

SAŽETAK

Teški metali su prirodni sastojci Zemljine kore, ali zahvaljujući ljudskoj aktivnosti promijenio se njihov geokemijski ciklus i biokemijska aktivnost u čovjeku i životinjskim organizmima. Svaki metal (ili metaloid) može postati kontaminirajući ako se pojavljuje u obliku i koncentraciji koja štetno djeluje na čovjeka ili okoliš. Elementi poput kadmija (Cd), žive (Hg), olova (Pb) i arsena (As) kruže u prirodi u različitim oksidacijskim stanjima. U povišenim količinama mogu biti štetni, a toksični učinci ovise o unesenoj koncentraciji i različitim oksidacijskim stanjima. Glavne osobine su im: sposobnost nakupljanja u organizmu, ograničena mogućnost detoksikacije, sporo izlučivanje iz organizma i toksičan učinak na pluća, bubrege i probavni sustav. Od elemenata u tragovima posebno mjesto zauzima selen, koji u organizmu ima značajne uloge, a jedna od njih je i antagonističko djelovanje na teške metale poput Hg, Cd i Pb. Unos kemijskih spojeva u organizam dinamičan je i složen proces. U posljednjih nekoliko godina veliku pozornost privukao je upravo selen, koji ima pozitivan učinak na zdravlje u određenim koncentracijama, no ne smijemo zanemariti da selen može imati i negativan učinak na organizam. Osim iz prirode, esencijalne elemente moguće je dodavati u hranu. Svaka povećana koncentracija koja se unese u organizam može izazvati negativan učinak. Kod suficita selena dolazi do pojave akutne ili kronične selenoze. Akutna selenoza javlja se kada se u kratkom vremenskom intervalu unese visoka razina selena. Kronična selenoza nastaje kada se u dužem vremenskom periodu unosi hrana koja sadrži više od 5, a manje od 40 mg selena po kg. Obrok koji sadrži od 0,1 do 0,3 mg/kg selena, pruža adekvatnu količinu selena, važnu za sam organizam životinje. Hranidba od 0,1 mg/kg selena potrebna je kod životinja koje žive u optimalnim uvjetima, bez zagađenja, a hranidba s 0,3 mg/kg selena potrebna je kada su prisutni različiti antagonisti kao što su pesticidi, toksini, histamini.

Ključne riječi: teški metali, selen, toksičnost

TEŠKI METALI I NJIHOVA TOKSIČNOST U VIŠESTANIČNIM ORGANIZMIMA

Teški metali prirodno se nalaze u Zemljinoj kori, ali zahvaljujući ljudskoj aktivnosti promijenio se njihov geokemijski ciklus i biokemijska aktivnost u čovjeku i životinjskim organizmima. U višestaničnim organizmima neki su važni kofaktori u enzimskoj katalizi, dok drugi nemaju ključnu ulogu. Prvoj skupini pripadaju esencijalni elementi kao što su selen (Se), cink (Zn), kalcij (Ca).

Prekomjerna koncentracija slobodnih metala može imati nepovoljan učinak na zdravlje, pa je stoga njihova cirkulacija i koncentracija u tkivima strogo kontrolirana zahvaljujući vezanosti s proteinima. U drugu skupinu ubrajamo metale poput kadmija (Cd), arsena (As), olova (Pb) i žive (Hg). Ti neesencijalni metali su otrovni i negativno djeluju na organizam (Duce i Bush, 2010). Njihova toksičnost ovisi o apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju. Čimbenici poput vrste metala i njegovih karakteristika, razine izloženosti životinje njihovom

djelovanju, razdoblja izloženosti, toksikodinamike i toksikokinetike imaju važnu ulogu u konačnoj manifestaciji toksičnosti. Unos metala u organizam može biti zrakom, hranom ili vodom i ovisi o njegovom oksidacijskom stanju ili obliku i duljini izloženosti. Većina teških metala veže se na sulfhidrilne skupine i tako koče aktivnost enzima. Toksičnost teških metala uključuje blokiranje funkcionalnih skupina enzima, polinukleotida, transportnog sustava za esencijalne hranjive tvari i ione. Toksični metali su Pb, Cd i Hg (Kakkar i Jaffery, 2004), dok je za Cr i As dokazano i povoljno djelovanje kod nekih vrsta u određenim oksidacijskim formama i koncentracijama. Arsen u malim količinama ima povoljan metabolički učinak. Tako Suttle (2010) navodi njegov stimulacijski učinak na kulturu tkiva i povećanje rasta, ako je prisutan u malim koncentracijama. Olovo je jedan od najzastupljenijih toksičnih metala u prirodi. Kod izloženosti visokim koncentracijama izaziva encefalopatiju, kognitivna oštećenja, poremećaje u ponašanju, oštećenje bubrega, anemiju i oštećenja spolnoga sustava (Pagliuca i Mufti, 1990). Oko 50 % Pb u tijelo ulazi udisanjem prašine, 10-15 % oralno, od čega se 90 % pohranjuje u kostima (Links i sur., 2001). Ostali učinci uključuju skraćen vijek trajanja eritrocita, smanjenje porodne mase, smanjenje pokretljivosti i broja spermatozida (Borja-Aburto i sur., 1999). Toksičnost Pb povećava se s manjkom Ca, Fe ili Zn. Na primjer, samo 12 ppm olova dodanog u vodu za piće, ometa sintezu hema i bubrežnu funkciju u štakora s manjkom kalcija, dok je 200 ppm olova potrebno za izazivanje poremećaja kod štakora s normalnom koncentracijom Ca u organizmu (Mahaffey, 1974). Quarterman i Morrison (1975) izvijestili su da se u slučaju prisutnosti različitih količina Ca, P i Pb u hrani štakora, sadržaj Pb u organizmu značajno povećao kada je obrok sadržavao manju koncentraciju Ca ili P od minimalne koncentracije koja je potrebna organizmu. Tako se tijekom razdoblja hranidbe hranom koja je sadržavala različite koncentracije Pb i manje koncentracije Ca ili P, koncentracija Ca u organizmu smanjila s 2,3 g na 1,9 g, dok se razina Pb povećala s 350 µg na 1200 µg. Nedostatak Fe može povećati toksičnost Pb (Mahaffey, 1974). Cerklewski i Forbes (1976) otkrili su da se razina Pb kod štakora smanjivala kako se povećavala razina Zn unešenog hranom, vjerojatno zbog smanjenja crijevne apsorpcije Pb.

Razne antropogene aktivnosti doprinose oslobađanju kroma u prirodu. Krom, kod prekomjernog

unos, ima toksične učinke u heksavalentnom obliku (Rowbotham i sur., 2000) na ljude (Barceloux, 1999) i životinje (Stohs i sur., 2001). Razine Cr u tjelesnim tekućinama, poput mokraće i seruma, pouzdani su markeri utvrđivanja izlaganja trovalentnom i heksavalentnom Cr (Bonde i Christensen, 1999).

Kadmij je široko rasprostranjen u prirodi i nema važne biološke funkcije. Glavni izvori onečišćenja su industrijska proizvodnja, obojeni metali i nezbrinuti otpad (WHO, 1992). Kadmij ima nefrotoksični učinak, osobito prilikom izloženosti visokim koncentracijama. Izloženost Cd može utjecati na mineralnu gustoću kostiju i funkciju bubrega (Alfven i sur., 2002). Metalotionein, protein koji veže Cd, smatra se dobrim biomarkerom izloženosti Cd. Iako Cd djeluje na gotovo svaki organ i tkivo u organizmu, bubrež se i dalje smatra glavnim organom za akumulaciju i toksičnost. Trećina ukupne količine kadmija u organizmu pohranjena je u bubrežima, odnosno u dvama segmentima proksimalnih tubula (S1 i S2) u okviru bubrežnog korteksa (Satarug i sur., 2006). Oko 70% filtrata krvne plazme resorbira se u proksimalnim tubulima, uključujući vodu, proteine, glukozu, natrij, aminokiseline, bikarbonate i neke esencijalne metale. Budući da ne postoji učinkoviti mehanizam za izlučivanje Cd iz organizma, on se pohranjuje u bubrežima i to u razdoblju od 10 i 30 godina (Jarup i sur., 1998).

Arsen je toksičan u peterovalentnom i trovalentnom obliku. Stvara ozbiljne posljedice na zdravlje nakon udisanja ili gutanja. Udisanje arsena povezano je s rakom pluća, limfomom, leukemijom i urinarnom ekskrecijom arsenita i arsenata, već 8 sati nakon izlaganja (Jakunowski i sur., 1998). Znakovi kronične toksičnosti su kožne promjene, pojačana pigmentacija i hiperkeratoza, periferna neuropatija i vaskularne bolesti te rak pluća (Winski i Carter, 1998). Pozitivnu korelaciju i značajan učinak koncentracije utvrdili su Hong i sur. (2003) između urinarne koncentracije Cd, As i razine 2-mikroglobulina, albumina i N-acetil-d-glukosaminidaza. Određivanje njegove koncentracije u krvi obično se koristi u slučaju nedavnog izlaganja ili izlaganja vrlo visokim koncentracijama (NRC, 1999). Budući da se As brzo metabolizira i izlučuje putem urina, zbroj metabolita As može se koristiti kao biomarker nedavne izloženosti koncentracijama As (Le i sur., 1994).

Živa je široko rasprostranjena u prirodi. Ona može potaknuti odgođenu neurotoksičnost godi-

nama nakon prestanka izloženosti ili kao rezultat izloženosti niskim koncentracijama kroz dugo vremensko razdoblje (Weiss, 2000). Izbor biomarkera za izloženost Hg nije jednostavan zbog brojnih čimbenika koji na to mogu utjecati, kao što su razina u krvi, nutritivni status organizma, moguća razlika u toksokinetici između mužjaka i ženke. Razina u krvi ženki znatno je veća zbog razlike u metabolizmu glutaciona, koji je uključen u bubrežnu eliminaciju živinih spojeva. Veće su koncentracije Hg utvrđene u ženki i vidljive su u razini Hg u krvi, kosi, koži, mišićima i masnom tkivu. Dob i vrijeme izlaganja također imaju važnu ulogu, što je posebno vidljivo kod razvoja mozga djece, koja su bila izložena živi prenatalno (Kakkar i Jaffer, 2004).

BIOLOŠKA VAŽNOST SELENA

Selen je esencijalni mikroelement za ljude i životinje. S obzirom da nije esencijalan za biljke, tlo siromašno selenom ne osigurava dovoljnu količinu za prijenos u biljke. Stoga se dodaje, kao dodatak hrani, jer je neophodnim sastojkom selenoproteina koji igraju važnu ulogu u reprodukciji, regulaciji djelovanja hormona štitnjače, djelotvornosti imunog sustava, sintezi DNA i zaštiti od oksidativnog oštećenja i infekcije (Sunde, 2012). Iako su danas poznata 25 selenoproteina, funkcionalno postoje najmanje dvije različite porodice enzima selenoproteina; glutatión peroksidaza i tioredoksin reduktaza. S obzirom da je dijelom antioksidativnih enzima, Se posredno sudjeluje u vezanju slobodnih radikala. Na taj način štiti stanice, membrane i stanične organele od lipidne peroksidacije, enzime i nukleinske kiseline od štetnog djelovanja reaktivnih vrsta kisika (ROS). Selenoproteini kontroliraju koncentraciju reaktivnih vrsta kisika u različitim tkivima i stanicama poput neutrofilnih granulocita i monocita (Szuchman-Sapir i sur., 2012), koji imaju važnu fiziološku ulogu u imunim odgovorima. Selen se u organizam može unijeti iz organskih i anorganskih izvora, ali postoje razlike u njihovom postapsorpcijskom metabolizmu. Resorbira se u dvanaesniku, a kod preživača u buragu i sirištu. Nakon ulaska u organizam, započinje njegova sinteza u selenoproteine. U plazmi se brzo ugrađuje u selenocisteinom bogate proteine plazme i, nakon toga može biti dostupan za sintezu drugih selenoproteina, preko aktivnosti enzima selenocisteina β -liaze. Resorpcija i zadržavanje u tijelu je veće ako je izvor selenometionin, nego ako je to

natrij selenit. Dok se selenit pasivno resorbira jednostavnom difuzijom, selenat se aktivno transportira preko kotransportnog puta zajedno s natrijem, tako da se njegova resorpcija može inhibirati ukoliko u obroku postoji previše sumpornih spojeva (Wolf-ram, 1999.). U organizmu se Se ugrađuje u proteine, gdje u metioninu i cisteinu zamjenjuju sumpor, a dijelom u druge labilnije spojeve. Mikropopulacija buraga može koristiti anorganski selen za ugrađivanje u aminokiseline i tako povećava dostupnost Se. Poznato je da hranidba Se ima pozitivan učinak na imunološki odgovor i regulaciju upalnih procesa. Ima zaštitni učinak protiv nekih malignih bolesti, može povećati plodnost kod muškaraca i smanjiti smrtnost od kardiovaskularnih bolesti (Brown i Arthur, 2001). Prihvaćen je referentni raspon koncentracije Se u plazmi ljudi 75-120 $\mu\text{g/L}$ (Ghaemi i sur., 2013). U posljednjih nekoliko godina Se je privukao veliku pozornost zbog svog antioksidativnog i imunostimulirajućeg djelovanja. Ukupan iznos Se u ljudskom organizmu varira od 10 do 20 mg. Polovica količine Se u organizmu nalazi se u skeletnim mišićima, iako organi poput bubrega, testisa i jetre imaju najveću relativnu koncentraciju Se. S druge strane, stanice koje imaju najveću potrošnju Se su one imunskog sustava, eritrociti i trombociti. Se se uglavnom iz organizma izlučuje mokraćom, a značajni su i gubici putem fecesa (Burk i Levan-der, 2002). Nedostatak Se povezuje se s mnoštvom bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, upalne procese i tumorozna bujanja. Selen iz biljnog izvora ima najveću bioraspoloživost (više od 60 %), dok je bioraspoloživost Se iz životinjskog podrijetla manja od 25 %. Selen se nalazi u svim stanicama i tkivima tijela u različitim koncentracijama. Bubrezi svinja, goveda i ovaca imaju najveću koncentraciju (1-3 mg/kg), zatim jetra (0,2-0,9 mg/kg), srce (0,1-0,7 mg/kg) i skeletni mišić (0,1-0,2 mg/kg) (Ullrey, 1987.). Životinjska mast sadrži malo Se, jer se on veže s bjelančevinama. Mišići sadrže 40 % količine cjelokupnog Se, probavni sustav 12 %, kosti 10 %, bubreg 7 % i jetra 6 %. Mehanizam toksičnosti Se nije u potpunosti izražen, ali smatra se da prevelika razina Se u organizmu inhibira enzime dehidrogenaze i uklanja sulfhidrilne skupine važne za stanične oksidativne procese. Kod suficita selena dolazi do pojave akutne ili kronične selenoze. Akutna selenoza nastaje kada se u kratkom vremenskom intervalu unese visoka razina selena. Kronična selenoza nastaje kada se u dužem vremenskom razdoblju unosi

hrana koja sadrži više od 5, a manje od 40 mg selen po kg (Todorović i sur., 2001). Selen je prisutan u mnogim namirnicama, a dostupan je i kao dodatak hrani. Obrok koji sadrži od 0,1 do 0,3 mg/kg Se, pruža adekvatnu količinu Se, važnu za životne procese u organizmu životinje. Hranidba s 0,1 mg/kg Se potrebna je kod životinja koje žive u standardnim optimalnim uvjetima, bez zagađenja, a hranidba s 0,3 mg/kg Se potrebna je kada su prisutni različiti antagonisti (Anonymous, 2006). Zbog spomenutih metaboličkih procesa postoji stalna potreba za dodatkom Se hrani za životinje. Uvriježena je uporaba anorganskog oblika selenita kao dodatka hrani, najčešće u obliku selenita i selenata, ali brojna istraživanja ukazuju na značajno bolji učinak uz dodatak organskog oblika selenita u janjadi (Antunović i sur., 2009), odbite prasadi (Bobić i sur., 2009) i tovnih svinja (Šperanda i sur., 2013). Limiti uporabe anorganskog Se dobro su poznati i prvenstveno ovise o njegovoj toksičnosti, interakciji s drugim mineralima, te relativno niskoj efikasnosti u smislu prijelaza Se unesenog u organizam putem hrane za životinje u mlijeko, meso i jaja, te sposobnosti stvaranja rezervi u ljudskom organizmu (Cvrtila i sur., 2005).

INTERAKCIJA SELENA I TEŠKIH METALA U ORGANIZMU

Postoji mnoštvo podataka o zaštitnom učinku Se protiv djelovanja teških metala u organizmu (McKinney, 1993). S druge strane, na apsorpciju, distribuciju i eliminaciju Se kod životinja mogu značajno utjecati okolišni i prehrambeni čimbenici kao što su teški metali (McKinney, 1993). Olovo, Cd i Hg javljaju se u prirodi i prisutni su kao kontaminanti u hrani. Poznato je da ovi metali imaju brojne interakcije s metabolizmom Se (Oishi i sur., 2000). Selen također tvori netopljive komplekse s Ag, Cu, Cd i Hg. Može spriječiti toksične učinke Cd, a može smanjiti i toksični učinak metil-žive (WHO, 1996). Wangher (2001) je izvijestio da Se suzbija neurotoksičnost Hg, Cd, Pb i V. Jedan od glavnih mehanizama koji stoji iza toksičnosti teških metala je oksidativni stres. Antioksidansi, kao što je Se i vitamin E, djeluju u zaštiti stanice protiv djelovanja slobodnih radikala, štetnih nusproizvoda metabolizma. Slobodni radikali mogu oštetiti stanice i pridonijeti razvoju bolesti (Van Gaal i sur., 2006). Selen djeluje na sve komponente imunog odgovora, uključujući razvoj i ekspresiju kako nespecifičnog, tako i humoralnog

i staničnog imunog odgovora. Deficit Se uzrokuje imunosupresiju, a dodavanje već manjih koncentracija Se obnavlja funkcije imunog sustava. Poznato je da nedostatak Se snižava otpornost na bakterijske i virusne infekcije, smanjuje funkciju neutrofila, proizvodnju protutijela, proliferaciju T i B limfocita u odgovoru na mitogene i stanično propadanje T limfocita i NK stanica (Kiremidjian-Schumacher i Stotzky, 1987). Spojevi Hg, zbog svoje sveprisutnosti, nedostatka bioloških funkcija i toksičnosti predstavljaju opasnost za zdravlje, posebno metil-živa, koja ulaskom u organizam prelazi krvno-moždanu barijeru i djeluje neurotoksično (Clarkson i Magos, 2006). Ako se udiše u obliku pare, ne akumulira se u mozgu (Magos, 1997) već se većinom nakuplja u bubrezima gdje može dovesti do toksičnosti (Goering i sur., 2000). Živini spojevi većinom se metaboliziraju u jetri gdje se mogu demetilirati (Mottet i sur., 1997) ili konjugirati s glutationom (Rana, 2008) i selenom (Khan i Wang, 2009). Stvaranje netopivih spojeva Hg i Se jedan je od procesa kojim se može smanjiti toksičnost Hg (Carvalho i sur., 2011). Se štiti i od toksičnosti Cd. Kao i kod Hg, metabolički antagonizam između visoke doze Se i Cd nije uočeni pri nižim razinama doziranja. Gasiewicz i Smith (1976) istraživali su prirodu vezanja Cd i Se u pokusima s radioaktivnim izotopima na štakorima u uvjetima *in vivo* i *in vitro* te pokazali da primijenjeni Se ne ulazi u izravnu reakciju s ionima Cd i proteinima plazme, već se prvo reducira u eritrocitima uz prisutnost glutationa. Detalje vezanja i stvaranja proteinskog kompleksa otkrili su japanski istraživači dvadeset godina kasnije. Oni su pokazali da se Se, unesen u organizam pokusnih životinja u obliku selenita, vrlo brzo selektivno transportira u eritrocite putem anion-transportnog proteina (AE1; Galanter i sur., 1993), tamo se reducira te izbacuje u plazmu u obliku selenida. Selenid se u molarnom omjeru 1:1 spaja s ionima Cd ili Hg. Nastali kompleks veže se selektivno za kationski centar specifičnoga plazmatskog proteina prepoznatog kao selenoprotein P te nastaje tercijarni kompleks (Sasakura i Suzuki, 1998). Kao najvjerojatniji mehanizam detoksifikacije organizma selenom predložen je onaj gdje Se utječe na pojačano vezanje Cd u kompleks s proteinima velike molekularne mase čime se mijenja njegov metabolički put u organizmu. Ako se organizam izlaže samo Cd-u, on dospjeva u krv gdje se transportira plazmom, većinom vezan za albumin i druge proteine te odlazi u jetru gdje potiče stvaranje kadmij-cink metalotio-

neina (Cd, Zn- MT). Cd se zatim veže za te novo-sintetizirane molekule MT-a, sporo otpušta iz jetre te zbog male molekularne mase (oko 7 kDa) učinkovito filtrira kroz membranu glomerula i reapsorbira u stanice proksimalnih bubrežnih kanalića. Nakon što Cd- MT uđe pinocitozom u stanice, katabolizira se u lizosomima te se u stanici oslobađaju ioni Cd koji stimuliraju *de novo* sintezu endogenoga bubrežnog MT-a koji sadržava Cd, Zn i Cu. Vežanje za MT mehanizam je kojim se organizam štiti od Cd-a, a kada njegova količina u jetri ili bubregu premaši kapacitet vežanja MT-a, slobodni ioni Cd-a mogu izazvati hepatotoksičnost i nefrotoksičnost (Chen i sur., 1975).

ZAKLJUČAK

Elementi poput Cd, Hg, Cr, Pb i As kruže u prirodi. Čovjek svojim djelovanjem povećava prirodno prisutne razine tih elemenata u ekosustavu. Oni u koncentracijama višim od prirodnih mogu biti štetni, a toksični učinci ovise o unesenoj koncentraciji i različitim oksidacijskim stanjima. Putevi za ulazak u životinjski organizam uključuje dišni i probavni sustav. Nakon ulaska u organizam slijede različiti transportni putevi, skladištenje i metaboličke smetnje. Selen, kao element u tragovima, ima zaštitni učinak i djeluje u prevenciji nekih bolesti. Ta su otkrića dala poticaj za istraživanje Se u tlu, biljkama, životinjskom tkivu, kako bi se odredio minimalno potreban unos i granica toksičnosti. Deficit, kao ni suficit Se u organizmu nisu dobri. Selen je dostupan kao multivitaminsko-mineralni i samostalni dodatak. Djeluje na sve komponente imunog odgovora, uključujući razvoj i ekspresiju kako nespecifičnog, tako i humoralnog i staničnog imunog odgovora. Selen može reducirati Hg i Cd koji su prisutni kao kontaminanti u hrani, imaju značajnu interakciju s metabolizmom Se, što je izuzetno važno za procese eliminacije teških metala u životinja koje su izložene toksičnom djelovanju teških metala. Iako Se štiti protiv trovanja Hg i Cd, on ima vrlo mali ili gotovo nikakav zaštitni učinak protiv toksičnosti Pb.

LITERATURA

1. Alfven, T., Jarup, L., Elinder, C. G. (2002): Cadmium and lead in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ. Health Perspect.* 110, 699–702.
2. Anonymous (2006): Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the safety and efficacy of the product Selenium enriched yeast (*Saccharomyces cerevisiae* NCYC397) as a feed additive for all species in accordance with Regulation (EC) No 1831/2003. *The EFSA Journal* 430, 1-23.
3. Antunović, Z., Novoselec, J., Klapac, T., Čavar, S., Mioč, B., Šperanda, M. (2009): Influence of different selenium sources on performance, blood and meat selenium content of fattening lambs. *Ital. J. of Anim. Sci.* 8, Suppl. 3, 163-165.
4. Barceloux, D. G. (1999): Chromium. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37, 173–194.
5. Bobić, T., Šperanda, T., Poznić, V., Đidara, M., Šerić, V., Domaćinović, M., Antunović, Z., Knezović, N., Šperanda, M. (2009): Veća doza organskog selena u hranidbi odbite prasadi. *Krmiva* 51, 3, 153-159.
6. Bonde, J. P., Christensen, J. M. (1999): Chromium biological samples from low-level exposed stainless steel and mild steel welders. *Arch. Environ. Health* 46, 225–229.
7. Borja-Aburto, V.H., Hertz-Picciotto, I., Rojas Lopez, M., Farias, P., Rios, C., Blanco, J. (1999): Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am. J. Epidemiol.* 150, 590–597.
8. Brown, K.M., Arthur, J.R. (2001): Selenium, seleno-proteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 4 (2B), 593–599.
9. Burk, R. F., Levander, O. A. (2002): Selenio. In: Shils ME, Olson, J. A., Shike, M., Ross, A., editors. *Nutrición en Salud y Enfermedad*, 9th edn., vol I. Madrid: MacGraw-Hill Interamericana, 305–18.
10. Carvalho, C. M. L., Lu, J., Zhang, X., Arnér, E. S. J., Holmgren, A. (2011): Effects of selenite and chelating agents on mammalian thioredoxin reductase inhibited by mercury: implications for treatment of mercury poisoning. *FASEB J.* 25:370–381.
11. Cerklewski, F. L., Forbes, R. M. (1976): Influence of dietary zinc on lead toxicity in the rat. *J. Nutr.* 106: 689.
12. Chen, R. W., Whanger, P. D., Weswig, P. H. (1975): Selenium – induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins: a possible mechanism of protection against cadmium toxicity. *Bioinorg. Chem.* 4:125-33.
13. Clarkson, T. W., Magos, L. (2006): The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* 36:609–662.

14. Cvrtila, Ž., Kozačinski L., Hadžiosmanović, M., Milinović-Tur, S., Filipović, I. (2005): Značenje selena u mesu peradi, *Stočarstvo* 59, (4): 281-287.
15. Duce, J. A., Bush, A. I. (2010): Biological metals and Alzheimer's disease: Implications for therapeutics and diagnostics. *Prog Neurobiol* 92: 1-18.
16. Galanter, W. L., Hakimian, M., Labotka, R. J. (1993): Structural determinants of substrate specificity of the erythrocyte anion transporter. *Am. J. Physiol.* 265:C918-26.
17. Gasiewicz, T. A., Smith, J. C. (1976): Properties of the cadmium and selenium complex formed in rat plasma *in vivo* and *in vitro*. *Chem. Biol. Interact.* 23:171-83.
18. Ghaemi, S.Z., Forouhari, S., Dabbaghmanesh, M.H., Sayadi, M., Bakhshayeshkaram, M., Vaziri, F., Tavanna, Z. (2013): A prospective study of selenium concentration and risk of preeclampsia in pregnant Iranian women: a nested case-control study. *Biol. Trace Elem. Res.* 152 (2), 174–179.
19. Goering, P. L., Fisher, B. R., Noren, B. T., Papaconstantinou, A., Rojko, J. L., Marler, R. J. (2000): Mercury induces regional and cell-specific stress protein expression in rat kidney. *Toxicol. Sci.* 53:447–457.
20. Hong, F., Jin, T.Y., Lu, G.D., Yin, Z.Y. (2003): Renal dysfunction in workers exposed to arsenic and cadmium. *Zhonghua Lao Dong Wei Shang Zhi Ye Bing Za Zhi* 21, 432–436.
21. Jarup, L., Berglund, M., Elinder, C.G., Nordberg, G., Vahter, M. (1998): Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scand. J. Work Environ. Health* 24 (Suppl. 1), 1–51.
22. Jokukowski, M., Trzcinka-Ochoka, M., Rzniewska, G., Matczak, W. (1998): Biological monitoring of occupational exposure to arsenic by determining urinary content of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, S29–S32.
23. Kakkar, P., Jaffery, F. N. (2004): Biological markers for metal toxicity, *Envir. Tox. and Pharm.* 19, 335-349.
24. Khan, M. A. K., Wang, F. (2009): Mercury-Selenium compounds and their toxicological significance: toward a molecular understanding of the mercury-selenium antagonism. *Environ. Toxicol. Chem.* 28:1567–1577.
25. Kiremidjian-Schumacher, L., Stotzky, G. (1987): Selenium and immune responses. *Environ. Res.* 42, 277-303.
26. Lee, T.C., Ho, I.C. (1994): Differential cytotoxic effects of arsenic in human and animal cells. *Environ. Health Perspect.* 102 (Suppl. 3), 101–105.
27. Links, J.M., Schwartz, B.S., Simon, D., Bandeen-Roche, K., Stewart, W.F. (2001): Characterization of toxicokinetics and toxicodynamics with linear systems theory: application to lead-associated cognitive decline, *Environ. Health Perspect.* 109, 361–368.
28. Magoš, L. (1997): Physiology and toxicology of mercury. In: Sigel, A., Sigel, H. (Eds.), *Metal ions in biological systems: Mercury and its effects on environment and biology*, vol. 34. Dekker, New York, 321–370.
29. Mahaffey, K. R. (1974): Nutritional factors and susceptibility to lead toxicity. *Environ. Health Perspect.* 7: 107.
30. McKinney J. (1993): Metals bioavailability and disposition kinetics research needs workshop. *Toxicol. Env. Chem.*, 39, 1-71.
31. Mottet, N. K., Vahter, M. E., Charleston, J. S., Friberg, L. T. (1997): Metabolism of methylmercury in the brain and its toxicological significance. In: Sigel, A., Sigel, H. (Eds.), *Metal ions in biological systems: Mercury and its effects on environment and biology*, vol. 34. Dekker, New York, 371–403.
32. NRC, (1999): Arsenic in drinking water. Subcommittee on arsenic in drinking water, Nat. Res. Council, 177–192.
33. Oishi, S., Nakagawa, J. I., Andi, M. (2000): Effects of cadmium administration on the endogenous metal balance in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 76, 257-278.
34. Pagliuca, J., Muftić, G. J. (1990): Lead poisoning: an age-old problem, *Brit. Med. J.* 300, 830.
35. Quarterman, J., Morrison, J. N. (1975): The effects of dietary calcium and phosphorus on the retention and excretion of lead in rats. *Brit. J. Nutr.* 34: 351.
36. Rana, S. V. S. (2008): Metals and apoptosis: recent developments. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 22:262–284.
37. Rowbotham, A.L., Levy, L.S., Shuker, L.K. (2000): Chromium in the environment: an evaluation of exposure of the UK general population and possible adverse health effects. *J. Toxicol. Environ. Health B* 3, 145–178.
38. Sasakura, C., Suzuki, K. T. (1998): Biological interaction between transition metals (Ag, Cd and Hg), selenide/sulfide and selenoprotein P. *J. Inorg. Biochem.* 71:159-62.
39. Satarug, S., Nishijo, M., Lasker, J.M., Edwards, R.J., Moore, M.R. (2006): Kidney dysfunction and hypertension: role for cadmium, p450 and heme oxygenases? *Tohoku J. Exp. Med.* 208, 179–202.
40. Stohs, S., Bagchi, D., Hassoun, E., Bagchi, M. (2001): Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 20, 77–88.

41. Sunde, R. A. Selenium. In: Ross, A. C, Caballero, B., Cousins, R. J., Tucker, K. L., Ziegler, T.R., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:225-37.
42. Suttle N. F. (2010): *Mineral Nutrition of Livestock*, 4th edition, CAB International, UK, str. 492-493.
43. Szuchman-Sapir, A., Etzman, M., Tamir, S. (2012): Human atherosclerotic plaque lipid extract impairs the antioxidant defense capacity of monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 423 (4), 884–888.
44. Šperanda, T., Kralik, G., Kozarić, Z., Pavić, M., Đidara, M., Šperanda, M. (2013): Organski selen u hrani svinja mijenja histološku kompoziciju svinjskog mesa, *Zbornik sažetaka XX Međunarodnog savjetovanja, Krmiva*, 113-113.
45. Todorović, M., Hristov, S., Mihailović, M. (2001): Deficit i suficit selena u živine. *Savremena Poljoprivreda* 50 (3-4), 137-142.
46. Ullrey, D. J. (1987): Biochemical and physiological indicators of selenium status in animals. *J. of Anim. Sci.* 65, 1712-1726.
47. Van Gaal, L., Mertens, I., De Block, C. (2006) : Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444 (7121): 875-880.
48. Wangher, P. D. (2001): Selenium and the brain: A review. *Nutr Neurosci.*, 4:81–97.
49. Watts, D. L. (1994): The Nutritional Relationships of Selenium, *J. of Orthomol. Med.*, Vol. 9, No. 2.
50. Weiss, B. (2000): Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards. *Environ. Health Perspect.* 108, 375–381.
51. WHO (1992): Cadmium. *Environmental Health Criteria Document*, 134, IPCS. World Health Organization, Geneva.
52. WHO: WHO/FAO/IASEA (1996): *Report on Trace Elements in Human Nutrition and Human Health*. Geneva: World Health Organization.
53. Winski, S.L., Carter, D.E. (1998): Arsenic toxicity in human erythrocytes. Characteristics of morphologic changes and determination of the mechanism of damage. *J. Toxicol. Environ. Health* 53, 345–355.
54. Wolfram, S. (1999): Absorption and metabolism of selenium: difference between inorganic and organic sources. In: T.P. Lyons and K.A. Jacques (eds.) *Biotechnology in Feed Industry*. Nottingham University Press, UK, 547-566.

SUMMARY

Heavy metals are natural constituents of the earth's crust, but indiscriminate human activities have drastically altered their geochemical cycles and biochemical balance in humans and animals. Any metal (or metalloid) may be considered a "contaminant" if it occurs in a form or concentration that has a detrimental human or environmental effect. Elements such as cadmium (Cd), mercury (Hg), lead (Pb) and arsenic (As) circulate in nature in different oxidation states. In high amounts they can be harmful. Toxic effects depend on the dose and different oxidation states. Main characteristics are the ability to accumulate in the body, the limited ability of detoxification, slow excretion from the organism and toxic effects on the lungs, kidneys and digestive system. Selenium, as a trace element, takes a special place in the body and has significant roles. One of them is antagonistic effect on the heavy metals such as Hg, Cd and Pb. Intake of chemical compounds is a dynamic and complex process. A surplus of selenium can lead to acute or chronic selenosis. Acute selenosis occurs with an intake of high levels of selenium in a short time interval. Chronic selenosis occurs when with the intake of foods containing more than 5 and less than 40 mg of selenium per kg in a longer period. Meal containing 0.1 to 0.3 mg/kg selenium provides an adequate amount of selenium, which is important for the animals. Addition of 0.1 mg/kg of selenium is required for animals that live in conditions without pollution, and addition of 0.3 mg/kg of selenium is required when there are different antagonists such as pesticides, toxins, histamine.

Key words: heavy metals, selenium, toxicity