

Zakład Biologii Komórek. Instytut Biologii. UMCS w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Michał Górski

Michał GÓRSKI, Jolanta RZYMOWSKA

**Biologiczne działanie związków selenu oraz patologia niedoboru
i nadmiaru tego pierwiastka u ludzi i zwierząt**

Биологическое действие соединений селена, а также патология дефицита
и избытка этого элемента у людей и животных

Biological Effect of Selenium Compounds and Pathology of Its Deficiency or Excess
in Men and Animals

Ekspansja przemysłowa i związana z nią emisja zanieczyszczeń do atmosfery i wód powoduje zakłócenia w rozkładzie pierwiastków w biosferze. Rozwijający się przemysł i chemizacja życia wpływają również na zawartość pierwiastków śladowych w biosferze, a wśród nich selenu.

Skorupa ziemska zawiera przeciętnie 0,09 mg/kg selenu. Ilość tego pierwiastka w atmosferze wynosi kilka tysięcznych części mg/m³, a w wodzie morskiej ok. 0,004 mg/l. Rezerwuarem związków selenu są gleby. Nie stwierdza się znacznych różnic w zawartości selenu w glebach o podobnym pochodzeniu geologicznym i składzie chemicznym. Istnieją jednak obszary, takie jak Nowa Zelandia, gdzie występuje bardzo niski poziom selenu, natomiast gleby Wenezueli i Irlandii stanowią selenonośne obszary, zawierające ok. 1200 mg/kg selenu (23).

Metabolizm selenu w organizmie jest bardzo podobny do metabolizmu siarki. Selen występuje w aminokwasach zawierających siarkę, między innymi w cystynie, cysteinie, metioninie. Może być także wbudowywany do cząsteczek glukozamin, lipidów oraz białek strukturalnych i enzymatycznych (11). Wiązanie selenu w enzymach zawierających siarkę jest zależne od wartości pH. W środowisku kwaśnym selen łączy się z grupami siarkowymi, natomiast w środowisku zasadowym wiązanie to nie zachodzi (2). Łączy się on również z siarką białek wiązaniami jonowymi. Powstałe związki dysocjują w czasie dializy (12). Wodne roztwory SeO₂ reagują z grupami sulfhydryłowymi. Selenin utlenia grupy SH, tworząc dwusiarczki i nietrwałe selenotrójsiarczki (18).

Jony seleninowe powodują degradację RNA i obniżają aktywność dezoksyrybonukleazy. Związany jest z tym hamujący wpływ związków selenu na podział komórek hodowli fibroblastów. Selenin sodu w stężeniu 10 mM powoduje całkowite zniszczenie komórek *in vitro*. Związki selenu hamują aktywność enzymów glikolitycz-

nych i oddechowych. Większą aktywność w procesach tych wykazuje selenin niż selenian sodu (2, 10).

Według Shambergera, selenocystyna zmniejsza proliferację nowotworową w tkankach organizmu, selenin zaś ogranicza występowanie aberracji chromosomalnych indukowanych karcynogenami (3, 24). Karcynogenne działanie acetyloamino-fluorenu jest hamowane przez selen na drodze blokowania aktywności oksydaz i specyficznych dla hydroksylacji aktywnych miejsc cząsteczki karcynogenu (6). Selen, działając jako antyutleniacz, powoduje neutralizację lub eliminację wolnych rodników OH, powstających podczas radiolizy wody oraz reakcji metabolicznych związków lipidowych (14, 23). Badania dowiodły, że wysokie stężenia selenu hamują nowotworowe działanie aflatoksyny B (4). Stwarza to warunki profilaktyki nowotworowej przez zastosowanie diety zawierającej odpowiedni poziom selenu. Aleksandrowicz podkreśla rolę selenu w profilaktyce białaczek.

Związki selenu zapobiegają destrukcji organelli komórkowych, wpływają na stabilizację błon jądrowych i cytoplazmatycznych, zwiększają ilość rybosomów w jądrze oraz granulację siateczki endoplazmatycznej. Semikarbazyd selenu wprowadzony do organizmu zwierzęcia uprzednio poddanego działaniu promieni X przeciwdziała destrukcji i zaburzeniu funkcji mitochondriów i innych organelli komórkowych. Parenteralnie podany szczurom semikarbazyd selenu zwiększa oporność erytrocytów na hemolizę w środowisku kwaśnym, powoduje zwiększenie liczby erytrocytów, leukocytów i poziomu hemoglobiny we krwi obwodowej. Doustne zaś podanie tego związku zwierzętom doświadczalnym powoduje zwiększenie poziomu białka w surowicy krwi (8, 14, 21).

Wright stwierdził, że stężenie seleninu sodu powyżej 5 mg/kg w karmie powoduje podwyższenie poziomu cukru we krwi szczurów, zmniejszenie ilości glikogenu w wątrobie, obniżenie poziomu hemoglobiny, wyraźną retikulocytozę, anizocytozę oraz polichromatofilność. Po wprowadzeniu selenu do organizmu następuje obniżenie poziomu produktów utleniania lipidów oraz zwiększony stopień ich redukcji (14).

Jenkins uważa, że selen wiąże się z białkami przez selenotrójsiarczkowy typ wiązania. Seleniny szybko, lecz nietrwale łączą się z albuminami plazmy do momentu trwałego połączenia się z frakcjami globulinowymi (13).

Związki selenu mogą być metabolizowane na drodze redukcji przez metylację, która zachodzi głównie w wątrobie. W wyniku metylacji powstaje lotny selenek dwumetylu (23).

Organiczna siarka, siarczany, arsen, tokoferole, syntetyczne antyutleniacze, lizyna, olej z siemienia lnianego oraz wysokobiałkowa dieta zmniejszają toksyczne działanie selenu na organizm zwierząt. Związki te zapobiegają wiązaniu się selenu z miejscami receptorowymi komórki i powodują zwiększone wydalanie tego pierwiastka z organizmu. Arsen zmniejsza toksyczność selenu poprzez stymulację wydzielania go z żółcią. Metionina podana wraz z witaminą E chroni organizm przed hepatotoksycznym działaniem selenu. Fluor, molibden, chrom, wanad, cynk i kadm w stężeniu 5 mg/kg zwiększają toksyczne działanie selenu podanego wraz z karmą zwierzętom doświadczalnym. Selen natomiast wykazuje bardzo istotną zdolność zapobiegania zatruciom rtęcią (23).

Selen może być strukturalnym analogiem siarki w komórkach drobnoustrojów. Mikroorganizmy są bowiem zdolne do syntezy związków selenu i wykorzystywania ich w metabolizmie komórkowym. Pinset

zauważył, że selen spełnia podstawową rolę w biologicznej aktywności specyficznego bakteryjnego enzymu dehydrogenazy mrówczanowej. Enzym ten występuje u *E. coli*, beztlenowych bakterii rodzaju *Clostridium* oraz u produkującego metanol — *Methanococcus vannielii*. Innym bakteryjnym selenoenzymem jest reduktaza glicyny. Andreessen i wsp. stwierdzili, że selen jest konieczny do syntezy hydrolazy kwasu nikotynowego i oksydazy ksantynowej u *Clostridium acidurici* i *Clostridium cylindrosporium* (15, 16, 17). Fotosyntetyzującym glonem, który wymaga selenu do swojego normalnego rozwoju, jest *Peridinium cinctum* f. *westii* (17).

Rola selenu jako podstawowego składnika odżywczego dla wyższych roślin zielonych jest jeszcze nadal zagadnieniem nie w pełni wyjaśnionym. Trelease i Trelease stwierdzili, że rośliny „wskaźnikowe” rosły bardzo słabo na glebach o niskiej zawartości selenu, a zawierających wszystkie inne niezbędne składniki mineralne. Wzrost tych roślin był wyraźnie stymulowany przez dodanie seleninu sodu do gleby (22).

Ekologiczne badania Kuboty i wsp. dowiodły, że istnieje związek pomiędzy zawartością selenu w roślinach a zachorowalnością na choroby nowotworowe u ludzi. Allaway i wsp. zauważyli, że w miastach zaopatrywanych w wodę i produkty pokarmowe o małej zawartości selenu, w których u mieszkańców stwierdzono niski poziom selenu we krwi, umieralność na choroby nowotworowe jest wyższa. Shamberger oraz Schroeder i Frost stwierdzili, że w tych stanach USA, w których przeciętna zawartość selenu w roślinach uprawnych wynosi 0,06 mg/kg, występuje niższy współczynnik umieralności ludzi w porównaniu ze stanami, gdzie zawartość tego pierwiastka w roślinach kształtuje się poniżej 0,05 mg/kg (7, 11, 12).

W organizmie dorosłego człowieka ilość selenu wynosi w przybliżeniu 3—6 mg. Poziom selenu w tkankach utrzymuje się w granicach 10^{-4} — $10^{-6}\%$. Średnia zawartość tego pierwiastka we krwi ludzi zdrowych wynosi 0,11 mg/ml, a w moczu 0,02 mg/ml (14).

Wprowadzony do organizmu wraz z pokarmem selen w postaci seleninów, selenianów lub związków organicznych absorbowany jest u zwierząt nieprzeżuwających w jelicie cienkim. U przeżuwaczy proces ten zachodzi w żołądku oraz w jelicie cienkim. Metaliczne selenki i selen pierwiastkowy ulegają powolniejszej absorpcji.

Selen przenoszony jest wraz z krwią do wszystkich tkanek i gromadzi się głównie w wątrobie, nerkach, węzłach chłonnych, kościach, paznokciach i włosach. Śledziona, płuca, mięsień sercowy, mięśnie szkieletowe i mózg zawierają mniejsze ilości selenu, natomiast nie stwierdzono obecności selenu w tkance tłuszczowej (13). Różnice w zawartości selenu w śledzionie, sercu i płucach są nieznaczne, w wątrobie poziom se-

lenu jest nieco wyższy, a w nerkach 3-krotnie przewyższa jego ilość w innych tkankach. Wewnątrzkomórkowe rozmieszczenie selenu zależy od rodzaju tkanki. I tak w komórce wątroby 50% całej ilości selenu występuje we frakcji rozpuszczalnej, 25% w mitochondriach, 11% w mikrosomach i 2% w jądrze, natomiast w komórkach trzustki organiczne związki selenu łączą się głównie z białkami strukturalnymi (11, 23). Selen wydalany jest wraz z moczem, kałem, potem, mlekiem lub wydychanym powietrzem (23).

Ważne zagrożenie stanowi problem racjonalnego żywienia zwierząt hodowlanych. Niedobór tego pierwiastka u zwierząt domowych jest powodem całego szeregu schorzeń prowadzących do niepowodzeń hodowlanych. Objawy chorobowe mogą wystąpić, gdy zawartość selenu w karmie jest mniejsza niż 0,03 mg/kg. Kurczęta karmione dietą aminokwasową, zawierającą poniżej 0,02 mg/kg selenu, wykazują atrofię trzustki, mniejszy przyrost ciężaru ciała i słabe upierzenie (19). Objawy niedoboru selenu u przeżuwaczy to zahamowanie wzrostu oraz niepłodność (11). Innymi objawami klinicznymi zaobserwowanymi u zwierząt są: uszkodzenie wątroby, nerek i trzustki aż do martwicy, anemia, degeneracja mięśni szkieletowych, degeneracja jajników i przyrastanie łożyska do ściany macicy u krów (21).

Działanie szkodliwe na organizm zwierzęcy wywiera także nadmiar selenu. W licznych badaniach doświadczalnych stwierdzono, że po doustnym lub dootrzewnowym podaniu zwierzętom wysokich dawek związków selenu występuje pobudzenie nerwowe przechodzące w senność. Zaobserwowano skurcze tężcowe mięśni kończyn, zaburzenia w oddychaniu i pracy serca, co uwidacznia się w nieprawidłowym zapisie EKG. Stopniowo następuje spadek ciśnienia krwi prowadzący do śmierci (3).

Objawy przewlekłego zatrucia u zwierząt przebiegają pod postacią tak zwanej „ślepej kołowacizny” (*blind staggers*). U zwierząt tych występują wymioty, brak łaknienia, oddech o zapachu czosnku, skurcze tężcowe, a śmierć spowodowana jest niewydolnością układu oddechowego. Zmiany patologiczne polegają na uszkodzeniu wątroby, nerek, mięśnia sercowego, zaburzenia funkcjonowania mięśni gładkich przewodu pokarmowego, pęcherzyka żółciowego lub pęcherza moczowego oraz uszkodzeniu kości, najczęściej goleniowych. W obrazie morfologicznym mogą wystąpić zmiany zwyrodnieniowe narządów aż do ogniskowej martwicy wątroby oraz przekrwienie bierne narządów wewnętrznych. Po dłuższym okresie działania związków selenu występuje marskość wątroby, powiększenie śledziony, krwotoki z żołądka i jelit oraz obniżenie poziomu hemoglobiny we krwi (20, 23).

Zwierzęta karmione przez długi okres paszą zawierającą powyżej 5 mg/kg selenu wykazują objawy przewlekłego zatrucia w postaci „cho-

roby alkalicznej" (*alkali disease*). Objawami tej choroby są: wyniszczenie organizmu, marskość wątroby, powiększenie śledziony i trzustki, uszkodzenie serca, upośledzenie sprawności ruchowej stawów, zniekształcenie kopyt i racic oraz utrata sierści (11, 20).

Selen jest pierwiastkiem koniecznym do prawidłowego przebiegu wielu reakcji metabolicznych również w organizmie człowieka. Na terenach, gdzie zawartość selenu w glebie jest bardzo niska, a ludność spożywa produkty głównie miejscowego pochodzenia, występuje spadek rozrodczości, większa umieralność na raka, miażdżycę i chorobę nadciśnieniową (4). Rolę selenu rozważano także w innych schorzeniach. I tak: niskie poziomy tego pierwiastka w surowicy krwi stwierdzono w przypadkach zespołu niedoboru białkowego, zwyrodnienia torbielowatego, fenyloketonurii, chorobie „syropu klonowego”, uszkodzeniu mięśnia sercowego, chorobach sercowo-naczyniowych, jak również w nowotworach wątroby, żółtaczki, trzustki i okrężnicy oraz chorobie Hodgkina (1, 5, 9, 21).

Wewnątrzkomórkowy patomechanizm niedoboru selenu polega na uszkodzeniu komórek oraz przyśpieszaniu ich starzenia się na skutek braku wpływu tego pierwiastka na procesy stabilizacji błon komórkowych. Ilość selenu w pokarmie poniżej 0,03 mg/kg jest niewystarczająca do prawidłowego funkcjonowania organizmu, natomiast już przy stężeniach powyżej 0,4 mg/kg mogą wystąpić objawy zatrucia (23).

Nieprzemysłowe działanie wysokich stężeń selenu na organizm dotyczy głównie rolników zamieszkujących regiony bogate w związki selenu. Obserwowano u nich objawy uszkodzenia wątroby, nerek, zaburzenia żółtaczkowo-jelitowe, zły stan uzębienia oraz patologiczne zmiany skóry i paznokci (3).

Podstawowym jednak zagrożeniem jest zagrożenie toksycznym działaniem wzrastających stężeń związków selenu w zakładach przemysłowych. Izraelson podał, że w latach 1946—1957 w okolicy Świerdłowska 3% wszystkich ostrych zatruc przemysłowych było spowodowane przez związki selenu. Występowanie zatruc selenem zdarzało się znacznie częściej niż notowanych na tym obszarze zatruc tlenkami azotu i siarki (3).

W przypadku zatrucia drogą oddechową występuje podrażnienie spojówek oraz śluzówek nosa i gardła. Obserwowano także obniżone ciśnienie krwi, limfocytozę i żółtawe zabarwienia skóry. Niektórzy ludzie zatruci selenem odczuwają metaliczny smak w ustach. Kontakt z tlenochlorkiem selenu może być przyczyną głębokich oparzeń skóry, natomiast dwutlenek selenu działa drażniącą na przewód oddechowy, oczy i skórę oraz powoduje objawy psychoneurotyczne.

Objawami klinicznymi chronicznego zatrucia selenem są: anemia, uszkodzenie wątroby, nerek i śledziony, zaburzenia w funkcjonowaniu

układu pokarmowego, uogólnione odczyny uczuleniowe, przewlekłe zapalenie stawów, utrata włosów i paznokci, zmiany w zabarwieniu szkliwa zębów i depresja.

Rozpoznanie ostrego zatrucia zawodowego wiąże się ze stwierdzeniem znacznego stopnia skażenia środowiska związkami selenu. Już po 2—4 godz. od zatrucia mogą wystąpić objawy podrażnienia spojówek i śluzówek nosogardzieli oraz silny ból głowy. Po stwierdzeniu obrzęku płuc istnieje konieczność hospitalizacji. Osobie zatrutej selenowodorem wskazane jest podanie tlenu. Nie zaobserwowano jednak śmiertelnych zatruc tym związkiem, być może, ze względu na to, że selen łatwo się utlenia na powierzchni śluzówek przewodu oddechowego. W postępowaniu leczniczym stosowane są diuretyki, a w niektórych przypadkach antybiotyki i kortykosterydy. W przypadkach skażenia skóry należy stosować 10% roztwór tiosiarczanu sodu (3).

W zakładach przemysłowych, w których pracownicy narażeni są na działanie związków selenu, powinny funkcjonować filtry powietrza. Przed zatrudnieniem należy przeprowadzić ścisłą selekcję kandydatów i wyeliminować osoby, które cierpiały na schorzenia nerek i wątroby, nieżyty oskrzeli, różne formy alergii skóry lub dróg oddechowych. Bezwzględny przeciwwskazaniem jest ciąża. Konieczne należy wykonać także rutynowe badanie moczu u osób narażonych na kontakt ze związkami selenu. Poziom tego pierwiastka w moczu nie powinien przekraczać ilości 0,1 mg/l (3). Osoby, u których stwierdzono już objawy selenozy, powinny być niezwłocznie usunięte z zagrożonych stanowisk pracy.

Selen bierze więc udział w wielu procesach metabolicznych organizmu, warunkuje fizjologiczne procesy rozrodcze, wzrost oraz prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek, trzustki i mięśni (11). Jednak zarówno niedobór, jak i nadmiar tego pierwiastka działa szkodliwie na organizm ludzi i zwierząt.

Dynamiczny rozwój przemysłu metalurgicznego, rozbudowa elektrowni, koksowni i zakładów przemysłu gumowego w Polsce uzasadniają prowadzenie badań dotyczących toksycznego działania związków selenu. Zwiększający się stopień zanieczyszczenia atmosfery związkami pierwiastków śladowych, a wśród nich selenu, powoduje, że zagadnienie to wykroczyło już poza sferę rozważań teoretycznych i wymaga dokładnych obserwacji oraz szczegółowych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Blood Selenium in Cystic Fibrosis Patients. *Nutr. Rev.* 39, 14 (1981).
2. Cummins L. M., Martin J. L.: Are Selenocystine and Selenomethionine Synthesized *in vivo* from Sodium Selenite in Mammals? *Biochem.* 6, 3162 (1967).

3. Handbook on the Toxicology of Metals. Friberg L., Nordberg G. T., Vouk V. B. Elsevier North-Holland Biomedical Press. Amsterdam—New York—Oxford 1979.
4. Kabata-Pendias A., Pendias H.: Pierwiastki śladowe w środowisku biologicznym. Wydawn. Geol., Warszawa 1979.
5. Lasalle R.: Infertility and Selenium Levels in Young Men with Cystic Fibrosis. Prospect. Cyst. Fibros. Abstr. 24a. Sturgess J. M. Toronto Canada 1980.
6. Marshall M. V. i wsp.: Selenium Effects on the Carcinogenicity and Metabolism of 2-Acetylaminofluorene. Cancer Letters **7**, 331 (1979).
7. Mickelsen O.: Selenium and Cancer. Nutr. Rev. **28**, 75 (1970).
8. Moxon A. L., Rhian M.: Selenium Poisoning. Physiol. Rev. **23**, 305 (1943).
9. Prevention of Keshan Cardiomyopathy by Sodium Selenite. Nutr. Rev. **38**, 278 (1980).
10. Rosenfeld J., Beath O. A.: Selenium — Geobotany, Biochemistry, Toxicity and Nutrition. Academic Press. New York 1964.
11. Schroeder H. A., Frost M. D. V.: Essential Metals in Man. Selenium. J. Chron. Dis. **23**, 227 (1970).
12. Shamberger R. J.: Relationship of Selenium to Cancer. Inhibitory Effect of Selenium on Carcinogenesis. J. Natl. Cancer Inst. **44**, 931 (1970).
13. Shapiro J. R.: Organic Selenium and Tellurium Chemistry. Ann. N. Y. Acad. Sci. **192**, 215 (1972).
14. Sielen w biologii. [w:] Materiały drugiej naukowej konferencji Baku 1975. Akad. Nauk Azerbejdż. SSR, „Elm”, Baku 1976.
15. Stadtman T. C.: Biological Function of Selenium. Nutr. Rev. **35**, 161 (1977).
16. Stadtman T. C.: Some Selenium-Dependent Biochemical Processes. Adv. Enzymol. Relat. Areas Molecul. Biol. **48**, 1 (1979).
17. Stadtman T. C.: Selenium-Dependent Enzymes. Ann. Rev. Biochem. **49**, 93 (1980).
18. Strom S., Rodney J. L.: Mercury Toxicity to Hemopoietic and Tumor Colony Forming Cells and Its Reversal by Selenium *in vitro*. Toxicol. Appl. Pharmacol. **49**, 431 (1979).
19. Thompson J. N., Scott M. L.: Impaired Lipid and Vitamin E Absorption Related to Atrophy of the Pancreas in Selenium-Deficient Chicks. J. Nutr. **10**, 797 (1970).
20. Toxicology of Trace Elements. [w:] Advances in Modern Toxicology. Goyer R. A., Mehlman M. A., John Wiley and Sons, New York—London—Sydney—Toronto 1977.
21. Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology. [w:] Proceedings of the first International Workshop Neuherberg, Federal Republic of Germany, April 1980. Walter de Gruyter, Berlin—New York 1980.
22. Underwood E. J.: Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Academic Press, New York 1977.
23. Venugopal B., Luckey T. D.: Metal Toxicity in Mammals. Plenum Press., New York—London 1978.
24. Wilber C. G.: Toxicology of Selenium. A Review. Clin. Toxicol. **17**, 171 (1980).

РЕЗЮМЕ

В статье подано появление селена в биосфере, а также расположение этого элемента в почве разных районов. Указано пути абсорбции селена организмом, а также определено органы в которых селен накапливается. Показано влияние селена на метаболические процессы клеток *in vivo* и *in vitro*. В конце подано патологические симптомы дефицита и избытка этого действительного следового элемента в организме людей и животных.

SUMMARY

The paper deals with the occurrence of selenium in the biosphere and its distribution in soils in different regions. Passways of selenium absorption by men and animals and organs in which it accumulates have been discussed. The effect of selenium on metabolic processes in cells, both *in vivo* and *in vitro*, has also been presented. The paper considers the problem of deficiency or excess of this essential trace element in human and animal organisms and the resulting pathological symptoms.