

## MEĐUDJELOVANJE KADMIJA I SELENIJA U SISAVACA

Maja LAZARUS

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb, Hrvatska*

Primljeno u prosincu 2009.

Prihvaćeno u ožujku 2010.

Izloženost kadmiju neizbježna je zbog njegove sveprisutnosti u okolišu kao prirodne sastavnice Zemljine kore i kao onečišćenja. Kadmij može izazvati toksične učinke u gotovo cijelom organizmu vezanjem za biološke strukture i nakupljanjem u tkivima, poticanjem stvaranja slobodnih radikala, kao i međudjelovanjem s esencijalnim elementima, često u obliku antagonizma. S druge strane, dodatnim unosom esencijalnih elemenata može se utjecati na raspodjelu i štetne učinke kadmija. Selenij je esencijalan mikroelement i antioksidans, a zbog svojstva vezanja za kadmij (kao i živu, arsen i druge toksične elemente) te uloge u detoksifikaciji, detaljnije se počelo istraživati međudjelovanje kadmija i selenija. U radu je dan pregled dosadašnjih saznanja o toksikokinetici i toksikodinamici kadmija, biokinetici i biodinamici selenija i mehanizmima njihova međudjelovanja proizašlih uglavnom iz istraživanja na životinjama i ograničenu broju istraživanja u ljudima. Različite doze i odnos doza, način i dužina izloženosti kadmiju i seleniju u pokusima na životinjama uzrok su često vrlo oprečnih rezultata istraživanja opisanih u literaturi. Buduća istraživanja međudjelovanja kadmija i selenija treba usmjeriti na osjetljive skupine stanovništva i na istraživanje mehanizama tog međudjelovanja. Doze i izloženost u pokusima na životinjama treba prilagoditi dugotrajnim i niskim razinama izloženosti koje su najčešće u ljudi.

**KLJUČNE RIJEČI:** *antioksidativni enzimi, biodinamika selenija, biokinetika selenija, lipidna peroksidacija, suplementacija selenijem, toksikodinamika kadmija, toksikokinetika kadmija*

Kadmij (Cd) toksičan je metal čije prirodne razine u okolišu već desetljećima povećavaju industrijski i agrokulturni izvori (1). Osim toga, zbog naglog razvoja modernih tehnologija, gdje se Cd upotrebljava u CdSe/CdTe-kombinacijama, primjerice, u proizvodnji fotonaponskih solarnih ćelija i nanomaterijala za biološke aplikacije, možemo, uz dosadašnje razine onečišćenja okoliša kadmijem, u budućnosti očekivati i povišenja tih razina (2). Iz tla Cd se apsorbira u biljke, a prehrambenim lancem dalje prenosi i akumulira u životinjama i čovjeku. Glavni izvor Cd u općoj populaciji je hrana, posebno žitarice (riža i pšenica), povrće, školjke i iznutrice, kao i duhanski dim (3). Utjecaj Cd na zdravlje ljudi ovisi o brojnim čimbenicima, među kojima o spolu, dobi, prehrani, reproduktivnom stanju te nasljeđu (4) i obuhvaća

štetne učinke u bubrezima, jetri, plućima, gušterači, spolnim organima uključujući posteljicu, kostima te kardiovaskularnom, imunom i hematopoetskom sustavu (5-8). Osim toga, Cd je klasificiran kao kancerogen prve skupine (9). Uvođenjem biomarkera izloženosti i biomarkera učinaka te unapređenjem analitičkih metoda za mjerenje Cd pokazano je da se već u znatnom dijelu odrasle populacije nepušača iz neonečišćenih područja mogu naći razine Cd koje dokazano izazivaju promjene u bubrezima i kostima (1). Stoga bi se izloženost Cd morala smanjiti, ili ako to nije moguće, trebalo bi smanjiti štetne učinke već apsorbiranog Cd primjenom neke učinkovite i neškodljive tvari.

S tim ciljem do sada su provedena mnoga istraživanja, i to uglavnom poticanjem vezanja

(keliranja) i uklanjanja kadmija tzv. kelirajućim spojevima (10, 11). Glavni problem u terapiji kelirajućim spojevima pri visokim razinama Cd u organizmu jest njihova neučinkovitost jer se Cd vrlo brzo veže za protein metalotionein (MT) i premješta iz izvanstaničnih prostora u stanice odakle ga kelirajući spoj ne može ukloniti, a da se pritom ne ošteti sama stanica. Suplementacija antioksidansima uz kelirajuću terapiju pokazala je nešto bolje rezultate (12). Također, mnoga su istraživanja proučavala djelovanje samih antioksidansa, primjerice askorbinske kiseline,  $\alpha$ -tokoferola, glutaciona, karotenoida, flavonoida itd. (13-16) ili esencijalnih elemenata, primjerice željeza (Fe), bakra (Cu), cinka (Zn), kalcija (Ca), selenija (Se), magnezija (Mg) itd. (17-23) na toksičnost Cd.

Poznato je da mnogi toksični učinci Cd nastaju zbog njegova međudjelovanja s esencijalnim elementima. Pretpostavlja se da Cd za ulazak u stanicu rabi transportne sustave esencijalnih elemenata (24) i tako smanjuje njihovu apsorpciju (18). U ljudi i životinja s niskim razinama Fe u organizmu primijećeni su povećana apsorpcija Cd iz probavnog trakta (25, 26) i povišene razine Cd u tkivima (27, 28). Kippler i sur. (29) potvrdili su u ljudi snažnu negativnu korelaciju Cd i Ca što je prije dokazano u istraživanjima na životinjama (30). Postojanje međudjelovanja Cd s esencijalnim elementima može se primijeniti u zaštiti od štetnih učinaka Cd jer dodatak esencijalnih elemenata utječe na toksikokinetiku i toksikodinamiku Cd u organizmu. Selenij se zbog svojih bioloških značajki pokazao logičnim izborom kao antagonist Cd u istraživanju međudjelovanja Cd i esencijalnih elemenata.

Selenij se u prirodi često nalazi vezan za sulfide zbog kemijskog ponašanja sličnog onomu sumpora. Nehomogeno je raspoređen u Zemljinoj kori pa je tlo u nekim dijelovima Kine, Finske i Novog Zelanda siromašno Se (<0.05 ppm), dok je u dijelovima Kanade, Irske, zapadnog SAD-a, Kine, Francuske i Njemačke tlo vrlo bogato Se (>5 ppm). Budući da je hrana glavni izvor Se u ljudi i životinja te vjerno odražava razine Se u tlu, dnevni unos Se razlikuje se ovisno o zemljopisnom području gdje ljudi žive (31). Vrijednosti unosa Se u ljudi na području Zagreba, procijenjeni, ovisno o metodi, na 30,9  $\mu$ g do 37,8  $\mu$ g na dan (32) te na području istočne Hrvatske 27,3  $\mu$ g na dan, slični su onima u ljudi na područjima Novog Zelanda, Finske, nekih dijelova Italije i Belgije (33). Američki medicinski institut preporučuje dnevni unos (*recommended dietary allowance, RDA*) Se od 55  $\mu$ g na dan za žene i muškarce, a definiran je kao količina

Se potrebna za maksimalnu sintezu selenoproteina glutation peroksidaze (34). Bioraspoloživost Se iz hrane uvelike ovisi o njegovu kemijskom obliku (35). Metaboliti Se iz hrane se nakon ulaska u stanicu zajedno s postojećom zalihom Se unutar stanice metaboliziraju različitim putovima do selenida koji konačno služi za biosintezu aminokiseline selenocisteina (Sec). Za razliku od biološkog analoga cisteina (koji sadržava –SH-skupinu), Sec je reaktivniji zbog selenolne skupine (-SeH) i metabolizira se do jače reduciranog stanja, što čini selenijeve spojeve uspješnijim antioksidansima i sredstvima za prevenciju raka od njihovih S-analoga. Selenij je prepoznat kao esencijalni element za ljude i životinje, sastavni je dio barem 25 selenoproteina i to, dijelom, pridonosi njegovim antioksidativnim, antikancerogenim, antimutagenim te antiviralnim svojstvima (36, 37). Funkcija važnijih selenoproteina, glutation peroksidaze (GSH-Px), tioredoksin reduktaze, jodtironin dejodinaze i selenofosfat sintetaze 2, jest redoks-regulacija unutarstanične signalizacije, redoks-homeostaza te metabolizam hormonâ štitnjače. Procjenjuje se da se oko 50 % Se u plazmi nalazi u selenoproteinu P (Sel P) čija je glavna funkcija prijenos Se do udaljenih tkiva. Molekula Sel P u ljudi sadržava 10 atoma Se, većinom se stvara u jetri i, osim prijenosa Se, može služiti kao kelator metala i antioksidans (38, 39). Nedavno je otkrivena uloga Se u prevenciji dijabetesa (40), podložnosti obolijevanju od ptičje gripe te detoksifikaciji spojeva arsena (As), žive (Hg) i Cd (41, 42).

Na proučavanje međudjelovanja Se i Cd većinu autora potaknula je ideja o mogućem utjecaju Se na smanjenje toksičnih učinaka pri izloženosti Cd. Istraživanja su provedena na pokusnim životinjama, najčešće glodavcima, pa najviše saznanja o promjenama toksikokinetike i toksikodinamike Cd dolazi upravo iz tih istraživanja. Manji broj informacija dostupno je vezanih uz učinke međudjelovanja okolišnih razina Se i Cd u ljudi i domaćih životinja i takvi su rezultati veoma vrijedni za područja javnog zdravstva.

Mehanizam međudjelovanja Se i Cd još nije potpuno razjašnjen, iako je velik broj istraživanja na životinjama nedvojbeno pokazao da postoji interakcija tih elemenata. Pretpostavlja se da se međudjelovanje zbiva na dvije razine: prva se odnosi na stvaranje kompleksa Se i Cd koji se zatim metabolizira na drukčiji način od svakoga pojedinog elementa i utječe na udjele Cd u tkivima, dok na drugoj razini Se djeluje kao antioksidans i smanjuje oksidativni stres koji izaziva Cd (20, 43-45).

## UTJECAJ SELENIJA NA TOKSIKOKINETIKU KADMIJA U ŽIVOTINJA

### *Utjecaj Se na apsorpciju Cd*

U većini istraživanja s dugotrajnom izloženošću kadmijevim solima uz suplementaciju Se u obliku selenita životinje su peroralno izlagane Cd i Se te se nametnulo pitanje da li njihovo međudjelovanje počinje već u probavnom traktu vezanjem iona kadmija ( $\text{Cd}^{2+}$ ) i selenita ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ). U vodenim otopinama i pri fiziološkom pH Se iz selenita nalazi se u djelomično disociranom obliku, kao  $\text{HSeO}_3^-$  (42), u kojem ne može vezati dvovalentne ione metala, kao što je Cd. Teoriju vezanja tih iona odbacili su Magos i Webb (46) kada na mjestu ubrizgavanja  $8 \mu\text{mol kg}^{-1}$  Cd s ekvimolarnom dozom selenita u štakora nisu našli retenciju Cd, nego samo povišenu razinu Se. Nešto kasnije, rezultati istraživanja s dvostruko višom dozom Se u odnosu na Cd također su opovrgnuli teoriju o stvaranju inertnog kompleksa (47). U našem istraživanju na sisajućim štakorima gdje je Se suplementiran prije i za vrijeme izloženosti Cd nije nađen utjecaj Se na razine Cd u stijenci želuca i dvanaesnika pa smo zaključili da u probavnom traktu vjerojatno nije došlo do vezanja iona Cd i selenita (48).

U odraslih životinja apsorpcija peroralno primljenog Cd zbiva se vrlo brzo, većinom iz dvanaesnika, i to u vrlo malom postotku (oko 1 %), a neapsorbirani dio izlučuje se fecesom (49). U pokusnih štakora peroralno primljen Se u obliku selenita pasivnom difuzijom ulazi u stanice probavnog sustava, najviše u ileumu te se oko 80 % brzo apsorbira u krv (50).

### *Utjecaj Se na raspodjelu Cd u organe*

Istraživanja mehanizma međudjelovanja Cd i Se u krvi započela su sedamdesetih godina dvadesetoga stoljeća. Kako je parenteralna primjena kemikalija u pokusima na životinjama tada bila češća od peroralne, fenomen vezanja Cd i Se najprije je primijećen u krvi. Gasiewicz i Smith (51) istraživali su prirodu vezanja Cd i Se (kao selenita) u pokusima s radioaktivnim izotopima na štakorima u uvjetima *in vivo* i *in vitro* te pokazali da primijenjeni selenit ne ulazi u izravnu reakciju s ionima kadmija i proteinima plazme, već se prvo reducira u eritrocitima uz prisutnost glutaciona. 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) (52), 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 (41). Ohta i sur. (53) istodobno su primijenili Cd i Se te zapazili da je taj isti tercijarni, tada još neidentificirani proteinski kompleks s Cd u plazmi, vrlo nestabilan te da Cd s vremenom naglo nestaje iz te frakcije velike molekularne mase u plazmi, dok mu istodobno raste koncentracija u jetri i testisima. Također su našli povezanost između povišenja razine Cd u metalotioneinskoj frakciji i sniženja razine u frakciji proteina velike molekularne mase u testisima. Isti nalaz redistribucije Cd iz proteina male (metalotionein) u proteine velike molekularne mase nakon jednokratne parenteralne primjene Se 30 minuta prije Cd našli su i Chen i sur. (54) u testisima i bubrezima te u manjoj mjeri u jetri gdje je prevladavalo vezanje za metalotionein. Kao najvjerojatniji mehanizam detoksifikacije organizma selenijem 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, on dospijeva u krv gdje se transportira plazmom, većinom vezan za albumin i druge proteine te odlazi u jetru gdje potiče stvaranje kadmij-cink metalotioneina ( $\text{Cd,Zn-MT}$ ). Kadmij se zatim veže za te nosivne 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  $\text{Cd-MT}$  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. Vezanje za MT mehanizam je kojim se organizam štiti od Cd, a kada njegova količina u jetri ili bubregu premaši kapacitet vezanja MT-a, slobodni ioni Cd mogu izazvati hepatotoksičnost i nefrotoksičnost. Pri akutnoj izloženosti većina apsorbiranog Cd pohranjuje se u jetri, dok je pri kroničnoj izloženosti bubreg ciljni organ (6, 55) gdje se Cd nakuplja. Neki autori smatraju da vezanje Cd za proteine veće molekularne mase (Sel P) smanjuje sposobnost Cd da inducira stvaranje MT-a u jetri i bubrezima (56), dok su drugi našli malo povećanje (57) ili čak nikakve promjene u razini MT-a nakon izloženosti Cd i Se (58, 59). Stoga je odbačena teorija da Se potiče sintezu MT-a kao mehanizam detoksifikacije Cd.

Istraživanja na životinjama opisana u dostupnoj literaturi razlikuju se u načinu i dužini primjene Cd i Se te dozi i njihovu omjeru pa rezultate treba prikladno raščlaniti prije njihove usporedbe. Prema dužini primjene Se i Cd opisana su istraživanja s kroničnim (23, 60-63), supkroničnim (45, 64, 65) i akutnim izlaganjima (59, 66, 67), a rezultati se razlikuju prema učinku Se na distribuciju Cd u unutrašnjim organima.

#### *Akutna izloženost Cd i Se*

U najranijim istraživanjima međudjelovanje Se i Cd proučavalo se najčešće pri akutnim izlaganjima. Zaštitni učinak Se na pojavu nekroze i drugih oštećenja testisa u životinja istodobno parenteralno izloženih selenitu i kadmijevim solima objavljen je još 1960-ih godina (68-70), a potvrđen je i u kasnijim istraživanjima (71-73). Selenij je također djelovao preventivno na specifične toksične učinke Cd za vrijeme trudnoće, teratogene i letalne učinke Cd u neskotnih ženki štakora i miša, kao i na povišenje krvnog tlaka u štakora (74, 75). Unatoč tomu, u testisima štakora te krvi i posteljicama štakorica parenteralno izloženih Se primijećene su povišene razina Cd u odnosu na životinje izložene samo kadmijevim solima, što je upućivalo na redistribuciju Cd kada je organizam istodobno izložen Cd i Se. S druge strane, jednokratna parenteralna izlaganja ekvimolarnim dozama Cd i Se (ovisno o autoru Se  $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$  do  $0,8 \text{ mg kg}^{-1}$  i Cd  $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$  do  $1,12 \text{ mg kg}^{-1}$ ) izazvala su sniženje razine Cd u jetri, što je bilo izraženije nego u bubrezima (46, 54, 57). S obzirom na primjenu različitih doza i odnosa doza Cd i Se te načina primjene, javili su se oprečni rezultati istraživanja. Chmielnicka i sur. (58, 76) našli su nakon 2 tjedna primjene peroralne doze Se ( $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ ), niže od supkutane doze Cd ( $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ ), povećanje Cd u jetri i krvi životinja u odnosu na one koje su primale samo Cd. Iako je u tkivu testisa Se utjecao na unutarstaničnu lokalizaciju Cd (supkutano Se  $0,8 \text{ mg kg}^{-1}$  i Cd  $1,12 \text{ mg kg}^{-1}$ ) (54), u tkivima jetre i bubrega takav utjecaj nije dokazan pri jednokratnoj supkutanoj primjeni obaju elemenata (Se  $8 \text{ mg kg}^{-1}$  i Cd  $5 \text{ mg kg}^{-1}$ ) (59).

#### *Kronična izloženost Cd i Se*

Istraživanja izloženosti Cd relevantna za ljudsku populaciju obuhvaćaju kroničnu inhalatornu i peroralnu izloženost. Stoga su u novijim istraživanjima međudjelovanja Cd i Se životinje češće izlagane hranom i/ili vodom tijekom dužeg razdoblja (60, 62,

63). Sustavnih istraživanja utjecaja vremena između primjene i redoslijeda primjene Cd i Se usporedbom utjecaja tretmana Se prije, poslije ili za vrijeme izloženosti Cd na odraslim životinjama u literaturi nema, već postoje samo izdvojeni eksperimenti s jednim od prethodno navedenih tretmana Se u odnosu na izlaganje Cd. Takvo istraživanje utjecaja redoslijeda primjene Cd i Se na njihovu raspodjelu u organizmu proveli smo na sisajućim štakorima i dokazali da je suplementacija Se u obliku predtretmana (prije i za vrijeme izloženosti Cd pri dozama od ukupno Se  $5,7 \text{ mg kg}^{-1}$  i Cd  $4,5 \text{ mg kg}^{-1}$ ) učinkovitija u sniženju tkivnih koncentracija Cd nego kada se Se primjenjuje samo za vrijeme izloženosti Cd (48). Usporedbom rezultata različitih autora i njihovih istraživanja u odraslih životinja nije uočen tako jasan trend učinkovitosti tretmana Se na razinu Cd tijekom kronične izloženosti u pokusima izvedenim s predtretmanom Se (60, 77) u odnosu na pokuse gdje su Se i Cd primijenjeni istodobno (20, 23, 56, 61, 62, 64, 78-81).

Uz već navedene rezultate iz najranijih istraživanja s akutnim izlaganjima pokusnih životinja, kasnija istraživanja pokazala su sniženje (80, 61), povišenje (78, 63) ili čak nepromijenjene razine Cd (56, 60, 62, 77, 79, 81, 82) u jetri odraslih životinja suplementiranih Se. U istraživanjima gdje je Se uzrokovao sniženje razine Cd u jetri, životinje su bile peroralno (želučanom sondom) izložene 8 tjedana seleniju ( $0,35 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan) i kadmiju ( $8 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan) (80) odnosno 4 tjedna seleniju ( $68,5 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan) i kadmiju ( $30,7 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan) (61). Suprotan učinak Se na Cd u jetri opisan je u istraživanjima gdje su životinje hranom ili pićem suplementirane nekoliko tjedana u dozama od Se  $1 \text{ mg kg}^{-1}$  hrane i Cd  $200 \text{ mg kg}^{-1}$  hrane (78) odnosno Se  $0,14 \text{ mg kg}^{-1}$  hrane i Cd  $50 \text{ mg L}^{-1}$  vode gdje je uspoređivan utjecaj hrane s nedovoljnim sadržajem Se i hrane s odgovarajućim sadržajem Se (63). Autori koji nisu primijetili učinak Se na razinu Cd u jetri izlagali su životinje tijekom više tjedana hranom i/ili pićem dozama Se od  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$  do  $3 \text{ mg kg}^{-1}$  hrane ili vode i Cd od  $0,006 \text{ mg kg}^{-1}$  do  $200 \text{ mg kg}^{-1}$  hrane ili vode (60, 62, 77, 82), supkutanom ubrizgavanjem Se  $1 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan i Cd  $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan (56) ili pak želučanom sondom Se  $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan i Cd  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  do  $15 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan (79, 81).

U bubregu su također nađeni proturječni rezultati o razini kadmija kada su životinje istodobno izlagane Se i Cd. Opažena su sniženja (61, 80), povišenja (56, 78) ili nepromijenjene razine Cd (60, 62, 67, 77, 79, 81, 82) u odnosu na životinje izložene samo Cd. U našim istraživanjima, u uvjetima peroralne suplementacije Se

uz izlaganje Cd, našli smo sniženje Cd u krvi, jetri i bubregu sisajućih štakora (48).

Utjecaj Se na razine Cd u mozgu odraslih životinja nije proučavan. Mozak odraslih organizama zaštićen je od nakupljanja Cd barijerom između krvi i mozga koja nakon rođenja još nije potpuno razvijena (83). Stoga su i istraživanja učinaka Cd na mozak usmjerena većinom na to najranije razdoblje života. Rezultati istraživanja izloženosti Cd prije i/ili neposredno poslije rođenja upućuju na promjene u ponašanju te neurokemijske i neurotoksične promjene u mozgu pokusnih životinja (84-88). Postoji opravdana potreba istraživanja utjecaja Se kao mogućeg antagonista Cd u mozgu, jednako kao i u drugim organima, u najranijem razdoblju života sisavaca u koje spadaju i ljudi. Naša istraživanja u mladim pokusnim životinjama, u razdoblju dok još sišu majčino mlijeko, potvrdila su pozitivan učinak Se na sniženje razine Cd u mozgu (48).

#### *Utjecaj Se na izlučivanje Cd*

Snižene razine Cd u organima nakon suplementacije Se upućuju na zaključak da se Cd pojačano izlučuje iz organizma. Međutim, podaci o utjecaju Se na izlučivanje Cd vrlo su rijetki i dobiveni su u pravilu u istraživanjima akutne izloženosti te pokazuju sklonost smanjenu izlučivanju i Cd (59) i Se (46, 74) u uvjetima istodobne izloženosti Se i Cd. Stoga su Wahba i suradnici (59) zaključili da izlučivanje Cd nije mehanizam kojim Se utječe na smanjenje toksičnosti Cd. S druge strane, Stowe (89) našao je da predtretman selenijem povećava izlučivanje Cd u žuč. Svojim istraživanjem u mladim, sisajućih štakora nismo potvrdili utjecaj Se na izlučivanje Cd iako je u fecesu nađeno više Se pri istodobnoj izloženosti Cd i Se u odnosu na životinje suplementirane samo Se (48).

#### UTJECAJ SELENIJA NA TOKSIKODINAMIKU KADMIJA U ŽIVOTINJA

Kadmij može izazvati oksidativno oštećenje raznih tkiva tako što pospješuje oksidaciju polinezasićenih masnih kiselina u membranama i mijenja oksidativni status (90, 91). Za razliku od redoks-aktivnih metala, Fe, Cu, kroma (Cr) i vanadija (V), koji u reakcijama sličnim Fentonovoj stvaraju reaktivne kisikove spojeve (RKS), za Cd, uz olovo (Pb), Hg i As, kao redoks-neaktivni metal još nisu do kraja razjašnjeni mehanizmi kojima izaziva oksidativni stres (92). Kadmij ne može izravno stvarati slobodne radikale pa je predložena teorija prema kojoj Cd može zamijeniti

ione Fe i Cu u raznim plazmatskim i membranskim proteinima (npr. feritin, apoferritin) čime u stanici raste količina slobodnih iona Fe i Cu koji zatim preko Fentonovih reakcija sudjeluju u stvaranju oksidativnog stresa (14). Pretpostavlja se i da zbog visokog afiniteta za vezanje na biološke strukture koje sadržavaju sulfhidrilne (-SH) skupine Cd iskorištava većinu staničnih rezervi antioksidansa, npr. glutathiona (GSH) ili MT-a čime narušava obrambeni sustav stanice (80, 93).

Kadmij izaziva povećanje lipidne peroksidacije u različitim tkivima glodavaca (90, 91, 94-96) i riba (97) tako što ili potiče pojačano stvaranje slobodnih radikala kao što su superoksidni anion i hidroksilni radikali (20, 98), ili onemogućava antioksidativni sustav da ukloni njihov višak (99, 100). Velik dio toksičnog učinka Cd u organizmu potječe od njegova negativnog utjecaja na stanične enzimske sustave gdje se veže za mjesta dvovalentnih iona Zn, Cu i Ca u metaloenzimima ili za tiolne skupine proteina, enzima i nukleinskih kiselina (92). Kadmij često inhibira antioksidativne enzime, posebno katalazu i superoksid dismutazu (81, 93), ali i hemoksigenu 1 (HO1) i izoformu glutation-S-transferaze (GST-Ya) (101). U sisajućih štakora, osim u jetri gdje povećava aktivnost SOD i GSH-Px, Cd ne utječe na antioksidativne enzime bubrega i mozga (102). Pretpostavlja se da je smanjenje aktivnosti SOD, GSH-Px i KAT u organima posljedica toksičnog djelovanja Cd koje dovodi do poremećene aktivnosti enzima (103). Naime, Zn je sastavni dio enzima Cu,Zn SOD gdje je potreban za njegovu konformacijsku stabilnost (104) pa kada dođe do vezanja Cd na njegovo mjesto, mijenja se aktivnost enzima (103, 105). Huang i sur. (106) predložili su drukčiju teoriju utjecaja Cd na SOD prema kojoj bi povećana sinteza MT-a izazvana izlaganjem Cd dovela do povećanog vezanja iona Zn na MT i trenutnog sniženja razine Zn u stanici, što bi pak utjecalo na poslijetranslacijske promjene na 3D strukturi Cu,Zn SOD-proteina, promjene u konformaciji aktivnog mjesta te, naposljetku, i promjene u aktivnosti enzima.

Antioksidansi kao što je Se, prisutni u tkivima sisavaca, također štite od oksidativnog stresa (66, 79). Selenij kao esencijalni element većinom djeluje kao dio selenoproteina, npr. enzima GSH-Px. Na taj način Se može neizravno utjecati na oksidativni stres izazvan Cd (20, 107, 108). Suplementacijom Se povećava se aktivnost GSH-Px (66, 102), ali do razine postizanja platoa. U novije vrijeme istraživao se i antioksidativni utjecaj sintetičkih organoselenijevih

spojeva (npr. difenil diselenida) zbog pretpostavke da bi takve molekule mogle biti bolji nukleofili, a time i bolji antioksidansi, od klasičnih antioksidansa (45, 65). Istraživanja nakon supkronične izloženosti kadmiju pokazala su da primjena difenil diselenida smanjuje oksidativna oštećenja u testisima miševa (45). Istraživanje s još jednim organoselenijevim spojem, epselenijem, pokazalo je također smanjenje oksidativnog stresa u testisima miševa intraperitonealno izloženim Cd (108). U sisajućih štakora izloženih Cd i Se nađeno je povećanje aktivnosti GSH-Px i SOD u bubregu i mozgu u odnosu na životinje izložene samo Cd (102). Pokusi na odraslim životinjama upućuju na to da suplementacija Se (solima selenita) u jetri i bubregu snižava (20, 43, 64-66, 80, 108) ili ne mijenja (45, 100, 109) razinu lipidne peroksidacije nastale djelovanjem Cd. U istraživanjima na kalifornijskim pastrvama primijećen je pozitivan učinak Se u smislu smanjenja lipidne peroksidacije u srcu, slezeni i jetri riba izloženih Cd (97). Aktivnost enzima GSH-Px (20, 61, 64, 79, 100) i SOD (66, 67, 110) u jetri i bubrezima glodavaca viša je pri istodobnoj izloženosti Se i Cd s obzirom na razinu aktivnosti kada su životinje izložene samo Cd. Povećanje aktivnosti GSH-Px primijećeno u tim istraživanjima može biti rezultat povećane bioraspoloživosti Se zbog suplementacije životinja Se, što izravno djeluje na aktivnost enzima ovisnog o Se. Glutation peroksidaza dio je glutation-redoks-ciklusa koji uklanja slobodne radikale pa se zato suplementacijom Se poboljšava antioksidativni status organizma. Prema rezultatima iz literature, suplementacija Se uglavnom ne utječe na aktivnost KAT uz istodobnu izloženost Cd u odnosu na aktivnost pri izloženosti samo Cd (61, 66, 67, 100). U srcu, slezeni i jetri riba Se je povećao aktivnosti GSH-Px, SOD i KAT, inače smanjene zbog izloženosti Cd, do vrijednosti bliskih kontrolnim vrijednostima (97).

Ravnoteža različitih antioksidativnih enzima ima ključnu važnost za normalnu staničnu funkciju. Mala odstupanja od fizioloških omjera aktivnosti Cu,Zn SOD i GSH-Px i/ili Cu,Zn SOD i GSH-Px plus KAT mogu štetno djelovati na stanične funkcije i otpornost prema oksidacijskim oštećenjima (111). Jihen i sur. (100) našli su povećanje omjera Cu,Zn SOD/GSH-Px u životinja izloženih Cd u odnosu na kontrolne, dok je suplementacija Se uz izloženost Cd taj omjer smanjila ispod vrijednosti za kontrolne životinje. Povećanje omjera Cu,Zn SOD/GSH-Px odražava povećanje razine vodikova peroksida koji se u slučaju sniženih aktivnosti GSH-Px i/ili KAT sporije razgrađuje i nakuplja u stanici (112).

Iako točan mehanizam nije poznat, Ercal i sur. (93) pretpostavljaju da poremećaj u razinama GSH i MT nakon izlaganja Cd dovodi do viška neuklonjenih slobodnih radikala koji mogu uzrokovati lipidnu peroksidaciju, a ona pojačava mitohondrijsku respiraciju kao glavni izvor RKS. Gambhir i Nath (56) zaključili su da suplementacija Se ne utječe na povišene razine GSH i MT u jetri i bubregu izazvane supkroničnim izlaganjem štakora Cd, dok je u drugom istraživanju Se dodatno povisio razinu reduciranog oblika GSH već povišenu zbog izlaganja Cd (80). U jetri miševa Se je snizio razine ukupnog GSH, povišene nakon kronične izloženosti Cd, na vrijednosti kontrolne skupine (113). S druge strane, u nekim istraživanjima Cd je snizio razine ukupnog GSH u bubregu miševa (114) i štakora (64) te plazmi (67) i eritrocitima štakora (115), dok se suplementacijom Se povisila razina GSH (64) iako ne do kontrolnih vrijednosti (67, 114, 115).

Istraživanja utjecaja suplementacije Se provedena su i u organima koji nisu ciljni organi toksičnih učinaka Cd, primjerice srce, slezena, nadbubrežne žlijezde, štitnjača i drugi. Nađene su snižene razine lipidne peroksidacije pri istodobnom izlaganju Se i Cd u odnosu na životinje izložene samo Cd (116-118). Schrauzer (119) našao je u istraživanjima na miševima da kronična izloženost niskim dozama Cd (i nekih drugih metala) poništava zaštitni učinak koji Se ima na pojavu raka.

Analizom genotoksičnosti *in vivo* Yu i Chen (120) potvrdili su rezultate pokusa *in vitro*, gdje su oštećenja DNA u hepatocitima mjerili komet-testom (121), da Se djeluje antagonistički na oštećenje i relativnu količinu DNA u hepatocitima štakora, apoptozu i promjene u staničnom ciklusu koje izaziva Cd te da je učinak povezan s omjerom koncentracija Se i Cd. Jednak zaštitni učinak Se potvrđen je mjerenjem frekvencije nastajanja mikronukleusa na stanicama fibroblasta pluća u hrčaka izloženih Cd (122) te stanicama jetre i bubrega gdje je mjerenjem jednostrukih lomova DNA primijećen jači učinak Se u mužjaka nego u ženki štakora (123). Osim toga, Forrester i sur. (123) objavili su da Se primijenjen sam također izaziva stvaranje jednostrukih lomova DNA u štakora, i to više u ženki nego u mužjaka.

## UTJECAJ KADMIJA NA BIODINAMIKU I BIODINAMIKU SELENIJA U ŽIVOTINJA

U većini istraživanja gdje su pokusne životinje suplementirane Se, od prvotnih istraživanja toksičnosti

1935. godine do danas, upotrebljavan je njegov anorganski spoj selenit, jer je lako dostupan i jeftin. U suvremenim istraživanjima, međutim, sve više se primjenjuju organski spojevi Se i selenat jer ti spojevi prevladavaju u biljkama i životinjama (45, 65, 124).

Nakon dva tjedna peroralnog davanja Se ( $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan) i supkutane primjene Cd ( $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$  na dan) u štakora, Cd je povisio razine Se, i to u topljivoj frakciji jetre, dok je u bubregu povisio razinu Se, ali nije utjecao na unutarstaničnu raspodjelu Se (125). Slično tomu, Magos i Webb našli su povišenje razina Se u tkivima životinja akutno izloženih ekvimolarnim dozama Cd i Se (46) dok u istraživanju pri kroničnoj izloženosti Se u vodi, nakon supkutane injekcije Cd, nisu nađene značajne promjene u razini Se u jetri, bubrezima, testisima i srcu štakora (126). U nekim istraživanjima nađene su povišene razine Se u jetri i bubregu odraslih životinja istodobno kronično izloženih Se i Cd u odnosu na one izložene samo Se (61, 62, 79), dok drugi autori nisu našli takve promjene u bubrezima (77, 81). U plazmi, mozgu i bubregu sisajućih štakora istodobno izloženih Se i Cd tijekom 9 dana Lazarus i sur. (48), slično kao i Flegal i sur. (82) u jetri i punoj krvi mladih svinja nakon 6 tjedana, našli su manje Se nego u tkivima životinja izloženih samo Se. Utjecaj Cd na razine Se i njegove učinke u organizmu pokusnih životinja proučavan je u slučajevima deficijencije Se kao i u pokusima s toksičnim razinama Se. Dodavanje Cd u suvišku prema niskim razinama Se u hrani štakora nije utjecalo na razvoj nekroze jetre koja se pojavila zbog deficijencije Se (127). Ni u pilića visoka doza Cd ( $57 \text{ mg Cd kg}^{-1}$  hrane) nije utjecala na toksične učinke kao što su smanjeni rast i povećana smrtnost uzrokovani visokom dozom Se ( $40 \text{ mg kg}^{-1}$  hrane) (128).

## MEĐUDJELOVANJE SELENIJA I KADMIJA U LJUDI

Glavni izvor izloženosti Cd u općem stanovništvu je prehrana, dok duhanski dim dodatno povećava unos Cd u organizam. Prosječna dnevna izloženost ljudi Cd je  $0,01 \text{ } \mu\text{g}$  do  $0,2 \text{ } \mu\text{g}$  vodom ( $50 \text{ } \mu\text{g}$  u jako onečišćenim područjima) i  $3 \text{ } \mu\text{g}$  do  $160 \text{ } \mu\text{g}$  hranom (3). Za Se su procijenjene vrijednosti dnevnih unosa  $<1 \text{ } \mu\text{g}$  do  $300 \text{ } \mu\text{g}$  vodom i  $71 \text{ } \mu\text{g}$  do  $152 \text{ } \mu\text{g}$  hranom (129). S obzirom na to da je u pokusima na životinjama davno dokazano da postoji međudjelovanje Se i Cd, utjecaj Cd na razine esencijalnog mikroelementa Se istraživani je i u ljudi. Ellingsen i sur. (130) analizom su razine ovih

elemenata u krvi našli da Se negativno korelira s Cd neovisno o pušačkim navikama. Robberecht i Deelstra (131) dali su detaljan pregled rezultata istraživanja utjecaja pušenja na koncentracije Se u krvi, plazmi ili serumu, gdje su u 8 od 24 istraživanja objavljene niže, a u jednom istraživanju više koncentracije Se u pušača nego u nepušača, dok u 15 od 24 istraživanja autori nisu našli učinke pušenja na Se. Analizom krvi trudnih nepušačica u Bangladešu nije nađena korelacija Se i Cd (29), kao ni u krvi pupkovine u istraživanju u Japanu (132). Rezultati mjerenja elemenata u ljudskim posteljicama pokazali su da su uz niske koncentracije Se u krvi žena vezane i niže razine Cd u posteljici nego u žena s normalnim koncentracijama Se (133). U istraživanju u Poljskoj (134) nije nađen utjecaj pušenja na razinu Se u posteljicama, ali je takav učinak potvrđen u krvi majke i iz pupkovine. Kantola i sur. (135) nisu našli razlike u razinama Se u posteljici, serumu, krvi majke i iz pupkovine između pušačica i nepušačica s područja Finske, Rusije i Estonije, ali su, ovisno o navici pušenja, geografskom području i istraživanom mediju, nađene pozitivne i negativne korelacije Se i Cd. U istraživanju u Švedskoj (136) nađena je pozitivna korelacija Se i Cd u posteljicama prvorotkinja. Autopsijom 36 Japanaca nađena je korelacija između Se i Cd u kori bubrega u neizloženih i izloženih Cd iz okoliša (137). Takva istraživanja važna su za bolje razumijevanje mogućih štetnih učinaka na zdravlje koja nastaju zbog međudjelovanja Cd i Se, esencijalnog elementa koji ima važnu ulogu u funkciji selenoenzima.

### *Suplementacija selenijem*

Selenij je nuždan za održavanje optimalnog imunskog odgovora te pomaže u sprječavanju sterilnosti kod muškaraca i smanjenju upalnih procesa (50). Osim prevencije bolesti, Schrauzer (138) predlaže suplementaciju Se kako bi se optimizirala razina unosa Se prehranom na područjima s prirodno niskim razinama u tlu i hrani te ujedno postigao pozitivan fiziološki učinak s obzirom na izloženost elementima s antagonističkim ponašanjem prema Se kao što je Cd u smislu detoksifikacije otrovnog elementa. Iako u većini preglednih članaka i rezultatima istraživanja, kako navode Navarro-Alarcon i sur. (31), nije dokazano da bi se suplementacijom Se ljudi mogli zaštititi od različitih tipova raka, kardiovaskularnih bolesti, jetrenih bolesti, reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, degenerativnih promjena zbog starenja i drugih bolesti i poremećaja, povećanje proizvodnje i upotrebe suplemenata Se javlja se zbog rezultata istraživanja

koja upućuju da bi suplementacija Se u razinama višim od preporučenih (RDA) mogla djelovati zaštitno na spomenuta stanja i bolesti (138). Budući da je Cd svrstan u skupinu I kancerogena za ljude, a Se je u nekim istraživanjima pokazao antikancerogeni učinak, učinak njihovog međudjelovanja na nastanak maligne bolesti, prema dostupnoj literaturi, obrađen je u začuđujuće malo radova. U *in vitro* istraživanju utjecaja Se i Cd na izolirani stanični sustav epitela ljudske prostate Se je poništio stimulativni učinak Cd na rast stanica i reducirao citotoksičnost Cd pri visokim koncentracijama (139).

Potrošnja hrane obogaćene selenijem (mlijeko, jaja, kruh) još uvijek je ograničena samo na tržišta Koreje i Kine (31). Također, konzumacija proizvoda namijenjenih enteralnoj i parenteralnoj prehrani te formula za dohranu dojenčadi, u koje se obavezno dodaje Se, ograničena je na mali dio stanovništva. Međutim, nedostaju znanstveno utemeljeni podaci o bioraspoloživosti, apsorpciji i zadržavanju spojeva Se u ljudima, kao i o međudjelovanju Se i drugih elemenata. U pravilu, preporuke o suplementaciji Se daju se samo u slučajevima gdje postoji nedovoljan unos Se u organizam, u dozama koje odgovaraju preporučenima (RDA). Pri suplementaciji doziranje Se vrlo je važno zbog relativno uskog raspona između razine potrebne za normalno funkcioniranje organizma i kronične toksične razine Se (140). Gornja granica tolerancije unosa (Tolerable Upper Intake Level, UL) Se za odrasle je 400 µg na dan, a temelji se na pojavi selenoze kao štetnog učinka (34). Suplementacija Se kao zaštitni faktor pri povećanom unosu Cd ili u osjetljivim skupinama stanovništva ima svoju teorijsku podlogu u primjeni, ali je međudjelovanje Se i Cd još uvijek nedovoljno istraženo na višim sisavcima i ljudima ili su postojeća istraživanja provedena s previsokim dozama (79).

## ZAKLJUČNA RAZMATRANJA

Podacima u dostupnoj literaturi jasno je dokazano međudjelovanje Cd i Se u organizmu sisavaca. Ovisno o uvjetima istraživanja koji uključuju način i vrijeme primjene, dužinu izloženosti i doze elemenata autori navode vrlo različite pa i oprečne rezultate o utjecaju Se na razine Cd i njegove štetne učinke u organizmu. U istraživanjima na pokusnim životinjama pokazano je da unosom Se uz izloženost Cd dolazi do promjena u raspodjeli obaju elemenata u unutrašnjim organima, kao i u ravnoteži prooksidativnog i antioksidativnog

stanja u organima. Otkriće mehanizma vezanja Cd i Se sa Sel P uz nastajanje tercijarnog kompleksa u krvi, potvrđuje dotadašnje pretpostavke o vezanju Se i Cd u kompleks. Oprečni rezultati istraživanja utjecaja suplementacije Se na učinke Cd u jetri i bubregu traže proširenje znanja o ponašanju i metabolizmu tercijarnog kompleksa, transportu njegovih razgradnih produkata i ulasku u stanice. Nadalje, potrebno je dodatno istražiti mehanizme utjecaja Cd na antioksidativne enzime, razinu lipidne peroksidacije i stvaranja slobodnih radikala prije i poslije suplementacije Se. Ujednačavanje pokusnih uvjeta važan je preduvjet za bolje razumijevanje međudjelovanja Se i Cd te povezivanje rezultata različitih autora. Istraživanja razina Se i Cd te utjecaja izloženosti Cd, primjerice pušenjem, na razine Se u ljudi većinom pokazuju njihovu negativnu korelaciju. Pri uvođenju prehrambenih suplemenata Se i hrane obogaćene Se u svakodnevnu prehranu ljudi važno je voditi računa o rasponu optimalnoga dnevnog unosa Se kako bi se spriječila deficijencija odnosno unos toksičnih razina Se. Buduća istraživanja treba usmjeriti na procjene učinaka u osjetljivim skupinama stanovništva kao što su žene u reproduktivnom razdoblju, uključujući razdoblja trudnoće i laktacije, i mlade organizmi koji se razvijaju i rastu pri dugotrajnoj izloženosti niskim razinama Cd koje su najčešće u vanjskom i unutarnjem okolišu. Također je važno spoznati mehanizme i posljedice međudjelovanja Se i Cd jer na štetne učinke Cd u organizmu, osim razina izloženosti, utječe niz raznih čimbenika kao što su dob i posebna fiziološka stanja organizma.

## ZAHVALA

Hvala dr. sc. Maji Blanuša i dr. sc. Martini Piasek na korisnim komentarima. Rad je izrađen u okviru istraživanja na projektu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa "Izloženost metalima i njihovi učinci u graviditetu i postnatalnom razvoju" (broj u MZOŠ 022-0222148-2135).

## LITERATURA

1. Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238:201-8.
2. Fowler BA. Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238:294-300.



3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta (GA): ATSDR;1999.
4. Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine-impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking-association of renal effects. *Environ Health Perspect* 2002;110:1185-90.
5. Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;204:274-308.
6. Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg L. Cadmium. U: Nordberg GF, Fowler BF, Nordberg M, Friberg L, urednici. Handbook on the toxicology of metals. 3. izd. Amsterdam: Elsevier; 2007. str. 445-86.
7. Amzal B, Julin B, Vahter M, Wolk A, Johanson G, Akesson A. Population toxicokinetic modeling of cadmium for health risk assessment. *Environ Health Perspect* 2009;117:1293-301.
8. Stasenko S, Bradford EM, Piasek M, Henson MC, Varnai VM, Jurasović J, Kušec V. Metals in human placenta: focus on the effects of cadmium on steroid hormones and leptin. *J Appl Toxicol* 2009;30:242-53.
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 58. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon: IARC; 1993.
10. Nordberg GF. Chelating agents and cadmium toxicity: problems and prospects. *Environ Health Perspect* 1984;54:213-8.
11. Blanuša M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Curr Med Chem* 2005;12:2771-94.
12. Flora SJS, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res* 2008;128:501-23.
13. Grosicki A. Influence of vitamin C on cadmium absorption and distribution in rats. *J Trace Elem Med Biol* 2004;18:183-7.
14. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160:1-40.
15. Suru SM. Onion and garlic extracts lessen cadmium-induced nephrotoxicity in rats. *Biometals* 2008;21:623-33.
16. Vicente-Sánchez C, Egido J, Sánchez-González PD, Pérez-Barriocanal F, López-Novoa JM, Morales AI. Effect of the flavonoid quercetin on cadmium-induced hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2279-87.
17. Kostial K, Rabar I, Blanuša M, Ciganović M. Influence of trace elements on cadmium and mercury absorption in sucklings. *Bull Environ Contam Toxicol* 1980;25:436-40.
18. Peraza MA, Ayala-Fierro F, Barber DS, Casarez E, Rael LT. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ Health Perspect* 1998;106:203-16.
19. Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem Toxicol* 2001;39:967-80.
20. Newairy AA, El-Sharaky AS, Badreldeen MM, Eweda SM, Sheweita SA. The hepatoprotective effects of selenium against cadmium toxicity in rats. *Toxicology* 2007;242:23-30.
21. Brzóska MM, Rogalska J, Galazyn-Sidorczuk M, Jurczuk M, Roszczenko A, Kulikowska-Karpińska E, Moniuszko-Jakoniuk J. Effect of zinc supplementation on bone metabolism in male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicology* 2007;237:89-103.
22. Bulat ZP, Djukić-Čosić D, Maličević Ž, Bulat P, Matović V. Zinc or magnesium supplementation modulates Cd intoxication in blood, kidney, spleen, and bone of rabbits. *Biol Trace Elem Res* 2008;124:110-7.
23. Messaoudi I, El Heni J, Hammouda F, Saïd K, Kerkeni A. Protective Effects of Selenium, Zinc, or Their Combination on Cadmium-Induced Oxidative Stress in Rat Kidney. *Biol Trace Elem Res* 2009;130:152-61.
24. Himeno S, Yanagiya T, Fujishiro H. The role of zinc transporters in cadmium and manganese transport in mammalian cells. *Biochimie* 2009;91:1218-22.
25. Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian G, Chamberlain MJ, Valberg LS. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978;74:841-6.
26. Bárány E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Skerfving S, Oskarsson A. Iron status influences trace element levels in human blood and serum. *Environ Res* 2005;98:215-23.
27. Tandon SK, Khandelwal S, Jain VK, Mathur N. Influence of dietary iron deficiency on nickel, lead and cadmium intoxication. *Sci Total Environ* 1994;148:16-73.
28. Piasek M, Blanuša M, Kostial K, Laskey JW. Low iron diet and parenteral cadmium exposure in pregnant rats: the effects on trace elements and fetal viability. *Biometals* 2004;17:1-14.
29. Kipler M, Goessler W, Nermell B, Ekström EC, Lönnerdal B, El Arifeen S, Vahter M. Factors influencing intestinal cadmium uptake in pregnant Bangladeshi women - a prospective cohort study. *Environ Res* 2009;109:914-21.
30. Min KS, Ueda H, Tanaka K. Involvement of intestinal calcium transporter 1 and metallothionein in cadmium accumulation in the liver and kidney of mice fed a low-calcium diet. *Toxicol Lett* 2008;176:85-92.
31. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ* 2008;400:115-41.
32. Matek M, Blanuša M, Grgić J. Determination of the daily dietary selenium intake in Croatia. *Eur Food Res Technol* 2000;210:155-60.
33. Klačec T, Mandić ML, Grgić J, Primorac L, Ikić M, Lovrić T, Grgić Z, Herceg Z. Daily dietary intake of selenium in eastern Croatia. *Sci Total Environ* 1998;217:127-36.
34. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academy Press; 2000.
35. Finley JW. Bioavailability of selenium from foods. *Nutr Rev* 2006;64:146-51.
36. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.
37. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:775-806.
38. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2005;25:215-35.
39. Shigeta K, Matsumura K, Suzuki Y, Shinohara A, Furuta N. Distribution and dynamic pathway of selenium species in

- selenium-deficient mice injected with  $^{82}\text{Se}$ -enriched selenite. *Anal Sci* 2008;24:1117-22.
40. Marcason W. What is the latest research on the connection between selenium and diabetes. *J Am Diet Assoc* 2008;108:188-246.
  41. Sasakura C, Suzuki KT. Biological interaction between transition metals (Ag, Cd and Hg), selenide/sulfide and selenoprotein P. *J Inorg Biochem* 1998;71:159-62.
  42. Gailer J. Arsenic-selenium and mercury-selenium bonds in biology. *Coord Chem Rev* 2007;251:234-54.
  43. Yiin SJ, Chern CL, Sheu JY, Tseng WC, Lin TH. Cadmium-induced renal lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *J Toxicol Environ Health A* 1999;57:403-13.
  44. Ulusu N, Acan N, Turan B, Tezcan E. Inhibition of glutathione reductase by cadmium ion in some rabbit tissues and the protective role of dietary selenium. *Biol Trace Elem Res* 2003;91:151-6.
  45. Santos FW, Zeni G, Rocha JBT, Weis SN, Fachineto JM, Favero AM, Nogueira CW. Diphenyl diselenide reverses cadmium-induced oxidative damage on mice tissues. *Chem Biol Interact* 2005;151:159-65.
  46. Magos L, Webb M. Differences in distribution and excretion of selenium and cadmium or mercury after their simultaneous administration subcutaneously in equimolar doses. *Arch Toxicol* 1976;36:63-9.
  47. Early JL, Schnell RC. Selenium antagonism of cadmium-induced inhibition of hepatic drug metabolism in the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;58:57-66.
  48. Lazarus M, Orct T, Jurasović J, Blanuša M. The effect of dietary selenium supplementation on cadmium absorption and retention in suckling rats. *Biometals* 2009;22:973-83.
  49. Sørensen JA, Nielsen JB, Andersen O. Identification of the gastrointestinal absorption site for cadmium chloride *in vivo*. *Pharmacol Toxicol* 1993;73:169-73.
  50. Schrauzer GN. Selenium. U: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoepler M, urednici. Elements and their compounds in the environment. Volume 3: Nonmetals, particular aspects. 2. izd. Weinheim: Wiley-VCH; 2004. str. 1365-406.
  51. Gasiewicz TA, Smith JC. Properties of the cadmium and selenium complex formed in rat plasma *in vivo* and *in vitro*. *Chem Biol Interact* 1976;23:171-83.
  52. Galanter WL, Hakimian M, Labotka RJ. Structural determinants of substrate specificity of the erythrocyte anion transporter. *Am J Physiol* 1993;265:C918-26.
  53. Ohta H, Imamiya S, Yoshikawa H. [The protective effect of simultaneous selenium administration on acute cadmium toxicity and metallothionein, na japanskom]. *Sangyo Igaku* 1988;30:451-8.
  54. Chen RW, Whanger PD, Weswig PH. Selenium - induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins: a possible mechanism of protection against cadmium toxicity. *Bioinorg Chem* 1975;4:125-33.
  55. World Health Organization (WHO). Cadmium. Environmental Health Criteria 134. Geneva: WHO; 1992.
  56. Gambhir J, Nath R. Effect of cadmium on tissue glutathione and glutathione peroxidase in rats: influence of selenium supplementation. *Indian J Exp Biol* 1992;30:597-601.
  57. Piotrowski JK, Bem EM, Werner A. Cadmium and mercury binding to metallothionein as influenced by selenium. *Biochem Pharmacol* 1977;26:2191-2.
  58. Chmielnicka J, Bem EM, Kaszubski P. Organ and subcellular distribution of cadmium in rats exposed to cadmium, mercury, and selenium. *Environ Res* 1983;31:266-72.
  59. Wahba ZZ, Coogan TP, Rhodes SW, Waalkes MP. Protective effects of selenium on cadmium toxicity in rats: role of altered toxicokinetics and metallothionein. *J Toxicol Environ Health* 1993;38:171-82.
  60. Andersen O, Nielsen JB. Effects of simultaneous low-level dietary supplementation with inorganic and organic selenium on whole-body, blood and organ levels of toxic metals in mice. *Environ Health Perspect* 1994;102(Suppl 3):321-4.
  61. Jamba L, Nehru B, Bansal MP. Selenium supplementation during cadmium exposure: changes in antioxidant enzymes and the ultrastructure of the kidney. *J Trace Elem Exp Med* 1997;10:233-42.
  62. Jihen EH, Imed M, Fatima H, Abdelhamid K. Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver and kidney of the rat: Histology and Cd accumulation. *Food Chem Toxicol* 2008;46:3522-7.
  63. Kotyzová D, Černá P, Lešetický L, Eybl V. Trace elements status in selenium-deficient rats-interaction with cadmium. *Biol Trace Elem Res* 2009 (Epub ahead of print) DOI: 10.1007/s12011-009-8541-4.
  64. El-Sharaky AS, Newairy AA, Badreldeen MM, Eweda SM, Sheweita SA. Protective role of selenium against renal toxicity induced by cadmium in rats. *Toxicology* 2007;235:185-93.
  65. Borges LP, Brandão R, Godoi B, Nogueira CW, Zeni G. Oral administration of diphenyl diselenide protects against cadmium-induced liver damage in rats. *Chem Biol Interact* 2008;171:15-25.
  66. Sarkar S, Poonam Y, Bhatnagar D. Cadmium-induced lipid peroxidation and the antioxidant enzymes in rat tissues: role of vitamin E and selenium. *Trace Elem Electrolytes* 1997;14:41-5.
  67. Štajn A, Žikić RV, Ognjanović B, Saičić ZS, Pavlović SZ, Kostić MM, Petrović VM. Effect of cadmium and selenium on the antioxidant defense system in rat kidneys. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1997;117:167-72.
  68. Kar AB, Das RP, Mukerji FNI. Prevention of cadmium induced changes in the gonads of rat by zinc and selenium-A study in antagonism between metals in the biological system. *Proc Nat Inst Sci India* 1960;26B:40-50.
  69. Mason KE, Young JO, Brown JE. Effectiveness of selenium and zinc in protecting against cadmium-induced injury of the rat testis. *Anat Rec* 1964;148:309.
  70. Gunn SA, Gould TC, Anderson WA. Mechanisms of zinc, cysteine and selenium protection against cadmium induced vascular injury to mouse testis. *J Reprod Fertil* 1968;15:65-70.
  71. Sugawara N, Hirohata Y, Sugawara C. Testicular dysfunction induced by cadmium and its improvement caused by selenium in the mouse. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1989;9:53-64.
  72. Katakura M, Sugawara N. [Preventive effect of selenium against the testicular injury by cadmium, na japanskom]. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 1999;54:481-9.
  73. Kara H, Cevik A, Konar V, Dayangac A, Yilmaz M. Protective effects of antioxidants against cadmium-induced oxidative damage in rat testes. *Biol Trace Elem Res* 2007;120:205-11.
  74. Pařízek J, Ostadalova I, Benes I, Babicky A. Pregnancy and trace elements: the protective effect of compounds of an essential trace element-selenium-against the peculiar

- toxic effects of cadmium during pregnancy. *J Reprod Fertil* 1968;16:507-9.
75. Nordberg GF. Effects and Dose-Response Relationship of Toxic Metals. Amsterdam-Oxford-New York: Elsevier Scientific Publishing Company; 1976.
  76. Chmielnicka J, Bem EM, Brzeźnicka EA, Kasperek M. The tissue disposition of zinc and copper following repeated administration of cadmium and selenium to rats. *Environ Res* 1985;37:419-24.
  77. Chavez ER. Dietary selenium and cadmium interrelationship in weanling pigs. *Can J Anim Sci* 1981;61:713-8.
  78. Jamall IS, Smith JC. The effects of dietary selenium on cadmium binding in rat kidney and liver. *Arch Toxicol* 1985;56:252-5.
  79. Sidhu M, Sharma M, Bhatia M, Awasthi YC, Nath R. Effect of chronic cadmium exposure on glutathione S-transferase and glutathione peroxidase activities in Rhesus monkey: the role of selenium. *Toxicology* 1993;83:203-13.
  80. Rana SVS, Verma S. Protective effects of GSH, vitamin E, and selenium on lipid peroxidation in cadmium-fed rats. *Biol Trace Elem Res* 1996;51:161-8.
  81. Ognjanović BI, Marković SD, Pavlović SZ, Žikić RV, Štajn AS, Saičić ZS. Effect of chronic cadmium exposure on antioxidant defense system in some tissues of rats: protective effect of selenium. *Physiol Res* 2008;57:403-11.
  82. Flegal KM, Cary EE, Pond WG, Krook LP. Dietary selenium and cadmium interrelationships in growing swine. *J Nutr* 1980;110:1255-61.
  83. Aschner M, Kerper LE. Transport of metals in the nervous system. U: Zalups RK, Koropatnick J, urednici. *Molecular biology and toxicology of metals*. London, New York: Taylor and Francis; 2000. str. 276-99.
  84. Dési I, Nagymajtényi L, Schulz H. Behavioural and neurotoxicological changes caused by cadmium treatment of rats during development. *J Appl Toxicol* 1998;18:63-70.
  85. Leret ML, Millán JA, Antonio MT. Perinatal exposure to lead and cadmium affects anxiety-like behaviour. *Toxicology* 2003;186:125-30.
  86. Petersson Grawé K, Pickova J, Dutta PC, Oskarsson A. Fatty acid alterations in liver and milk of cadmium exposed rats and in brain of their suckling offspring. *Toxicol Lett* 2004;148:73-82.
  87. Petersson Grawé K, Teiling-Gårdlund A, Jalkestén E, Oskarsson A. Increased spontaneous motor activity in offspring after maternal cadmium exposure during lactation. *Environ Toxicol Pharmacol* 2004;17:35-43.
  88. Minetti A, Reale CA. Sensorimotor developmental delays and lower anxiety in rats prenatally exposed to cadmium. *J Appl Toxicol* 2006;26:35-41.
  89. Stowe HD. Biliary excretion of cadmium by rats: Effects of zinc, cadmium, and selenium pretreatments. *J Toxicol Environ Health* 1976;2:45-54.
  90. Manca D, Ricard AC, Trottier B, Chevalier G. Studies on lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride. *Toxicology* 1991;67:303-23.
  91. Wang Y, Fang J, Leonard SS, Rao KMK. Cadmium inhibits electron transfer chain and induced reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med* 2004;36:1434-43.
  92. Stohs SJ, Bagchi D, Hassoun E, Bagchi M. Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001;20:77-88.
  93. Ercal N, Gure-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress Part I: Mechanisms involved in metal induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem* 2001;1:529-39.
  94. Méndez-Armenta M, Villeda-Hernández J, Barroso-Moguel R, Nava-Ruiz C, Jiménez-Capdeville ME, Ríos C. Brain regional lipid peroxidation and metallothionein levels of developing rats exposed to cadmium and dexamethasone. *Toxicol Lett* 2003;144:151-7.
  95. Watjen W, Beyermann D. Cadmium induced apoptosis in C6 gliomacells. Influence of oxidative stress. *Biometals* 2004;17:65-78.
  96. Djukić-Čosić D, Ćurčić Jovanović M, Plamenac Bulat Z, Ninković M, Maličević Ž, Matović V. Relation between lipid peroxidation and iron concentration in mouse liver after acute and subacute cadmium intoxication. *J Trace Elem Med Biol* 2008;22:66-72.
  97. Orun I, Talas ZS, Ozdemir I, Alkan A, Erdogan K. Antioxidative role of selenium on some tissues of (Cd<sup>2+</sup>, Cr<sup>3+</sup>)-induced rainbow trout. *Ecotoxicol Environ Saf* 2008;71:71-5.
  98. Tandon SK, Singh S, Prasad S, Khandekar K, Dwivedi VK, Chatterjee M, Mathur N. Reversal of cadmium induced oxidative stress by chelating agent, antioxidant or their combination in rat. *Toxicol Lett* 2003;145:211-7.
  99. Han XY, Xu ZR, Wang YZ, Huang QC. Effect of cadmium on lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in growing pigs. *Biol Trace Elem Res* 2006;110:251-63.
  100. Jihen EH, Imed M, Fatima H, Abdelhamid K. Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver of the rat: Effects on the oxidative stress. *Ecotoxicol Environ Saf* 2009;72:1559-64.
  101. Gong Q, Hart BA. Effect of thiols on cadmium-induced expression of metallothionein and other oxidant stress genes in rat lung epithelial cells. *Toxicology* 1997;119:179-91.
  102. Lazarus M, Orct T, Blanuša M, Kostial K, Piršljín J, Beer-Ljubić B. Effect of selenium pre-treatment on cadmium content and enzymatic antioxidants in tissues of suckling rat. *Toxicol Lett* 2006;164(Suppl 1):S191.
  103. Casalino E, Calzaretto G, Sblano C, Landriscina C. Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology* 2002;179:37-50.
  104. Forman HJ, Fridovich I. On the stability of bovine superoxide dismutase. The effects of metals *J Biol Chem* 1973;248:2645-9.
  105. Hussain T, Shukla GS, Chandra SV. Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney of growing rats: *in vivo* and *in vitro* studies. *Pharmacol Toxicol* 1987;60:355-8.
  106. Huang YH, Shih CM, Huang CJ, Lin CM, Chou CM, Tsai ML, Liu TP, Chiu JF, Chen CT. Effects of cadmium on structure and enzymatic activity of Cu,Zn-SOD and oxidative status in neural cells. *J Cell Biochem* 2006;98:577-89.
  107. Penugonda S, Ercal N. Toxic metals and oxidative stress part II: role of antioxidants in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Toxicol* 2004;1:53-71.
  108. Ardaís AP, Santos FW, Nogueira CW. Ebselen attenuates cadmium-induced testicular damage in mice. *J Appl Toxicol* 2008;28:322-8.
  109. Jamall IS, Smith JC. Effects of cadmium treatment on selenium-dependent and selenium-independent glutathione peroxidase activities and lipid peroxidation in the kidney and liver of rats maintained on various levels of dietary selenium. *Arch Toxicol* 1985;58:102-5.

110. Ognjanović B, Žikić RV, Štajn A, Saičić ZS, Kostić MM, Petrović VM. The effects of selenium on the antioxidant defense system in the liver of rats exposed to cadmium. *Physiol Res* 1995;44:293-300.
111. Amstad P, Moret R, Cerutti P. Glutathione peroxidase compensates for the hypersensitivity of Cu,Zn-superoxide dismutase overproducers to oxidant stress. *J Biol Chem* 1994;269:1606-9.
112. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3. izd. New York (NY): Oxford University Press Inc.; 1999.
113. Jamba L, Nehru B, Bansal MP. Effect of selenium supplementation on the influence of cadmium on glutathione and glutathione peroxidase system in mouse liver. *J Trace Elem Exp Med* 2000;13:299-304.
114. Nehru LB, Bansal MP. Effect of selenium supplementation on the glutathione redox system in the kidney of mice after chronic cadmium exposures. *J Appl Toxicol* 1996;17:81-4.
115. Messaoudi I, Hammouda F, El Heni J, Baati T, Saïd K, Kerkeni A. Reversal of cadmium-induced oxidative stress in rat erythrocytes by selenium, zinc or their combination. *Exp Toxicol Pathol* 2010;62:281-8.
116. Yiin SJ, Chern CL, Sheu JY, Lin TH. Cadmium-induced liver, heart, and spleen lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *Biol Trace Elem Res* 2000;78:219-30.
117. Yiin SJ, Sheu JY, Lin TH. Lipid peroxidation in rat adrenal glands after administration cadmium and role of essential metals. *J Toxicol Environ Health A* 2001;62:47-56.
118. Hammouda F, Messaoudi I, El Hani J, Baati T, Saïd K, Kerkeni A. Reversal of cadmium-induced thyroid dysfunction by selenium, zinc, or their combination in rat. *Biol Trace Elem Res* 2008;126:194-203.
119. Schrauzer GN. Selenium and selenium-antagonistic elements in nutritional cancer prevention. *Crit Rev Biotechnol* 2009;29:10-7.
120. Yu RA, Chen XM. [Effects of selenium on rat hepatocellular DNA damage, apoptosis and changes of cell cycle induced by cadmium *in vivo*, na kineskom]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2004;38:155-8.
121. Yu RA, Chen XM. [Effects of selenium on rat hepatocellular DNA damage induced by cadmium *in vitro*, na kineskom]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2004;38:29-32.
122. Hurná E, Siklenka P, Hurná S. Effect of selenium on cadmium genotoxicity investigated by micronucleus assay. *Vet Med (Praha)* 1997;42:339-42.
123. Forrester LW, Latinwo LM, Fasanya-Odewumi C, Ikediobi C, Abazinge MD, Mbuya O, Nwoga J. Comparative studies of cadmium-induced single strand breaks in female and male rats and the ameliorative effect of selenium. *Int J Mol Med* 2000;6:449-52.
124. Whanger PD. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *J Am Coll Nutr* 2002;21:223-32.
125. Chmielnicka J, Bem EM, Kaszubski P. Organ and subcellular distribution of selenium in rats exposed to cadmium, mercury, and selenium. *Environ Res* 1983;31:273-8.
126. Diplock AT, Watkins WJ, Hewison M. Selenium and heavy metals. *Ann Clin Res* 1986;18:55-60.
127. Whanger PD. Selenium versus metal toxicity in animals. U: Proceedings of the Symposium on Selenium-Tellurium in the Environment; 11.-13. svibnja 1976.; Notre Dame, Indiana. Pittsburgh (PA): Industrial Health Foundation; 1976. str. 234.
128. Hill CH. Reversal of selenium toxicity in chicks by mercury, copper, and cadmium. *J Nutr* 1974;104:593-8.
129. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Selenium. Atlanta (GA): ATSDR; 2003.
130. Ellingsen DG, Thomassen Y, Aaseth J, Alexander J. Cadmium and selenium in blood and urine related to smoking habits and previous exposure to mercury vapour. *J Appl Toxicol* 1997;17:337-43.
131. Robberecht H, Deelstra H. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994;8:129-43.
132. Iijima K, Otake T, Yoshinaga J, Ikegami M, Suzuki E, Naruse H, Yamanaka T, Shibuya N, Yasumizu T, Kato N. Cadmium, lead, and selenium in cord blood and thyroid hormone status of newborns. *Biol Trace Elem Res* 2007;119:10-8.
133. Zhang YL, Zhao YC, Wang JX, Zhu HD, Liu QF, Fan YU, Wang NF, Liu AP, Liu HS, Li OY, Zhao JH, Fan TQ. Effects of zinc, copper, and selenium on placental cadmium transport. *Biol Trace Elem Res* 2004;102:39-49.
134. Szyszko M, Czarnowski W. Wpływ palenia tytoniu na stężenie kadmu, ołowiu, seleniu oraz cynku w łożysku, krwi pępowinowej i krwi kobiet rodzących z Gdańska [Smoking influence on cadmium, lead, selenium and zinc level in placenta, cord blood and maternal blood of women at delivery from Gdansk region, na poljskom]. *Przegl Lek* 2006;63:993-7.
135. Kantola M, Purkunen R, Kröger P, Tooming A, Juravskaja J, Pasanen M, Seppänen K, Saarikoski S, Vatiainen T. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress? *Environ Res* 2004;96:51-61.
136. Osman K, Akesson A, Berglund M, Bremme K, Schütz A, Ask K, Vahter M. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem* 2000;33:131-8.
137. Kido T, Tsuritani I, Honda R, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Selenium, zinc, copper and cadmium concentration in livers and kidneys of people exposed to environmental cadmium. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1988;2:101-4.
138. Schrauzer GN. Selenium and selenium-antagonistic elements in nutritional cancer prevention. *Crit Rev Biotechnol* 2009;29:10-7.
139. Webber MM. Selenium prevents the growth stimulatory effects of cadmium on human prostatic epithelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:871-7.
140. Fordyce FF. Selenium geochemistry and health. *Ambio* 2007;36:94-7.

### *Summary*

#### CADMIUM AND SELENIUM INTERACTION IN MAMMALS

Cadmium occurs in the environment naturally and as a pollutant. Its exposure is inevitable and may produce toxic effects in many organs and organ systems through binding to biological structures, accumulation in internal organs or induction of free radical production. Another important aspect of Cd toxicity is its interaction, often antagonistic, with essential elements. Vice versa, additional intake of the essential elements may have beneficial influence on distribution and toxic effects of cadmium. Selenium is an essential microelement and a constituent of many selenoproteins with antioxidant properties that bind cadmium (and other toxic elements such as mercury or arsenic). This review summarizes results, to date, of cadmium toxicokinetics and toxicodynamics, selenium biokinetics and biodynamics, as well as mechanisms of cadmium-selenium interaction and their impact on the oxidative status derived from the studies based upon mainly on animal experiments and on limited number of human studies. The wide variety of different doses, dose ratios, element administration modes and exposure lengths of cadmium and selenium often yielded contradictory results. Future studies should be focused on assessment of effects of cadmium and selenium interaction in sensitive population groups and mechanisms of that interaction. Regarding animal studies, doses and exposure should be adjusted to long-term low exposure levels that are usually found in human population.

**KEY WORDS:** *antioxidative enzymes, cadmium toxicodynamics, cadmium toxicokinetics, lipid peroxidation, selenium biodynamics, selenium biokinetics, selenium supplementation*

#### CORRESPONDING AUTHOR:

dr. sc. Maja Lazarus  
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada  
p.p. 291  
10001 Zagreb, Hrvatska  
E-mail: [mlazarus@imi.hr](mailto:mlazarus@imi.hr)