

피하조직에 투여된 수은과 카드뮴의 효소활성과 과산화지질에 미치는 영향

하 배 진
신라대학교 공과대학 생명공학전공
(2002년 4월 25일 접수; 2002년 5월 18일 채택)

The Effects of Mercury and Cadmium Administered in Subcutaneous Tissue on Enzymatic Activity and lipidperoxidation

Bae-Jin Ha
Department of Bioscience and Biotechnology, College of Engineering,
Silla University, Busan 617-736, Korea
(Manuscript received 25 April, 2002; accepted 18 May, 2002)

Heavy metals like Mercury and Cadmium cause various kinds of toxicities in the organs of Liver and Kidney. To observe the results of toxicity in the liver, kidney, and serum when the rats were injected subcutaneously with $HgCl_2$ and $CdCl_2$ and sacrificed after 24 hours and 72 hours from the last injection, we measured variation of lipidperoxide values in rat liver homogenate, variation of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in rat serum. Variation of lipidperoxide values in rat kidney homogenate and variation of BUN in rat serum.

It was found that Mercury and Cadmium administered subcutaneously to the skin in the air could cause the damages of liver and kidney.

Key word : Mercury, Cadmium, BUN, MDA, ALT, AST

1. 서 론

산업의 발달과 더불어 우리 생활에 영향을 미치는 환경오염의 배출도 현저하게 증가되어 사회문제로 대두되고 있으며, 환경오염 물질 중에서 중금속에 의한 피해가 점차 늘고 있다. 이들에 의한 생체 독성은 주로 중금속에 의해 나타나며 생체에 섭취되어 체내에 축적되었을 때 치명적인 장해를 초래할 수 있다고 보고되고 있다¹⁻⁸⁾ 중금속이 인체내로 유입되는 경로로는 대체로 경구, 경피등의 경로이며 체외 배설 경로는 소화기관과 신장에 의한 제거가 주된 경로이고 이외에도 땀, 호흡, 타액 등으로도 배설된다.

수은은 그 흡수, 대사, 배설 및 독성이 화합물의 형태에 따라 달라서 금속·무기·유기수은으로 분류된다. 수은은 오랜 기간 동안 이노제, 방부제, 살충제 및 아말감제조 등에 사용되어 왔으며, 그 섭취와 흡입으로 인한 인간의 피해는 일본의 Minamata^{9,10)} 및 Niigata에서 집단 유기수은 중독사고를 비롯하여, 작업장에서의 급·만성 중독 등이 보고되고 있다. 수은중독 증상으로는 금속수은의 경우, 고농도의 수은증기를 흡입하면, 급성중독으로 폐렴·신장기능장해를 일으키며, 무기수은이 경구적으로 섭취 되었을때는 위장의 작열감을 수반하는 통증, 구토, 설사 등 격심한 소화관 장애가 나타난다. 유기수은의 경우는 초기에 사지말단의 저각이상으로 시작하여 운동 실조, 구음장애, 청력장애, 구심성시야협착, 정신장애 등의 신경계 장애를 일으킨다. 금속수은,¹¹⁾ 무기수은,¹²⁾ 유기수은¹³⁾은 생체내에서 대사되는 과정에 그 형태가 서로 상호변환하게 된다.

Corresponding Author : Bae-Jin Ha, Department of Bioscience and Biotechnology, College of Engineering, Silla University, Busan 617-736, Korea
Phone : +82-51-309-5466
E-mail : bjha@silla.ac.kr

우리 나라에서도 1978년 이후 수은제 농약 제조 및 판매가 금지되었고, 1981년에 콩나물류에 수은 함량을 0.1ppm 이하로 규제하기에 이르렀다. 중금속의 독성은 광범위한 장기에 걸쳐 다양한 형태로 나타나는데, 대체적으로 흡수, 대사, 배설에 관여하는 장기를 중심으로 독성이 나타난다. 카드뮴은 주로 안료, 염화비닐의 안정제, 합금 등에 사용되고 있으며, 1946년 이래 일본에서 itai-itai 병^{14,15)}이 발생함을 시초로 공해병으로 카드뮴 중독문제가 대두되기 시작했다. 카드뮴이 체내에 유입되면, 적혈구와 결합하여 혈중 내로 이행되어지는데 혈장내에선 고분자 단백 물질 특히, 알부민과 결합되고, 일부는 thionein과 결합하여 metallothionein을 형성하므로 각 장기에 이행되어진다.¹⁶⁾ 체내에 유입된 카드뮴의 체내 총량 중 약 50%는 주로 간장과 신장에 축적되나, 상당히 높은 양이 간장과 신장에 축적되어도 뚜렷한 독성효과가 나타나지 않는 것은 체내에 전달되어지면서 독성증상이 나타나는 것으로 독성기전이 보고된바 있는데,¹⁷⁾ 카드뮴의 급성 및 만성중독에 의한 증상은 고혈압, 신장장애, 간장장애 및 빈혈 등이다.¹⁸⁻²⁰⁾

그리고 식품 음용수로 섭취할 때는 구토와 위장관 증상 등 미치는 영향이 크며, 발암가능성 물질로 분류된다. 따라서 현 독성학자들은 중금속의 생체내 부작용을 유발하지 않고 중금속의 독성을 저감시킬 수 있는 다양한 방법의 개발에 열중하고 있는 실정이다.

이와 같은 여러 가지 정보를 바탕으로 중금속에 의한 간장, 신장에서의 손상 정도를 과산화지질량으로서 정량화 할 수 있는 기초자료를 제시함을 검토하기 위하여 본 연구를 실시하였다.

2. 재료 및 방법

중금속에 의한 간과 신장 세포 손상 지표로서 과산화지질량과 혈청중의 AST (L-Aspartate-2-oxo-glutarate aminotransferase), ALT(Alanine-2-oxo-glutarate aminotransferase), BUN(Bun urea nitrogen)등 효소활성의 변화를 설정하였다. 흰쥐에 카드뮴, 수은을 피하로 투여한 후, In vivo 실험을 통하여 손상 여부를 관찰한 후, 세포 독성 기전 연구를 실시하고자 한다.

2.1. 실험 동물의 및 식이

실험에 사용한 SD rat(150-160g)을 일주일간 적응시킨 후 10마리씩을 1군으로 하여 Hg와 Cd 투여량이 40 μmol/kg이 되도록 한 후, 24시간 group과 72시간 group으로 나누고, 대조군 group과 구분하여 관찰하였다.

Table 1. Experimental animal group treated with HgCl₂, CdCl₂

experimental group	CON	HgCl ₂ (24hr)	HgCl ₂ (72hr)	CdCl ₂ (24hr)	CdCl ₂ (72hr)
number of rats	10	10	10	10	10
treated dose (μmole/kg)	0	40	40	40	40

* Rats were injected subcutaneously with HgCl₂ and CdCl₂ and sacrificed after 24hr and 72hrs from the last injection

2.2. 혈액 및 장기 채취

실험 종료 후 실험 동물을 ether 마취하에서 개복한 후 심장에서 채혈하여 30분후, 3000rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하여 효소활성에 사용하였고, 간장, 신장은 적출하여 0.9% saline 용액으로 씻어내고 vial에 담아 -80℃에 보관하여 과산화지질을 측정하였다.

2.3. 간조직에서 과산화지질 정량

HgCl₂, CdCl₂를 각각 투여한 rat를 24시간, 72시간 후 ether로 약간 마취시켜 심장에서 혈액을 취하여 혈청을 얻는다. 이 혈청으로 여러 가지 효소활성을 분석하였다. 간은 적출하여 무게의 5배 용량의 1/20mol phosphate buffer(pH 7.4)에 Homogenation시켜 TBA 변법으로서 Masugi와 Yagi 등의 Sodium dodecyl sulfate가용화법에 기초하여 535nm에서 과산화지질을 분석하였다.

2.4. 혈청 중 AST와 ALT활성 측정

혈청 중 AST 및 ALT활성은 Reitman-Frankel method로 다음과 같이 측정하였다.

* AST측정

AST substract 1.0ml을 시험관에 넣어서 37℃ water bath에 5분간 둔다. 여기에 0.2ml의 혈청을 가하여 섞고 정확하게 60분간 반응시킨다. 시간이 되면 1ml의 color reagent를 가하여 잘 혼합하여 20분간 실온에 둔다. 0.4N NaOH 10ml를 가하여 섞고 5-10분간 방치한 후 파장 505nm에서 증류수를 blank로하여 흡광도를 구한 후 표준곡선을 이용하여 계산하였다.

* ALT측정

ALT측정은 AST substract 대신 ALT substract를 사용하여 30분간 반응시키고 이후는 AST측정법과 같다.

2.5. 신장조직에서의 과산화지질 정량

신장은 적출하여 무게의 5배 용량의 0.05mol phos-

phate buffer(pH 7.4)에 Homogenation시켜 TBA변법으로서 Masugi와 Yagi 등의 Sodium dodecyl sulfate 가용화법에 기초하여 535nm에서 과산화지질을 분석하였다.

2.6. 혈청중 BUN(Blood Urea Nitrogen)의 분석
 혈청중 요소 질소 함량은 Urease효소법을 이용하여 요소질소 측정용 시약으로 분석하였다. 검체용, 표준용, 시약 blank에 각각 혈청 0.02 ml를 취한 후 효소 완충액 2.0 ml를 첨가하고 잘 혼합하여 37°C에서 15분간 방치한 다음 발색액 2.0 ml를 가하여 37°C에서 5분간 방치 후 맹검을 대조로하여 60분 이내에 570nm에서 흡광도를 측정하였다.

2.7. 자료의 통계분석
 모든 결과의 자료는 평균 및 표준편차와 Duncan's test에 의하여 분석하였다.

3. 결과 및 고찰

본 연구는 흰 쥐에 HgCl₂ 및 CdCl₂를 투여하였을 때 시간의 경과에 따르는 간 조직 내의 과산화적 손상과 AST, ALT를 관찰하고자 하였다.

3.1. 간 조직의 과산화지질
 지질과산화 반응은 여러 가지 독성 화합물이나 약물에 의한 간 손상 발생의 가장 중요한 기전으로써 인정되어지고 있고 이러한 기전은 세포내 산화

적 스트레스의 증가, 즉 자유 라디칼 생성의 증가 및 항산화적 방어력의 감소로 인해 야기된다고 볼 수 있다. 본 실험에서 lipid peroxide의 척도인 MDA 값이 대조군에 비해 Hg group이 각각 2.02, 2.13 배 Cd group이 각각 2.19, 3.89 배 증가되어 시간의존함으로 나타났다.

Hg group과 Cd group을(Fig. 1.) 대조군과 비교하여 보면 MDA함량이 Cd group에서 더 높게 나타나 Hg group보다는 Cd 투여 group이 간 조직의 과산화적 손상을 더 심각하게 야기시킨다고 본다.

이러한 결과는 이 등¹⁷⁾이 Cd를 흰쥐에 투여하였을 때 Cd의 농도가 증가할수록 조직의 과산화적 손상을 방지하고 산소독을 해독하는 물질인 GPX (glutathione peroxidase)가 감소하였다는 보고와 일치하며, 이는 중금속의 투여로 생성된 free radical로 인하여 세포막 지질의 과산화적 손상이 초래됨으로써 세포의 구조적 기계적 손상으로 인하여 지질과산화물이 증가된 것으로 추측할 수 있다.

3.2. 혈청 aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase 활성

혈청 AST 활성 변화는 Table 3에서 보는 바와같이 대조군에 비해 Hg (24h) group이 1.59배, Hg (72h) group이 1.95배, Cd (24h) group이 1.56배, Cd (72h) group이 2.61배 증가하였고, 혈청 ALT 활성 변화는 대조군에 비해 Hg (24h) group이 1.50배, Hg (72h) group이 1.35배, Cd (24h) group이 1.31배,

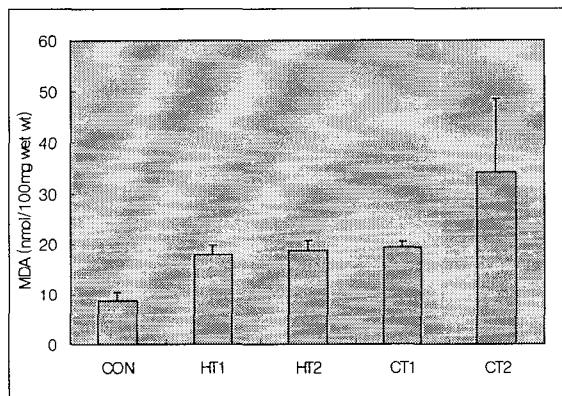


Fig 1. Variation of lipid peroxide values in rat liver homogenate administered with HgCl₂ and CdCl₂.
 * Cadmium : CdCl₂ · 2 ½ H₂O (40 µ mole/kg)
 * All values are mean ± SD
 con ; control group
 HT1 ; HgCl₂-treated 24hrs group
 HT2 ; HgCl₂-treated 72hrs group
 CT1 ; CdCl₂-treated 24hrs group
 CT2 ; CdCl₂-treated 72hrs group

Table 2. Variation of lipid peroxide values in rat liver homogenate administered with HgCl₂, CdCl₂

Group	CON	HT1	HT2	CT1	CT2
nmol/100mg wet wt	8.79	17.84	18.75	19.28	34.22
	±1.54	±2.00	±1.85	±1.05	±14.19

* All values are mean ± SD
 * CON : control
 * HT1 : The rats were sacrificed at 24hrs after the last injection of mercury
 * HT2 : The rats were sacrificed at 72hrs after the last injection of mercury
 * CT1 : The rats were sacrificed at 24hrs after the last injection of cadmium
 * CT2 : The rats were sacrificed at 72hrs after the last injection of cadmium
 * Mercury : HgCl₂ (40 µ mole/kg)
 * Cadmium : CdCl₂ · 2 ½ H₂O (40 µ mole/kg)
 * Rats were injected subcutaneously with mercury and sacrificed after 24hrs and 72hrs from the last injection

Cd (72h) group이 1.96배로 정도의 차이는 있었지만 AST와 경향은 비슷하였다.

AST와 ALT 활성도가 (Fig. 2 과 Fig. 3) Hg group보다 Cd group에서 더 급격한 증가를 보이며, Hg group은 시간이 지나도 증가량에는 그다지 큰 변화가 없었지만 Cd group에서는 72시간 group이 24시간 group보다 증가량이 훨씬 컸다.

간 세포의 상해시 막투과성이 항진되어 혈중에 유출되어 나오는 AST, ALT는 간 기능 검사에 널리 이용되고 있는 효소로 알려져 있고¹⁸⁻²⁰, 본 실험

에서 그 활성도의 수치가 시간이 경과됨에 따라 증가된 것으로 보아 간 조직의 손상을 짐작할 수 있으며, 김 등²¹이 mouse의 중금속 투여시 혈청 성분의 변화 실험에서 Cd나 Cu 투여로 인한 AST, ALT의 급격한 상승은 급성 간장 장애와 밀접한 관계가 있는 것으로 보인다는 보고와 일치하였다. 특히 본 실험에서 Cd 72시간 group의 경우는 AST, ALT가 대조군에 비해 각각 2.6배, 2.0배 가량의 증가를 보여 심각한 손상을 입은 것으로 생각된다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 중금속의 중독시 시간의 경과에 따라 흰 쥐 간장 세포내의 산화적 stress의 증가가 일어날 수 있고 이로 인하여 lipid peroxide 량의 증가로 간 조직의 과산화 현상을 크게 초래시켜, 혈청 AST, ALT 활성 증가 등 간 조직의 과산화적 손상을 관찰할 수 있었다. 그러므로 이러한 중금속을 사용하는 산업 현장에서 종사하는 사람들이 독성 물질에 노출되는 경우에 과산화적 손상을 경감시킬 수 있는 해독 물질 등의 개발 연구가 필요하다고 사려된다.

Table 3. Variation of enzyme activity in rat serum after administered with HgCl₂ and CdCl₂

Group	CON	HT1	HT2	CT1	CT2
AST (unit/ml)	85.83 ±11.14	136.5 ±20.49	167.75 ±16.58	133.75 ±7.54	224.0 ±7.66
ALT (unit/ml)	27.8 ±5.89	41.75 ±5.85	37.5 ±2.38	36.5 ±9.26	54.5 ±13.40

- * All values are mean ± SD
- * The rats were sacrificed at 24hrs and 72hrs after the last injection of mercury, cadmium
- * Mercury : HgCl₂ (40 μmole/kg)
- * Cadmium : CdCl₂ · 2 ½ H₂O (40 μmole/kg)
- * Rats were injected subcutaneously with Mercury, Cadmium and sacrificed after 24hrs and 72hrs from the last injection

3.3. 신장 조직의 과산화지질

신장조직에서의 과산화지질은 Table 4와 같다. HgCl₂를 투여군에서의 정상군에 비교하여 과산화지질 생성량이 24시간후는 1.58배, 72시간후는 1.37배로 증가하였고, CdCl₂를 투여군에서는 정상군의 11.15 nmole에 비교하여 과산화지질 생성량이 24시간후는 1.85배, 72시간후는 1.33배로 증가됨을 알

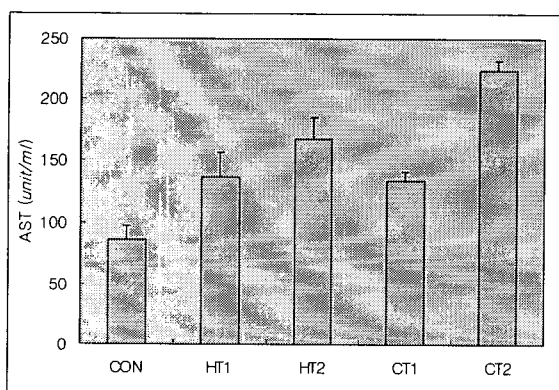


Fig 2. Variation of Aspartate aminotransferase in rat serum after administered with HgCl₂ and CdCl₂.

All values are mean ± SD

- con ; control group,
- HT1 ; HgCl₂-treated 24hrs group
- HT2 ; HgCl₂-treated 72hrs group
- CT1 ; CdCl₂-treated 24hrs group
- CT2 ; CdCl₂-treated 72hrs group

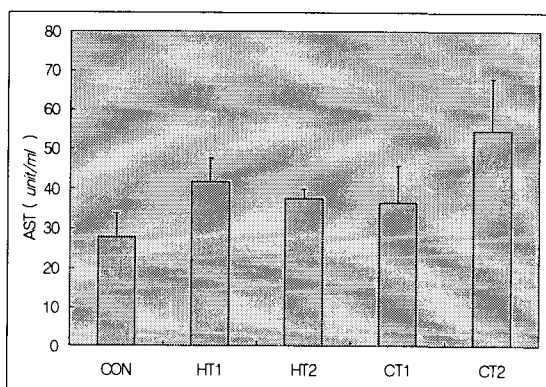


Fig 3. Variation of alanine aminotransferase in rat serum after administered with HgCl₂ and CdCl₂.

All values are mean ± SD

- con ; control group
- HT1 ; HgCl₂-treated 24hrs group
- HT2 ; HgCl₂-treated 72hrs group
- CT1 ; CdCl₂-treated 24hrs group
- CT2 ; CdCl₂-treated 72hrs group

피하조직 투여된 수은과 카드뮴의 효소활성과 과산화지질에 미치는 영향

Table 4. Variation of lipid peroxide values in rat kidney homogenate administered with HgCl₂, CdCl₂

Group	CON	HT1	HT2	CT1	CT2
MDA (nmol/100mg wet wt.)	11.15 ±0.55	17.71 ±1.1	15.23 ±2.3	20.70 ±1.2	14.82 ±0.95

* All values are mean ± SD

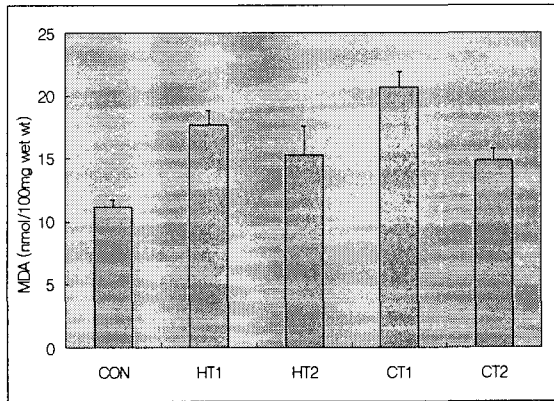


Fig 4. Variation of lipid peroxide values in rat kidneyhomogenate administered with HgCl₂ and CdCl₂

수 있었고, 투여 후 시간이 지남에 따라 HgCl₂, CdCl₂ 투여군에서 간조직의 과산화지질량과 비교하면 신장에서의 과산화지질 축적량도 높게 나타났으나 72시간후의 신장에서의 과산화지질 축적량은 간장에서와는 달리 다소 둔화되는 경향을 나타냈다.

3.4. 혈청중 BUN의 변화

혈청중 BUN량의 변화는 Table 5.에 나타난 바와 같이 HgCl₂ 투여군이 24시간 후에는 17.62mg/ml이, 72시간후는 18.68mg/ml로 증가함을 보였고 정상군의 9.72mg/ml에 비교하면 각각 1.81배와 1.92배로 나타났으며, CdCl₂ 투여군이 24시간 후에는 16.2mg/ml, 72시간후는 18.98mg/ml로 증가함을 보였고 정상군에 비교하면 각각 1.67배와 1.95배로 BUN량이 높게 나타났다. 金鍾五 外(1987)의 보고에 따르면 정상군에 있어서 1.36%범위였으나 Cd 투여군은 24시간, 1주, 2주, 3주간 변화율이 3.62%, 18.10%, 39.82%, 64.71%로 계속 증가하는 경향을 나타냄으로써 위의 결과와 상승면에서 일치를 보였다.

4. 결 론

흰쥐에 HgCl₂ 및 CdCl₂를 투여하였을 때 시간의 경과에 따르는 간 조직 내의 과산화적 손상을 관찰

Table 5. Variation of BUN in rat serum after administered with HgCl₂, CdCl₂

Group	CON	HT1	HT2	CT1	CT2
BUN (mg/ml)	9.72±1.4	17.62±2.2	18.68±2.8	16.26±1.8	18.98±2.2

* All values are mean ± SD

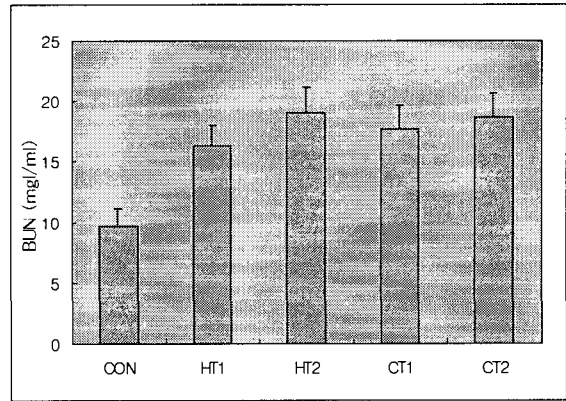


Fig 5. Antilipidperoxidative effect of BUN in HgCl₂-treated rat and CdCl₂-treated rat.

하기 위해 140 ± 10 g 되는 rat female에 Hg와 Cd가 40 μmole/Kg of body wt 되게 s.c 로 1 회 투여한 후 24시간 group과 72시간 group으로 나누어 혈청 중 AST, ALT활성 측정과 간 조직중의 과산화지질 함량, 신장 조직중의 과산화지질 함량, BUN을 측정하였다.

혈청 AST 및 ALT는 대조군과 비교하여 Hg (24h) group의 AST 활성도가 59%, Hg (72h) group이 95%, Cd (24h) group 56%, Cd (72h) group 164% 증가하였으며 ALT 활성도가 Hg (24h) group 50%, Hg (72h) group 35%, Cd (24h) group 31%, Cd (72h) group 96%의 증가를 보여 시간이 경과됨에 따라 증가함을 관찰할 수 있었다. 지질과산화 반응은 여러 가지 독성 화합물이나 약물에 의한 간 손상 발생의 가장 중요한 기전으로써 인정되어지고 있고, 이 기전은 세포내 산화적 스트레스의 증가, free radical 생성의 증가 및 항산화적 방어력의 감소에 의해 야기된다. 이로인해, 세포막은 파괴되고 급성조직의 장애를 일으키며, 세포 노화를 유도한다.

간 조직 중의 과산화지질량은 정상군에 비해 Hg (24h) group 103%, Hg (72h) group 113%, Cd (24h)

group 119%, Cd (72h) group 289% 증가를 보였다. 신장 조직 중의 과산화지질량은 정상군에 비해 Hg (24h) group 58%, Hg (72h) group 37%, Cd (24h) group 86%, Cd (72h) group 33% 증가를 보였다. 신장 조직 중의 과산화지질량은 time dependence한 경향을 보이지 않았다. 간조직과 신장조직 중의 과산화지질량은 다소 증가하나, 신장 조직에서는 간조직에 비해 증가하지만 시간에 따라 오히려 감소함을 나타내었다. Hg군에 비하여 Cd군이 다소 과산화지질량과 효소활성이 높게 나타났다.

이러한 결과들에 따라서 과산화지질량의 증가와 효소, AST, ALT와 BUN의 방출로 인하여 HgCl₂, CdCl₂ 피하조직 투여군에서도 oral투여처럼 간, 신장조직의 세포손상을 가져올 수 있다는 것을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Schroeder, H.A. et al., 1963, Effect of Chromium, Cadmium and Lead on the growth and survival of rats, *J. Nutrition*, 80, 48.
- 2) H.A. Kraybill et al., 1977, Environmental cancer, Hemisphere Pub. Co., 3, 209.
- 3) Shank, K.E. et al., 1977, Uptake and distribution of Cadmium following repeated administrations, *Arch Environm. contam. Toxicol.*, 6, 63.
- 4) Murthy, G.K. et al., 1976, Levels of Antimony, Cadmium, Chromium, Cobalt, Manganese and Zinc in institutional total diets, *Envir. Sci. Technol.*, 5, 436.
- 5) Lagerwerff, J.V. et al., 1970, Contamination of roadside soil and vegetation with Cadmium, Nickel, Lead and Zinc, *Environ. Sci. Tech.*, 4, 538.
- 6) Perry, H.M.Jr., et al., 1955, Concentration of trace metals in urine of treated and untreated hypertensive patients compared with normal subjects, *J. Lab. Clin. Med.*, 46, 936.
- 7) Lucier, G.W., 1977, Effect of environmental agents on male reproduction, in the testis: Advances in physiology, Biochemistry, and Function, IV, edited by A.D. Johnson and W.R. Gomes, Academic press, New York, 578pp.
- 8) Madson, K.M., 1978, Effects of Mercury on lysosomal protein digestion in the kidney proximal tubule, *Lab. Invest.*, 38, 165.
- 9) Friberg, L., and J. Vostal, 1972, Mercury in the environment Toxicological and epidemiological appraisal Chemical Rubber Co. Cleveland.
- 10) Goldwater, L.J., 1972, Mercury, A history of quick silver, York Press. Baltimore. 270pp.
- 11) Magnaval, J.P., P.F. Magnaval, and L.R. Karhausen, 1975, Mercury in dental office : a profesional hazard(author's transl), *Rev. Epidemiol. Med. Soc. Sauce Publique*, 23, 53.
- 12) Edwards, T. and B.C. McBride, 1975, Biosynthesis and degradation of methylmercury in human faeces, *Nature*, 253, 462.
- 13) Norseth, T. and T.W., Clarkson, 1970, Studies on the biotransformation of 200Hg-labelled methylmercury chloride in rats, *Arch Environ. health*, 21, 717.
- 14) Clausen, J., S.C. Rastogi, 1977, Heavy metal Pollution among autoworkers, lead. Bri. *J. Ind. med.*, 34, 208-215.
- 15) Shaikh, Z.A., U.J. Lucis, 1972, Cadmium and zinc binding in mammalian liver and kidneys, *Arch. Environ. health*, 24, 419-425.
- 16) Kowel, N.E., D.E. Johnson, D.F. Kaemer, and H.R. Pahren, 1979, Normal levels of cadmium in diet, urine, blood and tissues of inhabitants of the United States, I. *Toxicol. Environ. Health*, 5, 995.
- 17) Suzuki, K.T., 1982, Induction and degradation of metallothionein and their relation to the toxicity of cadmium, In Foulkes EC(ed), *Biological roles of metallothionein*. Elsevier, New York, 215pp.
- 18) Porter, M.C., T.S. Miya, and W.F. Bousquet, 1974, Cadmium Inability to induce hypertension in rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 27, 692.
- 19) Stowe, H.D., M.D. Wilson, and R.A. Goyer, 1972, Clinical and morphological effects of oral cadmium toxicity in rabbits, *J. Arch Pathol.*, 94, 389.
- 20) Friberg, L., 1950, Health. hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning, *Acta Med Scand.*, 138, 1.