

ANTONI J. FUROWICZ, DANUTA CZERNOMYSY-FUROWICZ, WALDEMAR DĄBROWSKI

artykuł przeglądowy

Właściwości biologiczne selenu i witaminy E.

Cz. I. Selen

Katedra Immunologii i Mikrobiologii Wydziału Zootechnicznego AR,
ul. Doktora Judyma 24, 71-460 Szczecin

Selen odkryty w 1817 r. przez Berzeliusa należy, podobnie jak jego biologiczny antagonistą tellur, do rodziny tlenowców. W jego oddziaływaniu w organizmie wyższym obserwuje się ściśle powiązanie z witaminą E oraz aminokwasami siarkowymi. Pierwiastek ten hamuje glikolizę, reagując z grupami SH enzymów. Selen jest stałym towarzyszem siarki w przyrodzie, jakkolwiek bardzo rzadkim, gdyż zaledwie w ilościach kilkudziesięciu procentu (24).

Właściwości biologiczne

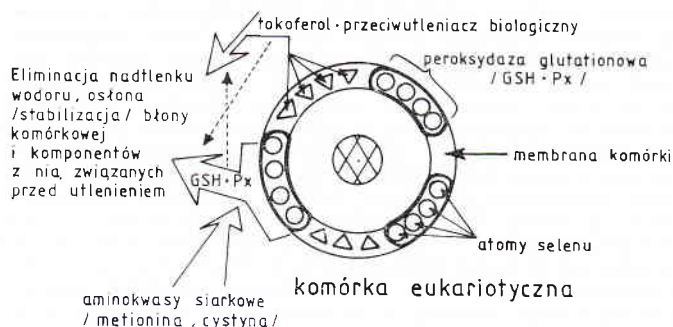
Pierwiastek ten o masie atomowej 78,96 i liczbie atomowej 34, oddziałuje toksycznie w dawce powyżej 3 mg/d. Małe ilości (0,2 mg/d) osłaniają wątrobę przed martwicą, a mięśnie przed zwyrodnieniem (5). Aktualnie wszystkie badania dotyczące selenu obejmują także elementy ściśle z nim związane w procesach metabolicznych. Chodzi tutaj o witaminę E oraz aminokwasy zawierające siarkę — metioninę i cystynę. Powiązanie z witaminą E jest wyjątkowo ważne; wykazano że obecność jednego z tych elementów w produktach spożywczych zastępuje brak drugiego. Niemniej jednak w wyniku licznych doświadczeń na zwierzętach (z uwzględnieniem psów i kotów) stwierdzono, że selen nie może być całkowicie zastąpiony witaminą E (6). Pierwiastek ten pełni specyficzną, unikalną funkcję. Jest on bardzo ważnym komponentem enzymu peroksydazy glutationowej — „GSH-Px” (EC 1.11.1.9). Enzym ten wiąże 4 atomy selenu. Utlenia glutation z udziałem H_2O_2 . Eliminując nadtlenek wodoru, osłania błony komórkowe (membrany komórek eukariotycznych), hemoglobinę i kwasy tłuszczowe przed utlenieniem. Zredukowany glutation jako substrat dla peroksydazy glutationowej jest regenerowany z udziałem reduktazy glutationowej i NADPH (5).

Aminokwasy siarkowe są niezbędne do syntezy GSH-Px. Witamina E występuje wewnątrz membrany komórkowej, chroniąc utlenianie lipidów (ryc. 1). Tak

więc, między powyższymi trzema elementami występuje ścisła korelacja (6). Naturalnym antagonistą selenu jest tellur, wypierający pierwszy z pierwiastków z systemu peroksydazy glutationowej (27). Nie wszystkie procesy metaboliczne, w których bierze udział selen, są do końca poznane. Dotyczy to zwłaszcza roli tego pierwiastka, nie związanej z jego oddziaływaniem w zakresie GSH-Px. Stwierdzono mianowicie, iż chroni on organizm wyższy przed toksycznym działaniem soli ołowiu, kadmu i rtęci. Działa też ochronnie przed promieniowaniem jonizującym i nitrozoaminami (5, 6). Z badań klinicznych i obserwacji epidemiologicznych wynika, że związki selenowe posiadają właściwości przeciwnowotworowe (5, 6). Mechanizm oddziaływania antynowotworowego nie został jednak wyjaśniony. Prawdopodobnie polega on na stymulacji komórek układu odpornościowego, rozpoznających jako pierwsze i niszczących komórki nowotworowe (NK?).

Selen bierze udział w metabolizmie mięśni. Brak tego pierwiastka, zwłaszcza przy niedoborze witaminy E wywołuje dystrofię mięśni. U psów dotyczy to mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego (6). U drobiu, poza degeneracją mięśni, dochodzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń i skazy wysiękowej. Uzupełnienie karmy małymi ilościami selenu (0,03—0,1 mg/kg 4 karmy) pobudza wzrost owiec, zapobiega skazie wysiękowej u kur i indyków, zwyrodnieniu szklistemu mięśni u cieląt (chorobie „białych mięśni”), dystrofii wątroby i zwyrodnieniu mięśni u świń wywołanemu błędami żywieniowymi, dystrofii mięśni szkieletowych i martwicy mięśnia sercowego u norek, doświadczalnej, żywieniowej martwicy wątroby u szczurów oraz rozsianej martwicy i doświadczalnej listeriozie u myszy. Preparaty selenowe stosuje się także w terapii niektórych przypadków niepłodności u bydła na tle dysfunkcji jajników (1, 6, 7). Badania nad występowaniem ^{75}Se w tkankach mięśniowych owcy wykazały, że najwięcej tego pierwiastka zatrzymuje mięsień sercowy, jak również mięśniówka gładka dwunastnicy i jelita cienkiego, ponadto warstwa korowa nerek, trzustka, przysadka i wątroba; najmniej mięśnie szkieletowe kończyn (7, 8). W terapii i profilaktyce chorób zwierząt najczęściej używane są preparaty selenowe (selenian sodu, selenin sodu, uwodniony selenian sodu) w formie iniekcji domięśniowych. U ludzi najkorzystniej oddziałują leczniczo związki selenu, określane jako tzw. „drożdże selenowe” (5). Często też łączy się w jednym preparacie selen z innymi mikroelementami. Preparatem takim jest Selenium and Zinc (Power Health, England). Jedna tabletkę tego preparatu zawiera 2 mg cynku (w formie tlenku), 100 mcg selenu oraz 300 mg wyciągu drożdżowego.

Sól selenu podaje się najczęściej z witaminą E i czasami D_3 . Należy pamiętać, że witamina E zwiększa zapotrzebowanie na selen (6).



Ryc. 1. Zasadnicze funkcje Se i wit. E w organizmie wyższym

Selen a komórki prokariotyczne

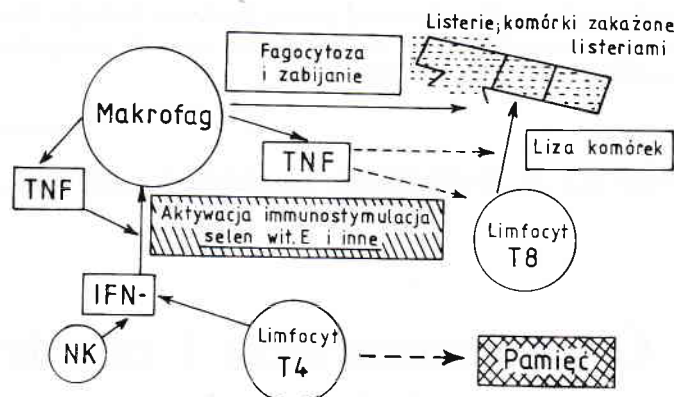
Hudman i Glenn (9, 10) stwierdzili, że bakterie zwa-
cza gatunku *Butyrivibrio fibrosolvens* i *Selenomonas*
ruminatum posiadają zdolność inkorporowania selenu
(⁷⁵Se) w selenowe analogi będące aminokwasami siar-
kowymi — metioniną oraz cystyną. Kwaśny selenin
sodu jest inhibitorem w podłożu SF służącym do izolo-
cji pałeczek *Salmonella* sp. i niektórych innych gatun-
ków rodziny *Enterobacteriaceae*, stanowiących florę je-
litową ssaków monogastralnych, włącznie z człowiekiem.
Bakterie te, w odróżnieniu od innych drobnoustrojów,
wykazują dość znaczną tolerancję na sole selenu (11).
Siarczki selenu jest z kolei skutecznym lekiem stosowa-
nym w terapii skórnych grzybic ludzi i zwierząt (13).

Selen a procesy odpornościowe

Ze względu na ścisłe powiązanie z witaminą E w
systemie peroksydazy glutationowej dość znaczną liczbę
badań poświęcono właściwościom immunoadjuwantnym
selenu (12). Spallholz i wsp. (22, 23) wykazali, że do-
datek do diety 2,8 ppm seleninu sodu powoduje widoczny
wzrost poziomu przeciwciał przeciw erytrocytom bar-
anin (SRBC). Niestety, badania te nie były poparte
obliczeniami statystycznymi i dlatego też nie można było
jednoznacznie określić właściwości immunomodulacyj-
nych tego pierwiastka. Istnieją jednak dane, na pod-
stawie których można stwierdzić, iż związki selenu od-
działują na mechanizmy odporności humoralnej po-
wodując przede wszystkim wzrost poziomu immunoglo-
bulin M, w nieznacznym tylko stopniu mając wpływ na
wzrost poziomu immunoglobulin G (23). Droke i Loerch,
Eskew i wsp., Marsch i wsp. oraz inni autorzy (cyt. wg
17) wykazali, że łączne podawanie zwierzętom witami-
ny E i selenu wywiera działanie immunostymulujące.
Selen, będąc biopierwiastkiem podobnie jak niektóre
witaminy, jest również niezbędny do prawidłowego
przebiegu zarówno komórkowej, jak i humoralnej odpo-
wiedzi immunologicznej. Dodatek selenu do paszy przy-
czynia się do wzrostu poziomu przeciwciał, zwiększenia
aktywności fagocytarnej granulocytów obojętnochłon-
nych, zwiększonej aktywności układu makrofagów,
a także wzrostu liczby komórek T po stymulacji mito-
genami. Odnosi się to do zwierząt, w których organizmie
wyższym może powodować działanie immunosupre-
syjne. Manifestuje się ono osłabieniem właściwości bak-
teriocydowych leukocytów polimorfonuklearnych (cyt.
17).

Wpływ selenu na odporność przeciwwakacyjną

Miller (15) wykazał, że jednym z elementów usposo-
biających zwierzęta do zakażenia *Listeria monocytoge-
nes* jest niedobór w diecie związków selenu, zwłaszcza
o ile związany jest on z deficytem witaminy E, kobaltu
lub miedzi. Według Kollera i Exona (14) selen jest za-
sadniczym komponentem enzymu peroksydazy glutatio-
nowej, obecnym w membranach komórek eukariotycz-
nych. Odnotowano antagonistyczne oddziaływanie tellu-
ru i selenu (25). Usunięcie selenu przez tellur powoduje
gwałtowny spadek aktywności membrany komórek eu-
kariotycznych na oddziaływanie cytolizyn *L. monocytoge-
nes*. Cytolizyny te, a zwłaszcza listeriozyna O, uwa-
żane są za główny czynnik wirulencji listerii (17). Blan-
co, Garcia, Delgado, Briones i wsp. (1) wykazali ochron-



Ryc. 2. Zasadnicze mechanizmy odpornościowe *anty-Listeria monocytogenes* wg Akio Nakane (17) zmodyf.

ny wpływ selenu w diecie myszy (karma stała, woda
pitna) na oporność ich erytrocytów na listeriozynę O.
Badania wykonywano przez okres 6 tygodni na 40 my-
szech Swiss CD-1. Koncentrację Se w porcjach karmy,
w wodzie oraz we krwi oznaczano w atomowym spek-
trofotometrze absorpcyjnym.

Pomiary aktywności GSH-Px w pełnej krwi realizo-
wano spektrofotometrycznie met. Paglia i Valentine.
Wrażliwość erytrocytów na cytolizyny listeriozowe,
obecne w ich supernatancie, określano techniką mikro-
płytkową. W rezultacie tych badań nie stwierdzono róż-
nic w ilości erytrocytów i leukocytów w przeciągu ca-
łego eksperymentu. Odnotowano natomiast we krwi my-
szy, żywionych karmą ubogą w selen i wit. E, niski
poziom Se. Stwierdzono pozytywny stosunek (korela-
cję) pomiędzy zawartością selenu we krwi i aktywno-
ścią GSH-Px w erytrocytach mysich. Podobną kore-
lację obserwowali znacznie wcześniej Scholz i Hutchin-
son (20). Blanco i wsp. (1) odnotowali również pozytyw-
ną korelację pomiędzy stężeniem Se we krwi, aktywno-
ścią GSH-Px i wrażliwością erytrocytów na cytoliz-
yny pał. listerii. Rezultaty te wskazują jednoznacznie
na ochronną funkcję Se i wit. E w membranach ko-
mórek eukariotycznych. Podobne obserwacje zostały po-
czynione wcześniej przez Sheffy i Schultza (21).

Według Blanco i wsp. (1) większą oporność erytro-
cytów pochodzących od myszy suplementowanych Se
i wit. E. na lityczny efekt cytolizyn listeriozowych, pod-
kreśla ochronną rolę Se i wit. E w utrzymaniu stabil-
ności membrany komórek eukariotycznych. Przedstawi-
one wyniki wskazują na fakt, iż erytrocyty myszy ży-
wionych karmą ubogą w Se i wit. E są bardziej wrażli-
we na lityczny efekt cytolizyn *L. monocytogenes*. Zja-
wisko to może być ważne w patogenezie listeriozy zwie-
rząt i człowieka, ponieważ obecność i odpowiednia ak-
tywność GSH-Px determinuje utrzymanie integralności
membrany komórek eukariotycznych. Zwierzęta żywio-
ne karmą o niskiej zawartości Se i wit. E będą wrażli-
wsze na infekcję listeriozową lub też na inne zakaże-
nia, wywoływane przez bakterie wytwarzające „thiol-
-activated” toksyny, takie, jak streptolizyna O, pneumo-
lizyna, czy też listeriozyna wytwarzana przez *Listeria*
ivanovii.

Wydaje się, że zarówno selen, jak i witamina E od-
grywają w odporności przeciwwakacyjnej (w kontekście
listeriozy) jeszcze inną rolę. Możliwa jest mianowicie
aktywacja przez te substancje *via membrana*, komórek
makrofagowych, które w procesach obronnych prze-

ciwko infekcji listeriozowej pełnią czołową funkcję. Zostało to przedstawione na schemacie (ryc. 2) przygotowanym wg A. Nakane (17).

Piśmiennictwo podano w drugiej części pracy.

Adres autora: prof. dr hab. Antoni Furowicz, ul. Monte Cassino 16/2, 70-486 Szczecin

JĘDRZEJ M. JAŚKOWSKI, ANDRZEJ LACHOWSKI, MAREK GEHRKE

artykuł przeglądowy

O diagnozowaniu i ocenie niedoborów miedzi, selenu, kobaltu i manganu u bydła i owiec

Zakład Badania Chorób Niedoborowych Instytutu Weterynarii w Puławach
Oddział w Bydgoszczy, Al. Powstańców Wlkp. 10, 85-090 Bydgoszcz

W niniejszej pracy przedstawiono niektóre zagadnienia związane z wyborem właściwych wskaźników oceny niedoboru Cu, Se, Co i Mn u bydła i owiec, a także ich wartość diagnostyczną i prognostyczną.

Oceniając wartość wskaźnika (markera *) niedoboru konkretnego mikroelementu należy uwzględnić trzy następujące zależności: a) relacje między pobieraniem mikroelementu z karmą a tkankową koncentracją markera, b) zależność koncentracji markera od czasu trwania niedoboru i c) powiązanie stężenia markera ze stanem funkcjonalnym organizmu (zdrowie, choroba).

Zależność między ilością resorbowanego pierwiastka z karmy a tkankowym stężeniem markera tego pierwiastka ma postać półsinusoidy. Najistotniejszym jej punktem jest odpowiednie do niezbędnego poziomu zapotrzebowanie organizmu. Określa ono minimalny pobór (resorpcję) składnika z paszy, zapewniający jego fizjologiczne stężenie we krwi. Jeśli stężenie markera będącego wykładnikiem pierwiastka podawanego z paszą odpowiada najniższemu punktowi krzywej jego pobierania, wówczas marker ów jest czułym wykładnikiem przesytu i zasobności rezerw ciała, zaś mało miarodajnym wykładnikiem niedoboru. I odwrotnie, jeśli potrzeby zwierzęcia zbiegają się z najwyższym punktem krzywej, wówczas marker nie jest dobrym wykładnikiem przesytu, lecz dobrym wskaźnikiem niedoboru. Ta prosta zasada pozwala na podział markerów bezpośrednich na „magazynowane” i „nie magazynowane” (21, 22).

Kolejny podział bezpośrednich markerów „nie magazynowanych” zależy od rodzaju deficytu, które dzieli się na ostre i przewlekłe. Dobrym wykładnikiem deficytów ostrych są markery, których koncentracja obniża się wcześniej i szybko. Dobrym tego przykładem są metaloenzymy lub metaloproteiny o krótkim okresie półtrwania, znajdujące się w osoczu lub surowicy krwi. Z kolei do wykrywania deficytów przewlekłych lepiej jest wykorzystać markery „powolne”, których koncentracja obniża się wolno i stopniowo. Dobrym przykładem markerów „powolnych” są metaloenzymy i metaloproteiny zawarte w erytrocytach, w które dany marker jest wbudowany jeszcze przed uwolnieniem do krwi. Wskutek tego jego koncentracja we krwi warunkowana jest czasem życia erytrocytów (około 150 dni). Marker taki nie będzie dobrym wykładnikiem ostrych

deficytów substancji pobieranej z paszą. Rozwój niedoboru pierwiastków śladowych obejmuje cztery stadia. Są nimi: a) opróżnianie rezerw organizmu, b) niedobór podkliniczny (graniczny) c) dysfunkcja oraz d) choroba (ewentualnie śmierć). Podczas etapu opróżniania rezerw dochodzi do uwalniania mikroelementów z narządów i tkanek kumulujących mikroelement (głównie wątroby i kości), przy czym jego stężenie we krwi pozostaje względnie stałe w następstwie homeostatycznych mechanizmów regulujących. Obniżenie się stężenia bezpośrednich markerów niedoboru we krwi następuje przeważnie w drugiej fazie niedoboru czyli deficytu podklinicznego, osiągając praktycznie niezmienną plateau w początkach fazy dysfunkcji. Z tego względu dla określenia zaburzeń metabolicznych, odpowiadających trzeciej i czwartej fazie deficytu (dysfunkcji, bardziej choroby) używa się częściej wskaźników pośrednich, przeprowadzając np. ocenę aktywności określonych enzymów tkankowych we krwi.

Kolejnym czynnikiem wywierającym istotny wpływ na zachowanie się markera są różnice indywidualne w obrębie konkretnego stada. Jeśli np. ogólny status quo stada umieścić w jednej z wymienionych faz rozwoju niedoboru, to rozkład liczby zwierząt, w zależności od stężenia markera, będzie miał kształt paraboliczny (krzywa Gaussa). W praktyce zatem należy mieć świadomość faktu, że o ile ogólny status quo stada (średnia arytmetyczna), ustalony w oparciu o badania biochemiczne, uznany zostanie za deficytowy, to u niewielkiej liczby zwierząt stwierdzone wartości stężenia markera odpowiadać będą fazie opróżniania, u zdecydowanej większości — fazie deficytu, a u pewnej liczby zwierząt — fazie dysfunkcji. Skracanie lub przedłużanie czasu trwania niedoboru, względnie pogłębianie lub zmniejszanie jego intensywności będzie miało istotny wpływ na zróżnicowanie liczby zwierząt w poszczególnych fazach rozwoju niedoboru. Jedynie w ostatniej z nich (choroba lub śmierć), dalsze pogłębianie niedoboru (brak widocznych zmian w drastycznie niskiej koncentracji markera) może zakończyć się śmiercią zwierząt i załamaniem regularnego dotąd parabolicznego rozkładu liczby zwierząt w poszczególnych stadiach rozwoju niedoboru.

Miedź. Za dobry wykładnik zasobności w miedź przyjmuje się jej zawartość w wątrobie (15), a jej ubytek wątrobowy wskazuje raczej na fazę opróżniania rezerw organizmu niż deficytu. Opinie co do wartości

* Za marker bezpośredni metabolizmu mineralnego uważa się dany pierwiastek lub substancję biologicznie czynną, w którą jest on wbudowany.