toksycznym działaniem metalu. Natomiast tkanki i narządy z niską zawartością MT lub niezdolnością do syntezy tego białka są szczególnie wrażliwe na toksyczne działanie kadmu. U gryzoni do takich tkanek należą np. gonady męskie, żeńskie i prostata o czym wspomniano wyżej [84].

Innym ważnym ligandem wiążącym kadm i mającym duży wpływ na toksyczny efekt działania tego metalu jest trójpeptyd – glutation. Glutation jest niebiałkowym związkiem zawierającym grupy tiolowe i biorącym udział w wielu przemianach i procesach detoksykacyjnych [58]. Jest on również ważnym czynnikiem ochronnym przed skutkami działania promieniowania jonizującego, wysokich temperatur oraz ksenobiotyków. Toksyczne efekty kadmu w znacznym stopniu zależą od zawartości glutationu w tkankach a sam kadm zmniejsza w komórkach poziom glutationu [85, 86]. Kadm zaburza również funkcje wapnia, od którego zależą między innymi kontakty pomiędzy komórkami, a także wzrost i różnicowanie komórek [16]. Jednym z najważniejszych czynników wpływających na procesy zależne od jonów wapniowych jest kalmodulina – międzykomórkowe białko, które wiąże się z wapniem w kompleksy wpływając na aktywność wielu enzymów ważnych dla przemian w komórce takich jak kinaza białkowa, fosfodiesterazy, ATP-azy i wiele innych [87, 88]. Wykazano również, że kadm wchodzi w interakcje z kalmoduliną zaburzając w ten sposób funkcje kalmodulino-wrażliwych enzymów [88÷90]. W efekcie takiego działania kalmoduliną jest ważnym mediatorem w toksycznych efektach kadmu [88].

Opisując wpływ kadmu na zwierzęta doświadczalne podkreśla się, iż metal ten wiąże się z grupami fosforanowymi i sulfhydryłowymi destabilizując także strukturę DNA oraz hamuje procesy reparacyjne DNA. To właśnie doświadczenia przeprowadzone przez Weitena i współprac. [91], Asmussa i współprac. [92] oraz Stolla i współprac. [93] potwierdziły negatywny wpływ kadmu na stabilizację podwójnej helisy DNA oraz na zaburzenia jej naprawy. Wykazano, że jony metali ciężkich w tym kadmu wywierają wpływ na aktywność i syntezę kwasów nukleinowych. W wyniku zdolności sprzęgania kwasów nukleinowych z białkami (crosslinking) przez metale lub połączenie nici w kompleks DNA dochodzi do wypadnięcia czynności biologicznych kwasów nukleinowych. Kadm wiążąc grupy SH hamuje procesy reparacyjne DNA [92, 94, 95], destabilizując strukturę DNA [96, 97]. Hamuje również funkcję RNA, polimerazę zależną od DNA jak również DNA polimerazę [98] oraz kinazę

tymidynową [99]. Wiąże się także z grupami fosforanowymi DNA, przez co również destabilizuje struktury DNA [100, 101]. Kadm wywiera także działanie rakotwórcze, które nie jest w pełni poznane a jedną z możliwości jest bezpośrednia lub pośrednia interakcja metalu z DNA [101]. Z powyższego wynika zatem, że efektem toksycznego działania kadmu jest również poważne uszkodzenie metabolizmu kwasów nukleinowych [97÷103]. Efektem takiego działania kadmu na aparat genetyczny komórki jest również przyspieszenie procesów apoptozy [91].

Kadm ma zdolność wypierania z metaloenzymów cynku i miedzi zmieniając ich aktywność, co ma wpływ na toksyczność tego metalu. Zatrucie kadmem prowadzi do zmniejszonej absorpcji jelitowej cynku i miedzi ze względu na wywołane metalem enteropatie, co w efekcie prowadzi do gwałtownego obniżenia koncentracji cynku i miedzi w wątrobie i nerce. Z kolei podawanie małych nietoksycznych dawek cynku i miedzi stymuluje syntezę MT oraz zapobiega toksycznym efektom zatrucia kadmem u ssaków. I tak w dostępnym piśmiennictwie wykazano, że pojedyncze podanie cynku w postaci $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ w dawce 10,0 mg/kg IP dzień przed zapłodnieniem szczurzyce wyraźnie zmniejszało toksyczne efekty kadmu podawanego w pitnej wodzie ciężarnym szczurzycom w stężeniu 50 ppm na niektóre funkcje OUN u potomnych dorosłych szczurów [104]. Powyższe spostrzeżenie było inspiracją do zbadania wpływu cynku na metabolizm kwasów nukleinowych i białek u szczurów prenatalnie narażonych na kadm. W tym celu posłużono się modelem narażenia kadmem i sposobu zastosowania cynku opisanym w cytowanej publikacji, jak też rozprawie doktorskiej [104, 105].

W świetle powyższego celem pracy było zbadanie wpływu jednorazowej dawki cynku na metabolizm kwasów nukleinowych oraz białek u dorosłych szczurów narażonych w trakcie rozwoju śródmacicznego na kadm. Celem oceny przemian DNA użyto znakowaną trytem tymidynę, celem oceny przemian RNA znakowaną trytem urydynę oraz znakowaną trytem glicynę celem oceny przemian białek w tkankach potomnych szczurów, które poddane były działaniu kadmu i cynku w okresie rozwoju śródmacicznego (prenatalnego).

2. Materiał i metody

2.1. Zwierzęta

Do świadczenia wykonano na szczurzych samicach szczepu Wistar, ich noworodkach oraz 6÷7 tygodniowym potomstwie płci męskiej. Zwierzęta przebywały w pomieszczeniu o stałej temperaturze ok. 22°C i 12-to godzinnym sztucznym cyklu oświetleniowym, dzień – noc 12/12 h (światło od 7.00 do

19.00). Przez cały okres doświadczenia zwierzęta miały swobodny dostęp do wody i standardowej diety laboratoryjnej.

Doświadczenia wykonano po uprzedniej akceptacji Lokalnej Komisji Biotycznej Śląskiej Akademii Medycznej, obecnego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (zgoda nr 24/02 z dnia 17.09.2002).

Podział zwierząt

Szczurze samice podzielono na cztery grupy jak następuje:

1. **Grupa 1.** Zwierzęta otrzymały jednorazową iniekcję 0,9% roztworu NaCl 2,0 ml/kg IP, po czym zostały umieszczone w klatkach po 3 z jednym samcem (na 5 dni) otrzymując równocześnie przez cały okres ciąży do picia wodę (grupa kontrolna – K).
2. **Grupa 2.** Szczurzyce otrzymały jednorazową iniekcję $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 10,0 mg/kg IP w objętości 2,0 ml/kg 0,9% roztworu NaCl, po czym zostały umieszczone w klatkach po 3 z jednym samcem (na 5 dni) otrzymując równocześnie przez cały okres ciąży do picia wodę (grupa – Zn).
3. **Grupa 3.** Szczurzyce otrzymały jednorazową iniekcję 0,9% roztworu NaCl 2,0 ml/kg IP, po czym zostały umieszczone w klatkach po 3 z jednym samcem (na 5 dni) otrzymując równocześnie przez cały okres ciąży do picia wodny roztwór octanu kadmu ($\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) o stężeniu metalu 50 ppm (grupa – Cd).
4. **Grupa 4.** Szczurzyce otrzymały jednorazową iniekcję $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 10,0 mg/kg IP w objętości 2,0 ml/kg 0,9% roztworu NaCl, po czym zostały umieszczone w klatkach po 3 z jednym samcem (na 5 dni) otrzymując równocześnie przez cały okres ciąży do picia wodny roztwór octanu kadmu ($\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) o stężeniu metalu 50 ppm (grupa – Zn + Cd).

Sposobu zapłodnienia szczurzyce dokonano zgodnie z danymi w piśmiennictwie [106]. Dalsze doświadczenia biochemiczne wykonano u zwierząt po osiągnięciu 6÷7 tygodni życia. Każda z czterech głównych grup została podzielona na trzy podgrupy, które otrzymały znakowane trytem odpowiednie związki.

2.2. Substancje i związki użyte w doświadczeniu

- $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ – Octan kadmu. Producent: POCH, Gliwice, Polska.
- $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – Siarczan cynku (siedmiowodny). Producent: POCH, Gliwice, Polska.
- (^3H)TYMIDYNA – 6- ^3H -THYMIDINE, aktywność właściwa: 185 GBq/mmol. Producent: Amersham Radiochemicals, Pittsburg, PA, USA.

- (³H)URYDYNA – 6-³H-URIDINE, Aktywność właściwa: 1,1 GBq/mmol. Producent: Amersham Radiochemicals, Pittsburg, PA, USA.
- (³H)GLICYNA – 6-³H-GLYCINE, Aktywność właściwa: 185 TBq/mmol. Producent: Amersham Radiochemicals, Pittsburg, PA, USA.

2.3. Badania biochemiczne (izotopowe) [107]

Sześciotygodniowe potomne szczury wszystkich czterech grup otrzymały dootrzewnowo (IP):

- 6-3H-tymidynę 1 μCi/kg masy ciała, lub
- 6-3H-urydynę 1 μCi/kg masy ciała, lub
- 6-3H-glicynę 1 μCi/kg masy ciała.

Izotopy pobierano bezpośrednio z oryginalnych firmowych ampulek mikrostrzykawką Hamiltona i podawano dootrzewnowo w odpowiedniej objętości w zależności od masy ciała szczura.

Poszczególne podgrupy w każdej z czterech głównych grup liczyły po pięć zwierząt.

Cztery godziny po podaniu izotopu, tj. w momencie najintensywniejszego wbudowywania podanych związków [108] zwierzęta uśmiercano przez zgilotynowanie po czym wyjmowano mózg z czaszki, z którego w temperaturze 0°C separowano następujące fragmenty: kora czołowa (1), prążkowie (2), wzgórze z podwzgórzem (3), most (4), hipokamp (5), mózdzek (6) oraz fragmenty następujących tkanek i narządów obwodowych: mięsień lewej komory serca (7), płuco (8), grasicą (9), mięsień języka (10), ślinianka przyuszną (11), śluzówka jamy gębowej (12), fragment jelita cienkiego (13), wątroba (14), trzustka (15), nerka (16), śledziona (17), mięsień szkieletowy z tylnej prawej łapy (18), szpik (19), skóra (20). Ogółem od każdego szczura pobierano 20 próbek.

Fragmenty mózgu i tkanek obwodowych o masie 50 do 100 mg po zważeniu umieszczano w 20-to mililitrowych fiolkach scyntylacyjnych, do których dodawano 1 ml solubilizatora Soluene-350 (Packard Inc.) i inkubowano w temperaturze 37°C przez 48 godzin aż do całkowitego rozpuszczenia. Następnie do fiolek wlewano 10 ml płynu scyntylacyjnego Dimilume-30 (Packard Inc), intensywnie mieszano i umieszczano w liczniku scyntylacyjnym (Liguid Scintillation Counter, DSA 1409, Wallac, Finlandia). Liczbę impulsów (CPM – Counts Per Minute) zliczano trzykrotnie przez 1 minutę. Wyniki uśredniano i po odliczeniu tła oraz wydajności licznika wyrażano w **DPM (Desintegration Per Minute)** tj. liczbie rozpadów na minutę w przeliczeniu na 100 mg świeżej masy tkanki.

3. Wyniki

3.1. Wbudowywanie (^3H)tymidyny

Wbudowywanie (^3H)tymidyny w badanych tkankach przedstawiono w tabeli 1 i 4. Odchylenia standardowe także umieszczono w tabelach.

Wykazano, że bezwzględne wbudowywanie (^3H)tymidyny wyrażone stopniem radioaktywności (DPM/100 mg świeżej tkanki) było najintensywniejsze w kolejności jak następuje, tj. mięśniu jelita cienkiego, szpiku, trzustce i grasicy, natomiast najmniejsze w śledzionie, wątrobie, mięśniu sercowym i płucu (tabela 1). Nie przedstawiono wyników oznaczeń (^3H)tymidyny w mózgu dorosłych szczurów, gdyż wymieniony kwas nukleinowy nie wbudowuje się do tego narządu.

U dorosłych szczurów prenatalnie narażonych na kadm w stężeniu 50 ppm poprzez podawanie metalu ciężarnym szczurzycom w pitnej wodzie wbudowywanie (^3H)tymidyny wyrażane stopniem radioaktywności było we wszystkich badanych tkankach i narządach niższe w porównaniu z jej wbudowywaniem w grupie kontrolnej (tabela 1). Wbudowywanie (^3H)tymidyny było niższe znamienne w porównaniu z grupą kontrolną prawie we wszystkich badanych tkankach i narządach za wyjątkiem śledziony (tabela 4).

U dorosłego szczurzego potomstwa, których matki przed zapłodnieniem otrzymały jednorazową iniekcję siarczany cynku 10,0 mg/kg IP wbudowywanie (^3H)tymidyny do wszystkich badanych tkanek obwodowych było zbliżone jak w grupie kontrolnej a niewielkie stwierdzone zmniejszenie wbudowywania było niezamienne statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej (tabela 1). Znamienne obniżenie wykazano jedynie w płucu, nerce, mięśniu szkieletowym i szpiku kostnym (tabela 4).

Wbudowywanie (^3H)tymidyny u potomnych dorosłych szczurów, których matki przed zapłodnieniem otrzymały jednorazową iniekcję siarczany cynku 10.0 mg/kg IP oraz były w trakcie rozwoju śródmacicznego narażone na kadm wyrażone ilością rozpadów było znamienne niższe odpowiednio w śliniankach, nerce, mięśniu szkieletowym i skórze w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 1 i 4). Analiza statystyczna wyników wykazała, że różnice we wbudowywaniu (^3H)tymidyny między grupą potomnych szczurów, których matki otrzymały przed zapłodnieniem siarczan cynku oraz grupą, która prócz cynku narażona była prenatalnie na kadm (tabela 1 i 4) wykazywały, że wbudowywanie (^3H)tymidyny wyrażone radioaktywnością (DPM/100 mg świeżej tkanki) było podobne w obu grupach. Jedynie w grasicy obserwowano wzrost a w szpiku kostnym znamienne zmniejszenie wbudowywania (^3H)tymidyny (tabela 4).

Tabela 1. Analiza statystyczna wbudowywania (^3H)tymidyny w narządach i tkankach czterech badanych grup wraz z wynikiem testu Kruskala-Wallisa

Table 1. Statistical analysis of ^3H thymidine incorporating in organs and tissues of four examined groups along with result of Kruskal-Wallis test

Nr narządu	Grupa K		Grupa Cd			Grupa Zn+Cd			Grupa Zn			Test Kruskala-Wallisa ($V_{kr5\%}=7,235$)
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	%K	$\bar{x}$	SD	%K	$\bar{x}$	D	%K	
7	4229	456	2908	194	68,8	3393	512	80,2	3691	237	87,3	V=9,551; p<0,01
8	4187	163	3085	167	73,7	4060	243	97,0	3155	409	75,4	V=11,518; p<0,005
9	7069	174	6452	181	91,3	7059	858	99,9	6559	702	92,8	V=3,971; NS
10	6609	191	6207	198	93,9	6383	359	96,6	6492	256	98,2	V=3,728; NS
11	6451	450	4212	103	65,3	4738	692	73,4	5645	1353	87,5	V=7,787; p<0,05
12	5058	551	4152	189	82,1	4214	102	83,3	4814	658	95,2	V=8,206; p<0,05
13	26863	733	20100	1068	74,8	25217	1881	93,9	25818	999	96,1	V=9,86; p<0,01
14	3710	416	2568	194	69,2	3309	203	89,2	3605	287	97,2	V=10,522; p<0,05
15	7404	1695	5381	274	72,7	6080	377	82,1	6853	1380	92,6	V=6,243; NS
16	5487	302	3273	161	59,7	4217	286	76,9	4265	205	77,7	V=12,728; p<0,005
17	4022	1145	2627	549	65,3	2976	1288	74,0	3131	717	77,8	V=3,066; NS
18	5640	184	3547	242	62,9	4007	445	71,0	4620	177	81,9	V=12,860; p<0,005
19	18660	265	11364	249	60,9	15906	339	85,2	18096	250	97,0	V=13,787; p<0,005
20	6029	122	5046	171	83,7	5123	564	85,0	5978	194	99,2	V=10,699; p<0,005

$\bar{x}$ – wartość średnia; SD – odchylenie standardowe; %K – odsetek wartości średniej w grupie w odniesieniu do grupy kontrolnej, V – statystyka testu Kruskala-Wallisa, p – poziom znaczącości statystycznej (< 0,05). NS – różnica nieistotna statystycznie. Numeracja odpowiada tkankom tak jak w wykazie przedstawionym w punkcie (materiał i metody). Liczba zwierząt (tka-nek) w grupie: 5.

3.2. Wbudowywanie (^3H)urydyny

Wbudowywanie (^3H)urydyny w badanych tkankach przedstawiono w tabeli 2 i 5.

Wykazano, że bezwzględne wbudowywanie (^3H)urydyny wyrażone liczbą rozpadów (DPM) na 100 mg świeżej tkanki było najwyższe odpowiednio w nerce, mięśniu języka, trzustce, mięśniu jelita cienkiego, grasicy, błonie śluzowej jamy gębowej i śliniankach. W mózgu wbudowywanie (^3H)urydyny było najwyższe w prążkowie, hipokampie oraz wzgórzu z podwzgórzem (tabela 2). Najmniejsze wbudowywanie (^3H)urydyny stwierdzono w śledzionie, mięśniu sercowym, szpiku i płucu a w mózgu w moście i mózdzku (tabela 2).

U dorosłych potomnych szczurów narażonych prenatalnie na kadm w stężeniu 50 ppm poprzez podawanie metalu ciężarnym szczurzycom w pitnej wodzie wbudowywanie (^3H)urydyny wyrażone stopniem radioaktywności (DPM) we wszystkich badanych tkankach i narządach za wyjątkiem śledziony i szpiku kostnego było znamienne niższe w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 2 i 5).

U dorosłych potomnych szczurów, których matki przed zapłodnieniem otrzymały jednorazową iniekcję siarczany cynku 10.0 mg/kg IP wbudowywanie (^3H)urydyny do wszystkich badanych tkanek było podobne jak w grupie kontrolnej (tabela 2). Znamienne obniżenie radioaktywności (DPM) wykazano w prążkowie, hipokampie, mięśniu sercowym, płucu, mięśniu języka, śliniankach, błonie śluzowej jamy gębowej i mięśniówce jelita cienkiego (tabela 5).

U dorosłych szczurów, których matki przed zapłodnieniem otrzymały jednorazową iniekcję siarczany cynku i były w trakcie rozwoju śródmacicznego narażone na kadm stwierdzono obniżenie stopnia wbudowywania (^3H)urydyny w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym różnice w większości badanych tkanek były znamienne za wyjątkiem wzgórza z podwzgórzem, hipokampa, mięśnia sercowego, płuca, mięśniówki jelita cienkiego, wątroby, trzustki i skóry (tabela 2 i 5).

Analiza statystyczna wyników wykazała, że różnice wyrażone stopniem radioaktywności we wbudowywaniu (^3H)urydyny między grupą potomnych szczurów, których matki otrzymały przed zapłodnieniem siarczan cynku oraz grupą, która prócz cynku narażona była prenatalnie na kadm były znamienne niższe w korze mózgowej, wzgórzu z podwzgórzem, moście, mózdzku, mięśniu sercowym, płucu, grasicy, mięśniu języka, mięśniu szkieletowym i szpiku (tabela 2 i 5). W pozostałych tkankach wbudowywanie (^3H)urydyny było podobne w obu grupach.

Tabela 2. Analiza statystyczna wbudowywania (^3H)urydyny w narządach dla czterech badanych grup wraz z wynikiem testu Kruskala-Wallisa

Table 2. Statistical analysis of ^3H uridine incorporating in organs and tissues of four examined groups along with result of Kruskal-Wallis test

Nr narządu	Grupa K		Grupa Cd			Grupa Zn+Cd			Grupa Zn			Test Kruskala-Wallisa ($V_{kr5\%}=7,235$)
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	%K	$\bar{x}$	SD	%K	$\bar{x}$	SD	%K	
1	1470	43	1325	48	90,1	1273	57	86,6	1418	88	96,5	V=10,235; p<0,005
2	1659	62	1414	50	85,2	1434	54	86,4	1454	52	87,6	V=9,292; p<0,01
3	1577	147	1338	88	84,8	1409	67	89,3	1538	73	97,5	V=8,713; p<0,05
4	1356	65	1197	55	88,3	1096	90	80,8	1420	67	104,7	V=12,199; p<0,005
5	1560	43	1348	57	86,4	1488	168	95,4	1437	70	92,1	V=8,537; p<0,05
6	1392	59	1203	64	86,4	1263	62	90,7	1401	52	100,6	V=11,537; p<0,005
7	1037	47	863	106	83,2	1044	73	100,7	854	62	82,4	V=10,610; p<0,005
8	1103	175	816	91	74,0	1017	76	92,2	798	98	72,3	V=10,699; p<0,005
9	1766	39	1592	55	90,1	1538	58	87,1	1836	60	104,0	V=12,531; p<0,005
10	2113	54	1501	90	71,0	1481	61	70,1	1726	62	81,7	V=12,706; p<0,005
11	1682	88	1254	129	74,6	1042	95	62,0	1225	182	72,8	V=10,875; p<0,005
12	1758	30	1595	242	90,7	1442	139	82,0	1362	66	77,5	V=8,272; p<0,05
13	1861	53	1753	41	94,2	1734	89	93,2	1670	79	89,7	V=9,118; p<0,05
14	1292	91	968	59	74,9	1200	60	92,9	1150	82	89,0	V=10,289; p<0,005
15	2022	158	1604	180	79,3	1564	350	77,3	1941	658	96,0	V=5,206; NS
16	2537	53	2056	52	81,0	1980	93	78,0	1920	435	75,7	V=8,934; p<0,05
17	813	64	730	48	89,8	543	125	66,8	739	95	90,9	V=9,684; p<0,01
18	1556	58	1099	42	70,6	1133	91	72,8	1488	31	95,6	V=11,934; p<0,005
19	998	61	979	72	98,1	754	45	75,6	1021	118	102,3	V=8,669; p<0,05
20	1593	46	1431	83	89,8	1515	118	95,1	1545	87	97,0	V=5,672; NS

$\bar{x}$ – wartość średnia; SD – odchylenie standardowe; %K – odsetek wartości średniej w grupie w odniesieniu do grupy kontrolnej, V – statystyka testu Kruskala-Wallisa, p – poziom znamienności statystycznej (< 0,05). NS – różnica nieistotna statystycznie. Numeracja odpowiada tkankom tak jak w wykazie przedstawionym w punkcie (materiał i metody). Liczba zwierząt (tka-nek) w grupie: 5.

3.3. Wbudowywanie (^3H)glicyny

Wbudowywanie (^3H)glicyny w badanych tkankach przedstawiono w tabeli 3 i 6.

Wykazano, że bezwzględne wbudowywanie (^3H)glicyny u dorosłych potomnych szczurów kontrolnych wyrażone w liczbie rozpadów na 100 mg świeżej tkanki było najwyższe w trzustce, nerce, mięśniówce jelita cienkiego, błonie śluzowej jamy gębowej i mięśniu języka. W mózgu najwyższe wbudowywanie wykazano we wzgórzu z podwzgórzem i korze mózgowej (tabela 3). Najmniejsze wbudowywanie (^3H)glicyny stwierdzono w śledzionie, mięśniu sercowym, szpiku oraz w pozostałych strukturach mózgu (tabela 3).

U dorosłych potomnych szczurów narażonych prenatalnie na kadm w stężeniu 50 ppm poprzez podawanie metalu ciężarnym szczurzycom w pitnej wodzie wbudowywanie (^3H)glicyny wyrażone stopniem radioaktywności we wszystkich badanych tkankach i narządach było niższe w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 3). Różnice we wbudowywaniu (^3H)glicyny były znamienne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich badanych tkankach za wyjątkiem prążkowie, hipokampa, grasicy, śledziony i szpiku (tabela 6).

U dorosłych potomnych szczurów, których matki przed zapłodnieniem otrzymały jednorazowo iniekcję siarczany cynku 10,0 mg/kg IP wbudowywanie (^3H)glicyny do większości badanych tkanek było zbliżone do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej za wyjątkiem kory mózgowej, mózdzka, mięśnia sercowego, wątroby, trzustki i mięśnia szkieletowego gdzie było znamienne niższe, oraz grasicy gdzie było znamienne wyższe w porównaniu z kontrolą (tabela 3 i 6).

W grupie potomnych szczurów, których matki przed zapłodnieniem otrzymały cynk oraz były narażone na kadm stwierdzono obniżenie wychwytu (^3H)glicyny mierzonego stopniem radioaktywności we wszystkich badanych tkankach w porównaniu z kontrolą (tabela 3 i 6). Różnice były znamienne w trzynastu z dwudziestu badanych tkanek.

Analiza statystyczna wyników wykazała, że różnice we wbudowywaniu (^3H)glicyny wyrażone stopniem radioaktywności (DPM) między grupą potomnych szczurów, których matki przed zapłodnieniem otrzymały siarczan cynku oraz grupą, która prócz cynku narażona była prenatalnie na kadm były znamienne w większości badanych tkanek za wyjątkiem prążkowie, mięśnia sercowego, trzustki, śledziony, mięśnia szkieletowego i skóry (tabela 3 i 6).

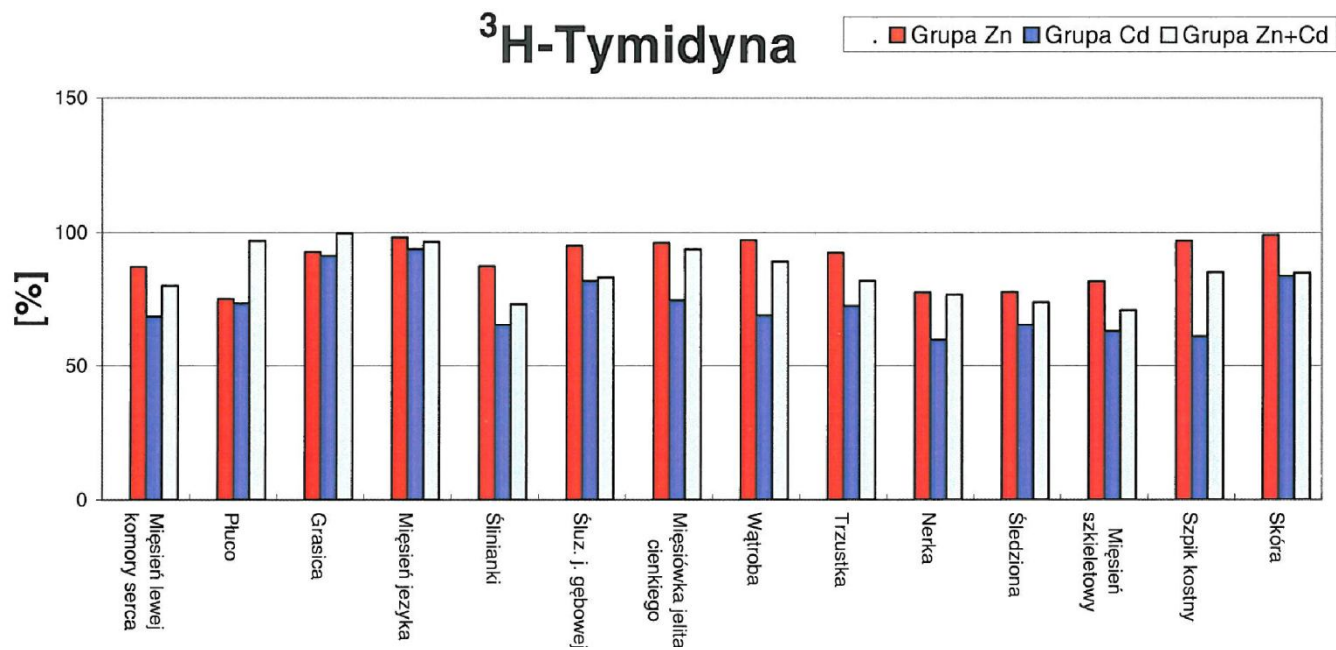
Na rysunkach 1÷3 przedstawiono podsumowanie zmian we wbudowywaniu (^3H)tymidyny, (^3H)urydyny i (^3H)glicyny w badanych tkankach wyrażając je w odsetkach wartości kontrolnych (przedstawionej jako pozioma linia oznaczona na skali – 100%).

Tabela 3. Analiza statystyczna wbudowywania (^3H)glicyny w narządach i tkankach czterech badanych grup wraz z wynikiem testu Kruskala-Wallisa

Table 3. Statistical analysis of (^3H)glycine incorporating in organs and tissues of four examined groups along with result of Kruskal-Wallis test

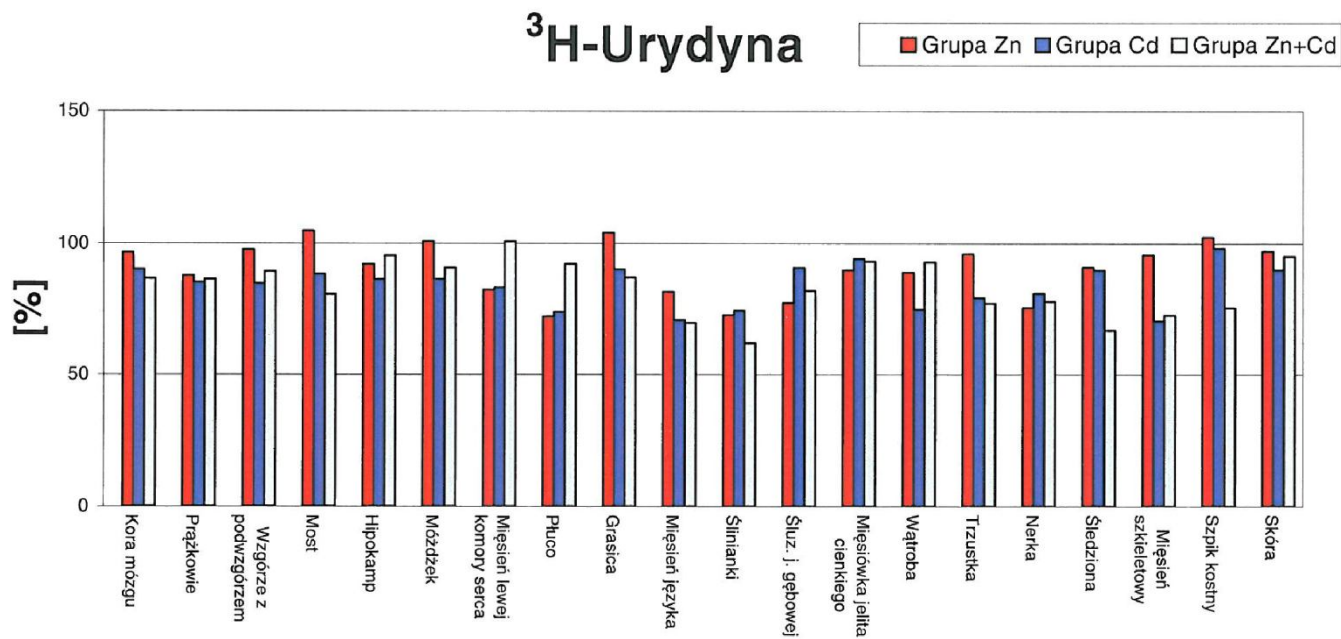
Nr narządu	Grupa K		Grupa Cd			Grupa Zn+Cd			Grupa Zn			Test Kruskala-Wallisa ($V_{kr5\%}=7,235$)
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	%K	$\bar{x}$	SD	%K	$\bar{x}$	SD	%K	
1	1119	80	807	76	72,1	787	82	70,3	908	48	81,1	V=11,404; p<0,005
2	1017	126	833	107	81,9	827	57	81,3	1082	68	106,3	V=9,551; p<0,01
3	1180	97	963	105	81,6	952	78	80,7	1129	66	95,7	V=10,101; p<0,005
4	1011	77	771	86	76,3	781	82	77,3	913	79	90,3	V=9,980; p<0,005
5	1023	84	921	90	90,0	872	84	85,2	1037	43	101,4	V=8,096; p<0,05
6	1005	77	859	68	85,5	712	57	70,8	857	73	85,3	V=11,968; p<0,005
7	894	63	619	96	69,2	755	102	84,5	783	58	87,5	V=9,419; p<0,01
8	1182	164	738	65	62,4	682	126	57,7	1317	200	111,4	V=11,581; p<0,005
9	1187	82	1100	84	92,7	1025	93	92,7	1419	56	119,5	V=11,073; p<0,005
10	1710	266	1286	76	75,2	1180	115	69,0	1611	53	94,2	V=11,735; p<0,005
11	1308	168	955	197	73,0	935	59	71,4	1254	123	95,9	V=10,147; p<0,005
12	1710	454	906	81	53,0	1355	57	79,2	1887	68	110,4	V=11,206; p<0,005
13	1794	79	1565	142	87,2	1429	144	79,7	1711	83	95,4	V=10,875; p<0,005
14	1096	83	627	70	57,2	802	59	73,2	941	87	85,9	V=13,434; p<0,005
15	2742	322	1114	134	40,6	1696	74	61,9	1746	403	63,7	V=12,706; p<0,005
16	2273	91	1879	75	82,7	2706	548	119,0	2195	120	96,6	V=10,257; p<0,005
17	735	122	573	65	78,0	642	185	87,3	759	74	103,3	V=5,537; NS
18	1116	84	771	59	69,1	827	77	74,1	892	41	79,9	V=11,934; p<0,005
19	1003	240	874	65	87,1	798	75	79,6	1017	98	101,4	V=6,243; NS
20	1142	89	982	87	86,0	1191	86	104,3	1220	44	103,8	V=9,044; p<0,05

$\bar{x}$ – wartość średnia; SD – odchylenie standardowe; %K – odsetek wartości średniej w grupie w odniesieniu do grupy kontrolnej, V – statystyka testu Kruskala-Wallisa, p – poziom znamienności statystycznej (< 0,05). NS – różnica nieistotna statystycznie. Numeracja odpowiada tkankom tak jak w wykazie przedstawionym w punkcie (materiał i metody). Liczba zwierząt (tka-nek) w grupie: 5.

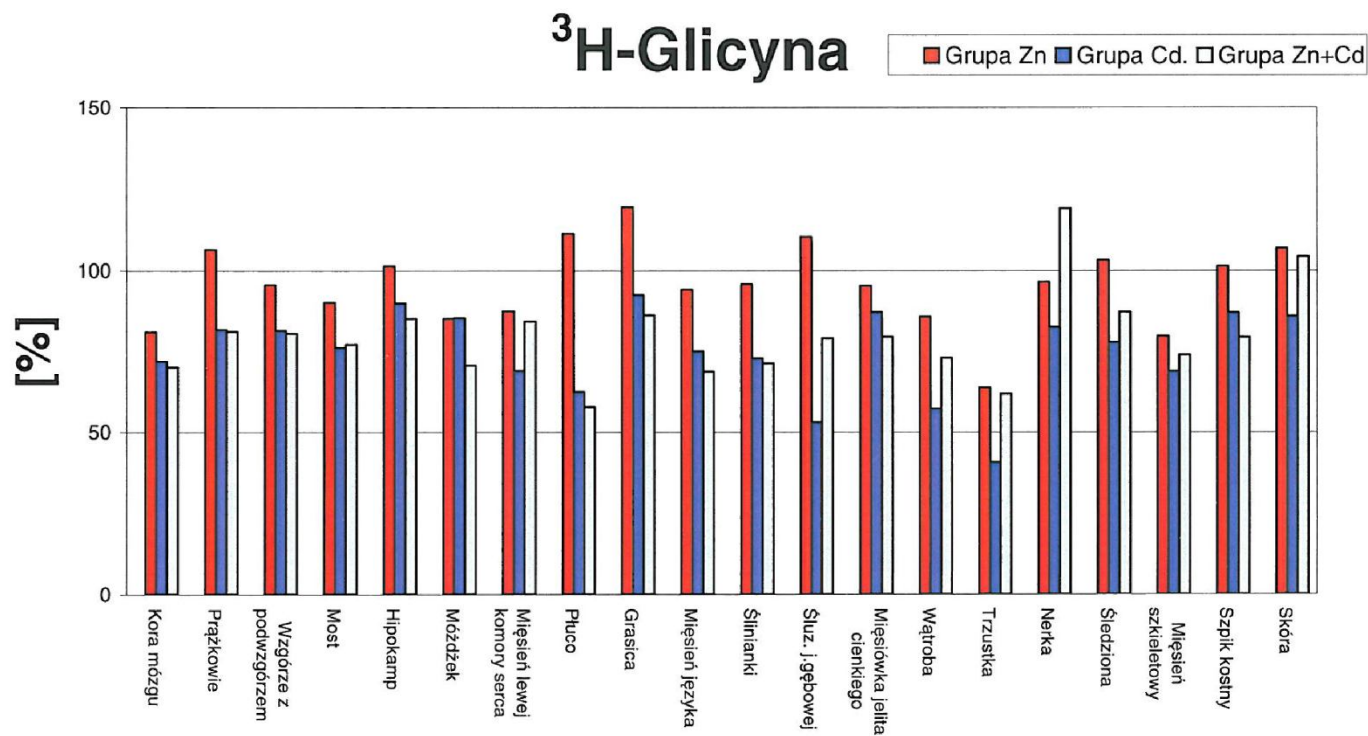


Rys. 1. Stopień wbudowywania ^3H -tymidyny w tkankach dorosłych, potomnych szczurów

Fig. 1. Degree of ^3H -thymidine incorporating in tissues of adult, descendant rats



Rys. 2. Stopień wbudowywania ^3H -urydyny w tkankach dorosłych, potomnych szczurów
Fig. 2. Degree of ^3H -uridine incorporating in tissues of adult, descendant rats



Rys. 3. Stopień wbudowywania ^3H -glicyny w tkankach dorosłych, potomnych szczurów

Fig. 3. Degree of ^3H -glycine incorporating in tissues of adult, descendant rats

Tabela 4. Analiza porównawcza między grupami (testem Behrensa-Fishera) odnośnie wbudowywania (^3H)tymidyny w poszczególnych narządach i tkankach

Table 4. Comparative analysis among groups (with Behrens-Fisher test) concerning incorporation of (^3H)thymidine in individual organs and tissues

Nr narządu	Test	Porównanie grup					
		Gr.Zn z Gr.K	Gr.Zn z Gr.Cd	Gr.Zn z Gr.(Cd+Zn)	Gr.(Zn+Cd) z Gr.K	Gr.(Zn+Cd) z Gr.Cd	Gr.Cd z Gr.K
7	V ; C p	-2,09; 0,21 NS	5,11 ;0,60 <0,005	1,06; 0,18 NS	-2,44; 0,56 NS	1,77; 0,87 NS	-5,33; 0,15 <0,005
8	V ; C p	-4,51 ;0,86 <0,05	0,32 ; 0,86 NS	-2,66; 0,36 <0,05	-0,31 ;0,92 NS	3,43; 0,91 <0,05	-9,11 ;0,51 <0,005
9	V ; C p	-1,41 ;0,94 NS	0,30; 0,94 NS	-0,90 ; 0,40 NS	-0,03 ; 0,96 NS	1,38; 0,96 NS	-4,92 ; 0,52 <0,005
10	V ; C p	-0,73 ; 0,64 NS	1,76; 0,63 NS	0,49 ; 0,34 NS	-1,11 ;0,78 NS	0,86 ; 0,77 NS	-2,92 ; 0,52 <0,05
11	V ; C p	-1,13 ;0,90 NS	2,11 ;0,99 NS	1,19; 0,79 NS	-4,15; 0,70 <0,05	1,50; 0,98 NS	-9,70; 0,05 <0,005
12	V ; C p	-0,57 ; 0,59 NS	1,93; 0,92 NS	1,80; 0,98 NS	-3,01 ; 0,03 NS	0,58 ; 0,23 NS	-3,11 ;0,11 <0,05
13	V ; C p	-1,69; 0,65 NS	7,82 ; 0,47 <0,005	0,56; 0,22 NS	-1,63; 0,87 NS	4,73 ; 0,76 <0,01	-10,44; 0,68 <0,005
14	V ; C p	-0,42 ; 0,32 NS	5,99 ; 0,69 <G,005	1,68; 0,67 NS	-1,73; 0,19 NS	5,28 ; 0,52 <0,005	-4,98 ; 0,18 <0,01
15	V ; C p	-0,50; 0,40 NS	2,09 ; 0,96 NS	1,08; 0,93 NS	-1,53; 0,05 NS	3,00; 0,65 <0,05	-2,36 ; 0,03 NS
16	V ; C p	-6,70; 0,32 <0,005	7,61 ;0,62 <0,005	0,27 ; 0,34 NS	-6,11 ;0,47 <0,005	5,75 ; 0,76 <0,01	-12,94; 0,22 <0,005

Tabela 4. cd.

Table 4. cont.

Nr na- rządu	Test	Porównanie grup					
		Gr.Zn z Gr.K	Gr.Zn z Gr.Cd	Gr.Zn z Gr.(Cd+Zn)	Gr.(Zn+Cd) z Gr.K	Gr.(Zn+Cd) z Gr.Cd	Gr.Cd z Gr.K
17	V ; C p	-1,53; 0,03 NS	1,72; 0,12 NS	0,24 ; 0,03 NS	-1,21 ;0,56 NS	0,50 ; 0,85 NS	-2,20; 0,19 NS
18	V ; C p	-7,99 ; 0,48 <0,005	7,16; 0,35 <0,005	2,56; 0,14 NS	-6,78 ; 0,85 <0,005	1,82; 0,77 NS	-13,77; 0,63 <0,005
19	V ; C p	-3,10 ; 0,48 <0,05	38,16; 0,50 <0,005	10,40; 0,35 <0,005	-12,80; 0,62 <0,005	21,6; 0,65 <0,005	-40,13; 0,47 <0,005
20	V ; C p	-0,45 ; 0,72 NS	7,21 ;0,56 <0,005	2,87; 0,11 NS	-3,44 ; 0,96 <0,05	0,26 ; 0,92 NS	-9,36 ; 0,66 <0,005

V – statystyka testu Behrensa-Fishera, p – poziom istotności znamienności statystycznej, NS – różnica nieistotna statystycznie na poziomie istotności (< 0,05).

NS – różnica nieistotna statystycznie. Numeracja odpowiada tkankom tak jak w wykazie przedstawionym w punkcie (materiał i metody). Liczba zwierząt (tkanek) w grupie: 5.

Tabela 5. Analiza porównawcza między grupami (testem Behrensa-Fishera) odnośnie wbudowywania (^3H)urydyny w poszczególnych narządach i tkankach

Table 5. Comparative analysis among groups (with Behrens-Fisher test) concerning incorporation of (^3H)uridine in individual organs and tissues

Nr narządu	Test	Porównanie grup					
		Gr.Zn z Gr.K	Gr.Zn z Gr.Cd	Gr.Zn z Gr.(Cd+Zn)	Gr.(Zn+Cd) z Gr.K	Gr.(Zn+Cd) Z Gr.Cd	Gr.Cd z Gr.K
1	V ; C p	-1,06; 0,81 NS	1,86; 0,77 NS	2,77 ; 0,70 <0,05	-5,52 ; 0,64 <0,005	-1,40; 0,59 NS	-4,50 ; 0,55 <0,005
2	V ; C p	-5,07; 0,41 <0,005	1,11; 0,52 NS	0,53; 0,48 NS	-5,47; 0,43 <0,005	0,54; 0,54 NS	-6,15; 0,40 <0,005
3	V ; C p	-0,48; 0,20 NS	3,50; 0,41 <0,05	2,60; 0,54 <0,05	-2,08; 0,17 NS	1,28; 0,37 NS	-2,79 ; 0,26 <0,05
4	V ; C p	1,37; 0,51 NS	5,14; 0,60 <0,005	5,78 ; 0,36 <0,005	-4,68 ; 0,66 <0,01	-1,91 ;0,73 NS	-3,74 ; 0,42 <0,05
5	V ; C p	-2,99; 0,73 <0,05	1,97; 0,60 NS	-0,56; 0,15 NS	-0,83 ; 0,94 NS	1,58; 0,90 NS	-5,94; 0,64 <0,005
6	V ; C p	0,23 ; 0,44 NS	4,80; 0,40 <0,005	3,41 ; 0,41 <0,05	-3,02 ; 0,53 <0,05	1,35; 0,48 NS	-4,34 ;0,54 <0,01
7	V ; C p	-4,70 ; 0,64 <0,005	-0,15; 0,26 NS	-3,97 ; 0,42 <0,01	0,16; 0,71 NS	2,81 ;0,32 <0,05	-3,00; 0,84 <0,05
8	V ; C p	-3,04 ; 0,24 <0,05	-0,27 ; 0,54 NS	-3,53 ; 0,62 <0,05	-0,90; 0,16 NS	3,39; 0,41 <0,05	-2,91 ;0,21 <0,05
9	V ; C p	1,96; 0,70 NS	6,00 ; 0,54 <0,005	7,14; 0,52 <0,005	-6,52 ; 0,69 <0,005	1,35 ; 0,53 NS	-5,16; 0,66 <0,005
10	V ; C p	-9,14; 0,57 <0,005	4,12 ; 0,32 <0,05	5,63; 0,51 <0,005	-15,52; 0,56 <0,005	-0,37 ; 0,32 NS	-11,66; 0,74 <0,005

Tabela 5. cd.
Table 5. cont.

Nr narządu	Test	Porównanie grup					
		Gr.Zn z Gr.K	Gr.Zn z Gr.Cd	Gr.Zn z Gr.(Cd+Zn)	Gr.(Zn+Cd) z Gr.K	Gr.(Zn+Cd) Z Gr.Cd	Gr.Cd z Gr.K
11	V ; C p	-4,52; 0,81 <0,05	-0,26 ; 0,67 NS	1,78; 0,79 NS	-9,89 ; 0,54 <0,005	-2,65 ; 0,35 <0,05	-5,48 ; 0,68 <0,005
12	V ; C p	-10,92; 0,83 <0,005	-1,86; 0,07 NS	-1,04; 0,18 NS	-4,44 ; 0,96 <0,05	-1,10; 0,25 NS	-1,34; 0,98 NS
13	V ; C p	-4,02 ; 0,69 <0,05	-1,87; 0,79 NS	-1,08; 0,44 NS	-2,45 ; 0,74 NS	-0,39 ; 0,83 NS	-3,22 ; 0,37 <0,05
14	V ; C p	-2,32 ; 0,45 NS	3,60 ; 0,66 <0,05	-0,98 ; 0,65 NS	-1,69; 0,30 NS	5,51 ; 0,51 <0,005	-5,98 ; 0,30 <0,005
15	V ; C p	-0,24; 0,95 NS	0,99 ; 0,93 NS	1,01 ; 0,78 NS	-2,39 ; 0,83 NS	-0,20 ; 0,79 NS	-3,49 ; 0,56 <0,05
16	V ; C p	-2,82 ; 0,99 NS	-0,62 ; 0,99 NS	-0,27 ; 0,96 NS	-10,41 ; 0,75 <0,005	-1,43; 0,76 NS	-12,96; 0,49 <0,005
17	V ; C p	-1,29; 0,69 NS	0,17; 0,80 NS	2,50; 0,37 NS	-3,85 ; 0,79 <0,05	-2,79 ; 0,87 NS	-2,08 ; 0,36 NS
18	V ; C p	-2,07 ; 0,22 NS	14,90 ; 0,35 <0,005	7,39; 0,10 <0,005	-7,84; 0,71 <0,005	0,68 ; 0,82 NS	-12,76; 0,34 <0,005
19	V ; C p	0,35 ; 0,79 NS	0,61 ; 0,73 NS	4,23 ; 0,87 <0,05	-6,44; 0,35 <0,005	-5,30 ; 0,28 <0,01	-0,40 ; 0,58 NS
20	V ; C p	-0,98 ; 0,78 NS	1,90; 0,52 NS	0,41 ; 0,35 NS	-1,23; 0,87 NS	1,17; 0,67 NS	-3,41 ; 0,77 <0,05

V – statystyka testu Behrensa-Fishera, p – poziom istotności znamienności statystycznej, NS – różnica nieistotna statystycznie na poziomie istotności (< 0,05). NS – różnica nieistotna statystycznie. Numeracja odpowiada tkankom tak jak w wykazie przedstawionym w punkcie (materiał i metody). Liczba zwierząt (tkanek) w grupie: 5.

Tabela 6. Analiza porównawcza między grupami (testem Behrensa-Fishera) odnośnie wbudowywania (^3H)glicyny w poszczególnych narządach i tkankach

Table 6. Comparative analysis among groups (with Behrens-Fisher test) concerning incorporation of (^3H)glycine in individual organs and tissues

Nr narządu	Test	Porównanie grup					
		Gr.Zn z Gr.K	Gr.Zn z Gr.Cd	Gr.Zn z Gr.(Cd+Zn)	Gr.(Zn-t-Cd) z Gr.K	Gr.(Zn-f-Cd) z Gr.Cd	Gr.Cd z Gr.K
1	V ; C p	-4,52 ; 0,26 <0,01	2,25 ; 0,29 NS	2,55 ; 0,26 NS	-5,80; 0,51 <0,005	-0,36 ; 0,54 NS	-5,65 ; 0,47 <0,005
2	V ; C p	0,91 ; 0,23 NS	3,93 ; 0,29 <0,05	5,75 ; 0,59 <0,005	-2,75; 0,17 NS	-0,10; 0,22 NS	-2,23 ; 0,42 NS
3	V ; C p	-0,87 ; 0,32 NS	2,68 ; 0,28 <0,05	3,47 ; 0,42 <0,05	-3,66 ; 0,39 <0,05	-0,17; 0,36 NS	-3,04; 0,54 <0,05
4	V ; C p	-1,78; 0,51 NS	2,43 ; 0,46 NS	2,32 ; 0,48 NS	-4,09 ; 0,53 <0,01	0,17; 0,48 NS	-4,16; 0,56 <0,01
5	V ; C p	0,30; 0,21 NS	2,33; 0,19 NS	3,50; 0,21 <0,05	-2,54 ; 0,50 <0,05	-0,80; 0,47 NS	-1,66; 0,53 NS
6	V ; C p	-2,79; 0,47 <0,05	-0,04; 0,54 NS	3,13 ; 0,62 <0,05	-6,11 ; 0,35 <0,005	-3,31 ; 0,41 <0,05	-2,84; 0,44 <0,05
7	V ; C p	-2,59; 0,46 <0,05	2,92 ; 0,27 <0,05	0,48 ; 0,24 NS	-2,32 ; 0,72 NS	1,94; 0,53 NS	-4,79; 0,70 <0,01
8	V ; C p	1,04; 0,60 NS	5,51 ; 0,90 <0,01	5,37 ; 0,72 <0,005	-4,84 ; 0,37 <0,005	-0,79 ; 0,79 NS	-5,03; 0,14 <0,05
9	V ; C p	4,67 ; 0,32 <0,01	6,32; 0,31 <0,005	7,26; 0,27 <0,005	-2,61 ; 0,56 <0,05	-1,20; 0,55 NS	-1,48; 0,51 NS
10	V ; C p	-0,73 ; 0,04 NS	7,02 ; 0,33 <0,005	6,81 ; 0,18 <0,005	-3,66; 0,16 <0,05	-1,54; 0,70 NS	-3,17 ; 0,08 <0,05

Tabela 6. cd.
Table 6. cont.

Nr narządu	Test	Porównanie grup					
		Gr.Zn z Gr.K	Gr.Zn z Gr.Cd	Gr.Zn z Gr.(Cd+Zn)	Gr.(Zn-t-Cd) z Gr.K	Gr.(Zn-f-Cd) z Gr.Cd	Gr.Cd z Gr.K
11	V ; C p	-0,52 ; 0,35 NS	2,58 ; 0,28 NS	4,68; 0,81 <0,05	-4,19; 0,11 <0,05	-0,20; 0,08 NS	-2,73 ; 0,58 <0,05
12	V ; C p	0,77 ; 0,02 NS	18,55; 0,41 <0,005	11,99; 0,59 <0,005	-1,55; 0,02 NS	9,07 ; 0,33 <0,005	-3,49 ; 0,03 <0,05
13	V ; C p	-1,45; 0,52 NS	1,78 ; 0,26 NS	3,39; 0,25 <0,05	-4,45 ; 0,77 <0,05	-1,35; 0,51 NS	-2,82 ; 0,76 <0,05
14	V ; C p	-2,58 ; 0,52 <0,05	5,62; 0,61 <0,005	2,65 ; 0,69 <0,05	-5,77 ; 0,34 <0,005	3,82 ; 0,42 <0,05	-8,64 ; 0,42 <0,005
15	V ; C p	-3,86 ; 0,61 <0,01	2,98 ; 0,90 NS	0,24; 0,97 NS	-6,33 ; 0,05 <0,01	7,60 ; 0,23 <0,005	-9,34 ; 0,15 <0,005
16	V ; C p	-1,04; 0,63 NS	4,47 ; 0,72 <0,01	-1,82; 0,05 NS	1,56; 0,97 NS	2,99 ; 0,98 NS	-6,68 ; 0,40 <0,005
17	V ; C p	0,34 ; 0,27 NS	3,78 ; 0,56 <0,05	1,17; 0,14 NS	-0,84; 0,70 NS	0,70 ; 0,89 NS	-2,34 ; 0,22 NS
18	V ; C p	-4,79; 0,19 <0,05	3,37 ; 0,33 <0,05	1,49; 0,22 NS	-5,07 ; 0,46 <0,005	1,16; 0,63 NS	-6,72 ; 0,33 <0,005
19	V ; C p	0,11 ; 0,14 NS	2,43 ; 0,69 NS	3,55 ; 0,63 <0,05	-1,63; 0,09 NS	-1,53; 0,57 NS	-1,04; 0,07 NS
20	V ; C p	1,57; 0,20 NS	4,88 ; 0,20 <0,01	0,60; 0,21 NS	0,79; 0,48 NS	3,42 ; 0,49 <0,05	-2,57 ; 0,49 <0,05

V – statystyka testu Behrensa-Fishera, p – poziom istotności znamienności statystycznej, NS – różnica nieistotna statystycznie na poziomie istotności (< 0,05). NS – różnica nieistotna statystycznie. Numeracja odpowiada tkankom tak jak w wykazie przedstawionym w punkcie (materiał i metody). Liczba zwierząt (tkanek) w grupie: 5.

Tak przedstawione wyniki pokazują i podsumowują, że jednorazowe podanie cynku przed prenatalnym narażeniem na kadm zmniejszało niekorzystny (hamujący) wpływ kadmu na wbudowywanie głównie (^3H)tymidyny w większości badanych tkanek u dorosłych szczurów (rys. 1). Podobny efekt obserwowano we wbudowywaniu (^3H)urydyny, lecz dotyczył on tylko części tkanek (hipokamp, mózdzek, mięsień sercowy, płuco, wątroba i skóra). W pozostałych tkankach nie obserwowano zapobiegawczego działania cynku na niekorzystne działanie kadmu w tym zakresie (rys. 2).

Natomiast wbudowywania (^3H)glicyny to ochronny efekt cynku w stosunku do niekorzystnego (hamującego) działania kadmu – obserwowano to jedynie w części tkanek a mianowicie w mięśniu sercowym, śluzówce jamy gębowej, wątrobie, trzustce, nerce, śledzionie i skórze (rys. 3).

4. Wnioski

Z przeprowadzonych badań wynikają dwa zasadnicze wnioski:

- Jednorazowa dawka cynku podana przed prenatalnym narażeniem szczurów na kadm zapobiega toksycznym efektom tego drugiego głównie na przemiany DNA, a także (choć w mniejszym stopniu) RNA i białek w organizmie ssaków.
- Niniejsze badania potwierdzają ochronny wpływ cynku przed toksycznym działaniem kadmu u ssaków.

Literatura

1. **Senczuk W.:** *Toksykologia*. Warszawa: PZWL; 2005.
2. **Świadcak J, Cimander B.:** *Kadm w środowisku*. Medycyna Pracy; 46: 39-56, 1995.
3. **Indulski JA.:** *Raport komisji toksykologicznej*. Rady sanitarno-epidemiologiczne. Med Pracy; 5 (Supl): 7-23, 1995.
4. **Starek A.:** *Toksykologia Narządowa*. PZWL Warszawa 2007.
5. **Geetta S, Rajat S, Ravindra N, Kirandip G.:** *Effect of edianol on cadmium uptake and metabolism of zinc and copper in rats exposed to cadmium*. Am Inst Nutr 1990.
6. **Friberg K, Kjellstrom T, Nordberg GF.:** [In:] *Handbook of Toxicology of Metals*. Elsevier NY; 130-184, 1986.
7. **Satarug S, Baker JR, Reilly PE, Moore MR, Williams DJ.:** *Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex and urine samples from Australians without occupational exposure to metals*. Arch Environ Health; 57: 69-77, 2002.
8. **Kojima S, Sugimura Y, Ono H, Shimada H, Funakoshi T.:** *N-benzyl-D-glucamine dithiocarbamate and N-p-isopropylbenzyl-D-glucamine dithiocarbamate improve the protective effect of diethyldithiocarbamate against cadmium-induced testicular toxicity in rats*. Biol Pharm Bull; 16: 244-247, 1993.

9. **Theocharis SE, Margeli AP, Giannakou N, Drakopoulos DS, Mykoniatis MG.:** *Cadmium-induced hepatotoxicity in three different rat strains.* Toxicol Lett; 70: 39-48 (Abstract), 1994.
10. **Leduc D, Gressier B, Gosset P, Lheureux P, de Vuyst P, Wallaert B, Yernault JC.:** *Oxidant radical release by alveolar macrophages after cadmium chloride exposure in vitro.* J Appl Toxicol; 14: 381-385, 1994.
11. **Li J, Yi J, Wang C, Xu P.:** *Effect of cadmium on apoptosis of spermatogenic cells of rat testis and the protection effect of zinc against it.* J Hyg Res; 29: 135-137, 2000.
12. **Hurna E, Hurna S.:** *Protective effect of zinc on cadmium-induced micronuclei in V79 cells.* J Trace Elem Med Biol; 14: 55-57, 2000.
13. **Marie V, Gonzalez P, Baudrimont M, Boutet I, Moraga D, Bourdineaud JP, Boudou A.:** *Metallothionein gene expression and protein levels in triploid and diploid oysters Crassostrea gigas after exposure to cadmium and zinc.* Environ Toxicol Chem; 25: 412-418, 2006.
14. **Chubatsu LS, Gennari M, Meneghini R.:** *Glutathione is the antioxidant responsible for resistance to oxidative stress in V79 Chinese hamster fibroblasts rendered resistant to cadmium.* Chem Biol Interact; 82: 99-100, 1992.
15. **Shimada H, Funakoshi T, Waalkes MP.:** *Acute, nontoxic cadmium exposure inhibits pancreatic protease activities in the mouse.* Toxicol Sci; 53: 474-480, 2000.
16. **Seoane AI, Dulout FN.:** *See of the anaphase-telophase test to detect aneugenic compounds: effects of propionaldehyde and cadmium chloride.* Bull Environ Contam Toxicol; 53: 924-929, 1994.
17. **Tanaka M, Natsuki R.:** *The inhibitory effect and die mechanism of ethanol absorption by zinc complex in mouse gastrointestinal tract.* Nippon Yakurigaku Zasshi; 111:327-336, 1998.
18. **Kimura T, Fujita I, Itoh N, Muto N, Nakanishi T, Takahashi K, Azuma J, Tanaka K.:** *Metallothionein acts as a cytoprotectant against doxorubicin toxicity.* J Pharmacol Exp Ther; 292: 299-302, 2000.
19. **Reddy SL, Venugopal NB.:** *In vivo effects of cadmium chloride on certain aspects of protein metabolism in tissues of a freshwater field crab Barytelphusa guerinii.* Bull Environ Contam Toxicol; 46: 583-590, 1991.
20. **Tse-Dinh YC.:** *Zinc (II) coordination in Escherichia coli DNA topoisomerase I is required for cleavable complex formation with DNA.* J Biol Chem; 266: 14317-14320, 1991.
21. **Xu B, Trawick B, Krudy GA, Phillips RM, Zhou L, Rosevear PR.:** *Probing the metal binding sites of Escherichia coli isoleucyl-tRNA synthetase.* Biochemistry; 18: 398-402, 1994.
22. **McEldowney S.:** *Effect of cadmium and zinc on attachment and detachment interactions of Pseudomonas fluorescens H2 with glass.* Appl Environ Microbiol; 60: 2759-2765, 1994.
23. **Parry JM.:** *An evaluation of the use of in vitro tubulin polymerisation, fungal and wheat assays to detect the activity of potential chemical aneugens.* Mutat Res; 287:23-28, 1993.

24. **Wemmie JA, Szczypka MS, Thiele DJ, Moyer WS.:** *Cadmium tolerance mediated by the yeast AP-1 protein requires the presence of an ATP-binding cassette transporter -encoding gene, YCF1.* J Biol Chem; 269: 32592-32597, 1994.
25. **Oner G, Izgüt Uysal VN, Sentürk UK.:** *Role of lipid peroxidation in cadmium-induced impairment of the gastric mucosal barrier.* Food Chem Toxicol; 32: 799-804, 1994.
26. **Marshall AT, Schroen C, Condon RJ.:** *X-ray microanalysis of renal proximal tubules in cadmium-treated rats.* J Submicrosc Cytol Pathol; 26: 59-66, 1994.
27. **Włostowski T.:** *On metallothionein, cadmium, copper and zinc relationships in the liver and kidney of adult rats.* Comp Biochem Physiol; 103: 35-41, 1992.
28. **Flaig KH, Shumann K, Elsenhans B.:** *Jejunal transfer rates of 109cadmium chloride increase in rats in vitro and in vivo after oral pretreatment with cadmium or zinc chloride.* Toxicology; 183: 199-209, 2003.
29. **Glaser U, Hochrainer D, Otto FJ, Oldiges H.:** *Carcinogenicity and toxicity of four cadmium compounds inhaled by rats.* Toxicol Environ Chem; 27: 153-162, 1990.
30. **Chan HM, Satoh M, Zalups RK, Cherian MG.:** *Exogenous metallothionein and renal toxicity of cadmium and mercury in rats.* Toxicology; 76: 15-26, 1992.
31. **Hayashi T, Sudo J.:** *Interrelations of cadmium contents and histopathological changes in kidneys following single intravenous injection of cadmium-saturated metallothionein II in rats.* J Toxicol Sci; 19: 45-53, 1994.
32. **Liu X, Jin T, Nordberg GF, Sjöström M, Zhou Y.:** *Influence of zinc and copper administration on metal disposition in rats with cadmium-metallothionein-induced nephrotoxicity.* Toxicol Appl Pharmacol; 126: 84-90, 1994.
33. **Giridhar J, Rathinavelu A, Isom GE.:** *Interaction of cadmium with atrial natriuretic peptide receptors: implications for toxicity.* Toxicology; 75: 133-143, 1992.
34. **Xiao P, Jia XD, Zhong WJ, Jin XP, Nordberg G.:** *Restorative effects of zinc and selenium on cadmium-induced kidney oxidative damage in rats.* Biomed Environ Sci; 15: 67-74, 2002.
35. **Liu X, Jin T, Nordberg GF, Sjöström M, Zhou Y.:** *Influence of zinc and copper administration on metal disposition in rats with cadmium-metallothionein-induced nephrotoxicity.* Toxicol Appl Pharmacol; 126: 84-90, 1994.
36. **Groten JP, Koeman JH, van-Nesserlooij JH, Luten JB, Fentener van Vlissingen JM, Stenhuis WS, van Bladeren PJ.:** *Comparison of renal toxicity after long-term oral administration of cadmium-metallothionein in rats.* Fundam Appl Toxicol; 23: 544-552, 1994.
37. **Białonska D, Zakrzewska M, Rawicka-Kapusta K, Konior M.:** *The long-term effect of cadmium exposure through food on the postnatal development of the bank vole.* Folia Biol; 50: 203-209, 2002.
38. **Leonzio G, Fossi MC, Lari L, Focardi S.:** *Influence of cadmium on polychlorobiphenyl uptake, MFO activity, and serum lipid levels in Japanese quail.* Arch Environ Contam Toxicol; 22: 238-241, 1992.
39. **Iscan M, Coban T, Iscan M.:** *Combined effect of cadmium and nickel on rat hepatic monooxygenases: possible stimulation of certain cytochrome P-450 isozymes.* Toxicol Lett; 62: 191-199, 1992.

40. **Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Iwata H, Toyota N, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F.:** *Cadmium-induced osteomalacic and osteopetrotic lesions in ovariectomized rats.* Toxicol Appl Pharmacol; 126: 58-68, 1994.
41. **Kapron-Bras CM, Hales BF.:** *Genetic differences in heat-induced tolerance to cadmium in cultured mouse embryos are not correlated with changes in a 68-kD heat shock protein.* Teratology; 46: 191-200, 1992.
42. **Chen B, Hales BF.:** *Cadmium-induced rat embryotoxicity in vitro is associated with an increased abundance of E-cadherin protein in the yolk sac.* Toxicol Appl Pharmacol; 128: 293-301, 1994.
43. **Nordberg GF, Jin T, Nordberg M.:** *Subcellular targets of cadmium nephrotoxicity: cadmium binding to renal membrane proteins in animals with or without protective metallothionein synthesis.* Environ Health Perspect; 102 (Suppl. 3): 191-194, 1994.
44. **Bylander JE, Li SL, Sens MA, Hazen-Martin D, Re GG, Sens DA.:** *Induction of metallothionein mRNA and protein following exposure of cultured human proximal tubule cells to cadmium.* Toxicol Lett; 71: 111-122, 1994.
45. **Blumenthal S, Lewand D, Sochanik A, Krezoski S, Petering DH.:** *Inhibition of Na⁺-glucose cotransport in kidney cortical cells by cadmium and copper: protection by zinc.* Toxicol Appl Pharmacol; 129: 177-187, 1994.
46. **Liu J, Kershaw WC, Liu YP, Klaassen CD.:** *Cadmium-induced hepatic endothelial cell injury in inbred strains of mice.* Toxicology; 75: 51-62, 1992.
47. **Liu Y, Kreppel H, Liu J, Choudhuri S, Klassen CD.** *Oleanolic acid protects against cadmium hepatotoxicity by inducing metallothionein.* J Pharmacol Exp Ther; 266: 400-406, 1993.
48. **Mason HJ, Davison AG, Wright AL, Guthrie CJ, Fayers PM, Venables KM, Smith NJ, Chettle DR, Franklin DM, Scott MC.:** *Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers.* Br Ind Med; 45: 793-802, 1988.
49. **Szuster-Ciesielska A, Stachura A, Słowińska M, Kamińska T, Śnieżko R, Paduch R, Abramczyk D, Filar J, Kandefer-Szerszeń M.:** *The inhibitory effect of zinc on cadmium-induced cell apoptosis and reactive oxygen species (ROS) production in cell cultures.* Toxicology; 145: 159-171, 2000.
50. **Tang N, Enger MD.:** *Cadmium's action on NRK-49F cells to produce responses induced also by TGF beta is not due to cadmium induced TGF beta production or activation.* Toxicology; 71: 161-171, 1992.
51. **Tang N, Enger MD.** *Cadmium induces hypertrophy accompanied by increased myc mRNA accumulation in NRK-49F cells.* Cell Biol Toxicol; 7:401-411, 1991.
52. **Tandon SK, Singh S, Prasad S, Mathur N.:** *Hepatic and renal metallothionein induction by an oral equimolar dose of zinc, cadmium or mercury in mice.* Food Chem Toxicol; 39: 571-577, 2001.
53. **Michael P, Waalkes, Lionel A, Poirier.:** *In Vitro Cadmium-DNA Interactions: Cooperativity of Cadmium Binding and Competitive Antagonism by Calcium, Magnesium and Zinc.* Toxicol Appl Pharmacol; 75: 539-546, 1984.
54. **Rossi A, Manzo L, Orrenius S, Vahter M, Nicotera P.:** *Codifications of cell signalling in the cytotoxicity of metals.* Pharmacol Toxicol; 68: 424-429, 1991.

55. **Goering PL, Mistry P, Fowler BA.:** *Mechanism of metal-induced cell injury.* [In:] Haley TJ, Berndt WO, ed. *Handbook of Toxicology Hemisphery.* Washington DC; 384-425, 1987.
56. **Stacey NH, Cantilena LR Jr, Klaassen CD.:** *Cadmium toxicity and lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes.* *Toxicol Appl Pharmacol*; 53: 470-840, 1980.
57. **Jakubowski M.:** *Poziomy biologiczne kadmu u mieszkańców Polski.* *Med Pracy*; (Suppl.) 83-86, 1995.
58. **Goyer RA.:** *Toxic effects of metals.* [In:] Casaret and Doulls *Toxicology. The Basis Science of Poisons*, ed. Admur MO, Doul J, Klaassen CD. *Mc Grow-Hill Pergamon NY*: 623-680, 1991.
59. **Iwami K, Moriyama T.:** *Comparative effect of cadmium on osteoblastic cells and osteoclastic cells.* *Arch Toxicol*; 67: 352-357, 1993.
60. **Jakubowski M, Muszer J, Słota P.:** *Narażenie na kadm w wybranych gałęziach przemysłu.* *Med Pracy*; 5 (Suppl.) 109-122, 1995.
61. **Waalkes MP, Kovatch R, Rehm S.:** *Effect of Chronic Dietary Zinc Deficiency on Cadmium Toxicity and Carcinogenesis in the Male Wistar [Hsd: (WI)BR] Rat.* *Toxicol Appl Pharmacol*; 108:448-456, 1991.
62. **Donnelly TE.:** *Effects of zinc chloride on the hydrolysis of cyclic GMP and cyclic AMP by the activator-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase from bovine heart.* *Biochim Biophys Acta*; 522: 151-160, 1978.
63. **Kelland LR, Mistry P, Abel G, Freidlos F, Loh SY, Roberts JJ, Harrap KR.:** *Establishment and characterization of an in vitro model of acquired resistance to cisplatin in a human testicular nonseminomatous germ cell line.* *Cancer Res*; 52: 1710-1716, 1992.
64. **Varga B, Paksy K.:** *Toxic effects of cadmium on LHRH-induced LH release and ovulation in rats.* *Reprod Toxicol*; 5: 199-203, 1991.
65. **Shiraishi N, Rehm S, Waalkes MP.:** *Effect of chlorpromazine pretreatment on cadmium toxicity in the male Wistar (WF/NCr) rat.* *J Toxicol Environ Health*; 42: 193-208, 1994.
66. **Antonio MT, Corpas I, Levet ML.** *Neurochemical changes in newborn rat's brain after gestational cadmium and lead exposure.* *Toxicol Lett*; 104: 1-4, 1999.
67. **Dunn MA, Block TL, Cousins PI.:** *Metallothioneine.* *Proc Soc Exp Biol Med*; 185: 107-111, 1987.
68. **Ohta H, Cherian GM.:** *Gastrointestinal absorption of cadmium and metallothionein.* *Toxicolol Appl Pharmacol*; 107: 63-72, 1991.
69. **Moffatt M, Plaa LG, Denizeau F.:** *Rat hepatocytes with elevated metallothionein expression are resistant to N-Memyl-AT-nitro-N-nitrosoguanidine cytotoxicity.* *Toxicology Appl Pharmacol*; 136: 200-207, 1996.
70. **Liu J, Chondhuri S, Liu Y, Kreppel H, Andrews GK, Klaassen CD.:** *Induction of metallothionein by alpha-hederin.* *Toxicol Appl Pharmacol*; 121: 144-151, 1993.
71. **Wahba ZZ, Miller MS, Waalkes MP.:** *Absence of changes in metallothionein RNA in the rat testes made refractory to cadmium toxicity by zinc pretreatment.* *Human Exper Toxicol*; 13: 65-67, 1994.

72. **Perez MJ, Cedrbaum AJ.:** *Metallothionein 2A induction by zinc protects HEPG2 cells against CYP2E1-dependent toxicity.* Free Rad Biol Med; 34: 443-455, 2003.
73. **Ogawa T, Mimura Y.:** *Antioxidant effect of zinc on acute renal failure induced by ischemia-reperfusion injury in rats.* Am J Nephrol; 19: 609-614, 1999.
74. **Bauman JW, McKim JM Jr, Liu J, Klaassen CD.:** *Induction of metallothionein by diethyl maleate.* Toxicol Appl Pharmacol; 114: 188-196, 1992.
75. **Roesijadi G.:** *Metal transfer as a mechanism for metallothionein-mediated metal detoxification.* Cell Mol Biol; 46: 393-405, 2000.
76. **Satarug S, Baker JR, Reilly PE, Moore MR, Williams DJ.:** *Changes in zinc and copper homeostasis in human livers and kidneys associated with exposure to environmental cadmium.* Hum Exp Toxicol; 20: 205-213, 2001.
77. **Waalkes MP, Cherian MG, Ward JM, Goyer RA.:** *Immunohistochemical evidence of high concentrations of metallothionein in pancreatic hepatocytes induced by cadmium in rats.* Toxicol Pathol; 20: 323-326, 1992.
78. **Koropatnick J, Cherian MG.:** *A mutant mouse (tx) with increased hepatic metallothionein stability and accumulation.* Biochem J; 296: 443-449, 1993.
79. **Claverie C, Corbella R, Martin D, Diaz C.:** *Protective effects of zinc on cadmium toxicity in rodents.* Biol Trace El Res; 75: 1-9, 2000.
80. **Degawa M, Arai H, Kubota M, Hashimoto Y.:** *Ionic lead, a unique metal ion as an inhibitor for cytochrome P450IA2 (CYP1A2) expression in the rat liver.* Biochem Biophys Res Comm; 29: 1086-1092, 1994.
81. **Moffat P, Marrion M, Denizeau F.:** *Cadmium-2-acetylarninofluorene interaction in isolated rat hepacytes.* Cell Biol Toxicol; 8: 277-290, 1992.
82. **Alexidis AN, Rekka EA, Kourounakis PN.:** *Influence of mercury and cadmium intoxication on hepatic microsomal CYP2E and CYP3A subfamilies.* Res Commun Mol Pathol Pharmacol; 85: 67-72, 1994.
83. **Dudley RE, Gammal LM, Klaassen CD.:** *Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: likely role of hepatic cadmium-metallothionein in nephrotoxicity.* Toxicol Appl Pharmacol; 77: 414-426, 1985.
84. **Rerun S, Waalkes MP.:** *Cadmium-induced ovarian toxicity in hamster nice rats.* Fund Appl Toxicol; 10: 635-647, 1988.
85. **Dudley RE, Klaassen CD.:** *Changes in hepatic glutathione concentration modify-cadmium-induced hepatotoxicity.* Toxicol Appl Pharmacol; 72: 530-538, 1984.
86. **Kang YJ, Clapper JA, Enger MD.:** *Enhanced cadmium cytotoxicity in A549 cells with reduced glutathione levels is due to neither enhanced cadmium accumulation nor reduced metallothionein synthesis.* Cell Biol Toxicol; 5: 249-260, 1989.
87. **Beyersman D, Block C, Malviya AN.:** *Effects of cadmium on nuclear protein kinase C.* Environ. Health Perspect; 102 (Suppl. 3): 177-180, 1994.
88. **Cheung WY.:** *Calmodulin.* Sci Am; 246: 62-70, 1982.
89. **Akerman KEO, Honkaniemi J, Scott IG, Andersson LC.:** *Interaction of Cd²⁺ with the calmodulin-activated (Ca²⁺ + Mg²⁺)-ATP - ase activity of human erythrocyte ghosts.* Biochim Biophys Acta; 845:48-53, 1985.

90. **Andresson T, Drakenberg T, Forsen S, Thulin E.:** *Characterisation of the Ca^{2+} binding sites of calmodulin from bowing testis using 43 Ca and 113 Cd.* Eur J Biochem; 126: 501-505, 1982.
91. **Watjen W, Hasse H, Biagioli M, Beyersmann D.:** *Induction of apoptosis in mammalian cells by cadmium and zinc.* Environ Health Perspec; 5 (Suppl.): 865-867, 2002.
92. **Asmuss M, Mullenders LH, Hartwig A.:** *Interference by toxic metal compounds with isolated zinc finger DNA repair proteins.* Toxicol Lett; 15: 112-113, 2000.
93. **Stoll ER, White FJ, Miya ST, Bqusquet FW.:** *Effects of cadmium on nucleic acid and protein synthesis in rat liver.* Toxicol Appl Pharmacol; 37: 61-74, 1976.
94. **Smirnova IV, Bittel DC, Ravindra R, Jiang H, Andrews GK.:** *Zinc and cadmium can promote rapid nuclear translocation of metal response element-binding transcription factor-1.* J Biol Chem; 275: 9377-9384. 2000.
95. **Kacew S, Merali Z, Singhal LR.:** *Cadmium; sequential changes in nucleic acid synthesis as well as polyamines and cyclic AMP levels of rat pancreas.* Gen Pharmacol; 7: 433-435, 1976.
96. **Rodgers KK, Coleman JE.:** *DNA binding and bending by the transcription factors GAL4(62*) and GAL4(149*).* Protein Sci; 3: 608-619, 1994.
97. **Tang N, Enger MD.:** *Cd(2+)-induced c-myc mRNA accumulation in NRK-49F cells is blocked by the protein kinase inhibitor H7 but not by HA 1004, indicating that protein kinase C is a mediator of the response.* Toxicology; 81: 155-164, 1993.
98. **Miyake M, Murata I, Osabe M, Ono T.:** *Effect of metal cations on wizinorporation by E.coli DNA polymerase.* Biochem Biophys Res Commun; 77: 854-860, 1979.
99. **Cihak A.:** *Metabolic alterations of liver regeneration. Cadmium-mediated depression of thymidine and thymidylate kinase induction in rats.* Chem Biol Interat; 25: 355-362, 1979.
100. **Alam J.:** *Multiple elements within the 5' distal enhancer of the mouse heme oxygenase-1 gene mediate induction by heavy metals.* J Biol Chem; 269: 25049-25056, 1994.
101. **Waalkes MP.:** *Cadmium carcinogenesis in review.* J Inorg Biochem; 79: 241-244, 2000.
102. **Zheng H, Liu J, Choo HK, Michalska EA, Klaassen DC.:** *Metallothionein-I and -II Knock-Out Mice Are Sensitive to Cadmium-Indued Liver mRNA Expression of c-jun and p53.* Toxicol Appl Pharmacol; 136: 229-253, 1996.
103. **Iversen P, Mata J, Ebadi M.:** *Synthetic antisense oligonucleotide probes the essentiality of metallothionein gene.* Biol Signals; 1: 296-299, 1992.
104. **Durczok A, Szkilnik R, Nowak P, Labus Ł, Dąbrowska J, Bortel A, Zagzıl T, Swoboda M, Rycerski W, Winnicka H, Kostrzewa RM, Kwieciński A, Brus R.:** *The effect of zinc on the central dopaminergic system of rats prenatally exposed to cadmium.* Pol J Environ Stud; 14: 569-576, 2005.
105. **Durczok A.:** *Wpływ cynku na ośrodkowy układ dopaminowy szczurów prenatalnie narażonych na kadm.* Rozprawa doktorska. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 2003.

106. **Hazelhoff-Roelfzma WH, Roelosfen AM, Leene W, Copins Peereboom-Stegeman JHH.** *Effect of cadmium exposure during pregnancy on cadmium and zinc concentration in neonatal liver and consequences to the offsprings.* Arch Toxicol; 63: 38-42, 1989.
107. **Szkilnik R, Oświęcimska J, Brus R, Konecki J, Karasińska A, Shani J.** *Modulation of glucose uptake in rat's brain, heart, liver and kidneys after administration of quinpirole and 7-OH-DPAT, two central dopamine - D₃ receptor agonists.* Pharmacol Rev Coram; 10: 321-328, 1999.
108. **Konecki J, Słowiński J, Słowska-Harabin M, Helweski K, Głowacka M, Wyrobiec G.** *RNA and protein synthesis in different organs of rat offspring after cadmium exposure during pregnancy.* Int J Occupat Med Environ Health; 16: 75-79, 2003.
109. **Rosik-Dulewska Cz.** *Podstawy gospodarki odpadami.* Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa. Wydano w latach: 2000, 2002, 2005 oraz 2007.
110. **Piecuch T.** *Zarys metod termicznej utylizacji odpadów.* Wydawnictwo Politechniki Koszalińskiej. Koszalin 2006.
111. **Bień J.B.** *Osady ściekowe.* Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, 2002.
112. **Karwowska E.** *Mikrobiologiczne procesy usuwania metali ze ścieków i szlamów galwanizerskich.* Prace naukowe – monografia. Seria Inżynieria Środowiska, Zeszyt Nr 51, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa 2007.
113. **Szymański K.** *Gospodarka i unieszkodliwianie odpadów komunalnych.* Wydawnictwo Politechniki Koszalińskiej, rok 1994.
114. **Siepak J., Elbanowska H., Zerbe J., Górski J.** *Fizyko-chemiczne badania gruntów na potrzeby hydrogeologiczne.* Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu A. Mickiewicza w Poznaniu, rok 1997.
115. **Sadowski Z.** *Biogeochemia – wybrane zagadnienia.* Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, rok 2005.
116. **Rejmer P.** *Podstawy ekotoksykologii.* Wydawnictwo Ekoinżynieria, Lublin, 1997.
117. **Siepak J., Elbanowska H., Zerbe J.** *Fizyko-chemiczne badania wód.* Wydawnictwo Uniwersytetu A. Mickiewicza w Poznaniu, rok 1999.
118. **Jarzębki St., Kapala J.** *Atlas zanieczyszczeń wydzielonych przy procesach hutnictwa żelaza.* Monografia, Wydawnictwo Instytutu Podstaw Inżynierii Środowiska PAN Zabrze, 1979.

The Influence of Pre-exposition with Zinc on the Toxic Effects of Cadmium Action at Rats

Abstract

Main source of cadmium in the environment is the industry, where it is used for production of batteries, alloys with copper applied in electronics, in nuclear reactors where it is used serves as a regulator of quantity of formed neutrons from dissociating

of uranium [109, 111, 113, 118]. Cadmium is also used as stabiliser in the production of artificial materials and pigments and cadmic chloride is applied as pesticide in agriculture. Cadmium is also used for production of movie films and for dying of fabrics. Cadmium also occurs in post production industrial suspensions [112].

WHO has placed cadmium in the first place of ranking of toxic metals due to its exceptional toxic proprieties [1, 5, 6].

Total quantity of cadmium accumulated in kidneys of 50 year old inhabitant of Europe and America is estimated to 15÷50 mg/kg [7]. The highest danger of cadmium intoxication is for people engaged in production and processing of this metal and smokers of tobacco. After smoking 20 cigarettes daily absorption of cadmium is 3.6 to 6.0 µg per day, while estimate absorption at people not subjected professionally and non-smoking is about 2,4 µg per day [3, 4]. In addition cadmium is absorbed by lungs in 10÷50% of received dose [4, 6].

The aim of work was to examine the influence of the single dose of zinc on the metabolism of nucleic acids and proteins at adult rats subjected to cadmium during uterus development. Tritium labelled thymidine was used in order to asses DNA transformations, tritium labelled uridine was used in order to asses RNA transformations and tritium labelled glycine was used in order to asses transformations of proteins in tissues of descendant rats which were subjected to cadmium and zinc in the cycle of uterus development (prenatal).

Experiments were carried out on female rats, their new-born progeny and 6÷7 week old male progeny.

Conducted experiments allow to formulate two principal conclusions:

- Single dose of zinc given before prenatal risk of rats on cadmium prevents toxic effects of cadmium mainly on transformation of DNA, and also (though in smaller degree) RNA and proteins in organisms of mammals.
- Investigations confirm the protective influence of zinc against toxic action of cadmium at mammals.