

JOLANTA WITKOWSKA, DOROTA CZERWIŃSKA, ANDRZEJ KIEPURSKI,
WOJCIECH ROSZKOWSKI

PIERWIĄSTKI SZKODLIWE A ŻELAZO, CYNK I MIEDŹ:
INTERAKCJE W ORGANIZMIE ZWIERZĄT I LUDZI.
CZ. I. RTEĆ, CYNA, NIKIEL, SELEN, FLUOR, GLIN

HARMFUL ELEMENTS VERSUS IRON, ZINC AND COPPER
– INTERACTIONS IN ANIMAL AND HUMAN ORGANISMS
PART I. MERCURY, TIN, NICKEL, SELENIUM, FLUORINE, ALUMINIUM

Z Zakładu Podstaw Żywienia Instytutu Żywienia Człowieka SGGW-AR w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. W. Roszkowski

Na podstawie piśmiennictwa omówiono interakcje wybranych pierwiastków stanowiących zanieczyszczenia żywności z żelazem, cynkiem i miedzią.

WSTĘP

Składniki mineralne dostarczane do organizmu człowieka z pożywieniem mogą być przyswajane i wykorzystywane w stopniu zależnym od szeregu czynników, związanych zarówno z cechami organizmu, ilością i formą chemiczną przyjmowanego pierwiastka, jak też składem diety. Istotną rolę odgrywają także wzajemne oddziaływania różnych pierwiastków, wynikające z podobieństwa w ich budowie, sąsiedztwa w układzie okresowym pierwiastków lub powinowactwa do tych samych tkanek czy przenośników.

W związku z rosnącym zanieczyszczeniem środowiska pierwiastkami szkodliwymi, istotnym problemem wydaje się ich wpływ na gospodarkę składnikami niezbędnymi w organizmie ludzi i zwierząt oraz ewentualne możliwości zapobiegania ich toksyczności poprzez zwiększenie spożycia mikroelementów.

W niniejszej pracy omówiono, na podstawie piśmiennictwa, zależności między pierwiastkami stanowiącymi zanieczyszczenie środowiska i żywności, a żelazem, cynkiem i miedzią – metalami niezbędnymi dla organizmu, wykazującymi powiązania metaboliczne, niedobory których występują u różnych grup ludności. Część pierwsza dotyczy takich pierwiastków szkodliwych jak rtęć, cyna, nikiel, selen, fluor, glin. W części drugiej przedstawione będą interakcje ołowiu [34], a w trzeciej kadmu [6] i wymienionych wyżej pierwiastków niezbędnych.

Rtęć

Spośród wszystkich związków rtęci, największe znaczenie z toksykologicznego i epidemiologicznego punktu widzenia przypisuje się metylortęci, która kumulując się w centralnym układzie nerwowym jest wysoce neurotoksyczna oraz teratogenna [32, 42].

Nieorganiczne związki rtęci przejawiają działanie nefrotoksyczne, wynikające z gromadzenia się tych związków w korze nerek, gdzie może się znajdować do 90% ich całkowitej ilości w organizmie [22, 36]. Wyniki wielu badań wskazują, że w mechanizmy detoksykacji rtęci w ustroju zaangażowana jest metalotioneina-niskocząsteczkowe, bogate w cysteinę białko cytoplazmatyczne, syntetyzowane głównie w wątrobie i nerkach [29, 52, 53].

Synteza metalotioneiny może być zwiększona nawet kilkunastokrotnie przez dostarczenie do organizmu takich metali jak cynk, miedź, kadm lub rtęć [2, 29, 56]. Ten indukcyjny charakter metalotioneiny związany jest z jej funkcją biologiczną – kontrolą zawartości wolnych metali w tkankach. Dotyczy ona z jednej strony wiązania atomów i utrzymywania homeostazy miedzi i cynku w ustroju [4, 8], z drugiej zaś wiązania oraz obniżania toksyczności metali ciężkich [23, 27, 40].

Stwierdzono, że podawanie szczurom diety zawierającej 1150 $\mu\text{g Zn/g}$ powodowało 18-krotny wzrost zawartości metalotioneiny w wątrobie w stosunku do diety kontrolnej (45 $\mu\text{g Zn/g}$). Wydzielanie z żółcią cynku, rtęci i kadmu było istotnie niższe przy podawaniu diety wysokocynkowej co sugeruje, że kiedy pierwiastki te zostaną związane z metalotioneiną są unieruchamiane i nie podlegają dalszym przemianom w ustroju. Ponadto stwierdzono korelację między pulą metali niezwiązanych z metalotioneiną w wątrobie a ich wydzieleniem z żółcią.

Niezależnie od tego, jakim metalem indukowano syntezę metalotioneiny (Zn lub Cu), późniejsze zatrucie metalami ciężkimi powoduje zastąpienie przez nie atomów Zn w cząsteczce metalotioneiny. Zjawisko to zaobserwowano *in vivo* przy podawaniu szczurom kadmu i rtęci, które ulegały podstawieniu w miejsce atomów cynku w indukowanej cynkiem metalotioneinie [11], jak również przy indukcji metalotioneiny miedzią [14]. Nie stwierdzono natomiast możliwości zastępowania rtęcią i kadmem atomów miedzi [14]. Ta ostatnia obserwacja nie potwierdza określonego na podstawie badań *in vitro* szeregu powinowactwa metali do metalotioneiny: $\text{Zn} < \text{Cd} < \text{Cu} < \text{Hg}$ [15], z którego wynika, że miedź powinna być zastępowana przez charakteryzującą się wyższym powinowactwem do metalotioneiny rtęcią.

Jak wynika z powyższych informacji metalotioneina stanowić może pole wzajemnych interakcji między cynkiem i miedzią, a toksycznymi metalami ciężkimi. Poprzezdzająca intoksykację indukcja metalotioneiny jednym z pierwiastków śladowych (cynk lub miedź) może istotnie ograniczać toksyczne działanie rtęci, stwarzając możliwość unieruchomienia jej atomów w cząsteczce metalotioneiny.

Wydaje się, że szczególną rolę może tu spełniać cynk, ze względu na swoją wysoką zdolność indukcji metalotioneiny [20], jak i wynikającą ze stosunkowo niskiego powinowactwa cynku do metalotioneiny łatwość zastępowania jego atomów przez atomy toksycznych metali ciężkich w cząsteczce tego białka [14].

Potencjalna rola miedzi w tym zakresie wydaje się nieco mniejsza głównie ze względu na stwierdzone *in vivo* trudności w podstawianiu atomów miedzi atomami metali toksycznych w cząsteczce metalotioneiny [14].

Selen

Selen uważany jest za pierwiastek niezbędny do życia, którego nadmiar może jednak działać toksycznie. Przypuszcza się, że między niedoborem, dawką prawidłową i toksyczną selenu istnieje bardzo wąski margines [1, 5, 9].

Selen jest składnikiem wielu enzymów. U ssaków i ptaków w postaci selenocysteiny wchodzi w skład peroksydazy glutationowej, enzymu zapobiegającego zmianom oksydacyjnym lipidów i białek, obecnych w błonach komórkowych [1, 49, 58]. Wspomaga on działanie witaminy E, polegające na zapobieganiu procesom peroksydacji tłuszczów [1, 39, 45, 58]. Tworząc z ołowiem, kadmem, rtęcią czy arsenem silne wiązania, obniża ich toksyczność i wykazuje własności antykancerogenne [1, 7, 12, 31, 39, 58]. Ze względu na możliwość interakcji także z pierwiastkami niezbędnymi do prawidłowego funkcjonowania organizmu, głównie z cynkiem, rola selenu jako czynnika zapobiegawczego procesom nowotworowym zmniejsza się [12]. Jednocześnie wiadomo, że zwiększona zawartość selenu w diecie sprzyja próchnicy zębów, może działać teratogennie oraz stymulować powstawanie zmian nowotworowych w wątrobie [39].

U szczurów rasy *Wistar*, którym podawano dożołądkowo 0,5 mg selenu/kg masy ciała przez okres dwóch tygodni stwierdzono w porównaniu do grupy kontrolnej istotny statystycznie wzrost zawartości cynku we krwi, sercu, żołądku i mózgu oraz spadek w nerkach [9]. U tych samych zwierząt zaobserwowano spadek stosunku Zn:Cu w nerkach wywołany zwiększonym stężeniem miedzi w tym narządzie oraz wzrost tego stosunku w wątrobie, spowodowany nieco wyższą koncentracją cynku.

Cerklewski i Forbes podając szczurom zatrutowanym ołowiem (200 mg/kg) selen (0,015; 0,5; 1 mg/kg) stwierdzili, że pierwiastek ten w najwyższej dawce potęgował toksyczne działanie ołowiu [7]. Zjawisko to autorzy tłumaczą tym, że nadmiar selenu przy obecności ołowiu w diecie, obniża koncentrację cynku w kościach i wątrobie oraz miedzi w wątrobie, co zaburza równowagę mineralną w organizmie i w ten sposób powoduje kumulowanie się ołowiu w tkankach.

Publikowane dane na temat interakcji pomiędzy selenem a miedzią są także zróżnicowane. Pod wpływem selenu (0,5 mg Se/kg m.c.) zwiększała się zawartość miedzi we krwi, mózgu i nerkach szczurów [9]. Wzrost zawartości selenu od 0 do 0,5 mg/kg w diecie szczurów spowodował redukcję ilości miedzi gromadzonej w sercu [19].

Lee i Jones stwierdzili, że selen podawany doustnie nie ma lub posiada nieznaczny wpływ na zawartość miedzi w wątrobie przeżuwaczy [28]. *Thomson i Lawson* wykazali natomiast, że domięśniowe podawanie selenu zwiększa znacznie stężenie miedzi w wątrobie jagniąt żywionych suboptymalnymi dawkami miedzi [51]. W badaniach na owcach żywionych selenem w ilości 0,6 mg/10 kg m.c. nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poziomie miedzi w wątrobie, jednakże większość owiec miała niższą zawartość miedzi w tym narządzie w stosunku do grupy nie otrzymującej selenu [17].

Zarówno w badaniach przeprowadzonych na kozłętach jak i na owcach zaobserwowano, że domięśniowe podawanie selenu potęguje toksyczne działanie miedzi, co objawia się szybkim wystąpieniem tzw. kryzysu hemolitycznego i innych objawów zatrucia miedzią [17, 18]. Nie spodziewano się takich rezultatów ponieważ wiadomo, że selen przeciwdziała toksyczności metali ciężkich; oczekiwano, że jako przeciwutleniacz selen będzie zapobiegał zmianom oksydacyjnym wywołanym nadmierną ilością miedzi.

Hussein i wsp. podają kilka możliwych mechanizmów, poprzez które selen może potęgować toksyczne działanie miedzi [17]. Autorzy uważają, że pod wpływem selenu

następują zmiany w relatywnym rozmieszczeniu miedzi pomiędzy różnymi frakcjami komórkowymi wątroby oraz rozpuszczalnymi białkami hepatocytów. W efekcie obniża się zdolność metalotioneiny do przyłączania miedzi. Ponadto selen, wywołując zmiany w białkach jądrowej i lizosomalnej frakcji hepatocytów, zwiększa ich powinowactwo do miedzi. Uważa się także, że selen podawany domięśniowo hamuje syntezę metalotioneiny, zwiększając w ten sposób jelitową absorpcję miedzi oraz ilość wolnej miedzi zatrzymanej w tkankach.

Suttle i *Jones* stwierdzili, że bez względu na ilość spożywanej miedzi, u jagniąt z niedoborem selenu występowała anemia hemolityczna z pojawieniem się ciałek *Heinza* [50].

U szczurów żywionych dietą o zawartości 50 mg/kg Cu zaobserwowano znaczną redukcję aktywności peroksydazy glutationowej w jądrach i pełnej krwi [43]. W badaniach na źrebiętach wykazano, że miedź obniża toksyczność selenu [47].

Interakcje pomiędzy miedzią, selenem i żelazem zaobserwowano u niedoborowych w miedź szczurów [57]. Wzrost zawartości żelaza w wątrobie – normalnie towarzyszący deficytom miedzi – nie występował u zwierząt, którym podawano selen.

Glin

Glin uważany był do niedawna za pierwiastek nietoksyczny. Zwrócono uwagę na jego niekorzystne działanie w związku z przyjmowaniem przez pacjentów płynów perfuzyjnych zawierających ten metal. W organizmie zdrowych ludzi znajduje się ok. 30 mg glinu, natomiast u pacjentów chronicznie dializowanych ilość ta dochodzi do 300 mg, przyczyniając się do osteomalacji i encefalopatii [10]. Osteomalację oraz zaburzenia metabolizmu składników mineralnych obserwowano także u ludzi z prawidłowo funkcjonującymi nerkami, którzy przyjmowali duże dawki glinu.

Badania dotyczące rozmieszczenia w ustroju szczurów wykazały, że największa koncentracja omawianego pierwiastka ma miejsce w wątrobie i śledzionie, najniższa zaś w mózgu [10], choć właśnie w odniesieniu do układu nerwowego, a także kostnego i krwionośnego obserwowano niekorzystne działanie glinu. Wysokie dawki glinu obniżają wzrost szczurów doświadczalnych [37], zaś jego kumulacja w kościach może przyczyniać się do zakłócenia ich mineralizacji [13].

Badania zależności pomiędzy glinem a cynkiem, miedzią czy żelazem jest dotychczas niewiele. Glin może wchodzić w drogi dystrybucji i metabolizmu żelaza między innymi poprzez możliwość łączenia się z transferyną lub ferrytyną. Pierwiastki te współzawodniczą o miejsce wiązania do transferyny, wykazującej większe powinowactwo do żelaza przy pH równym 7,4, a przy pH niższym od 6,8 do glinu [35]. Badania na szczurach wykazały, że zanikanie śródjelitowe glinu jest stymulowane, a absorpcja jelitowa do krwi obniżona w obecności żelaza dwuwartościowego; procesy te nie podlegają wpływowi żelaza trójwartościowego [54].

W związku z wysoką koncentracją glinu w wątrobie, śledzionie i kościach można przypuszczać, że są to tkanki, w których drogi metaboliczne glinu i żelaza łączą się.

Fracjonowanie subkomórkowe wątroby szczurów dowiodło, że większość glinu jest związana z jądrem i mitochondriami. Organelle te absorbują żelazo podczas inkubacji z Fe-transferyną. Al-transferyna powoduje redukcję tego procesu [35].

W publikowanych wynikach badań na szczurach nie wykazano zmian stężenia cynku w osoczu i kościach pod wpływem glinu [48].

Cyna

Cyna jest niezbędna do wzrostu szczurów, uczestniczy w procesach tworzenia struktury białek, a także przemianach oksydoredukcyjnych w systemach biologicznych [41]. Przyjęcie dużych dawek cyny przyczynia się do jej kumulacji w tkankach, zmian w układzie nerwowym, zaburzeń w metabolizmie składników mineralnych (żelaza, miedzi, cynku, wapnia, selenu) oraz zahamowania wzrostu zwierząt doświadczalnych [21]. Głównymi magazynami cyny w organizmie są kości, wątroba i nerki.

Narażanie szczurów doświadczalnych na umiarkowane i wysokie dawki cyny powoduje obniżenie poziomu hematokrytu, hemoglobiny we krwi oraz żelaza w osoczu. Szczury otrzymujące podwyższone ilości cyny miały znacznie mniej miedzi i cynku w nerkach, mniej cynku w kościach oraz więcej żelaza w wątrobie, w porównaniu do zwierząt żywionych dietą o mniejszej zawartości cyny.

Metaloporfiryny zawierające w składzie cynk lub cynę wykazują współzawodnictwo w odniesieniu do inhibicji oksygenazy hemu, rozkładającej go do bilirubiny. [55]. Niewielkie nadmiary cynku w diecie nie zapobiegają zmianom wywołanym przez cynę [21]. Cyna natomiast może powodować obniżenie absorpcji cynku [21, 46].

Poziom miedzi w osoczu oraz w mniejszym stopniu w nerkach i wątrobie podlega wpływowi zawartości cyny w diecie; przy jej podwyższeniu znacznie spada powodując gorsze wykorzystanie żelaza, związane z zaburzeniami funkcji ceruloplazminy. Niska zawartość cyny w diecie ma niewielki wpływ na metabolizm miedzi u ludzi i zwierząt [21]. Miedź natomiast może przyczyniać się do zredukowania objawów anemii wywołanych przez cynę. Mechanizm oddziaływania cyny i miedzi jest nieznany. Istnieje hipoteza, że cyna może powodować obniżenie absorpcji miedzi lub podwyższenie jej wydalania z kałem [21].

Nikiel

Nikiel jest pierwiastkiem uczestniczącym w budowie i przemianach błon biologicznych, w stabilizacji struktury kwasów nukleinowych, procesach regulacji hormonalnej i enzymatycznej. Nieorganiczne związki niklu są prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi i zwierząt [41].

Problem wzajemnego oddziaływania niklu oraz miedzi, żelaza i cynku nie jest dotychczas wyjaśniony. Nikiel jest niezbędny do aktywacji enzymów biorących udział w hematopoecie. Przyczynia się, prawdopodobnie do ułatwiania wchłaniania jelitowego żelaza, zwłaszcza jonu żelazowego [30]. Może on także oddziaływać na niektóre wskaźniki hematologiczne podlegające wpływowi żelaza [38]. Obserwowano, że przy niedoborze żelaza w diecie szczurów, fizjologiczne dawki niklu mogą powodować zwiększenie hematopoeczy oraz prawdopodobnie retencji żelaza. Dawki wyższe mogą w tym przypadku działać farmakologicznie (poprawa poziomu hematokrytu i hemoglobiny we krwi, łagodzenie spadku zawartości Fe w wątrobie) lub toksycznie. Poziom, przy którym nikiel zaczyna działać toksycznie zależy od wysycenia organizmu żelazem. Tak więc zarówno niedobór jak i nadmiar niklu zakłóca metabolizm żelaza, powodując

podobne symptomy tzn. niektóre objawy deficytu niklu mogą być takie same jak oznaki jego nadmiaru.

Zaobserwowano, że przy niskiej zawartości niklu w diecie szczurów, stężenie żelaza w wątrobie, osoczu, kości udowej, śledzionie, mięśniach, a także pozostałych tkankach było niższe niż w przypadku wyższego dodatku niklu [24].

Nikiel i miedź, ze względu na podobne właściwości chemiczne, są prawdopodobnie pierwiastkami antagonistycznymi. Badań na ten temat jest niewiele, ale wskazują one, że dodatek niklu do diety wywiera wpływ na koncentrację miedzi w badanych narządach i tkankach szczurów, a także na zmiany jelitowej absorpcji obu metali [25, 30]. Należy jednakże wspomnieć o istnieniu badań nie potwierdzających interakcji między nimi [30].

Na podstawie badań nad koncentracją cynku i niklu w tkankach szczurów żywionych dietą o zróżnicowanej ich zawartości można przypuszczać o wzajemnym oddziaływaniu obu pierwiastków [44]. Jednoznaczne wnioski co do jego charakteru nie zostały jeszcze wyciągnięte.

Fluor

Fluor znany jest jako przykład pierwiastka, dla którego różnica pomiędzy ilością potrzebną dla organizmu a toksyczną jest bardzo mała. Składnik ten działa zapobiegawczo lub leczniczo w stosunku do próchnicy zębów. Większe jego dawki mogą jednak powodować fluorozę, zaburzać przemiany tłuszczu w organizmie, działać mutagenie, oddziaływać niekorzystnie na szereg enzymów oraz zmieniać gospodarkę mineralną (wapnia, magnezu, jodu, miedzi) [39].

Ważnym wydaje się być fakt zdolności kompleksowania wielu pierwiastków przez fluorki. Piśmiennictwo dotyczące interakcji fluoru z miedzią, żelazem czy cynkiem jest dotychczas ubogie. Istnieją badania stwierdzające interakcje między fluorkami a enzymami zawierającymi miedź. Fluorki powodując kompleksowanie jonów miedzi, będących kofaktorami enzymu uczestniczącego w powstawaniu kolagenu, przyczyniają do upośledzenia jego syntezy [33].

Krebs i inni dokonali pomiaru bilansu cynku i miedzi u dorosłych mężczyzn prowadzących normalny tryb życia lub leżących w łóżkach i otrzymujących 10 lub 20 mg fluoru/24 godziny [26]. Wykazali oni, że leżenie w łóżku spowodowało wzrost wydalania cynku w moczu i kale oraz niższy bilans tego pierwiastka przy nie zmienionym bilansie miedzi. Większe dawki fluoru podawane mężczyznom leżącym w łóżkach podwyższyły bilans cynku. Fluor może więc zapobiegać niekorzystnym zmianom w kościach, zachodzącym podczas dłuższego leżenia w łóżku. *Barańska-Gachowska i inni* podają, że poziom fluoru w mlecznych zębach dzieci narażonych na ponadnormatywne stężenie w powietrzu cynku, kadmu i ołowiu był podobnie niski, jak w grupie kontrolnej nie narażonej na takie zanieczyszczenia [3]. Stwierdzono natomiast, że intensywność próchnicy u dzieci narażonych na zatrucia była dwukrotnie wyższa niż w grupie kontrolnej.

PODSUMOWANIE

Narażenie organizmu na rtęć, cynę, glin, nikiel, fluor czy selen powoduje zaburzenia w metabolizmie żelaza, cynku oraz miedzi. Charakter i natężenie tych oddziaływań, różne dla poszczególnych pierwiastków, związane są między innymi z procesami:

- wchłaniania jelitowego (glinu i niklu z żelazem, niklu z miedzią, cyny z cynkiem),
- indukcji syntezy metalotioneiny (rtęć z cynkiem i miedzią, selen z cynkiem i miedzią),
- współzawodnictwa w stosunku do enzymów (cyna z cynkiem) lub innych białek (glin z żelazem),
- rozmieszczenia pierwiastków w tkankach lub komórkach (miedzi i cynku pod wpływem selenu; żelaza pod wpływem glinu; miedzi, żelaza i cynku pod wpływem cyny).

Wyniki wielu doświadczeń nie pozwalają jeszcze na sformułowanie jednoznacznych wniosków. Na wykrycie lub wyjaśnienie czeka jeszcze wiele zagadnień, w tym zależności pomiędzy rtęcią, selenem czy fluorem a żelazem, glinem a cynkiem lub miedzią czy niklem a cynkiem lub miedzią. Poznanie możliwych oddziaływań, a także wyjaśnienie ich mechanizmów i znaczenia dla organizmu wymaga dalszych badań.

J. Witkowska, D. Czerwińska, A. Kiepurski, W. Roszkowska

HARMFUL ELEMENTS VERSUS IRON, ZINC AND COPPER – INTERACTIONS IN ANIMAL AND HUMAN ORGANISMS PART I. MERCURY, TIN, NICKEL, SELENIUM, FLUORINE, ALUMINIUM

Summary

A literature survey was made of the interactions – in the organism – between some contaminating elements (mercury, tin, nickel, selenium, fluorine, aluminium) and iron, zinc and copper. The harmful elements may disturb the mineral metabolism already at the stage of intestinal absorption. Moreover, they bring about changes in microelement distribution in the tissues and cells. On account of their approximately similar chemical structure, they compete for the sites of binding to some proteins, including enzymic ones. In this respect a special role is played by metallothionein, a protein with the ability of regulating free metal contents in the tissues and thus possibly displaying some detoxifying properties. Many mechanisms and relationships determining the interactions between the surveyed food contaminants and iron, zinc and copper remain, however, not elucidated.

PIŚMIENNICTWO

1. Aggett P. J.: Physiology and metabolism of essential trace elements: an outline. *Clin Endocrinol. Metab.* 1985, 14, 513. – 2. Anderson R. D., Weser U.: Partial purification, characterization and translation *in vitro* of rat liver metallothionein messenger ribonucleic acid. *Biochem. J.* 1978, 175, 841. – 3. Barańska-Gachowska M., Owczarczak K., Wiśniewska J.: Poziom fluoru w tkankach twardych zębów mlecznych dzieci szkolnych narażonych na ponadnormatywne stężenie Zn, Cd i Pb w powietrzu. *Czas. Stomat.* 1987, 40, 618. – 4. Bremner I.: Involvement of metallothionein in the hepatic metabolism of copper. *J. Nutr.* 1987, 117, 19. – 5. Burke R. F.: Selenium in man. W książce: Trace elements in human health and disease. Vol. II. Essential and toxic elements. Prasad A. S.: Academic Press, New York, San Francisco, London, 1976. – 6. Brzozowska A.: Pierwiastki szkodliwe a żelazo, cynk i miedź: interakcje w organizmie zwierząt i ludzi. Cz. III. Kadm (złożone do druku Rocz. PZH). – 7. Cerkowski F. L., Forbes R. M.: Influence of dietary selenium on lead toxicity in the rat. *J. Nutr.* 1976, 106, 778. – 8. Chen R. W., Eakin D. J., Whanger P. D.: Biological function of metallothionein. II. Its role in zinc metabolism in the rat. *Nutr. Rep. Intern.* 1974, 10, 195. – 9. Chmielnicka J., Bem E. M., Brzeźnicka E. A., Kasperek M.: The tissue disposition of zinc and copper following repeated

administration of cadmium and selenium to rats. *Environ. Res.* 1985, 37, 419. – 10. *Costantini S., Giordano R., Ioppolo A., Mantovani A., Ballanti P., Mocetti P., Bonucci E.*: Distribution of aluminium following intraperitoneal injection of aluminium lactate in the rat. *Pharmacol. Toxicol.* 1989, 64, 47.

11. *Day F.A., Funk A. E., Brady F. O.*: *In vivo* and *ex vivo* displacement of zinc from metallothionein by cadmium and by mercury. *Chem.-Biol. Interact.*, 1984, 50, 159. – 12. *Eybl V., Sykora J., Mertl F.*: *In vivo* interactions of selenium with zinc. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1986, 59, 547. – 13. *Faugere M. C., Arnala I. O., Ritz E., Malluche H. H.*: Loss of bone resulting from accumulation of aluminium in bone of patients undergoing dialysis. *J. Lab. Clin. Med.* 1986, 107, 481. – 14. *Funk A. E., Day F. A., Brady F. O.*: Displacement of zinc and copper – induced metallothionein by cadmium and by mercury: *in vivo* and *ex vivo* studies. *Comp. Biochem. Physiol.* 1987, 860, 1. – 15. *Holt D., Mago L., Webb M.*: The interaction of cadmium-induced rat renal metallothionein with bivalent mercury *in vitro*. *Chem.-Biol. Interact.* 1980, 32, 125. – 16. *Höhr D., Abel J., Wilhelm M.*: Renal clearance of aluminium: studies in the isolated perfused rat kidney. *Toxicol. Lett.* 1989, 45, 165. – 17. *Hussein K. S. M., Frank A., Jones B. E. V.*: Influence of intramuscular selenium injections on copper metabolism in copper-loaded sheep. *Zbl. Vet. Med. A.* 1985, 32, 729. – 18. *Hussein K. S. M., Jones B. E. V., Frank A.*: Selenium-copper interaction in goats. *Zbl. Vet. Med. A.* 1985, 32, 321. – 19. *Jamall I. S., Sprowls J. J.*: Effects of cadmium and dietary selenium on cytoplasmic and mitochondrial antioxidant defense system in the heart of rats fed high dietary copper. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987, 87, 102. – 20. *Jaw S., Jeffery E. H.*: The effect of dietary zinc status on biliary metal excretion of rats. *J. Nutr.* 1988, 118, 1385.

21. *Johnson M. A., Greger J. L.*: Tin, copper, iron and calcium metabolism of rats fed various dietary levels of inorganic tin and zinc. *J. Nutr.* 1985, 115, 615. – 22. *Jugo S.*: Metabolism and toxicity of mercury in relation to age. W: *Briagu J. O.*: The biogeochemistry of mercury in environment. Elsevier/North Holland, Amsterdam 1979. – 23. *Kimura M., Otaki N., Yoshiki S., Suzuki M., Horiuchi V., Suda T.*: The isolation of metallothionein and its protective role in cadmium poisoning. *Arch. Biochem. Biophys.* 1974, 165, 340. – 24. *Kirschgessner M., Maier R., Reichlmayr-Lais A. M.*: Konzentrationen von Fe, Cu, Zn, Mn, Co und Mg in verschiedenen Organen und Geweben nach unterschiedlicher Ni- Versorgung. *Z. Tierphysiol. Tierernaehr. Futtermittelkd.* 1984, 52, 217. – 25. *Kirschgessner M., Reichlmayr-Lais A. M., Mathur A. K.*: Fe-, Cu- und Mn- Konzentration in ausgewählten Organen und Geweben von Ratten nach unterschiedlicher Zn- und Ni- Versorgung. *Z. Tierphysiol. Tierernachr. Futtermittelkd.* 1985, 53, 214. – 26. *Krebs J. M., Schneider V. S., Le Blanc A. D.*: Zinc, copper and nitrogen balances during bed rest and fluoride supplementation in healthy adult males. *A. J. Clin. Nutr.* 1988, 47, 509. – 27. *Leber A. P., Miya T. S.*: A mechanism of cadmium- and zinc- induced tolerance to cadmium toxicity: Involvement of metallothionein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1976, 37, 403. – 28. *Lee H. J., Jones G. B.*: Interaction of selenium, cadmium and copper in sheep. *Aust. J. Agric. Res.* 1976, 27, 447. – 29. *Lee Y. H., Shaikh Z. A., Tohyama C.*: Urinary metallothionein and tissue metal levels of rats injected with cadmium, lead, copper or zinc. *Toxicology* 1983, 27, 337. – 30. *Levander O. A., Lorraine C.*: Micronutrient interactions: vitamins, minerals and hazardous elements. *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 355, The New York Academy of Sciences, New York 1980.

31. *Lindh U., Sunde T.*: Interactions between essential trace elements and heavy metals at the tissue level. A nuclear microprobe study of zinc, selenium and lead. Second Nordic Symposium on Environmental Health, 17–21 August, Odense 1987. – 32. *Ludwicki J. K.*: Ocena narażenia na rtęć za pośrednictwem żywności oraz przemiany tego metalu pod wpływem treści przewodu pokarmowego. *Roczn. PZH* 1987, 38, 10. – 33. *Machoy Z.*: Fluor – pytanie czekające na odpowiedź. *Roczn. PZH* 1984, 35, 499. – 34. *Morawiec M.*: Pierwiastki szkodliwe a żelazo, cynk i miedź: interakcje w organizmie zwierząt i ludzi. Cz. II Ołów (złożone do druku *Roczn. PZH*). – 35. *Moshtaghie A. A.*: Interrelationships between aluminium and iron metabolism in man. Praca doktorska, Dept. of Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine. Newcastle 1988. – 36. *Nicholson J. K., Osborn D., Kendall M. D.*: Comparative distributions of zinc, cadmium and mercury in the tissues of experimental mice. *Comp. Biochem.*

Physiol. 1984, 77C, 249. – 37. *Nielsen F. H.*: Further studies on the interactions among dietary aluminium, boron, magnesium and methionine in the rat. Fed. Proc. 1986, 45, 485. – 38. *Nielsen F. H., Shuler T. R., McLeod T. G., Zimmerman T. J.*: Nickel influences iron metabolism through physiologic, pharmacologic and toxicologic mechanisms in the rat. J. Nutr. 1984, 114, 1280. – 39. *Nikonorow M., Urbanek-Karłowska B.*: Toksykologia żywności. PZWL, Warszawa, 1987. – 40. *Nordberg G. G., Piscator M., Lind B.*: Distribution of cadmium among protein fractions of mouse liver. Acta Pharmacol. Toxicol. 1971, 29, 456.

41. *Prasad A. S., Oberlas D.*: Trace elements in human health and disease. Vol II. Essential and toxic elements. Academic Press, New York, San Francisco, London, 1976. – 42. *Racz W. J., Vandewater L. J. S.*: Perspectives in the central nervous system toxicity of methyl mercury. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1982, 60, 1037. – 43. *Rahin A. G. A., Arthur J. R., Mills C. F.*: Effects of dietary copper, cadmium, iron, molybden and manganese on selenium utilization by the rat. J. Nutr. 1986, 116, 403. – 44. *Reichlmayr-Lais A. M., Kirschgessner M., Mathur A. K.*: Zn- und Ni- Konzentration in Organen und Geweben von Ratten nach unterschiedlicher Zn- und Ni- Versorgung. Z. Tierphysiol. Tierernaehr. Futtermittelkd. 1985, 53, 207. – 45. *Rice D. A., Kennedy S.*: Assessment of vitamin E, selenium and polyunsaturated fatty acid interactions in the etiology of disease in the bovine. Proc. Nutr. Soc. 1988, 47, 177. – 46. *Sandstead H. H.*: Trace element interactions J. Lab. Clin. Med. 1981, 98, 457. – 47. *Stowe H. D.*: Effects of copper pretreatment upon the toxicity of selenium in ponies. Am. J. Vet. Res. 1980, 41, 1925. – 48. *Sugawara C., Sugawara N.*: Increases of serum phosphorus concentration and duodenal, renal and femur alkaline phosphatase (EC 3.1.3.1) activities of normal rats fed 2000 ppm aluminium diets. Toxicol. Lett. 1988, 42, 39. – 49. *Sunde R. A., Hoekstra W.*: Structure, synthesis and function of glutathione peroxidase. Nutr. Rev. 1980, 38, 265. – 50. *Sut N. F., Jones D. G., Wooliams C., Wooliams J. A.*: Heinz body anemia in lambs with deficiencies of copper or selenium. Br. J. Nutr. 1987, 58, 539.

51. *Thompson G. G., Lawson B. M.*: Copper and selenium interaction in sheep. N. Z. Vet. J. 1977, 18, 79. – 52. *Tohyama C., Shaikh Z. A.*: Metallothionein in plasma and urine of cadmium-exposed rats determined by a single antibody radioimmunoassay. Fundam. Appl. Toxicol. 1981, 1, 1. – 53. *Tohyama C., Shaikh Z. A., Nogawa K., Kobayashi E., Honda R.*: Elevated urinary excretion of metallothionein due to environmental cadmium exposure. Toxicology 1981, 20, 289. – 54. *Van der Voet G. B., De Wolff F. A.*: The effect of di- and trivalent iron on the intestinal absorption of aluminium in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1987, 90, 190. – 55. *Vreman H. J., Hintz S. R., Kim C. B., Castillo R. O., Stevenson D. K.*: Effects of oral administration of tin and zinc protoporphyrin on neonatal and adult rat tissue heme oxygenase activity. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1988, 7, 902. – 56. *Webb M.*: Protection by zinc against cadmium toxicity. Biochem. Pharmacol. 1972, 21, 2767. – 57. *White C. L., Chandler B. S., Musk J.*: Copper deficiency and excess in rats: Interactions with selenium and iron. Proceedings, International Symposium „Health effects and interactions of essential and toxic elements”. Lund, Sweden 1983, 13–18 June. – 58. *Young V. R., Nahapetian A., Janghorbani M.*: Selenium bioavailability with reference to human nutrition. Am. J. Clin. Nutr. 1982, 35, 1076.

Dn. 1989.12.28

02-766 Warszawa, ul. Nowoursynowska 166