

Laboratorinė medicina.
2012, t. 14, Nr. 1(53), p. 48–56.

Seleno apykaitos organizmuose ypatumai

Regina Firantienė¹
Juozapas Račkus
Sofija Sasnauskienė²
Regina Ėmužytė¹
Danutė Kalibatienė³
Valerija Jablonskienė⁴

Santrauka

Selenas yra svarbus mikroelementas, būtinas įvairiems žmogaus gyvybiniams procesams. Į žmogaus organizmą selenas patenka su maistu arba vartojamas kaip maisto papildas. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, rekomenduojama seleno norma suaugusiems žmonėms yra 55 g per parą. Maisto produktuose esantis seleno kiekis priklauso nuo jo kiekio dirvožemyje. Gamtoje selenas randamas kelių oksiduotų formų. Neorganiniai seleno junginiai gyvūnų organizmų ląstelėse įeina į įvairius organinius junginius. Gyvojoje gamtoje selenas randamas dviejų formų: gyvūnų organizme – selenocisteinas, augaluose – selenometioninas. Selenas, būdamas aminorūgšties selenocisteino sudedamoji dalis, įeina į įvairius baltymus, reikalingus ne tik organizmo biocheminėms ar fiziologinėms funkcijoms, bet ir imuniniam atsakui. Be to, selenas dalyvauja antioksidacinių fermentų sintezėje. Jis yra svarbus fermentų komponentas arba kofaktorius. Seleno stoka organizme sutrikdo selenoproteinų sintezę, dėl to pakinta ir įvairios organizmo funkcijos. Tyrimai su gyvūnais parodė seleno vaidmenį tiek ląsteliniame, tiek ir humoraliniame imunitete. Seleno trūkumas silpnina žmonių, kai kurių gyvūnų, virusų, nevirusinių patogenų ir kitų organizmų imuninį atsaką. Nustatyta, kad selenas veikia įvairius imuninio atsako tipus, o jo įtaka imuniteto stiprinimui priklauso nuo antigeno ir organizmo audinio rūšies. Paaiškėjo, kad jis stipriau veikia Th1, bet silpniau – Th2 tipo imuninį atsaką. Seleno veikimo mechanizmai organizme nėra aiškūs. Nežinomos ir imuninės ligos, kuriomis susergama esant seleno stokai organizme. Manoma, kad selenas dalyvauja beveik visų su organizmo imunitetu susijusių ligų – alerginės astmos, lėtinio uždegimo, infekcinių ir onkologinių bei kitų ligų patogenezės mechanizmuose.

Reikšminiai žodžiai: selenas, selenoproteinas, apykaita, toksiškumas, imunitetas, virusai, senėjimas.

ĮVADAS

Selenas (angl. *selenium*, Se) – vienas iš svarbiausių gamtoje randamų elementų, ypač svarbių žmogaus gyvybiniams procesams [1–3]. Seleno ir jo junginių apykaita vyksta ne tik žmogaus, bet ir įvairių gyvūnų organizmuose, augaluose ir mikroorganizmuose [4–8].

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, rekomenduojama seleno paros norma suaugusiems asmenims yra 55 g, o vaikams – nuo 10 iki 30 g [9, 10]. Lietuvoje, kaip ir visoje Europos Sąjungoje, rekomen-

duojama seleno paros norma yra 55 g, o didžiausias leidžiamas kiekis – 300 g. JAV vidutinė leidžiama seleno norma yra 103 g per parą [9–11]. JAV Medicinos instituto Maisto ir mitybos taryba (angl. *The USA Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine*) rekomenduoja tinkamą žmogui didžiausią seleno kiekį – 400 g per parą [8–10].

Selenas yra gamtoje paplitęs elementas, randamas dirvožemyje, kai kuriose uolienose ir vandenyje. Žinoma, kad vulkaninės uolienos yra pirminis seleno šaltinis, o antrinis – biogeninės medžiagos, kurios kai kada

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika
Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Children's Diseases
El. paštas: regina.firantiene@mf.vu.lt

²Vilniaus universiteto Gamtos mokslų fakulteto Biochemijos ir biofizikos katedra
Vilnius University, Faculty of Natural Sciences, Department of Biochemistry and Biophysics

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Slaugos ir vidaus ligų pagrindų katedra
Vilnius University, Faculty of Medicine, Department of Nursing and Essentials of Internal Medicine

⁴Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra
Vilnius University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine

gali būti maisto medžiagomis [12]. Gamtoje dažniausiai pasitaiko dvi seleno formos – selenitai (SeO_3^{2-} ; $\text{Se}_2\text{O}_5^{2-}$) ir selenatai (SeO_4^{2-} , $\text{Se}_2\text{O}_7^{2-}$), pasižymintys skirtingu poveikiu organizmams. Nustatyta, kad selenitai yra gerokai toksiškesni junginiai negu selenatai [13, 14]. Seleno toksiškumas gali priklausyti ir nuo to, kokie seleno junginiai – organiniai ar neorganiniai – patenka į organizmą [7, 9, 13].

Organizme selenas įeina į baltymų sudėtį. Žinomos dvi aminorūgštys, kuriose siera pakeista seleno. Viena iš jų – 21-oji aminorūgštis selenocisteinas SeCys (angl. *selenocysteine*) yra cisteino analogas, kuriame siera yra pakeista seleno. Ši aminorūgštis nėra užkoduota genetiniame kode, tačiau ją koduoja mRNR kodonas UGA, kuris paprastai yra baigmės kodonas. Tačiau esant savitam selenocisteino įterpimo elementui SECIS (angl. *selenocysteine insertion sequence*), kodonas UGA įjungia selenocisteiną. Žinduolių ir žmogaus organizme selenocisteinas susidaro iš alanino ir selenito, katalizuojant fermentui selenocisteino liazei, arba iš cisteino, kurio virtimą selenocisteinu katalizuoja du fermentai – cistationo sintazė ir cistationazė [13]. Kita aminorūgštis selenometioninas (SeMet) žmogaus ir aukštesniųjų žinduolių organizme nėra sintetinama *de novo*. Ši aminorūgštis gaunama su maistu, rezorbuojama plonojoje žarnoje, nuo natrio jonų (Na^+) priklausomos neutralių aminorūgščių pernašos sistemos yra įtraukiama į organizmo baltymų sudėtį ir pašalinama įprastu apykaitos būdu kaip metioninas [13]. Baltymai, kuriuose yra SeCys, vadinami selenoproteiniais (angl. *selenoprotein*) [8, 15]. Praeitų metų duomenimis, augaluose ir gyvūnų organizme nustatyta daugiau nei 30 baltymų, kurių sudėtyje rasta seleno [8, 12].

Kaip aprašėme savo ankstesniame straipsnyje [8], selenas ypač svarbus pagrindinių selenoproteinų – glutatio peroksidazės (angl. *glutathione peroxidase*, GPx), tioredoksino reduktazės (angl. *thioredoxin reductase*, TRx), tiroidinio hormono dejodinazės (angl. *iodothyronine deiodinase*, DJ) ir kai kurių kitų selenoproteinų funkcijoms. Nustatant žmogui rekomenduojamą seleno paros normą atsižvelgiama į jo kiekį, kuris reikalingas optimaliam fermento GPx aktyvumui pasiekti [3, 6, 13, 16, 17]. Šis tyrimas rodo organizmo pasisavinto seleno kiekį – minėto fermento aktyvumas yra proporcingas seleno kiekiui žmogaus organizme. Pastaruoju metu visi seleno koncentracijos organizmuose tyrimai yra atliekami nustatant GPx fermentinį aktyvumą [8]. Žinoma, kad seleno

stoka organizme gali sukelti selenoproteinų fermentinio aktyvumo slopinimą, o tai gali paveikti įvairias organizmo funkcijas. Nors jau iširta 340 selenoproteinų, tačiau daugumos iš jų funkcija iki šiol nėra žinoma [8, 12, 13, 15].

Žmogaus organizme yra nustatyta 25 selenoproteinų genai. Panašūs SeCys turintys genai randami žemėniųjų žinduolių – pelių ir žiurkių organizmuose [6, 8, 17–21]. Dėl šios priežasties minėti gyvūnai yra tinkami tyrinėti ne tik SeCys, bet ir seleno bei jo junginių apykaitą organizme, nustatyti jų įtaką įvairioms kitoms organizmo funkcijoms.

Naujausiuose moksliniuose straipsniuose teigiama, kad selenas, būdamas svarbus ir reikalingas žmogaus sveikatai, stiprina imuninę sistemą [3, 8, 16, 22–24]. Žinoma, kad ypač svarbus ir daugialypis selenoproteinų vaidmuo ląstelėse susidarant imuniniam atsakui [3, 22].

Atlikti eksperimentiniai seleno poveikio žmogaus organizmui tyrimai dažniausiai yra statistinio arba aprašomojo pobūdžio, todėl daryti apibendrinamąsias išvadas yra sunku. Būtina žinoti, kaip selenas ir jo junginiai veikia ne tik žmogaus, bet ir įvairius kitus organizmus bei augalus. Gana dažnai seleno ir jo junginių tyrimams pasirenkami kai kurie gyvūnai, augalai, mikroorganizmai. Atliekami eksperimentiniai tyrimai su įvairiais gyvosios gamtos atstovais leido daryti prielaidas, o vėliau ir padėjo įrodyti seleno svarbą ir žmogaus organizme vykstančiai medžiagų apykaitai.

Ankstesniame savo straipsnyje [8] mes apžvelgėme fizikines ir chemines seleno savybes, jo paplitimą gamtoje, pasisavinimą žmogaus organizme bei svarbą. Aptarėme seleno ir jo junginių įtaką kai kurioms organizme vykstančioms biocheminėms reakcijoms, jų reikšmę oksidacijos reguliavimui bei kaip visa tai atsispindi fiziologiniuose žmogaus organizmo procesuose ir paveikia žmogaus sveikatą.

Šio straipsnio tikslas – panagrinėti kai kurias seleno ir jo junginių savybes, atkreipti dėmesį į jų toksiškumą organizmams, vaidmenį imuniniame atsake sergant virusinėms ir nevirusinėms infekcijoms, vykstant senėjimo procesams, apžvelgti poveikį žmogaus bei kitų organizmų medžiagų apykaitai.

SELENO TOKSIŠKUMAS

Selenas sukelia daug nuo mitybos priklausomų problemų: jis būtinas mikroelementas žmogaus organizmui, ta-

čiau yra labai toksiškas. Todėl suprantama, kad seleno vartojimas turi būti griežtai kontroliuojamas. Dažniausiai seleno stoka nustatoma tose šalyse, kurių dirvožemyje ar vandenyje yra labai maži jo kiekiai. Siekiant padidinti seleno kiekį maisto produktuose, kai kurių valstybių vyriausybės nurodymu yra sudaromos maisto produktų papildymo seleno programos arba dirvožemis yra tręšiamas daugiau seleno turinčiomis trąšomis [8].

2008 m. atliktų tyrimų duomenimis, apie 0,5–1 milijardo pasaulio gyventojų savo maisto racione turėjo nepakankamai seleno [6, 13]. Esant per mažai seleno maisto racione, organizme pasireiškia tam tikri seleno stokos požymiai. Dėl šios priežasties kai kuriose valstybėse, pavyzdžiui, JAV, vartojamas maistas turi seleno papildų. Nustatyta, kad seleno kiekis augaliniuose maisto produktuose tiesiogiai priklauso nuo dirvožemyje esančio seleno kiekio [8, 25]. Jei dirvožemyje yra mažiau seleno, tai mažiau jo susikaučia užaugusiose daržovėse ir vaisiuose. Įvairių geografinių vietovių dirvožemyje seleno koncentracija yra nevienoda. Žinoma, kad Europos šalių dirvožemiuose seleno negausu. Suomijoje, pradėjus dirvožemį tręšti daugiau seleno turinčiomis trąšomis, seleno paros kiekis žmonių mityboje padidintas nuo 25 g iki 70 g, ir seleno koncentracija šios šalies gyventojų kraujo serume padidėjo dvigubai – nuo 0,63 mol/l iki 1,42 mol/l [8, 14]. Nustatyta, kad Didžiosios Britanijos, Naujosios Zelandijos, Šiaurės Rytų Kinijos dirvožemiuose seleno koncentracija yra maža [3, 12]. Ypač mažas seleno kiekis Šiaurės Rytų Kinijoje, todėl gyventojai, gaudami seleno mažiau negu 11 g per parą, turėjo polinkį sirgti viruso sukeliama endemine jaunatvine kardiomiopatija – *Keshan* liga [17, 26]. Ši liga diagnozuota tiems *Coxsackie B* virusu infekuotiems asmenims, kurių maisto racione trūko seleno.

Lietuvos dirvožemio tyrimus 2004 m. atliko Aleksandro Stulginskio universiteto (tuo metu Lietuvos žemės ūkio universiteto) mokslininkai. Vykdydami projektą jie nustatė mikroelementų, iš jų ir seleno, kiekį Lietuvos dirvožemyje. Duomenys paskelbti internetinėje svetainėje [27]. Paašikėjo, kad seleno koncentracija Vidurio Lietuvos dirvožemiuose yra maža. Atskirų rajonų dirvožemiuose vidutinė jo koncentracija humusiniame sluoksnyje (0–20 cm) buvo nuo 0,100±0,02 iki 0,278±0,0354 mg/kg dirvožemio. Smėlio ir priesmėlio dirvožemiuose seleno rasta vidutiniškai

0,134, o lengvuose, vidutinio sunkumo ir sunkiuose priemoliuose bei moliuose – 0,215–0,264 mg/kg, didelio fosforingumo dirvožemiuose – atitinkamai 0,115 ir 0,18–0,261 mg/kg. Be to, mokslininkai paskelbė, kad įvairūs Lietuvoje augantys augalai sukaupia skirtingus seleno kiekius. Tyrimais nustatyta, kad mažiausiai (0,006–0,02 mg/kg) seleno sukaupia kopūstai, ropės, burokėliai, ridikėliai, obuoliai, grikiiai, kvietrugiai. Daugiau (0,021–0,04 mg/kg) seleno yra pomidoruose, morkose, rapsų sėklose, o daugiausia (0,04–0,088 mg/kg) – miežių grūduose, obuolių sėklose, pupelėse, moliūgų minkštyme ir sėklose, daugiametėse žolėse. Skirtingose vietose išaugintuose augaluose seleno koncentracija skyrėsi net 2–4 kartus [27].

Aplinkos (dirvožemio ir vandens telkinių) ryšys su maisto gamyba ir mityba yra ypač glaudus, dėl šios priežasties aplinkos užterštumas seleno yra priskiriamas prie ekologinių problemų. Kai kuriose pasaulio šalyse, pavyzdžiui, Jungtinių Amerikos Valstijų vakarinėje dalyje, seleno yra per daug. Seleno teršalai atsiranda iš gamtinių ir antropogeninių šaltinių. Uolinguose dirvožemiuose randami dideli seleno junginių kiekiai, drėkinant selenas išplaunamas į podirvinį vandenį. Padidėjus seleno kiekiui šiuose plotuose, gali padidėti užterštumas ir padaryti daug žalos paukščiams bei laukiniams gyvūnams. Toksinis seleno poveikis pasireiškia esant net mikromoliarinei seleno koncentracijai dirvožemyje ar vandens telkiniuose. Seleno junginių toksiškumo tyrimams vandenyse mokslininkai naudoja žaliuosius dumblius, o dirvožemyje – augalus. L. Geoffroy ir bendraautorii duomenimis, selenato 2,4 M koncentracija slopina žaliųjų dumblių *Chlamydomonas reinhardtii* augimą, t. y. pasireiškia fitotoksiškas seleno poveikis [7]. Dumbliai, kaip ir žalieji augalai, naudojami saulės šviesos energiją, fotosintezės būdu neorganines medžiagas paverčia organinėmis. Nustatyta, kad selenas žalingas dumbliams, nes pažeidžia chloroplastų struktūrą, atsiranda chloroplastų granuliacija, sumažėja stromos tūris, padidėja ląstelės skersmuo ir sutrinka fotosintezė. Rezultatai parodė atvirkščią koreliaciją tarp *Chlamydomonas reinhardtii* populiacijos ir selenato koncentracijos. Kintant selenato koncentracijai, ląstelės skersmuo padidėja ir tai siejama su jos funkcijos pakitimais, kai ląstelė dalijasi [7, 13].

Patekus seleno į aplinką Šiaurės Karolinoje ir Džoakvin slėnyje (JAV),

1 lentelė. Seleno poveikis sveikatai [3]

Table 1. The influence of selenium for human health [3]

Seleno koncentracija kraujo serume / plazmoje, ng/ml	Toksiškumo požymiai
Toksinis seleno poveikis:	
> 3200–7500	Mirtina toksinė dozė
> 490–640	Pavojinga sveikatai dozė, nepageidaujami reiškiniai
> 250	Nepageidaujami reiškiniai (plaukų slinkimas, dermatitas)
160–180	Vėžio profilaktika, diabeto rizika, hipertenzija
Optimalus seleno poveikis:	
140	Vėžio profilaktika, mirtingumo sumažėjimas
120	Vėžio profilaktika, mirtingumo sumažėjimas, selenoproteino P optimalus aktyvumas
80	Glutatio peroksidazės optimalus aktyvumas
60	Jodtironino dejodinazės optimalus aktyvumas
Seleno trūkumo įtaka:	
< 20–40	<i>Keshan</i> ir <i>Kashin-Beck</i> ligos, kreatinizmas

toksinis jo kiekis sukėlė reikšmingus gyvūnų reprodukcijos sutrikimus, ypač žuvų ir paukščių [7, 13]. Didelį dėmesį reikėtų kreipti į vandens, kuris naudojamas maisto gamybai, švarumą [13]. Nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp selenitų koncentracijos vandenyje ir seleno kiekio organizme [13, 28, 29].

Seleno toksiškumo tyrimai turi būti atliekami itin atsargiai. Svarbu nustatyti koncentracijos ribas, kada seleno poveikis yra naudingas, o kada jau žalingas (1 lentelė) [3]. Lėtinis apsinuodijimas seleno žmonėms sukelia selenozę, kuriai būdingas dermatitas, plaukų slinkimas, nagų pažeidimas, sutrinka virškinimo ir nervų sistemų veikla [8, 9]. Klinikinė selenozė pasireiškia, kai asmuo seleno vartoja iki 1,26 mg per parą, todėl seleno koncentracija kraujyje padidėja ir gali siekti 1,35 mg/l [8, 9].

Iki šiol seleno toksiškumo poveikio žmonių sveikatai mechanizmai nėra iki galo aiškūs [1, 30].

SELENAS IR IMUNINIS ATSAKAS

Pirmieji seleno poveikio imuninei sistemai tyrimai buvo atlikti 1959 metais, kai anglų mokslininkas K. P. McConell su bendraautoriais [22] nustatė ir aprašė seleno poveikį imuniniam atsakui. Šie mokslininkai radioaktyvųjį seleną (⁷⁵Se) švirkštė šunims, o vėliau jo koncentraciją tyrinėjo šunų kraujo leukocituose. Be to, buvo nustatyta, kad selenas gali būti randamas daugelio organų audiniuose ir ląstelėse, taip pat imuninės sistemos organuose, tokiuose kaip užkrūčio liauka, blužnis, limfmazgiai, kaulų čiulpai ir kt. [22].

Selenas daro įtaką ne tik organizme vykstančioms biocheminėms reak-

cijoms, bet ir atlieka reguliacinę bei imuninę funkcijas organų audiniuose bei ląstelėse. Selenas svarbus ir humoraliniam, ir ląsteliniam imunitetui (igimtam ir įgytam) susidaryti. B ir T limfocitai yra svarbios ląstelės, atsakingos už imuninę funkciją. Trūkstant seleno organizme mažėja šių ląstelių gamyba. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad seleno trūkumas organizme, vykstant imuniniam atsakui, siejamas su T limfocitų slopinimu [12, 13, 22, 29].

Kadangi imuninė sistema yra sudėtingas įvairių aktyvacijos reakcijų kompleksas, seleno priklauso gyvybiškai svarbus vaidmuo. Iširta, kad šis elementas gali paveikti įvairius imuninio atsako etapus [22]. Žinoma, kad selenas, veikdamas imuninės sistemos reguliaciją, daro įtaką daugelio ligų, ypač infekcinių ir onkologinių, patogenezėi [2, 3, 6, 12, 13]. Seleno stoka maisto racione gali susilpninti imuninį atsaką, padidinti polinkį susidaryti kai kuriems alergenams bei augliams, paveikti antivirusinį atsaką [12, 13, 31, 32]. L. Kiremidjian-Schumacher su bendraautoriais [29] atliko eksperimentinius tyrimus, kuriais įrodė, kad 200 g seleno, suvartojamo per parą, gali sustiprinti žmogaus organizmo imuninę būklę. Šiuo ir panašiais tyrimais buvo įrodyta kai kurių seleno turinčių papildų nauda. Tačiau minėto tyrimo dalyvių suvartojamo seleno kiekis daugiau negu keturis kartus viršijo PSO rekomenduojamą paros dozę. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad šalutinis poveikis nepasireiškia, jei per parą suvartojama ne daugiau kaip 200 g seleno [1].

Selenoproteinų įtaka fagocitams. Visose aerobinėse ląstelėse, kuriose vyksta oksidacinio fosforilavimo reakcijos, padaugėja aktyviųjų deguo-

nies formų (angl. *reactive oxygen species*, ROS). Aktyvinant fagocitines ląsteles (makrofagus ir neutrofilus), ROS kiekis padidėja, t. y. greitėja oksidacinės reakcijos [3, 22]. Nustatyta, kad didelis ROS kiekis yra kenksmingas – citotoksinis, pažeidžia lipidus, baltymus bei nukleorūgštis. Tinkamai reguliuojant ROS kiekį fagocituose, atsiranda mikrobiocidinis aktyvumas, viduląstelinė signalizacijos aktyvacija, diferenciacija ir ląstelių komunikacija [22]. Selenas, esantis selenoproteinuose, atlieka svarbų reguliacinį vaidmenį fagocituose – palaiko tinkamą pusiausvyrą tarp teigiamo ir neigiamo ROS veikimo. Šiame reguliacijos procese labai reikšmingi selenoproteinai GPx ir TRs. Nustatyta, kad nepakankamas jų kiekis ląstelėse, reikalingas ROS ir oksidacijos-redukcijos reakcijų reguliacijai, gali pagreikinti oksidacijos reakcijų greitį ir sukelti fagocitų žūtį. Priešingu atveju, esant padidėjusiai selenoproteinų raiškai ir nereguliuojamai veikiant oksidaciją-redukciją, sukeliamas nepakankamas oksidacinių reakcijų aktyvinimas, kuris reikalingas fagocitų funkcijoms.

Dauguma eksperimentinių tyrimų nustatė seleno svarbą fagocitams. Buvo tiriami pelių J774.1 makrofagai, stimuliuoti forbolio-12-miristato-13-acetatu (angl. *phorbol-12-myristate-13-acetate*, PMA) ir lipopolisacharidu (angl. *lipopolysaccharide*, LPS), bei žiurkių neutrofilai, stimuliuoti tais pačiais agentais [22]. H. Hattori su bendraautorais [33] nustatė, kad žmogaus neutrofilų stimuliacija naviko nekrozės faktoriumi (angl. *tumor necrosis factor*, TNF) sustiprina GPx-4 mRNR raiškos reguliaciją. Tiek mRNR, tiek GPx-4 baltymų raiška yra panašiai indukuojamos paveikiant TNF nuo ROS priklausomu būdu. Todėl manoma, kad GPx-4 yra labai svarbus apsaugant neutrofilus nuo lipidinės peroksidacijos aktyvacijos metu. Minėtos reakcijos gali būti labiau kompleksiškos, nes GPx-4 superraiška slopina branduolio faktoriaus NK- B aktyvaciją ir translokaciją [22]. Kadangi aktyvinant leukocitus NK- B faktoriumi vyksta daugybė uždegimą slopinančių ir signalinių reakcijų, taip pat tirpių mediatorių sekrecija, daroma prielaida, kad GPx-4 raiška gali būti indukuojama aktyvintuose leukocituose norint apsaugoti juos nuo lipidinės peroksidacijos bei moduluoti ląstelės aktyvacijos būseną. Pastebėta, kad GPx-4 superraiška RBL2H3 ląstelėse, palyginti su kontroline grupe, sumažino leukotrieno C4 (angl. *leukotriene C4*, LTC4), leukotrieno B4 (LTB4) ir prostaglandi-

no D2 gamybą [22]. Šios reakcijos nesusijusios su glutationo sumažėjimu GPx-4 ekspresuojančiose ląstelėse. Todėl daroma prielaida, kad GPx-4 ir (arba) GPx-1 yra atsakingi už sumažėjusią leukotrienų gamybą ir sumažėjusią nuo ROS priklausomą NK- B aktyvaciją.

Informacijos apie selenoproteinų vaidmenį kitoms fagocitinėms ląstelėms, t. y. dentritinėms ląstelėms (angl. *dendritic cell*, DC), nėra daug. Panaudodami organinį seleno junginį ebseleną (angl. *eb-selen*), kai kurie autoriai nustatė antigeną DC3 ląstelėse ir įrodė dvikryptį DC-T ląstelių komunikacijos suardymą [22]. Šiais tyrimais buvo nustatyta, kaip selenas veikia DC brendimą, migraciją ir antigeną. Įrodyta, kad DC atlieka iniciatyvinį imuninio atsako vaidmenį, o ROS ir redoksas yra svarbūs aktyvioms antigeną pateikiančioms ląstelėms.

Tioredoksino reduktazės ir uždegimas. Fermentams tioredoksino reduktazėms TRx tenka esminis vaidmuo regeneruojant redukuotą baltymą tioredoksina, nes jis veikia kaip antioksidantas, redukuoja kitų baltymų cisteinų tiolinis-disulfidinius ryšius ir palaiko oksidacijos-redukcijos pusiausvyrą viduląstelinėje terpėje [20, 22]. Tiriant TRx vaidmenį, kaip modelis buvo panaudotos transgeninės pelės, kurioms buvo įterptas žmonių tioredoksino (Tg) genas ir rekombinantinis fermentas TRx. Nustatyta, kad uždegimą malšinančių TRx reakcijų mechanizme dalyvauja tam tikras citokinų ir eikozanoidų kiekis. Pavyzdžiui, prieš uždegiminio makrofagų citokino migracijos slopinimo veiksnio (angl. *migrating inhibitory factor*, MIF) biosintezė mažėja esant TRx superraiškai arba veikiant rekombinantinei žmogaus TRx [22]. Tačiau iki šiol neaišku, ar padidėjęs TRx skatina uždegimą. Nustatyta, kad esant fiziologiniam TRx kiekiui, TR-1 skatina uždegimą [22]. TRx superraiškos eksperimentiniai tyrimai su pelėmis leidžia daryti prielaidą, kad TR ir TRx fermentai veikia uždegimo moduliaciją ir imuninį atsaką.

Selenas ir interleukino 2 receptoriai. Nagrinėjant seleno vaidmenį organizme, svarbu nustatyti priklausomybę tarp seleno kiekio ir limfocitų funkcijos, o tiksliau – ryšį su interleukino 2 receptoriais (IL-2R). Tyrimai su žmonėmis įrodė seleno priklausomybę nuo limfocitų proliferacijos, kuri yra susieta su IL-2R raiška [22]. Th ląstelės sustiprina imuninį atsaką į įvairius antigenus ir šis atsakas priklauso nuo IL-25 signalų aktyvacijos, proliferacijos ir diferenciacijos [22]. T ląstelių proliferacija gali veikti TR-1 ir TR-2, skatinti NK- B aktyvaciją [18], o tos, savo ruožtu, gali dalyvauti IL-2R raiškoje. Be to, buvo įrodyta, kad žmogaus T ląstelių proliferacija, kaip atsakas į anti-CD3 stimuliacija, yra slopinama mažinant redukuotojo glutationo (angl. *glutathione*, GSH) koncentraciją, tam panaudojant butionin-(S,R)-sulfoksiminą (angl. *buthionine-(S,R)-sulfoximine*, BSO). Proliferacinis atsakas buvo atnaujinamas įdedant į inkubacinį mišinį ekzogeninio GSH [22]. Proliferacijos slopinimas paveikiant BSO nėra susijęs vien su CTL pasikeitimu. Nustatyta, kad palaikomas stiprus ryšis tarp sumažėjusios viduląstelinės aplinkos ir proliferacijos [22].

Gauti rezultatai rodo GPx fermentų vaidmenį proliferaciniam atsakui aktyvintose T ląstelėse. Galima daryti prielaidą, kad šio atsako mechanizmas susijęs su NK- B aktyvacija arba kitu, alternatyviu, keliu.

Minėtini J. Carcillo ir bendradarbių atlikti tyrimai [34], kai buvo tiriama įvairaus amžiaus vaikų lignoninėje igtai infekcija ir sepsis. Nustatyta, kad esant šiai infekcijai atsiranda streso sukelta limfopenija, dominuojant Th2 monocitams / makrofagams bei kitiems imuninio nepakankamumo rodikliams, sumažėjus tiek T, tiek B ląstelių kiekiui. Kasdienis seleno, cinko, seleno bei glutamino vartojimas sumažina arba atitolina lignoninėje igtos infekcijos pasireiškimą [35].

Seleno poveikis Th1 ir Th2 ląstelėms. P. R. Hoffmann ir bendraautorai [22, 36] nustatė tiek Th1 tipo, tiek Th2 tipo alerginio imuninio atsako priklausomybę nuo maiste esančio seleno kiekio. Įrodyta, kad mažas seleno kiekis pelių maiste sumažina alerginį kvėpavimo takų uždegimą, palyginti su pelėmis, šertomis maistu, turinčiu pakankamą seleno kiekį. Šeriant peles maistu, papildytu seleno, imuninio atsako sustiprėjimo nebuvo rasta.

Aiškeja, kad didesnis seleno kiekis pelių organizme gali individualiai veikti Th1 ir Th2 imuninio atsako balansą ir tas imuninis atsakas gali priklausyti nuo antigeno tipo. Autorių pateikti rezultatai leidžia teigti, kad mažas seleno kiekis maiste sukelia imuninę būseną, kai organizmas nėra pajėgus reaguoti į įvairių tipų antigenus. Tai gali būti paaiškinama alergijos arba astmos atvejais, bet nesuprantama sergant virusinėms infekcijoms ar susidarant augliams. Kai kurių autorių atlikti astmos tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad seleno papil-

dai gali silpninti alerginio imuninio atsako galią [31, 36, 37]. Todėl iki šiol seleno papildų nauda nėra iki galo aiški.

Selenas gali sustiprinti Th1 imuninių atsaką didesniu mastu negu Th2 tipo. Reikalingi tolesni tyrimai siekiant geriau suprasti, koku būdu selenas, esant skirtingiems antigenams, paveikia imuninį atsaką [31, 36, 37].

SELENO POVEIKIS VIRUSINIAMS PATOGENAMS

Įdomūs duomenys gauti tiriant tarp Šiaurės Rytų Kinijos gyventojų paplitusią mūsų jau paminėtą *Keshan* ligą – endeminę jaunatvinę kardiomiopatiją [8]. *Keshan* ligos etiologijai priskiriamas endeminis *Coxsackie* virusas (angl. *Coxsackie's virus B*, CVB3). Ištyrus minėto regiono dirvožemį paaiškėjo, kad jame buvo sumažėjęs seleno kiekis, todėl gyventojai su maistu gaudavo tik apie 11 g seleno per parą [8, 38]. Padidinus seleno kiekį maisto papildais iki 30 g per parą, buvo išvengta *Keshan* ligos atvejų. Autoriai mano, kad seleno papildai ne tik didina imunitetą virusams, bet ir paveikia genetinę adaptaciją viruso genetinėje RNR [22].

Minėtini eksperimentai, atlikti su pelėmis, kurių maisto racione buvo nepakankamas kiekis seleno [22]. Šiais tyrimais buvo įrodyta, kad seleno stoka pelių maisto racione sukelia *Keshan* ligos simptomus [13, 22]. Nustatyta, kad esant seleno trūkumui pelių organizme, nekenksmingas CVB3 virusas gali tapti virulentiniu ir mutuoti į šešias atskiras padermes, pasižyminčias „kardiologiškai“ virulentinėmis formomis. Šios mutacijos gali sukelti pelių miokarditą, panašų į žmogaus miokarditą. Virusų mutacijos tampa negrįžtamos. Todėl daroma prielaida, kad selenas organizmui gali suteikti apsaugą [13, 22].

Tikslus *Keshan* ligos patogenezės mechanizmas, t. y. koku būdu selenas veikia šia liga sergančių žmonių imuninę sistemą, nėra suprantas. Iki šiol neaišku ir kaip selenas veikia patį virusą. Manoma, kad seleno poveikis virusui yra susijęs su imuninės sistemos sutrikimu, kaip alerginės astmos, lėtinio uždegimo, infekcinių ar onkologinių ligų atvejais. Norint geriau suprasti ryšį tarp seleno apykaitos ir šių ligų, būtina nustatyti ir įrodyti mechanizmus, kuriais selenas daro įtaką imuniniam atsakui [6, 13, 22, 37].

Peles A/Bangkok/1/79 (H3N2), kurių maisto racione buvo nepakanka-

mai seleno, užkrėtus gripo virusu, pastebėta, kad virusinės RNR mutacijos padažnėja kartu su jo virulentiškumu, be to, nustatyta, kad seleno stoka pelių organizme veikia įvairias anti-virusinio imuninio atsako grandis [22]. Vėlesnėse gripo infekcijos stadijose minėtų pelių kraujyje buvo rastas mažesnis CD8⁺ ir CD4⁺ T ląstelių kiekis, nebuvo nustatyta gripo specifinių antikūnų pakitimų, palyginti su kontrole, t. y. pelėmis, kurių maisto racione seleno buvo pakankamai. Tai leidžia daryti prielaidą, kad ląstelių imuninis atsakas į gripo virusus yra silpnesnis, jei organizme stinga seleno.

Žmogaus imunodeficito virusas-1, ŽIV-1 (angl. *human immunodeficiency virus-1*, HIV-1) yra dar viena RNR virusinė infekcija, kuriai svarbus seleno kiekis žmogaus organizme. Nustatyta, kad selenas paveikia ŽIV-1 infekciją tam tikrose viruso replikacijos ciklo stadijose. Deja, nėra gyvūnų modelių, kuriais būtų galima ištirti seleno įtaką virusų genominėms RNR mutacijoms [22, 39]. Pasirodo, kad seleno stoka maisto racione yra ypač svarbi ŽIV-1 serologiškai teigiamiems asmenims tose pasaulio valstybėse, kuriose yra ribotos galimybės užkirsti kelią ŽIV-1 infekcijai. Ryšys tarp seleno kiekio organizme ir anti-ŽIV-1 imuninio atsako yra kitoks nei anksčiau minėto gripo atveju, nes ŽIV-1 infekuoja T ląsteles ir monocitus, dalyvaujančius imuniniame atsake prieš virusus. ŽIV-1 infekuotiems asmenims maža seleno koncentracija kraujo serume yra siejama su mažesniu CD4⁺ T ląstelių kiekiu, greitesne ŽIV-1 ligos eiga ir didesniu mirtingumu nuo ŽIV-1 infekcijos [36, 40, 41]. Įprasta manyti, kad CD4⁺ T ląstelių kiekio sumažėjimas rodo ŽIV-1 ligos paūmėjimą [36]. Toks šių ląstelių kiekio mažėjimas yra būdingas ankstyvose virusinės infekcijos stadijose, kai žmogaus mityba yra nepakankama arba sutrinka maisto medžiagų rezorbcija virškinimo trakte. Be to, žinoma, kad ŽIV-1 infekuoti asmenys, kurių kraujo serume seleno koncentracija yra mažesnė negu 135 g/l, dažniau užsikrečia mikrobine ir bakterine infekcija [36]. Tačiau iki šiol nėra galutinai nustatyta, ar didesnis seleno kiekis organizme yra tiesiogiai susijęs su imuninės sistemos gebėjimu slopinti infekciją, ar seleno stoka maisto racione daro įtaką organizmo medžiagų apykaitos reakcijoms [36, 42]. Įrodyta, kad kasdienis seleno vartojimas slopina lėtinę ŽIV-1 infekciją, didina CD4⁺ T ląstelių kiekį [43]. Nustatyta, kad seleno maisto papildai padidina GPx-1 fermentinį aktyvumą ŽIV-1 infekuotose ląstelėse, kurios sa-

vo ruožtu sumažina ROS kiekį ir NK- B aktyvumą ląstelėse [22], o ROS sumažėjimas esant padidėjusiam selenofermentų aktyvumui (t. y. GPx-1) gali būti svarbiausia mechanizmo grandis, kuri „sušvelnina“ ŽIV-1 infekciją.

Kiti *in vitro* tyrimai parodė, kad mažas seleno kiekis organizmo ląstelėse yra susijęs su sumažėjusiu natūralių ląstelių žudikių (angl. *natural killer cell*, NK) citotoksiškumu esant ŽIV-1 infekcijai [36]. Nustatyta, kad seleno maisto papildų vartojimas sumažina ŽIV-1 replikacijos indukciją, taip pat infekuotų T limfocitinių bei monocitinių ląstelių kiekį. Paaaiškėjo, kad ląstelių lemiamas imuninis atsakas į virusus yra silpnesnis tų organizmų, kurių maisto racione buvo nepakankamai seleno [22].

SELENAS IR NEVIRUSINIAI PATOGENAI

Didesnis seleno kiekis organizme apsaugo nuo virusų poveikio, tačiau nevirusiniams patogenams tokio tiesioginio ryšio tarp seleno kiekio organizme ir imuniteto nerasta. Kai kuriuose moksliniuose straipsniuose [36, 44] teigiama, kad seleno įtaka atsparumui prieš bakterijų, parazitų ir grybų infekcijas priklauso nuo konkretaus sukėlėjo. Pavyzdžiui, buvo nustatyta, kad infekavus peles *Candida albicans*, jautrumas šiam patogeniui padidėja, jei pelių organizme trūksta seleno [36]. Šių pelių kraujyje esantys peritoniniai neutrofilai praranda galią sunaikinti *Candida albicans* mikroorganizmus. Kiti eksperimentai patvirtino, kad tai vyksta dėl sumažėjusio superoksidų susidarymo, taip pat deguonies bei gliukozės išieškojimo [36]. Be to, nustatyta, kad seleno trūkumas pelių organizme nėra reikšmingas kraujo neutrofilams slopinant *Salmonella typhimurium* ir *Staphylococcus aureus* infekcijas [36]. Žiurkes, kurioms trūko seleno, *Staphylococcus aureus* intraperitoninės injekcijos sumažino jų gyvybingumą. Nustatyta, kad patogeniniai mikroorganizmai *Staphylococcus typhimurium*, *Plasmodium bergeri* arba *Listeria monocytogenes* gali net padidinti žiurkių išgyvenamumą, kai jų maisto racione nepakanka seleno [36]. Infekavus peles *Trypanosoma cruzi*, seleno stoka pelių organizme sustiprino *Trypanosoma cruzi* sukeltą lėtinę uždegiminę miopatiją [36]. Seleno stoką turinčias peles infekavus *Trypanosoma musculi* pirmuonių parazitą, žinomu kaip savi-tu pelių patogenu, padidėja parazite-

mija, pasireiškianti nepriklausomai nuo pelių édalo sudéties [36]. Šio tyrimo rezultatai aiškina, kad minétas parazitais, neturédamas klasikinés glutatono peroksidazés fermentinés sistemos, negali pakankamai sumažinti oksidacinio streso. Seleno trūkumą maisto racione turinčioms pelėms buvo nustatytas silpnėsnis antikūnų atsakas į *Trypanosoma musculi* [36].

Tyrimai, kai seleno trūkumą organizme turinčios pelės buvo infekuotos virškinimo sistemos parazitais nematodais – *Heligmosomoides polygyrus*, parodé, kad mažas seleno kiekis maiste sukelia susilpnėjusią atsparumą nematodoms [45] bei sumažėjusią IL-4 gamybą. Pastebéta, kad seleno stoka neturi itakos šiam cirkuliuojančiam citokinui pasigaminti. Trūkstant organizme tiek seleno, tiek vitamino E, susidaro mažesnis IL-4 kiekis [36, 45].

Ryšys tarp seleno kiekio šeiminingo organizme ir atsparumo nevirusiniams patogeniniams mikroorganizmams irodo, kad patogenų gyvybingumui ir šeiminingo imuninei sistemai būtinas selenas. Selenas, dalyvaudamas daugelyje fiziologinių ir biocheminių reakcijų, veikia ir imuninę sistemą. Pagrindiniai seleno poveikio imuninei sistemai aspektai yra apibendrinti 2 lentelėje. Nustatyta, kad šis poveikis pasireiškia per selenoproteinus [36].

SELENAS IR SENĖJIMAS

Senėjimas yra siejamas ne tik su organizmo imuniteto silpnėjimu, bet ir su įvairiais organizmo fiziologinių funkcijų sutrikimais [36, 46, 47], kurie su amžiumi labai priklauso nuo mitybos [36]. Silpnėjant žmogaus imunitetui, baltymų, lipidų ir nukleorūgščių makromolekulése atsiranda oksidacinių pažeidimų, dėl to ir sutrinka ląstelių funkcijos [48]. Atsiradé oksidaciniai poslinkiai yra siejami su padidėjusiu antioksidacinių sistemų disbalansu, t. y. tarp junginių oksidacijos-redukcijos greičio ir aktyviųjų deguonies formų (ROS) susidarymo bei jų klirenso greičio. Šiose reakcijose labai svarbūs antioksidaciniai fermentai, apsaugantys nuo ROS. Šie fermentai – tai antioksidaciniai selenoproteinai, glutatono peroksidazés, tioredoksino reduktazés, metioninsulfoksidreduktazés (angl. *methioninsulfoxide reductase*, SelR) ir kiti. Oksiduotų junginių veikiami leukocitai suaktyvėja, proliferuoja, diferencijuojasi ir fagocituoja [36]. Patirdami oksidacinį pažeidimą, leukocitai netgi gali sukelti ROS susi-

2 lentelė. Seleno poveikio imunitetui tyrimai [36]
Table 2. Summary of relevant immunity studies [36]

Tyrimo pavadinimas	Išvados
Selenas ir eksperimentiniai gyvūnai	Selenas sustiprina ląstelinį ir humoralinį imunitetą.
Selenas ir žmogus	Seleno papildai padidina limfocitų kiekį ir mitogeninį atsaką.
Selenas ir virusinės infekcijos	Seleno papildai padidina organizmo jautrumą. Didesnis seleno kiekis būtinas sergant ŽIV.
Selenas ir nevirusinės infekcijos	Seleno itaka nevirusinėms infekcijoms priklauso nuo sukélėjo rūšies.
Selenas ir alerginės ligos	Tyrimai yra prieštaringi. Esant seleno trūkumui organizme, imuninis atsakas silpnėja. Seleno papildai mažai palengvina ligos eigą.
Selenas ir onkologinės ligos	Seleno papildai mažina riziką susirgti kai kuriomis vėžio formomis, ypač tiesiosios ir gaubtinés žarnos vėžiu. Iki šiol neaišku, ar selenas didina imunitetą vėžiui.
Senyvo amžiaus žmonių imunitetas	Seleno papildai sustiprina senyvo amžiaus žmonių imunitetą.

darymą [49]. Todél selenas, kaip ir kiti antioksidantai, yra ypač svarbus senstančio organizmo imuniniam atsakui.

Senyvų ligonių periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių (angl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) tyrimais *in vitro* nustatytas padidéjés MCP-1 susidarymas, auginamojoje terpėje esant seleno ir vitamino E [36]. Tų pačių asmenų polimorfonuklearinių leukocitų (angl. *polymorphonuclear leukocytes*, PMN), augintų toje pačioje terpėje, chemotaksinés ir fagocitinés funkcijos buvo geresnės. Tyrimams naudojant pelių modelius, buvo nustatytas seleno maisto papildų poveikis leukocitų funkcijoms [50]. Maisto racioną papildžius fiziologiniais antioksidantais – vitaminų C ir E, -karoteno, cinko bei seleno kiekiais, buvo nustatyta papildų itaka GPx fermentiniam aktyvumui. Daugiakomponenčiai papildai gerokai suaktyvindavo kai kurias leukocitų funkcijas: fagocitozė, limfoproliferacija, NK citotoksinė aktyvumą ir IL-2 sintezę. Iki šiol nėra aiški seleno bei kitų komponentų reikšmė šių ląstelių imuninėms funkcijoms.

Kitame darbe buvo įvertinta -karoteno (45 mg per dieną) ir seleno (400 g per dieną) papildų, vartojamų 6 mėn. su 2 mėn. pertrauka, itaka vyresnių žmonių (amžius 57–84 metai) imunitetui [36]. Nustatyta, kad seleno koncentracija kraujo plazmoje padidėja 20 %, kai selenas ir -karotenas buvo vartojami kartu, ir tik 10 %, kai buvo vartojamas tik vienas selenas. Šešis mėnesius vartojant seleno papildus, periferiniame kraujyje daugiau nei 50 % padaugėjo T ląstelių, ypač CD4⁺. Nustatyta, kad vartojant bet kurį

maisto papildą B limfocitų kiekis kraujyje nepakito, rastas tik didesnis NK ląstelių kiekis.

Labai idomus tyrimas, kuriuo siekta rasti ryšį tarp seleno koncentracijos vyresnių žmonių organizme ir imuninių ląstelių tipų. Paaikšėjo, kad seleno koncentracija kraujo serume yra susijusi su periferinėmis CD16⁺ NK ląstelėmis, tačiau šių ląstelių funkcinés galimybės, t. y. jų fitotoksiškumas, nebuvo įvertintas. Minétas eksperimentinis darbas parodé, kad seleno papildus vartojančių vyresnio amžiaus žmonių pakinta NK ląstelių funkcijos, bet ne ląstelių skaičius [36].

Seleno vaidmuo yra suprantamas kaip svarbus rodiklis išlaikyti geresnę sveikatą senatvėje [2, 3, 51, 52], nes šio elemento papildai pagerina vyresnių žmonių organizmo imuninį atsaką [36, 46, 53, 54].

SELENO SVARBA LIGŲ PATOGENEZĖJE

Žinoma nemažai ligų, susijusių su seleno stoka organizme. Tai mūsų jau minétoji *Keshan* liga [8], *Kashin-Beck* liga, lydima deformuojančio artrito, miksedematozinis endeminis kretinizmas, kuris sukelia protinės veiklos atsilikimą, vyrų nevaisingumą bei kt. [3, 6, 8].

Nustatyta, kad selenas būtinas normaliam spermatozoidų vystymuisi ir formavimuisi, o seleno stoka organizme gali sukelti vyrų nevaisingumą [13]. Pirmieji tyrimai buvo atlikti tiriant žirgus, kurių pašare nepakako seleno. Ištyrus žirgų spermą nustatyti struktūriniai spermatozoidų paki-

timai, kurie turėjo įtakos apvaisinimui [3, 13]. Įrodyta, kad spermatozoidų vystymasis sutrinka dėl glutationo peroksidazės (GPx) oksidacinių pažeidimų. Šie selenoproteinai randami spermatozoidų mitochondrijų struktūroje [6, 13], o pakitus jų struktūrai mitochondrijos nepakankamai sintetina ATP energijos, reikalingos spermatozoidų judėjimui, dėl to gali atsirasti nevaisingumas. Panašūs tyrimai buvo atlikti Glazgo karališkojoje ligoninėje besigydančioms pacientams ir pateiktos apibendrintos išvados [13].

Selenas yra būtinas mikroelementas, jis veikia antioksidacines ir imunines žmogaus organizmo funkcijas [8, 10]. Kai organizme trūksta seleno, greitėja žmogaus senėjimas, silpnėja eritrocitų atsparumas, susergama širdies ir kraujagyslių, odos, skydliaukės bei kitomis ligomis. Selenas dalyvauja hepatito, pirmojo tipo diabeto bei kitų ligų patogenezėje. Manoma, kad su seleno trūkumu susijusios ne tik autoimuninės, bet ir uždegiminės ligos: astma, artritas, pankreatitas ir kt. [1, 8, 9, 37]. Padidėjusi žmonių rizika susirgti įvairiomis ligomis, ypač onkologinėmis, gali būti paaiškinama padidėjusiu oksidaciniu stresu ir pakitusiomis oksidacijos-redukcijos reakcijomis, kurioms svarbūs selenoproteinai [1, 3, 9, 18, 22].

Moksliniais tyrimais patvirtinti pagrindiniai antioksidantai – vitaminai C ir E, -karotenai bei selenas. Įrodyta, kad uždegimo slopinamasis seleno poveikis stiprėja, kai kartu su seleno papildais vartojama vitamino E bei L-karnitino [32, 54, 55].

A. Sitta ir bendradarbiai [55] tyrė fenilketonuriją sergančius asmenis, kurie 6 mėnesius vartojo karnitiną ir seleną. Pastebėta, kad šių ligonių ok-

sidacinio streso rodikliai pakito, o glutationo peroksidazės (GPx) fermentinis aktyvumas buvo optimalus. Nustatytas ryšys tarp lipidų peroksidacijos ir L-karnitino koncentracijos kraujyje bei GPx fermentinio aktyvumo ir seleno kiekio kraujyje. Pastebėta, kad L-karnitino ir seleno papildai yra svarbūs ligoniams, sergantiems fenilketonurija, nes padeda koreguoti oksidacinio streso procesus [55]. J. Valentos ir kt. moksliniame straipsnyje teigiama, kad ligoniams, patyrusiems sepsi, didelės seleno papildų dozės pagerina ne tik viso organizmo ląstelių mitybą, bet ir slopina uždegimą bei antioksidacinius rodiklius, todėl sumažina ligonių mirtingumą [56]. Anksčiau mokslinėje literatūroje buvo paskelbta, kad seleno papildų vartojimas gali sumažinti mirtingumą nuo onkologinių ligų [57], todėl pastaruoju metu ypatingas dėmesys skiriamas seleno priešvėžinio poveikio mechanizms tyrimams [2, 3, 57, 58]. Atliekami didelio masto klinikiniai tyrimai siekiant nustatyti seleno įtaką prostatos vėžiui [9, 59]. Pakaitinė terapija selenu yra būtina žmonėms, sergantiems onkologinėmis ligomis [3, 58].

Apibendrinant galima teigti, kad seleno ir jo junginių poveikis gyviesiems organizmams yra labai įvairus. Seleno apykaitos organizmuose mechanizmai nėra iki galo ištyti. Nustatyta, kad organizmų imuniteto aktyvumas gali būti siejamas su seleno maisto papildų vartojimu. Selenas dalyvauja organizmų imuninėse reakcijose, su seleno trūkumu susijusios ne tik autoimuninės, bet ir uždegiminės ligos: astma, artritas, pankreatitas ir daugelis kitų. ♦

Gauta: 2011 12 06
 Priimta spaudai: 2012 03 26

LITERATŪRA

- Lopez Heras I, Palomo M, Madrid Y. Selenoproteins: the key factor in selenium essentiality. State of the art analytical techniques for selenoprotein studies. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400: 1717–27.
- Combs GF, Watts JC, Jackson MI, Johnson LAK, Zeng H, Scheett AJ, et al. Determinations of selenium status in healthy adults. *Nutrition Journal* 2011; 10: 75. (www.nutrition.com/content/10/1/75).
- Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling* 2011; 14(7): 1337–83.
- Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Selenium and diabetes: more bad news for supplements serum selenium and dia-

betes in U.S. adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 829–34.

- Lobanov AV, Hatfield DL, Gladyshev VN. Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 1424–28.
- Gill H, Walker G. Selenium, immune function and resistance to viral infections. *Nutrition Dietetics* 2008; 65: 541–47.
- Geoffroy L, Gilbin R, Simon O, Floriani M, Adam C. Effect of selenate on growth and photosynthesis of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Aquatic Toxicol* 2007; 83: 149–58.
- Račkus J, Firantienė R, Ėmužytė R, Jablonskienė V. Selenas ir jo junginių apykaita organizme. *Laboratorinė medicina* 2010; 12(3): 137–45.

Summary

THE PECULIARITIES OF SELENIUM METABOLISM IN ORGANISMS

**Regina Firantienė,
 Juozapas Račkus,
 Sofija Sasnauskienė,
 Regina Ėmužytė,
 Danutė Kalibatienė,
 Valerija Jablonskienė**

Dietary selenium is an essential micronutrient that affects various aspects of human health. The human organism supplementation with selenium are carried out by dietary. The amount of selenium in dietary depends on the selenium concentration in soil. The recommended dietary allowance for selenium is 55 g/day for normal adult. Selenium is naturally occurring in some oxidative states. Inorganic selenium forms are incorporated into various organisms. It is demonstrated that selenium in nature can exist in two forms: selenomethionine and selenocysteine. Selenomethionine is found in plants and selenocysteine in animals and human organism. The incorporation of selenium into selenoproteins is connected with amino acid selenocysteine and then the selenoproteins are involved in physiological and biochemical functions, including immune responses. Selenium is essential component or cofactor of enzymes. It is also involved in other crucial cellular processes, including innate and adaptive immune responses. Selenium deficiency has been shown to result in loss robust immune responses to viruses, tumors, and allergens, composed to selenium adequate controls. There is considerable evidence that selenium affect different types of immune responses. Selenium supplementation may enhance Th1-type immune responses to a greater extent than Th2-type responses. The selenium-supplementation shows benefit in the synthesis of antioxidant enzymes. The mechanisms by which selenium affects the immune system is less clear than how selenium affect the virus itself. There are no obvious immune-related diseases associated with selenium deficiency. It is supposed that selenium affects common immunity disorders such as allergic asthma, chronic inflammation, infectious diseases, and cancers.

Keywords: selenium, selenoprotein, metabolism, toxicity, immunity, virus, aging.

9. Davis CD, Irons R. Are selenoproteins important for the cancer protective effects of selenium? *Curr Nutr Food Sci* 2005; 1: 201–14.
10. Andrews PJD. Selenium and glutamine supplements: where are we heading? A critical care perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 192–7.
11. Ervin RB, Wang CY, Wring JD, Kennedy-Stephenson J. Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999–2000. *Adv Data* 2004; 341: 1–5.
12. Ermakov V, Jovanović L. Selenium deficiency as a consequence of human activity and its correction. *J Geochem Exploration* 2010; 107: 193–9.
13. Williams E, Harrison M. Selenium: from health to the biological food chain. *J Biotech Res* 2010; 2: 112–20.
14. Umysoca D, Vitova M, Doušková I, Bišova K, Hlavova M, Čížková M, et al. Bioaccumulation and toxicity of selenium compounds in the green alga *Scenedesmus quadricauda*. *BMC Plant Biol* 2009; 9: 58.
15. Squires JF, Berry MJ. Eukaryotic selenoprotein synthesis: mechanistic insight incorporating new factors and new functions for old factors. *Life* 2008; 60(4): 324–5.
16. Broome CS, McArdle F, Kyle JA, Andrews F, Lowe NM, Hart CA. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 154–82.
17. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. *J Biol Chem* 2009; 284(2): 723–7.
18. Davis CD, Irons R. Are selenoproteins important for the cancer protective effects of selenium? *Curr Nutr Food Sci* 2005; 1: 201–14.
19. Richardson DR. More roles for selenoprotein P: local selenium storage and recycling protein in the brain. *Biochem J* 2005; 386: e5–e7.
20. Hondal RJ. Using chemical approaches to study selenoproteins-focus on thioredoxin reductases. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 1501–12.
21. Shchedrina VA, Novoselov SV, Malinouski MY, Gladyshev VN. Identification and characterization of a selenoprotein family containing a diselenide bond in a redox motif. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007; 104(35): 13919–24.
22. Hoffman PR. Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; 55: 289–97.
23. Hatfield DL, Carlson BA, Xu XM, Mix H, Gladyshev VN. Selenoprotein incorporation machinery and the role of selenoproteins in development and health. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2006; 81: 97–142.
24. Dunstan JA, Breckler L, Hale J, Lehmann H, Franklin P, Lyons G, et al. Associations between antioxidant status, markers of oxidative stress and immune responses in allergic adults. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 993–1000.
25. Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status; how does it measure up? *Br J Nutr* 2004; 92(4): 557–73.
26. Hatfield DL, Berry MJF, Gladyshev VN. Selenium: its molecular biology and role in human health. 2nd ed. Springer-Verlag New York Inc., 2006.
27. <http://www.lzuu.lt/nm/l-projektas/ augalu-mityba/43.htm>
28. Fang W, Goldberg ML, Pohl NM, Bi X, Tong Ch, Xiong B, et al. Functional and physical interaction between the selenium-binding protein 1 (SBP 1) and the glutathione peroxidase 1 selenoprotein. *Carcinogenesis Advance Access* 2010. Published Oxford University Press.
29. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe H, Cohen M, Stotrký G. Supplementation with selenium and human immune cell function. *Biol Trace Element Res* 2008; 41: 115–27.
30. Ralston NVC, Raymond LJ. Dietary selenium's protective effects against methylmercury toxicity. *Toxicology* 2010; 278: 112–23.
31. Hoffmann PR, Jourdan-Le SC, Hoffmann FW, Chang PS, Bollt O, He O, et al. A role for dietary selenium and selenoproteins in allergic airway inflammation. *J Immunol* 2007; 179: 3258–67.
32. Beck MA. Selenium and vitamin E status: impact on viral pathogenicity. *J Nutr* 2007; 137: 1338–40.
33. Hattori H, Imai H, Furuhashi K, Sato O, Nakagawa Y. Induction of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in human polymorphonuclear neutrophils and HL60 cells stimulated with TNF-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 337: 464–73.
34. Carcillo J, Holubkov R, Dean JM, Berger J, Mert KL, Anand KJS, et al. Rationale and design of the pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *J Parenteral Enteral Nutr* 2009; 33: 368–74.
35. Felmet KA, Hall MW, Clark RS, Jafe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol* 2005; 174(6): 3765–72.
36. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 1273–80.
37. Hoffmann PR. Selenium and asthma: a complex relationship. *Allergy* 2008; 63(7): 854–6.
38. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr* 2003; 133: 1463s–7.
39. Beck MA, Handy J, Levander OA. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol* 2004; 12: 417–23.
40. Kupka R, Msamanga GI, Spiegelman D, Morris S. Selenium status is associated with accelerated HIV disease progression among HIV-1-infected pregnant women in Tanzania. *J Nutr* 2004; 134: 2556–60.
41. Stephensen CB, Marquis GS, Douglas SD, Kruzich LA, Wilson CM. Glutathione, glutathione peroxidase, and selenium status in HIV-positive and HIV-negative adolescents and young adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 173–81.
42. Drain PK, Bacten JM, Overbaugh J, Wener MH. Low serum albumin and the acute phase response predict low serum selenium in HIV-1 infected women. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 1–6.
43. Hurwitz BE, Klaus JR, Llabre MM, Gonzalez A. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 148–54.
44. Riedel GF, Sanders JG. The influence of pH and media composition on the uptake of inorganic selenium by *Chlamydomonas reinhardtii*. *Environm Toxicol Chem* 2009; 15: 1577–83.
45. Smith A, Madden KB, Yeung KJ, Zhao A. Deficiencies in selenium and/or vitamin E lower the resistance of mice to *Heligmosomoides polygyrus* infections. *J Nutr* 2005; 135: 830–6.
46. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 2007; 120: 435–46.
47. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009; 181(2): 741–51.
48. Barja G. Free radicals and aging. *Trends Neurosci* 2004; 27: 595–600.
49. Guayerbas N, De La Fuente M. An impairment of phagocytic function is linked to a shorter life span in two strains of prematurely aging mice. *Dev Comp Immunol* 2003; 27: 339–50.
50. Alvarado C, Alvarez P, Puerto M, Gausseres N. Dietary supplementation with antioxidants improves functions and decreases oxidative stress of leukocytes from prematurely aging mice. *Nutrition* 2006; 22: 767–77.
51. Gonzalez S, Huerta JM, Fernandez S, Patterson AM, Lasheras C. Life-quality indicators in elderly people are influenced by selenium status. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 10–5.
52. Ray AL, Semba RD, Walston J, Ferrucci L. Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community: the women' health and aging studies. *J Nutr* 2006; 136: 172–6.

-
- | | | |
|---|---|--|
| 53. Ross C, Morriss A, Khairy M. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. <i>Reprod Biomed Online</i> 2010; 20(6): 711–23. | L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. <i>Cell Moll Neurobiol</i> 2011; 31: 429–36. | view). The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane library 2011; 8. |
| 54. Moslemi MK, Tavanbakhsh S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. <i>Int J Gen Med</i> 2011; 4: 99–104. | 56. Valenta J, Brodska H, Drabek T, Hendl J, Kazda A. High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. <i>Intensive Care Med</i> 2011; 37: 808–15. | 58. Šraucer G. Selenas ir onkologinės ligos. <i>Biologinė medicina</i> 2010; 2: 27–9. |
| 55. Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, de Oliveira AB, Wayhs CAY, et al. Evidence that | 57. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MPA, Horneber M. Selenium for preventing cancer (Re- | 59. Ledesma MC, Jung-Hynes B, Schmit TL, Kumar R, Mukhtar H, Ahmad N. Selenium and vitamin E for prostate cancer: post-SELECT (selenium and vitamin E cancer prevention trial) status. <i>J Mol Med</i> 2011; 17(1–2): 134–43. |
-