

# ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ КАДМИЯ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ ИЗОЛИРОВАННОГО УЧАСТКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ КРЫС

### EFFECTS OF CHRONIC CADMIUM EXPOSURE ON CONTRACTILITY OF ISOLATED RAT DUODENUM

Э. Коч<sup>1\*</sup>, М. Кочак<sup>2</sup>, Э. Акчил<sup>2</sup>  
Е. Коç<sup>1\*</sup>, М. Коçак<sup>2</sup>, Е. Акçил<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра физиологии и <sup>2</sup> кафедра патофизиологии Медицинского факультета Университета г. Анкара, Турция

<sup>1</sup> Departments of Physiology and <sup>2</sup> Departments of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** двенадцатиперстная кишка крыс, ацетилхолин-индуцированное сокращение, токсичность кадмия

**KEYWORDS:** rat duodenum, ACh-induced contraction, cadmium toxicity

**РЕЗЮМЕ:** Кадмий (Cd) это высокотоксичный металл, широко распространенный в природе. Исследования, выполненные к настоящему времени, обычно были направлены на токсическое действие кадмия на почки, печень и легкие. В проведенном исследовании изучали действие кадмия при его пероральном потреблении с питьевой водой на индуцированное ацетилхолином (АХ) сокращение изолированного отрезка двенадцатиперстной кишки крыс. Для этой цели крыс разделили случайным образом на 2 группы. У обеих групп сохранили свободный режим питания, одинаковые условия ухода и содержания. В течение 30 дней контрольная группа (n = 10) получала обычный корм и водопроводную воду, в то время как корм и вода для опытной группы (n = 10) содержали 15 ppm хлорида кадмия (CdCl<sub>2</sub>). Содержание кадмия в образцах крови крыс определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии в графитовой печи. Содержание кадмия в крови было достоверно выше в опытной группе по сравнению с контрольной группой (p < 0,001). Реакцию сегментов двенадцатиперстной кишки исследовали с помощью изотонических датчиков. Средний уровень максимальной амплитуды АХ-индуцированных сокращений был достоверно ниже в опытной группе животных по сравнению с контрольной группой (p < 0,01). Когда дуоденальные сегменты были предварительно инкубированы с атропином, сократительные ответы на ацетилхолин были достоверно сниженными и в контрольной, и в опытной группах по сравнению с теми животными обеих групп, у которых прединкубация с атропином

не проводилась. Однако существенных различий значения этого показателя в контрольной и опытной группах, где проводилась преинкубация с атропином, не наблюдалось (p > 0,05). Наши результаты показали, что пероральное потребление кадмия снижало сократительные ответы изолированных участков двенадцатиперстной кишки крыс, по-видимому, из-за снижения притока кальция из внешней среды по не выясненным пока механизмам.

**ABSTRACT:** Cadmium (Cd), a highly toxic heavy metal, is distributed widely in the general environment. Studies performed to date have usually focused on the toxic effects of cadmium on the kidneys, liver, and the lungs. This study investigates the effects of cadmium administration with drinking water on the isolated rat duodenal contraction induced by acetylcholine (ACh). For this purpose, rats were randomly divided into two groups. Both groups were left to free feeding under equal conditions of care and environment. The control group (n = 10) was fed with normal food and tap water while the experimental group (n = 10) was fed with food and water containing 15 ppm cadmium chloride (CdCl<sub>2</sub>) for 30 days. The cadmium levels of blood samples taken from the rats were measured by an atomic absorption spectrophotometer by using the graphite furnace method. The blood cadmium levels significantly increased in the experimental group as compared to the control group (p < 0.001). The responses of the duodenal segments were studied by isotonic transducers. The average peak amplitude of ACh-induced contractions were significantly decreased in the experimental group as compared to the control group (p < 0.01). When the duodenal segments were pre-incubated with atropine, the contractile responses to ACh were found to be significantly decreased both in the control and the experimental group as compared

\* Адрес для переписки:

Prof. Dr. Emine Koç  
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Morfoloji  
Kampüsü Sıhhiye- 06100, Ankara, Türkiye  
e-mail: ekoc@medicine.ankara.edu.tr

with the without preincubated-atropine control and the without preincubated-atropine experimental group. However, there was no difference in both the atropine pre-incubated control and the atropine-preincubated experimental groups ( $p > 0.05$ ). Our results showed that the administration of cadmium reduced the contractile responses of the isolated rat duodenum apparently by decreasing the calcium influx from external medium via different unclear mechanisms.

## Введение

Известно, что кадмий ( $Cd^{2+}$ ) и его соли обладают высокой токсичностью. Значимость кадмия обуславливается длительным периодом его полувыведения и тем, что он может оказывать токсическое действие практически на весь организм человека. В целом, люди подвергаются воздействию кадмия через пищу, курение, воду, а также на промышленных предприятиях, где используется кадмий; он также содержится в почве и используется для противокоррозионного покрытия при производстве стали. Экспериментальные данные позволяют предположить, что кадмий может играть важную роль в различных патологических процессах, таких как опухоли, задержка роста, атеросклероз (Flick et al., 1971), нарушение функции почек, (Balarman et al., 1989), половая дисфункция (Clark et al., 1994), рак (Flick et al., 1971) и гипертония (Bremmer 1974; Pery, Erlanger, 1974). Было показано, что основным местом депонирования кадмия являются почки, печень (Lauwerys et al., 1991) и кишечник (Asagba et al., 2004), в частности продольная мышца подвздошной кишки (Schnieden, Small, 1971), и что значительные количества кадмия накапливаются в межклеточном пространстве мышечных тяжей, расположенных вдоль толстой кишки (Nasu et al., 1983). В то же время некоторые исследования выявили действие кадмия на изолированные отрезки аорты (Nasu, 1983), продольной мышцы подвздошной кишки (Triggle et al., 1975), мышцы толстой кишки морских свинок (Nasu et al., 1983; Nasu, 1985) и детрузора крыс (Bayazıt et al., 2002).

Многие исследователи доказали, что ионы кадмия обладают ингибирующим действием на сократительную способность миомерия (Osa, 1974b), сердца (Kleinfeld, Stein, 1968; Pilati et al., 1982), сосудов (Toda, 1973a; Nasu, 1983), кишечника (Osa, 1974a; Nasu et al., 1983; Triggle et al., 1975) и нейротрансмиссию (Toda, 1976; Satoh et al., 1982). С другой стороны, сообщается, что при низкой концентрации кадмий способен стимулировать сокращения в продольной мышце подвздошной кишки (Asai et al., 1982; Triggle et al., 1975) и вызывать гипертонию (Niwa, Suzuki, 1982).

В отношении влияния кадмия на гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта имеются существенные разногласия между учеными. В подвздошной кишке морских свинок кадмий снижает сократительные ответы на ионы калия или агонисты мускариновых рецепторов (Triggle et al., 1975). Помимо этого, в других исследованиях было показано, что кадмий в разных концентрациях вызывает как стимуляцию,

так и ингибирование различных препаратов (Niwa, Suzuki, 1982; Nasu, Ishida, 1990).

Однако имеется лишь немного информации относительно того, как кадмий воздействует на сократительную способность желудочно-кишечного тракта. Также продолжают споры о механизме сократимости. Большинство исследований влияния кадмия на гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта проводились на изолированных участках кишечника.

Однако в нашей работе влияние кадмия изучалось при его пероральном потреблении с питьевой водой. Мы исследовали действие кадмия (в течение длительного времени и в больших дозах) на сократительную способность изолированных дуоденальных отрезков крыс и определяли концентрацию кадмия в плазме крови.

## Материалы и методы

Исследование проводили в лабораториях кафедр патофизиологии и физиологии медицинского факультета Университета г. Анкара. Перед началом работы было получено одобрение от комитета по этике медицинского факультета Университета г. Анкара. В экспериментах принимали участие взрослые здоровые крысы Wistar обоего пола ( $n = 20$ ) весом 220-280 грамм (получены из Центра по исследованию и защите прав животных медицинского факультета Университета г. Анкара). Животные содержались раздельно в стандартных условиях в помещении с суточным циклом при чередовании 12 часов света – 12 часов темноты, кондиционированной температуре (19-21°C) и влажности воздуха (45-60%). Для экспериментов крысы были разделены на 2 группы по 10 животных каждая. Первая группа (контрольная) получала водопроводную воду. Другие 10 животных в течение 4 недель получали воду, содержащую 15 мг/л кадмия (Kiukuchi et al., 2003). Исходный раствор сульфата атропина и ацетилхолин были получены в компании Sigma Chemical и разводились до рабочей концентрации дистиллированной водой.

В конце эксперимента крысы были умерщвлены интраперитонеальным введением пентобарбитала (35 мг/кг). Образцы крови объемом 5 мл отбирали непосредственно из верхушки сердца в пробирки с гепарином, быстро отделяли отрезок двенадцатиперстной кишки длиной 1 см и отмывали от содержимого холодным раствором Тироде. Отделенные участки ткани подвешивали в кювете с 10 мл раствора Тироде ( $NaCl$  136,8 мМ;  $CaCl_2$  1,8 мМ;  $KCl$  2,7 мМ;  $MgCl_2$  1,0 мМ;  $NaH_2PO_4$  0,42 мМ;  $NaHCO_3$  11,9 мМ и глюкоза 5,5 мМ) и через раствор пропускали смесь газов (95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ ) при 37°C и pH 7,4.

Для измерения изотонического сокращения двенадцатиперстной кишки, отрезок кишки подвешивали с постоянным натяжением в 0,3 грамма и уравнивали в течение 30 минут, меняя раствор несколько раз. Изометрическое сокращение двенадцатиперстной кишки регистрировалось датчиком, оборудованным самописцем (изометрический датчик фирмы Ugo Basile, Италия). Сокращения дуоденаль-

ных участков индуцировали, добавляя в омывающий раствор ацетилхолин в концентрации  $2,7 \times 10^{-7}$  моль/л. Амплитуду АХ-индуцированных сокращений измеряли как высоту зубцов в миллиметрах по записи прибора-самописца и калибровали как 1 г на 10 мм при постоянном натяжении.

Для того чтобы проверить действие антагониста мускариновых рецепторов, образцы преинкубировали с атропином в концентрации  $1,4 \times 10^{-7}$  моль/л в течение 2-х минут.

В лаборатории кафедры патофизиологии стеклянная посуда, используемая для определения концентрации кадмия, была обработана кислотой, чтобы предотвратить возможную контаминацию, и промыта, по меньшей мере трижды, дистиллированной водой до полного удаления остатков кислоты. Разложение образцов гепаринизированной цельной крови проводилось путем мокрого озонения в микроволновой печи, и затем готовые образцы хранили при температуре  $+4^\circ\text{C}$ . Концентрацию кадмия в образцах крови измеряли на атомно-абсорбционном спектрофотометре (Z-8200 Polarized Zeeman Atomic absorption Spectrophotometer, Hitachi) с графитовой печью (Z-9000 Graphit furnace apparatus) (Perry et al., 1975; Tsalev, 1993).

Статистическую обработку результатов проводили, используя критерии Манна-Уитни, Стьюдента и парный t критерий. Результаты были представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Статистическая значимость оценивалась на уровнях  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ .

## Результаты

Было проверено действие кадмия при пероральном потреблении на сократительную способность изолированного участка двенадцатиперстной кишки. По окончании экспериментального периода (4 недели) в опытной и контрольной группах не наблюдалось статистически значимых различий в приросте веса тела у крыс (табл. 1). Концентрация кадмия в крови достоверно повышалась в опытной группе ( $11,79 \pm 3,06$  мкг/л) по сравнению с контрольной группой ( $1,09 \pm 0,5$  мкг/л) ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

АХ-индуцированное сокращение отрезка двенадцатиперстной кишки было достоверно ниже в опытной группе по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Как показано в таблице 3, и в контрольной и в опытной группах крыс средний уровень максималь-

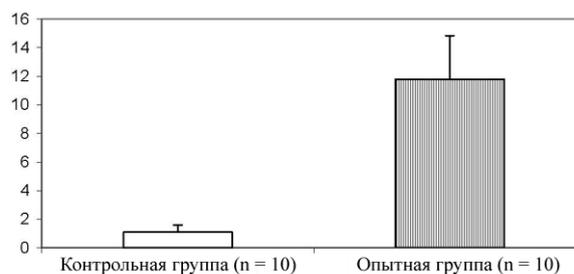


Рис. 1. Содержание кадмия в крови крыс в контрольной и опытной группах ( $p < 0,001$ ).

Данные представлены как  $M \pm SD$

ной амплитуды АХ-индуцированного сокращения был достоверно ниже, если дуоденальные участки преинкубировали с атропином по сравнению с теми же группами животных, где преинкубация атропином не проводилась ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). Кроме того, не выявлено статистически значимого различия в амплитуде сокращений между контрольной и опытной группами, где проводилась преинкубация с атропином ( $p > 0,05$ )

## Обсуждение

Потребление воды, содержащей хлорид кадмия, не вызывало статистически достоверной разницы по массе тела у крыс между контрольной и опытной группами ( $p > 0,05$ ).

Наши результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями (Asagha et al., 2004; Eriyamremu et al., 2005). Многие ученые изучали влияние кадмия на гладкие мышцы кишечника. В нашей работе было исследовано влияние *in vivo* кадмия на АХ-индуцированное сокращение гладкой мышцы на изолированных отрезках двенадцатиперстной кишки крыс при его пероральном потреблении. Мы обнаружили, что пероральное потребление кадмия снижает сократительный ответ на ацетилхолин. Также, как и в других многочисленных исследованиях, в ответ на атропин (который является антагонистом мускариновых рецепторов) сократительная способность была снижалась как в опытной, так и в контрольной группе. Помимо этого, концентрация кадмия в плазме была выше в опытной группе. Хотя мы не могли проверить концентрацию или поступление ионов кальция в клетки гладкой мышцы по техническим причинам, наши данные отчетливо показывают, что кадмий действует посредством снижения концентрации кальция в клетках, что приводит к снижению сократительного ответа.

Кадмий может оказывать свое влияние, снижая приток кальция прямо или опосредованно. В литературе имеется много сообщений об ингибиторном действии кадмия на различные препараты гладкой мышцы, которые подтверждаются нашими результатами. Исследования на изолированных отрезках кишечника и аорте показали, что кадмий снижает поступление

Таблица 1. Ежедневные изменения веса тела у крыс (%) в течение экспериментального периода

Группы	Изменение веса тела, % ( $M \pm SD$ )		
	1-2 недели	1-3 недели	1-4 недели
Контрольная группа	$6,87 \pm 3,64$	$9,81 \pm 4,03$	$15,87 \pm 4,97$
Опытная группа	$4,63 \pm 2,52$	$9,67 \pm 3,71$	$16,51 \pm 6,63$
Достоверность различия	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблица 2. Ацетилхолин-индуцированное сокращение двенадцатиперстной кишки крыс в контрольной и опытной группах

Группы	Сокращение, мм (M ± SD)
Контрольная группа	31,2 ± 6,2
Опытная группа	22,3 ± 8,8
Достоверность различия	p < 0,05

ионов кальция в микросомы гладкой мышцы кишечника (Hurtwitz et al., 1975). Также было показано, что кадмий ингибирует поток кальция в продольную мышцу подвздошной кишки (Osa, 1974). Кроме того, Насу и Кошиба (Nasu, Koshiba, 1984) предположили, что кадмий может быть прочно связан с клеточной мембраной.

Несмотря на то, что имеется много работ по исследованию ингибирующего действия кадмия, он обладает также и противоположным действием на тонкий кишечник. Триггл с соавторами показали, что кадмий оказывает стимулирующий эффект на гладкую мышцу. Они предположили, что сократительное влияние кадмия зависит от некоторых его физических свойств, и вследствие его внутриклеточного поступления высвобождается связанный кальций и/или непосредственно активируется тропониновый комплекс гладкой мышцы. Они также предположили, что неспецифическое ингибирующее действие кадмия на сокращение гладкой мышцы кишечника может быть обусловлено тем, что он мешает проникновению ионов кальция через мембрану гладкой мышцы (Triggle et al., 1975). Это возможно при связывании кадмия с сульфгидрильными группами клеточных мембран (Toda, 1973b).

Сакурада с соавторами обнаружили, что накопление кадмия вызывает повышение сократимости сосудов отчасти потому, что облегчает гидролиз фосфоинозитидов (Sakurada, Wakabayashi, 1999). Кроме того, по заключению некоторых исследователей, ионы кадмия могут имитировать ионы кальция и вызывать сокращения гладких мышц сосудов (Balaraman et al., 1989).

Другие ученые предполагают, что действие кадмия зависит помимо собственной концентрации также от концентрации кальция во внеклеточном пространстве. Многочисленные исследования действия кадмия на гладкую мышцу, проведенные Насу, показали, что

возможно наличие двух мест связывания катионов кадмия (высоко- и низко-аффинные участки связывания) на продольном слое мышечной оболочки толстой кишки. Его данные позволяют предположить, что большое число высокоаффинных участков связывания кадмия на продольной мышце толстой кишки может соответствовать местам связывания на клеточной мембране. Более того, некоторые низкоаффинные участки связывания могут отражать внутриклеточное накопление кадмия, свидетельствуя о его действии на сократительную систему. Он установил, что влияние кадмия на поступление  $Ca^{2+}$  также зависит от времени воздействия. При коротком времени воздействия, в пределах 5 минут, и при низкой концентрации кадмия сократительная активность снижается в результате нарушения потока ионов кальция через мембрану клеток продольной мышцы толстой кишки. При более длительном времени воздействия, свыше 15 минут, внутриклеточный кадмий на митохондриях и сократительные белки действует как ингибитор (Nasu, 1984).

В ряде работ указывается, что кадмий ингибирует Na-K АТФазу (Eriyamremu et al., 2005; Asagha et al., 2004) и повышает перекисное окисление липидов и активность супероксиддисмутазы (Asagha et al., 2004).

Существует много работ, где отмечается, что кадмий не может вызывать повышения сократимости. Наши результаты совпадают с данными Ниwa (Niwa et al., 1981), показывающими, что кадмий ингибирует АХ-индуцированное сокращение. Иноуэ с коллегами (Inoue, 1991) указывают, что кадмий, находясь во внеклеточном пространстве, модулирует работу каналов мускариновых рецепторов (Ins ACh), что возможно при непосредственном взаимодействии с белком каналов в гладкой мышце подвздошной кишки морских свинок.

Вместе с тем было показано, что кадмий блокирует потенциал-чувствительные кальциевые каналы (Kongsamut et al., 1985; Vogalis et al., 1993; Yabu, 1989; Bolton et al., 1988).

Действие кадмия на механизмы регуляции сократительной активности гладких мышц исследовалось многими учеными. Они предполагали, что кадмий оказывает влияние на фосфорилирование белков гладких мышц в отсутствие ионов кальция, что кадмий не вызывает активации процесса фосфорилирования при высокой концентрации, и что он ингибирует эту систему независимо от концентрации кальция путем образования комплекса Cd-АТФ (Kostrzewska, Sobieszek, 1990).

Таблица 3. Ацетилхолин- и атропин+ацетилхолин-индуцированное сокращение двенадцатиперстной кишки крыс в контрольной и опытной группах

Группы	АХ-индуцированное сокращение, мм (M ± SD)	Атропин+АХ-индуцированное сокращение, мм (M ± SD)	Достоверность различия
Контрольная группа	31,2 ± 6,2	3,8 ± 3,3	p < 0,01
Опытная группа	22,3 ± 8,8	1,5 ± 0,5	p < 0,001

Таблица 4. Атропин+ацетилхолин-индуцированное сокращение двенадцатиперстной кишки крыс в контрольной и опытной группах

Группы	Сокращение, мм (M ± SD)
Контрольная группа	3,8 ± 3,3
Опытная группа	1,5 ± 0,5
Достоверность различия	p > 0,05

Результаты, полученные в нашем исследовании, наглядно показывают, что в случае преинкубации с атропином АХ-индуцированное сокращение заметно снижается. Эти результаты противоречат данным Триггла, указывающим на то, что кадмий блокирует центры связывания кальция, локализованные на нервных окончаниях, что приводит к вытеснению  $Ca^{2+}$  во внутриклеточное пространство, и, как следствие, к высвобождению ацетилхолина. Так, индуцированное кадмием повышение самопроизвольной активности происходило вследствие высвобождения АХ и являлось показательным при изучении действия атропина (Triggle et al., 1975).

Наши данные совпадают с данными Баязит с соавторами, которые в своей работе использовали кадмий так же, как и мы. Они показали, что потребление кадмия в течение 3-х месяцев вызывало подавление миогенного и нейрогенного сокращений в детрузоре крыс, и предположили, что это явилось следствием ингибирования мускариновой холинергической системы (Bayazıt et al., 2002).

### Выводы

Наши результаты показали, что пероральное потребление кадмия с питьевой водой в течение 28 дней приводит к снижению сократительного ответа на АХ в изолированных отрезках двенадцатиперстной кишки крыс. Снижение сократительной способности двенадцатиперстной кишки под действием кадмия при его пероральном потреблении, возможно, является следствием снижения притока кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы или других неизвестных механизмов. Степень возможного участия кадмия в уменьшении потенциала на мембранах и во внутриклеточной системе остается невыясненной.

Таким образом, наши результаты показывают, что кадмий может играть роль в подавлении или снижении подвижности кишечника на различных уровнях; проблема является важной, поскольку люди подвергаются воздействию кадмия достаточно часто.

Работа была представлена на V Международном конгрессе патофизиологов, июнь-июль 2006, г. Пекин, Китай.

### Литература

- Asagha S.O., Eriyamremu G.E., Adaikpoh M.A., Ezeoma A. Levels of lipid peroxidation, superoxide dismutase and Na/k ATPase in some tissue of rats exposure to a Nigerian-like diet and cadmium // *Biol. Trace Elem. Res.* 2004. Vol.100. No.1. P.75-86.
- Asai F., Nishumura M., Satoh E., Urakawa N. Mechanism of cadmium-induced contraction in ileal longitudinal muscle of guinea-pig // *Br. J. Pharmac.* 1982. Vol.75. P.561-568.
- Balarman R., Gulati O.D., Bhatt J.D., Rathod S.P., Hemavathi K.G. Cadmium-induced hypertension in rats // *Pharmacology.* 1989. Vol.38 P.226-234.
- Balarman R., Gulati O.D., Rathod S.P., Bhatt J.D. The acute pressor response to cadmium in rats // *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1989. Ther. Vol.301. P.254-266.
- Bayazit Y., Ertuğ P.U., Urünsak M., Göçmen C., Arıdoğan İ.A., Turunç T., Şingirik E. Effects of chronic cadmium exposure on contractility of rat detrussor // *Urol. Res.* 2002. Vol.30 P.21-25.
- Bremmer I. Heavy metal toxicities // *Quart. Rev. Biophys.* 1974. Vol.7. P.75-124.
- Bolton T.B., Mackenzie I., Aaronson P.I. Voltage-dependent calcium channels in smooth muscle cell. // *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1988. Vol.12. No.6. P.3-7.
- Clark J.T., Jimenez B., Evans S.L., Barrow R., Winfree M., Mrotek J.J. Cadmium-induced sexual dysfunction does not involve increased hepatic metabolism of testosterone nor increased circulating levels of corticosterone // *Physiol. Behav.* 1994. Vol.56. No.5. P.975-978.
- Eriyamremu G.E., Asagha S.O., Onyeneke E.C., Adaikpoh M.A. Changes in carboxipeptidase A, dipeptidase and Na/K ATP-ase activities in the intestine of rats orally expose to different doses of cadmium // *Biomaterials.* 2005. Vol.18. No.1. P.1-6.
- Flick D.F., Kraybill H.F., Dimitroff J.M. Toxic effect of cadmium: a review // *Environ. Res.* 1971. Vol.4. P.271-285
- Hurwitz L., Debbas G., Little S. Effects of temperature and inorganic ions on calcium accumulation in microsomes from intestinal smooth muscle // *Molec. Cell Biochem.* 1975. Vol.8. P.31-41.
- Inoue R. Effects of external Cadmium+2 and other divalent cations on carbachol-activated non-selective cation channels in guinea-pig ileum // *J. Physiol.* 1991. Vol.442. P.447-463.
- Kiukuchi, Y., Nomiya, T., Kumagai, N., Dekio, F., Uemura, T., Takebayashi, T., Nishiwaki, Y., Matsumoto, Y., Sano, Y., Hosoda, K., Watanabe, S., Sakurai, H., Omae, K. Uptake of cadmium in meals from the digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers // *J. Occup. Health.* 2003. Vol.45. P.43-52.
- Kongsamut S., Freedman S.B., Miller R.J. Dihydropyridine sensitive calcium channels in a smooth muscle cell line // *Biochem. and Biophys. Research Com.* 1985. Vol.127. No.1. P.71-79.
- Kostrzewska A., Sobieszek A. Diverse action of cadmium on the smooth muscle myosin phosphorylation system // *FEBS letter.* 1990. Vol.24. No:263(2). P.381-384.
- Kleinfeld M., Stein E. Action of divalent cations on membrane potential and contractility in rat atrium // *Am. J. Physiol.* 1968. Vol.215. P.593-599.
- Lauwerys R., Bernard A., Buchet J.P., Rolels H., Bruaux P., Claeys F., Ducoffree G., DePlaen P., Staessen J., Amery A.

- Does environmental exposure to cadmium represent a health risk? Conclusion from the cadmibel study. // *Acta Clin. Belg.* 1991. Vol.46. No.4. P.219-225.
- Nasu T., Koshiha H., Mase K., Ishida Y. Mechanism of inhibition of contraction by cadmium in guinea-pig taenia coli // *J. Pharm. Pharmacol.* 1983. Vol.35. P.505-510.
- Nasu T. Spasmolytic effect of cadmium uptake in aorta // *Br. J. Pharmacol.* 1983. Vol.79. P.751-754.
- Nasu T., Koshiha H. The time course of the spasmolytic effect of cadmium and cadmium uptake in guinea-pig taenia coli // *Gen. Pharmacol.* 1984. Vol.15. No.1. P.67-70.
- Nasu T. Metabolic dependency of cadmium uptake and the relaxant effect of cadmium in smooth muscle of guinea-pig taenia coli // *Pharmacology.* 1985. Vol.30. P.281-288.
- Nasu T., Ishida Y. Effects of cadmium ions, D-600 and KCN on calcium-45 uptake in smooth muscle of guinea pig taenia coli // *Gen. Pharmacol.* 1990. Vol.21. No.3. P.349-353.
- Nasu T. Effects of treatment time on calcium antagonism by cadmium ions in a guinea-pig taenia coli // *J. Auton. Pharmacol.* 1999. Vol.19. P.131-137.
- Niwa A., Miyazato T., Murakami N., Suzuki A. Effects of cadmium on the isolated vas deferens from guinea-pig // *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi.* 1981. Vol.17. No.2. P.53-58.
- Niwa A., Suzuki A. Effects of cadmium on the isolated rat aorta: a possible mechanism for cadmium-induced hypertension // *J. Toxic. Sci.* 1982. Vol.7. P.51-65.
- Osa T. Modification of the mechanical response of the smooth muscle of pregnant Mouse myometrium and guinea-pig ileum by cadmium and manganese ion // *Jap. J. Physiol.* 1974a. Vol.24. P.101-117.
- Osa T. Modification of tetraethylammonium on the electrical activity of pregnant Mouse myometrium and the interaction with magnesium and cadmium // *Japan J. Pharmacol.* 1974b. Vol.24. P.119-133.
- Pery H.M., Erlanger M.W. Metal-induced hypertension following chronic feeding of low doses of cadmium and mercury // *J. Lab. Clin. Med.* 1974. Vol.83. P.541-547.
- Perry E.F., Koirtzohann S.R., Perry H.M. Determination of cadmium in blood and urine by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry. // *Clin. Chem.* 1975. Vol.21. No.4. P.626-629.
- Pilati C.F., Ewing K.L., Norman F.P. Effect of cadmium on contractility and calcium concentration in isolated heart muscle // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1982. Vol.169. P.480-486.
- Sakurada K., Wakabayashi I. Cadmium accumulation augments contraction and phosphoinositide hydrolysis of vascular smooth muscle // *Res. Com. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1999. Vol.106. No.3. P.212-220.
- Satoh E., Asai F., Nishimura M., Urakawa N. Mechanism of cadmium-induced blockage on neuromuscular transmission // *Eur. J. Pharmacol.* 1982. Vol.77. P.251-258.
- Schnieden H., Small R.C. Spasmolytic effects of cadmium and zinc ions upon the guinea-pig isolated ileum preparation // *Br. J. Pharmacol.* 1971. Vol.41. P.488-499.
- Toda N. Influence of cadmium ions on contractile response of isolated aortas to stimulatory agents // *Am. J. Physiol.* 1973a. Vol.219. P.350-355.
- Toda N. Influence of cadmium on the transmembrane potential and contractility of isolated rabbit left atria // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973b. Vol.186. P.60-66.
- Toda N. Neuromuscular blocking action of cadmium and manganese in isolated frog striated muscle // *Eur. J. Pharmacol.* 1976. Vol.40. P.67-75.
- Triggle C.R., Grand W.F., Triggle D.S. Intestinal smooth muscle contraction and the effects of cadmium and A 23187 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975. Vol.194. P.182-194.
- Tsalev D.L. Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, Vol:II // Tsalev D.L. (ed.). Cadmium - Chapter 8. Florida: CRC Pres, Inc. 1993. 295 p.
- Vogalis F., Lang R.J., Bywater A.R., Taylor G.S. Voltage-gated ionic currents in smooth muscle cells of guinea-pig proximal colon // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol.264. No: Cell Physiol. 33. P.527-C536.
- Yabu H., Yoshimo M., Someya T., Totsuka M. Two types of Ca channels in smooth muscle cell isolated from guinea-pig taenia coli // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989. Vol. 255. P.129-134.