

Fiziološki i toksični učinci selena u životinja



The physiological and toxic effects of selenium in animals

Aladrović, J., I. Lozančić, M. Lojkić, I. Pušić, L. Pađen, A. Prevendar Crnić

Sažetak

Selen je specifičan esencijalni element jer je jedan od rijetkih koji ima vrlo uzak raspon između fiziološke i toksične koncentracije u organizmu. Fiziološke koncentracije kreću se od 0,1 do 0,3 mg/kg suhe tvari za većinu životinja, a subletalne doze iznose od 0,4 do 3 mg/kg. U prirodi se selen pojavljuje u organskom i anorganskom obliku. Selen je u organizmu životinja sastavni dio selenoproteina od kojih su najzastupljeniji glutation-peroksidaze i tioredoksin-reduktaze koji održavaju redoks-homeostazu i reguliraju staničnu signalizaciju te jodotironin-deiodinaze koja regulira aktivnosti hormona štitaste žlijezde. Kod manjka selena u organizmu životinja najčešće se pojavljuje smanjen prirast, manja proizvodnja mlijeka i vune, smanjena plodnost i veličina legla, smanjena kvaliteta sjemena rasplodnih životinja uz visoku smrtnost potomaka. Otrovanja selenom nastaju ingestijom bilja koje kumulira selen iz tla bogatog njime, zbog pogrešaka uzrokovanih nepažnjom veterinarara ili stočara prilikom dodavanja selena u hranu za životinje kao i hranom i vodom koja potječe iz kontaminiranog područja. Ovisno o tome u kojem će opsegu životinja biti izložena bilo kojem od navedenih izvora otrovanja, može se razviti akutno, subakutno ili kronično otrovanje selenom. Specifičnog liječenja otrovanja selenom nema, nužno je provoditi edukaciju o mogućim štetnim učincima selena radi smanjenja rizika za životinje.

Ključne riječi: selen, fiziološki učinci, toksični učinci, domaće životinje

Abstract

Selenium is a specific essential element, because it is one of the few elements that has a very narrow range between physiological and toxic concentrations in the body. Physiological concentrations range from 0.1-0.3 mg/kg dry matter for most animals, and sublethal doses range from 0.4 to 3 mg/kg. In nature, selenium appears in organic and inorganic forms. In animals, selenium is an integral part of many proteins, such as glutathione peroxidase, and thioredoxin reductase, which maintains redox homeostasis and regulates cell signaling, and iodothyronine deiodinase, which regulates the activity of the thyroid gland hormones. Selenium deficiency in the body of animals most often leads to reduced growth, lower milk and wool production, reduced fertility and litter size, and reduced semen quality in breeding animals with high

dr. sc. Jasna ALADROVIĆ, dr. med. vet., redovita profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Ivona LOZANČIĆ, dr. med. vet., dr. sc. Martina LOJKIĆ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, Klinika za reprodukciju i porodništvo, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, dr. sc. Ivan PUŠIĆ, dr. med. vet., Ministarstvo gospodarstva i održivog razvoja, dr. sc. Lana PAĐEN, docentica, Zavod za fiziologiju i radiobiologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, dr. sc. Andreja PREVENDAR CRNIĆ, dr. med. vet., redovita profesorica, Zavod za farmakologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dopisni autor: jasna.aladrovic@vef.hr

mortality of offspring. Selenium poisoning is caused by the ingestion of plants that accumulate selenium from selenium-rich soil due to errors caused by the negligence of veterinarians or animal owners when adding selenium to animal feed, as well as by ingestion of food and water originating from a contaminated area. Regardless of the extent to which animals are exposed to any of the above sources of poisoning, acute, subacute or chronic selenium poisoning may develop. There is no specific treatment for selenium poisoning, therefore the possible harmful effects of selenium must be taught in order to reduce the risk to animals.

Key words: selenium, physiological effects, toxic effects, domestic animals

Uvod

Selen je element rasprostranjen u okolišu, ljudskom i životinjskom organizmu. U organizam dopireva putem hrane i pozitivno utječe na rad reproduktivnog sustava, imunskog sustava, funkcije jetre i živčanog sustava. Selen je sastavni dio selenoproteina, pa tako i enzima glutation-peroksidaza i tioredoksin-reduktaze. Selen je važan u metabolizmu hormona štitaste žlijezde.

Selen je specifičan po maloj razlici između preniske koncentracije i toksične koncentracije te je važno poznavanje mehanizama njegova djelovanja. Tla u mnogim područjima u svijetu bogata su selenom, biljke koje rastu na tim tlima sadržavaju visoke koncentracije selena te hranjenje takvim biljem može dovesti do otrovanja. U svrhu sprečavanja manjka selena u organizmu i posljedičnih bolesti, selen se koristi kao dodatak hrani, a s druge se strane susrećemo s negativnim učincima zbog vrlo visoke toksičnosti za životinje.

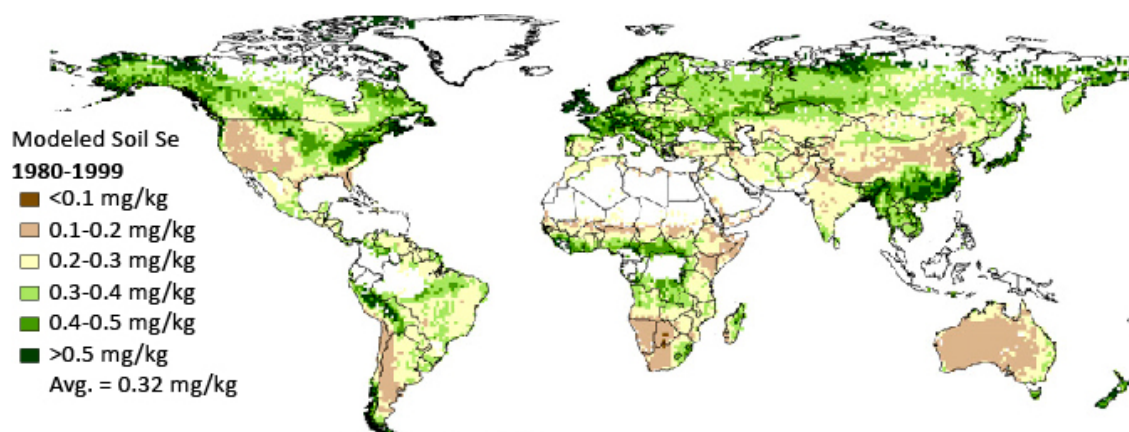
Zastupljenost selena u prirodi i živim organizmima

Selen je element koji je otkriven još 1817. godine, kad je švedski kemičar Jöns Jacob Berzelius proučavao uzrok onečišćenja sumporne kiseline koja se

proizvodila u jednoj švedskoj tvornici. U 20. stoljeću na temelju otkrivanja kemijskih, biokemijskih i molekularnih svojstava selena razvijena je svijest o tome koliki potencijal selen može imati u prehrani domaćih životinja.

Selen je široko rasprostranjen u slojevima Zemljine kore u mnogim vrstama kamena, mineralima, vulkanskim stijinama, fosilnim gorivima, tlu, biljkama te vodi. Koncentracija selena u tlu u svijetu u prosjeku iznosi 0,44 mg/kg (Kabata-Pendias, 2011.). U području istočne Slavonije izmjerene su prosječne koncentracije selena u tlu od 0,34 mg/kg (Antunović i sur., 2010.; Živković, 2018.). Koncentracija selena uvelike je ovisna o klimi i vrsti tla, pa ako je tlo na određenom području suho, koncentracija selena bit će viša, dok će u vlažnijim tlima, gdje su padaline češće, biti manja (Kabata-Pendias, 2011.). Tlo je najveći izvor selena za biljke, pa tako i za životinje i ljude. Koncentracija selena u tlu znatno varira te uglavnom iznosi između 0,1 i 2,0 mg/kg (Tan i sur., 2002.). Pojavljuje se u različitim oblicima, uključujući selenite, selenate, elementarni selen te organske oblike selena.

U prirodi se selen pojavljuje u organskom i anorganskom obliku. Anorganski oblici selena su selenidi, selenati ili seleniti koji se najčešće nalaze u tlu, otkud ih apsorbiraju biljke. U lužnatom tlu selen je



Slika 1. Rasprostranjenost selena u tlu (Jones i sur., 2017.)

znatnije bioraspoloživ za biljke nego što je u kiselom (Haygarth i sur., 1995.). U pravilu se seleniti intenzivno resorbiraju, za razliku od selenata (Goh i Lim, 2004.).

Organski selen dolazi u obliku aminokiselina, a najpoznatije su metionin i cistein te su kao takvi najčešće dostupni životinjama jer se unose žitaricama, sijenom, uljonosnim sjemenkama, leguminozama itd. Biljke iz tla resorbiraju selen u obliku selenata i selenita te sintetiziraju aminokiselinu selenometionin koji čini više od 50 % selena u zrnu žitarica, ali i većini krmiva (Olson i Palmer, 1976.; Whanger, 2002.).

Hrana bogata proteinima najčešće sadržava visoku razinu selena, dok biljke s manjkom proteina sadržavaju nešto manju koncentraciju selena. U prehrani ljudi najveći izvori ovog elementa su žitarice, meso, mliječni proizvodi, riba te ostali morski plodovi, mlijeko i orašasto voće.

Selen se dodaje u stočnu hranu kao seleniti ili selenati te u organskom obliku kao mješavina selenoaminokiselina, pri čemu je selenometionin kao esencijalna aminokiselina zastupljena s više od 50 % (Schrauzer, 2000.; 2003.). Proizvodi animalnog podrijetla životinja hranjenih dodavanjem selena obogaćeni su selenom (Pušić i sur., 2018.).

Za razliku od anorganskih oblika, selenometionin se ugrađuje u tjelesne bjelančevine te se na taj način selen pohranjuje i reverzibilno otpušta tijekom povećanih metaboličkih napora ili smanjenog unosa u organizam (Schrauzer, 2000.). Stoga su životinje kojima je zbog deficita selena u hranu tijekom duljeg razdoblja dodavan selenometionin imale više aktivnosti selenoenzima nego životinje koje su unosile selen u anorganskom obliku (Schrauzer, 2000.).

Metabolizam selena

Resorpcija selena, transport, distribucija, izlučivanje, zadržavanje u organizmu i metaboličke promjene ovise o njegovu kemijskom obliku i količini unesenoj hranom kao i prisutnosti ili nedostatku brojnih prehrambenih tvari koje utječu na njegov metabolizam. Glavno mjesto resorpcije selena jest duodenum, nešto manje resorbira se u jejunumu i ileumu, dok se resorpcija u želucu prasadu te sirištu i buragu ovaca ne zbiva (Levander, 1987.; Wolfram, 1999.). Resorpcija selena nešto je veća u monogastričnih životinja (45 – 95 %) nego u preživača (29 – 50 %). Neki mikroorganizmi buraga bolje reduciraju selen, dok ga neki učinkovito ugrađuju u selenoaminokiseline. Ugradnja selena u mikrobnе proteine kao i resorpcija može se kompetitivno inhibirati prirodnim metioninom i cisteinom (Serra i sur., 1996.).

Nakon resorpcije selen se koristi za sintezu selenoproteina koji se ugrađuju u tkivne bjelančevine ili izlučuje. Selenometionin može biti nespecifično ugrađen u tkivne proteine na mjesto metionina, a selenocistein ne (Burk i sur., 2001.), pri čemu se ugradnja najviše zbiva u tkivima s intenzivnom sintezom proteina.

U krvi se selen veže na albumine, manje i na globuline, u tkivima ga nalazimo u selenoproteinima, a u eritrocitima se veže se na hemoglobin. Najveći udio distribuiranog selena s nalazi e u jetri i bubrezima, no najveća ukupna količina selena pohranjena je u mišićju (Pušić i sur., 2018.).

Za vrijeme gravidnosti selen se prenosi s majke na plod. Cjelokupni status selena kod majke utječe na status selena fetusa i novorođenčadi (Nandakumaran i sur., 2002.). Selen je dostupan i preko majčina mlijeka, s time da je njegova koncentracija u kolostrumu znatno veća ako se dodaje u hranu u organskom obliku (Salman i sur., 2013.).

Selen se iz organizma primarno izlučuje putem urina i izmeta, no oblik, opseg i put eliminiranog selena bit će uvjetovani dozom i oblikom unesenog selena te vrstom životinje (Pedrosa i sur., 2012.). Kod otrovanja uz primarnu eliminaciju putem bubrežga put izlučivanja može biti i respiratorni (Tiwary i sur., 2005.). Za razliku od organskog selena, koji se dobro resorbira, anorganski se slabo zadržava u organizmu i velikim se dijelom izlučuje izmetom u preživača ili urinom/uratima u nepreživača (Wolf-ram, 1999.).

Uloge selena u organizmu

Selen je u organizmu životinja sastavni dio proteina koji utječu na rad reproduktivnog sustava, imunskog sustava, funkcije jetre i živčanog sustava. Opisano je više od 50 selenoproteina (Labunskyy i sur., 2014.), no u gljiva, viših biljaka, kornjaša, dudova svilca i nekih drugih insekata nisu prisutni (Lobanov i sur., 2008.).

Jedna od ključnih značajki zajedničkih za sve selenoproteine jest prisutnost aminokiseline selenocisteina. Ova se aminokiselina u većini selenoproteina nalazi u aktivnom mjestu enzima i sudjeluje u izvođenju katalitičkih redoks-reakcija (Labunskyy i sur., 2014.).

Glutation-peroksidaza (GPx) prvi je izolirani selenoprotein (Flohe i sur., 1973.). U sisavaca postoji osam izoenzima GPx, od kojih pet (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 i GPx6) sadržava selenocistein, a ostala tri GPx homologa (GPx5, GPx7 i GPx8) sadržavaju cistein (Kryukov i sur., 2003.; Brigelius-Flohé i Maiorino, 2013.).

Izoenzimi GPx imaju širok raspon fizioloških funkcija u organizmima, kao što je uklanjanje vodikova peroksida, detoksikacija hidroperoksida masnih kiselina i održavanje stanične redoks-homeostaze. Obitelj enzima GPx koji sadržavaju selenocistein nalazimo u različitim tkivima i specifični su za različite supstrate. Enzim GPx1, tetramerne građe, jedan od glavnih antioksidansa, eksprimiran je u svim tipovima stanica, s najvišom razinom ekspresije u jetri i bubrezima (Piršljin, 2006.; Beer-Ljubić i sur., 2012.). Suprotno tomu, ekspresija GPx2 ograničena je na epitel gastrointestinalnog trakta, dok se GPx3 primarno luči iz bubrega i postiže visoke aktivnosti u plazmi (Labunskyy i sur., 2014.). S druge strane, monomerni GPx4 sudjeluje u redukciji složenih fosfolipidnih hidroperoksida poput fosfatidilkolin hidroperoksida i kolesterol hidroperoksida koji su vezani na fosfolipidima staničnih membrana (Squires i sur., 2007.).

Aktivnost GPx1 povezana je sa stresom i regulirana dostupnošću selena (Sunde i sur., 2009.). Tijekom nedostatka selena, razina GPx1 u jetri i bubrezima miševa znatno je smanjena. Suprotno tomu, dodavanje selena u prehrani povećava aktivnost GPx1.

Tioredoksin-reduktaze (TR) jesu oksidoreduktaze koje zajedno s tioredoksinom čine glavni sustav za redukciju disulfida u stanici. U stanicama sisavaca postoje tri TR enzima, a svi su proteini koji sadržavaju selenocistein. Tioredoksin-reduktaza 1 (TR1) primarno je lokalizirana u citoplazmi i jezgri (Arner i Holmgren, 2000.). Među ostalim fiziološkim ulogama, TR1 sudjeluje u popravljaju oštećenja DNA, održavanju redoks-homeostaze i regulaciji stanične signalizacije te prevenciji tumora (Hatfield i sur., 2009.). Također, TR1 regulira detoksikaciju različitih lijekova i regulira metaboličke puteve (Labunskyy i sur., 2014.). Nedostatak TR1 dovodi do kompenzacijskog povećanja aktivnosti GPx2 (Patterson i sur., 2013.).

Porodica selenoproteina jodotironin-dejodinaze sastoji se od tri proteina u sisavaca (DI1, DI2 i DI3), koji su uključeni u regulaciju aktivnosti hormona štitaste žlijezde reduktivnom dejodinacijom (Bianco i sur., 2002.). Ti proteini imaju različitu lokalizaciju u stanicama i ekspresiju u tkivima. Enzimi DI1 i DI3 nalaze se na staničnoj membrani, a DI2 lokaliziran je u endoplazmatskoj mrežici. Većina hormona koje proizvodi štitasta žlijezda u cirkulaciji se nalazi u obliku tiroksina. Ovaj se hormon može pretvoriti u aktivni hormon trijodotironin, dejodinacijom vanjskog prstena u reakciji kataliziranoj DI1 i DI2 (Bianco i sur., 2002.). Hormoni trijodotironin i tiroksin mogu se inaktivirati s DI3, uklanjanjem joda iz unutarnjeg

prstena, što dovodi do stvaranja neaktivnog dijodotironina, odnosno reverznog trijodotironina. Stoga dejodinaze igraju važnu ulogu u održavanju razine hormona štitnjače i njegove aktivnosti, aktivirajući tiroksin i razgrađujući biološki aktivan trijodotironin. Razine cirkulacijskih hormona štitaste žlijezde primarno se reguliraju aktivnošću DI1. No DI2 i DI3 sudjeluju u preciznom prilagođivanju lokalnih unutarstaničnih koncentracija trijodotironina u tkivima, bez promjene ukupne razine u serumu (Gereben i sur., 2008.).

Selenoprotein W-protein većinom se nalazi u mišićima, no njegova uloga nije još do kraja razjašnjena. Smatra se da ima antioksidativno djelovanje, ali i ulogu u rastu i diferencijaciji mišićnih stanica (Labunskyy i sur., 2014.). Selenoproteini T, H i V pripadaju Rdx obitelji selenoproteina, ali funkcija bilo kojeg od ovih proteina ostaje nepoznata (Dikiy i sur., 2007.). Selenoprotein P jest selenoprotein koji čini gotovo 50 % ukupnog selena u plazmi (Burk i Hill, 2005.). Činjenica da se selenoprotein P izlučuje u plazmi te da sadržava selenocisteinske molekule upućuje na to da bi ovaj selenoprotein mogao funkcionirati kao izvor selena za periferna tkiva (Burk i Hill, 2005.).

Potrebe za selenom u životinja

Potrebe za selenom u domaćih životinja ovise o dobi životinje, vrsti i intenzitetu proizvodnje. Preporučene dnevne potrebe životinja za selenom iznose 0,1 – 0,3 mg/kg (tablica 1).

Koncentracija selena u krvi ovaca iznosi 0,06 mg/L (Antunović i sur., 2010.), kod konja 0,36 – 1,68 mmol/L, pasa 1,90 – 4,31 mmol/L, mačaka 3,60 – 10,09 mmol/L, goveda 0,10 – 0,82 mmol/L, ovaca 0,09 – 0,54 mmol/L, koza 0,14 – 1,42 mmol/L i svinja 1,97 – 3,32 mmol/L (Forrer i sur., 1991.). Autori su zaključili da koncentracija selena ovisi o koncentraciji u hrani i tipu probavnog sustava, tako da mesožderi imaju najveće koncentracije selena u krvi, a biljojedi najmanje vrijednosti (Forrer i sur., 1991.). Također je utvrđena korelacija u odlaganju selena u mišićje pilića ovisno o dodanoj količini i obliku selena u hranu pilića (Pušić i sur., 2018.).

Posljedice nedostatnog unosa selena u organizmu

Nedostatan unos i slaba resorpcija selena iz probavnog sustava zbog prisutnosti velikog udjela ugljikohidrata, nitrata, sulfata, kalcija i bakra, utječe na proizvodnost i zdravlje životinja (Abd El Ghany i Tórtora-Pérez, 2010.).

Tablica 1. Preporučene doze selena u hrani domaćih životinja (modificirano prema Ghaderzadeh i sur., 2016.).

| Vrsta životinje | Preporučene doze |
|-------------------------------|---|
| Mliječne krave | 0,3 mg/kg suhe tvari |
| Tovna goveda | 0,1 mg/kg suhe tvari |
| Konji | 0,1 mg/kg suhe tvari |
| Prasad | 0,3 mg/kg suhe tvari |
| Tovne svinje i krmaće | 0,15 mg/kg suhe tvari |
| Ovce | 0,5 mg/kg tjelesne mase/koefficient resorpcije* |
| Koze | 0,5 mg/kg tjelesne mase/koefficient resorpcije* |
| Pilići (0-8 tjedana starosti) | 0,3 mg/kg suhe tvari |

*koefficient resorpcije za vlaknatu hranu=0,3; koefficient resorpcije za koncentrat=0,60

Premda se nedostatak selena može pojaviti u svih životinjskih vrsta, čini se da su preživači osjetljiviji na manjak selena (Mehdi i Dufrasne, 2016.), s visokom učestalošću u ovca i koza.

Najčešće se pojavljuje smanjen prirast životinja u tovu (Mehdi i Dufrasne, 2016.), manja proizvodnja mlijeka i vune, smanjena plodnost i veličina legla, smanjena kvaliteta sjemena rasplodnih životinja (Beckett i Arthur, 2005.) uz visoku smrtnost potomaka kao rezultat degenerativnih promjena na srčanom mišiću (Ramírez i sur., 2001.). Zbog nedostatka selena i vitamina E pojavljuje se bolest bijelog mišićja ili hranidbena miopatija u teladi (Mehdi i Dufrasne, 2016.) i janjadi (Gabryszuk i Klewec, 2002.) obilježena degenerativnim promjenama skeletnog i srčanog mišićja.

Nedostatak selena utječe na razinu IgG-a i funkcije T-limfocita u krvi, što dovodi do veće prevalencije bolesti i težih oblika bolesti u zahvaćenoj populaciji (Mehdi i Dufrasne, 2016.). Aktivnost i životni vijek neutrofila, makrofaga i limfocita se smanjuje (Latorre i sur., 2014.).

Testisi i sjeme imaju visoku koncentraciju selena, uglavnom povezanu s enzimom GPx4. Nedostatak GPx4 uzrokuje smanjenu plodnost u životinja i ljudi, s malim brojem spermija koji pokazuju različite abnormalnosti (Beckett i Arthur, 2005.).

Selen je važan za brede ženke u posljednjoj trećini bređosti i tijekom laktacije, u kojoj se selen ugrađuje u fetus i izlučuje mlijekom (Mehdi i Dufrasne, 2016.). U preživača posteljicom se selen prenosi u fetus i u ženki sa smanjenom koncentracijom selena (Abd El-Ghany i sur., 2007.). U životinja i ljudi smanjuje se

koncentracija selena u majčinoj plazmi kako bređost napreduje i plod raste (Abd El-Ghany i sur., 2007.).

Nedostatak selena povezan je s povećanim rizikom od zaostajanja posteljice i razvoja mastitisa. Smatra se da nedostatak selena smanjuje imunosni odgovor krave (Mehdi i Dufrasne, 2016.).

Manjak selena/vitamina E u svinja dovodi do nekrotičnih lezija jetre kod životinja u rastu u dobi od 3 do 25 tjedana i do hemoragičnih i nekrotičnih lezija u srčanom mišiću, što se naziva *mulberry heart disease*, srce poprima izgled ploda duda (Oropeza-Moe i sur., 2015.).

Eksudativna dijateza brojlera generalizirani je edem koji započinje u području prsa, krila i vrata zbog povećane propusnosti kapilara, a nastaje zbog nedostatka selena tijekom brzog rasta pilića. Rast se usporava, a uginuća su velika. Vitamin E može spriječiti eksudativnu dijatezu u pilića s nedostatkom selena. Nedostatak selena u vrlo mladih pilića uzrokuje atrofiju gušterače, što rezultira fibrozom gušterače. Gušterača proizvodi smanjene koncentracije lipaze i tripsina što dovodi do poremećaja u razgradnji hrane (Huang i sur., 2011.).

Otrovanja selenom

Prvi zapisi o trovanju selenom potječu iz 13. stoljeća, kad je Marko Polo zamijetio gubitak grive, dlake s repa kao i ljuštenje kopita konja koji su pasli određene biljke. Poslije, 1930. godine opisane su različite bolesti stoke koje su bile posljedica prekomjernog unosa selena tijekom hranjenja velikim količinama biljaka roda *Astragalus* te je stoka pokazivala simptome otrovanja (Khanal i Knight, 2010.).

Ovakvi slučajevi uglavnom su se pojavljivali na područjima gdje je tlo sadržavalo visoke koncentracije selena, veće od 5 mg/kg.

Zbog vrlo uskog raspona među koncentracijama selena u hrani koje su esencijalne (do 0,1 mg/kg) i onih koje su toksične (više od 0,4 mg/kg) selen se smatra najtoksičnijim esencijalnim elementom. Subletalno toksične koncentracije iznose od 0,4 do 3 mg/kg, one nakon kojih je vidljiva klinička slika otrovanja su od 3 do 20 mg/kg, a letalna je 20 mg/kg (Venugopal i Luckey, 1978.).

Otrovanja selenom opisana su u gotovo svih domaćih životinja, najčešće su u konja, goveda i ovaca, ali su poznata i u svinja i peradi, kao i u laboratorijskih životinja. Konji su osjetljiviji od goveda (Crinion i O'conor, 1978.). O različitoj osjetljivosti domaćih životinja na selen govore i podaci o njegovim toksičnim koncentracijama u hrani: za goveda ona iznose 8 mg/kg, za ovce 10 mg/kg, svinje 5 – 8 mg/kg, a za perad 15 mg/kg (Goehring i sur., 1984b.; Osweiler i sur., 1985.).

Otrovnost selena ovisi o kemijskom obliku, pri čemu su najtoksičniji organski spojevi selena. U organizam domaćih životinja toksične koncentracije selena mogu dospjeti ingestijom bilja (paša, zelena krma, zrnje biljaka) koje kumulira selen iz tla bogatog njime, na kojem raste, zbog grešaka uzrokovanih nepažnjom veterinarima ili stočara prilikom dodavanja selena u hranu za životinje (Siversten i sur., 2003.) ili nestručne primjene pripravaka koji sadržavaju selen (Krieger i sur., 1986.). Nadalje do otrovanja može doći hranjenjem i pijenjem vode koja potječe sa selenom kontaminiranog područja zbog onečišćenja okoliša. Ovisno o tome u kojem će opsegu životinja biti izložena bilo kojem od navedenih mogućih izvora otrovanja, može se razviti akutno, subakutno ili kronično otrovanje selenom. Pritom dob životinje ima važnu ulogu, jer su mlađe životinje osjetljivije od starijih (Resibeck, 2000.).

Mehanizam toksičnog djelovanja

Iako su provedena brojna istraživanja otrovanja selenom, točan mehanizam toksičnog djelovanja selena u organizmu još nije do kraja razjašnjen. No postoje teorije koje se temelje na rezultatima tih istraživanja. Jedna teorija temelji se na iscrpljivanju intermedijarnih supstrata poput glutationa i S-adenozilmetionina, što remeti aktivnost enzima (Vernie i sur., 1978.). Drugi mogući mehanizam toksičnog djelovanja jest reakcija selena s tiolima, pri čemu dolazi do proizvodnje slobodnih radikala i razvoja oksidacijskog oštećenja tkiva (Hoffman, 2002.;

Kaur i sur., 2003.; Balogh i sur., 2004.). Porast koncentracije selena u tkivima rezultira povećanjem aktivnosti plazmatske glutation-peroksidaze, nakon čega slijedi smanjenje koncentracije reduciranog i porast oksidiranog glutationa, odnosno peroksidacija lipida u membranama stanica. Ti se učinci mogu očitovati kao teratogene promjene, usporen i smanjen rast, oslabljen imunski odgovor ili histopatološke lezije u odraslih jedinki (Hoffman, 2002.).

Treći način toksičnog djelovanja selena jest ugrađivanje selena na mjesto sumpora u proteinima te zbog toga dolazi do poremećaja normalnih staničnih funkcija (Resibeck, 2000.). Ovakav mehanizam vjerojatan je za lezije kopita i papaka te oštećenje dlake koje se pojavljuje pri kroničnom otrovanju. Dolazi do prekida disulfidnih mostova koji pružaju strukturni integritet tim tkivima te zbog toga dolazi do njihova propadanja.

Klinička slika i liječenje

S obzirom na kliničku sliku razlikujemo akutno i kronično otrovanje selenom, a neki autori navode i subakutni oblik. Akutno otrovanje događa se pri nagloj izloženosti životinja selenu u količinama čije se vrijednosti kreću između 2,2 mg/kg i 20 mg/kg tjelesne mase.

Akutno otrovanje selenom najčešće je zabilježeno u ovaca, janjadi, goveda, teladi i svinja, iznimno u konja i peradi, rjeđe kao posljedica ingestije velike količine selenom bogatog bilja, a češće kao posljedica predoziranja pri peroralnoj ili parenteralnoj primjeni anorganskih pripravaka selena.

Klinička slika akutnog otrovanja najčešće se počinje očitovati između 8 i 10 sati nakon aplikacije, no katkad može doći do zakašnjele reakcije i do 36 sati (Resibeck, 2000.; Tiwary i sur., 2006.). U dahu životinje osjeti se zadah po češnjaku, karakterističnom mirisu dimetilselenida. Životinje povraćaju, otežano dišu, imaju tetanički spazam, nemir ili letargiju, pognutu glava, spuštene uši, anoreksiju, pojačano slinjenje, proljev, hipertermiju, znojenje, tahikardiju, nepravilan hod, nekontrolirano stiskanje zubiju te uginuće (Franke i Moxon, 1936.; MacDonald i sur. 1981.; Desta i sur., 2011.).

Patoanatomski nalaz uključuje kongestiju jetre s fokalnom nekrozom, te bubrega, plućni edem, endokarditis, miokarditis, petehijalna krvarenja i hemoragije na području epikarda, atoniju glatkog mišićja gastrointestinalnog trakta i mokraćnog mjehura te erozije dugih kostiju, posebno tibije (McKenzie i Al-Dissi, 2017.).

Kronično otrovanje selenom posljedica je dugoročne konzumacije prekomjernih količina ovog elementa te je najčešće posljedica neuravnotežene ishrane ili ispaše na područjima s visokim koncentracijama selena. Znanstvenici Rosenfeld i Beath (1964.) podijelili su kronično trovanje u dva oblika prema kliničkoj slici bolesti: kronično otrovanje vezano uz teturanje životinje kao da je slijepa (*blind staggers*) te kronično otrovanje vezano uz alkalnu bolest (*alkali disease*). Novija istraživanja (Lynn i sur., 1983.) pokazuju da je alkalna bolest kronični oblik otrovanja selenom, a slijepo teturanje otrovanje biljem roda *Astragalus* koja raste i u nas i koja kumulira selen, ali uzrok otrovanja njome nije u sadržaju selena, već u sadržaju zasad nepoznate toksične tvari (O'Toole i Resibeck, 1995.).

Poremećaji vezani za distalne dijelove ekstremiteta najčešće zahvaćaju goveda, konje i svinje, a popraćeni su oteklinom krunskog ruba, deformacijom kopita te odvajanjem kopitnog zida. Koža i dlaka otrovanih životinja često su neuredne, gube na kvaliteti te se pojavljuju bezdlačna područja, alopecije. Goveda, konji i mule katkad gube dlaku na bazi repa te se takva pojava na engleskom naziva *bobtail disease*. Zanimljivo je da se u ovaca ne pojavljuju alopecija ni oštećenje papaka, no može se pojaviti slabiji rast vune. Konji, svinje i koze mogu razviti i generalizirani oblik alopecije (Franke, 1934.). Kod nekih svinja pojavljuju se i neurološki poremećaji (Goehring i sur., 1984a.).

Patološke promjene kod kronične selenoze uglavnom su oštećenja distalnih dijelova ekstremiteta i posljedice gladovanja (Resibeck, 2000.).

Ne postoji specifična terapija za otrovanje selenom, nisu poznati specifični mehanizmi kelacije i uklanjanja selena iz organizma, no djelotvorni su postupci u obliku potporne terapije i prevencije.

Arsen potiče izlučivanje selena iz organizma i inhibira vezanje na receptore, pa 50 – 100 ppm arsenilne kiseline u hrani može ublažiti otrovnost selena. Tokoferol (vit. E), antioksidansi, bjelančevine i S-aminokiseline također umanjuju otrovnost selena (Levander i Agrett, 1969.; Levander i Morris, 1970.; Resibeck, 2000.), a kobalt u hrani smanjuje retenciju selena u srčanom i skeletnom mišićju. Tretiranje pašnjaka kalcijevim karbonatom umanjuje opasnost od otrovanja stoke koja pase selenom bogato bilje (Crinion i O'Connor, 1978.).

Budući da nema specifičnog liječenja otrovanja selenom, nužno je provoditi edukaciju o mogućim štetnim učincima selena radi smanjenja rizika za životinje.

Napomena

Rad je izvadak iz diplomskog rada Ivone Lozančić s naslovom *Fiziološki i toksični učinci selena u životinja* (Veterinarski fakultet, 3. srpnja 2020., mentori: prof. dr. sc. Andrea Prevendar Crnić i prof. dr. sc. Jasna Aladrović).

Literatura

- ABD EL GHANY, H., J. L. TÓRTORA-PÉREZ (2010): The importance of selenium and the effects of its deficiency in animal health. *Small Rum. Res.* 89, 185-192.
- ABD EL-GHANY, H., A. E. LÓPEZ-ARELLANO, R. REVILLA-VÁZQUEZ, A. RAMÍREZ-BRIBIESCA, E. J. TÓRTORA-PÉREZ (2007): Interrelationship between fetal and maternal selenium concentrations in small ruminants. *Small Rumin. Res.* 73, 174-180.
- ANTUNOVIĆ, Z., Z. D. STEINER, M. VEGARA, M. ŠPERANDA, Z. V. STEINER, J. NOVOSELEC (2010): Concentration of selenium in soil, pasture, blood and wool of sheep. *Acta Vet. (Beograd)*, 60, 263-271.
- ARNER, E. S., A. HOLMGREN (2000): Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur. J. Biochem.* 267, 6102-6109.
- BALOGH K., M. WEBER, M. ERDELY, M. MEZES (2004): Effect of excess selenium supplementation on the glutathione redox system in broiler chickens. *Acta Vet. Hung.* 52, 203-411.
- BECKETT, G. J., J. R. ARTHUR (2005): Selenium and endocrine systems. *J. Endocrinol.* 184, 455-465.
- BEER-LJUBIĆ, B., J. ALADROVIĆ, S. MILINKOVIĆ-TUR, M. LAZARUS, I. PUŠIĆ (2012): Effect of fasting on lipid metabolism and oxidative stability in fattening chicken fed a diet supplemented with organic selenium. *Archiv Tierzucht.* 55, 485-495.
- BIANCO, A. C., D. SALVATORE, B. GEREBEN, M. J. BERRY, P. R. LARSEN (2002): Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev.* 23, 38-89.
- BRIGELIUS-FLOHÉ, R., M. MAIORINO (2013): Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta* 1830, 3289-3303.
- BURK, R. F., K. E. HILL (2005): Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.* 25, 215-235.

- BURK, R. F., K. E. HILL, A. K. MOTLEY (2001): Plasma selenium in specific and non-specific forms. *Biofactor* 14, 107-114.
- CRINION, R. A. P., P. O'CONNOR (1978): Selenium intoxication in horses. *Ir. Vet. J.* 35, 81-86.
- DESTA, B., G. MALDONADO, H. REID, B. PUSCHNER, J. MAXWELL, A. AGASAN, L. HUMPHREYS, T. HOLT (2011): Acute selenium toxicosis in polo ponies. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23, 623-628.
- DIKIY, A., S. V. NOVOSELOV, D. E. FOMENKO, A. SENGUPTA, B. A. CARLSON, R. L. CERNY, K. GINALSKI, N. V. GRISHIN, D. L. HATFIELD, V. N. GLADYSHEV (2007): SelT, SelW, SelH, and Rdx12: genomics and molecular insights into the functions of selenoproteins of a novel thioredoxin-like family. *Biochemistry* 46, 6871-6882.
- FLOHE, L., W. A. GUNZLER, H. H. SCHOCK (1973): Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett* 32, 132-134.
- FORRER, R., K. GAUTSCHI, H. LUTZ (1991): Comparative determination of selenium in the serum of various animal species and humans by means of electrothermal atomic absorption spectrometry. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 5, 101-113.
- FRANKE, K. W. (1934): A new toxicant occurring naturally in certain samples of plant foodstuffs. I. Results obtained in preliminary feeding trials. *J. Nutr.* 8, 597-608.
- FRANKE, K. W., A. L. MOXON (1936): A comparison of the minimum fatal doses of selenium, tellurion, arsenic, and vanadium. *J. Pharm. Exp. Therap.* 58, 454-459.
- GABRYSZUK, M., J. KLEWIEC (2002): Effect of injecting 2- and 3-year-old ewes with selenium and selenium-vitamin-E on reproduction and rearing of lambs. *Small Rumin. Res.* 43, 127-132.
- GEREBEN, B., A. M. ZAVACKI, S. RIBICH, B. W. KIM, S. A. HUANG, W. S. SIMONIDES, A. ZEOLD, A. C. BIANCO (2008): Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr. Rev.* 29, 898-938.
- GHADERZADEH, S., F. M. AGHJEH GHESHLAGH, S. NIKBIN, B. NAVIDSHAD (2016): A review on properties of selenium in animal nutrition. *Iran. J. Appl. Anim. Sci.* 6, 753-761.
- GOEHRING, T. B., I. S. PALMER, O. E. OLSON, G. W. LIBAL, R. C. WAHLSTROM (1984A): TOXIC effect of selenium on growing swine fed corn-soy-bean meal diets. *J. Anim. Sci.* 59, 733-737.
- GOEHRING, T. B., I. S. PALMER, O. E. OLSON, G. W. LIBAL, R. C. WAHLSTORM (1984b): Effects of seleniferous grains and inorganic selenium on tissue and blood composition of and growth performance of rats and swine. *J. Anim. Sci.* 59, 725-732.
- GOH, K. H., T. T. LIM (2004): Geochemistry of inorganic arsenic and selenium in a tropical soil: effect of reaction time, pH, and competitive anions on arsenic and selenium adsorption. *Chemosphere* 55, 849-859.
- HATFIELD, D. L., M. H. YOO, B. A. CARLSON, V. N. GLADYSHEV. Selenoproteins that function in cancer prevention and promotion. *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 1541-1545.
- HAYGARTH, P. M., A. F. HARRISON, K. C. JONES (1995): Plant selenium from soil and the atmosphere. *J. Environ. Qual.* 24, 768-771.
- HOFFMAN, D. J. (2002): Role of selenium toxicity and oxidative stress in aquatic birds. *Aquat. Toxicol.* 57, 11-26.
- HUANG, J. Q., D. L. LI, H. ZHAO, L. H. SUN, X. J. XIA, K. N. WANG, X. LUO, X. G. LEI (2011): The selenium deficiency disease exudative diathesis in chicks is associated with downregulation of seven common selenoprotein genes in liver and muscle. *J. Nutr.* 141, 1605-1610.
- JONES, G. D., B. DROZ, P. GREVE, P. GOTTSCHALK, D. POFFET, S. P. MCGRATH, S. I. SENEVIRATNE, P. SMITH LENNY, H. E. WINKEL (2017): Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *PNAS*, 114, 2848-2853.
- KABATA-PENDIAS, A. (2011): Trace elements in soils and plants. Ur.: Kabata-Pendias, A., 4. izdanje, Taylor and Francis Group, str. 40, 376.
- KAUR, R., S. SHARMA, S. RAMPAL (2003): Effects of subchronic selenium toxicosis on lipid peroxidation, glutathione redox cycle, and antioxidant enzymes in calves. *Vet. Hum. Toxicol.* 45, 190-192.
- KHANAL, D. R., A. P. KNIGHT (2010): Selenium: its role in livestock health and productivity. *J. Agricul. Environ.* 11, 101-106.
- KRIEGER, R. I., K. TOMSON, D. W. WARNER (1986): Unstable injectable selenium treatments that may be toxic to cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 18, 541-542.
- KRYUKOV, G. V., S. CASTELLANO, S. V. NOVOSELOV, A. V. LOBANOV, O. ZEHTAB, R. GUIGO, V. N. GLADYSHEV (2003): Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 300: 1439-1443.

- LABUNSKYY, V. M., D. L. HATFIELD, V. N. GLADYSHEV (2014): Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev.* 94, 739-777.
- LATORRE, A. O., G. F. GREGHI, A. S. NETTO, H. FUKUMASU, J. C. BALIEIRO, L. B. CÔRREA, M. A. ZANETTI (2014): Selenium and vitamin E enriched diet increases NK cell cytotoxicity in cattle. *Pesqui. Vet. Bras.* 34, 1141-1145.
- LEVANDER, O. A. (1987): Selenium. In *Trace Elements in Human and Animal nutrition*. Ur.: Mertz, W., 5th izdanje, Academic Press, New York, str. 209-279.
- LEVANDER, O. A., L. C. ARGRETT (1969): Effects of arsenic, mercury, thalium, and lead on selenium metabolism in rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14, 308-314.
- LEVANDER, O. A., V. C. MORRIS (1970): Interactions of methionine, vitamin E, and antioxidants on selenium toxicity in rat. *J. Nutr.* 100, 1111-1118.
- LOBANOV, A. V., D. L. HATFIELD, V. N. GLADYSHEV (2008): Selenoproteinless animals: selenophosphate synthetase SPS1 functions in a pathway unrelated to selenocysteine biosynthesis. *Protein Sci* 17, 176-182.
- LYNN, F. J., K. V. VAN KAMPEN, W. J. HARTLEY (1983): *Astragalus bisulcatus*. A cause of selenium or locoweed poisoning? *Vet. Hum. Toxicol.* 25, 86-89.
- MACDONALD, D. W., R.G. CHRISTIAN, K. I. STRAUSS, J. ROFF (1981): Acute selenium toxicity in neonatal calves. *Can. Vet. J.* 22, 279-281.
- MCKENZIE, C. M., A. N. AL-DISSI (2017): Accidental selenium toxicosis in lambs. *Can. Vet. J.* 58, 1110-1112.
- MEHDI, Y., I. DUFRASNE (2016): Selenium in Cattle: A Review *Molecules*, 21,1-14.
- NANDAKUMARAN, M., H. M. DASHTI, N. S. ALZAID (2002): Maternal-fetal transport kinetics of copper, selenium, magnesium and iron in perfused human placental lobule: in vitro study. *Mol. Cell. Biochem.* 231, 9-14.
- O'TOOLE, D., M. F. RESIBECK (1995): Pathology of experimentally induced chronic selenosis ("alkali disease") in yearling cattle. *J. Vet. Diagn. Invest.* 7, 64-73.
- OLSON, O. E., I. S. PALMER (1976): Selenoamino acids in tissues of rats administered inorganic selenium. *Metabolism* 25, 299-306.
- OROPEZA-MOE, M., H. WISLØFF, A. BERNHOFT (2015): Selenium deficiency associated porcine and human cardiomyopathies. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 31, 148-156.
- OSWEILER, G. D., T. L. CARSON, W. B. BUCK, G. A. VAN GELDEN (1985): *Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology*, 3. izdanje, Kendal Hunt Pbl. Comp. dumuque. 132-142.
- PATTERSON, A. D., B. A. CARLSON, F. LI, J. A. BONZO, M. H. YOO, K. W. KRAUSZ, M. CONRAD, C. CHEN, F. J. GONZALEZ, D. L. HATFIELD (2013): Disruption of thioredoxin reductase 1 protects mice from acute acetaminophen-induced hepatotoxicity through enhanced NRF2 activity. *Chem. Res. Toxicol.* 26, 1088-1096.
- PEDROSA, L. F. C., A. MOTLEY, T. D. STEVENSON, K. E. HILL, R. F. BURK (2012): Fecal selenium excretion is regulated by dietary selenium intake. *Biol. Trace Elem. Res.*, 149, 377-381.
- PIRŠLJIN, J. (2006): Utjecaj dodavanja organskog selena u hranu na antioksidativna svojstva pojedinih tkiva i organa kod pilića nakon završetka tova i gladovanja. Disertacija, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb.
- PUŠIĆ, I., B. BEER LJUBIĆ, M. VIHNANEK LAZARUS, L. RADIN, Z. JANJEČIĆ, D. BEDEKOVIĆ, I. KRIZEK, J. JURČEVIĆ, J. ALADROVIĆ (2018): Dietary organic selenium supplementations affect oxidative stability of chilled and frozen chicken meat. *J. Food Nutr. Res.*, 57, 274-283.
- RAMÍREZ, B. J. E., J. L. TÓRTORA, L. M. HERNÁNDEZ, M. HUERTA (2001): Main causes of mortalities in dairy goat kids from the Mexican plateau. *Small Rumin. Res.* 41, 77-80.
- RESIBECK, M. F. (2000): Selenosis (Review). *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract.* 16, 465-480.
- ROSENFELD, I., O. A. BEATH (1964): *Selenium: Geobotany, Biochemistry, Toxicity, and Nutrition*. Academic Press, New York.
- SALMAN, S., D. DINSE, A. KHOL-PARISINI, H. SCHAFFT, M. LAHRSEN-WIEDERHOLT, M. SCHREINER, L. SCHAREK-TEDIN, J. ZENTEK (2013): Colostrum and milk selenium, antioxidative capacity and immune status of dairy cows fed sodium selenite or selenium yeast. *Arch. Animal Nut.*, 67, 48-61.
- SCHRAUZER, G. N. (2000): Selenomethionine. A review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J. Nutr.* 130, 1653-1656.

- SCHRAUZER, G. N. (2003): The nutritional significance, metabolism and toxicology of selenomethionine. *Adv. Food Nutr. Res.* 73-112.
- SERRA, A. B., S. D. SERRA, T. FUJIHARA (1996): Influence of dietary protein on the fractionation of selenium in the rumen of sheep. *Biol. Trace Elem. Res.* 9, 557-562.
- SIVERSTEN, T., A. JOGERSEN, A. BERNHOF, G. A. SYLLAAS, H. M. JUUL, B. BAUSTAD (2003): Acute selenium poisoning from selenium containing iron supplement in suckling pigs. *Vet. Hum. Toxicol.* 45, 31-32.
- SQUIRES, J. E., I. STOYTCHEV, E. P. FORRY, M. J. BERRY (2007): SBP2 binding affinity is a major determinant in differential selenoprotein mRNA translation and sensitivity to nonsense-mediated decay. *Mol. Cell. Biol.* 27, 7848-7855.
- SUNDE, R. A., A. M. RAINES, K. M. BARNES, J. K. EVENSON (2009): Selenium status highly regulates selenoprotein mRNA levels for only a subset of the selenoproteins in the selenoproteome. *Biosci. Reports* 29, 329-338.
- TAN, J., W. ZHU, W. WANG, R. LI, S. HOU, D. WANG, L. YANG (2002): Selenium in soil and endemic disease in China. *Sci. Total Environ.* 284, 227-235.
- TIWARY A. K., K. E. PANTER, B. L. STEGELMEIER, L. F. JAMES, J. O. HALL (2005): Evaluation of respiratory elimination kinetics of selenium after oral administration in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 66, 1-7.
- TIWARY, A. K., B. L. STEGELMEIR, K. E. PANTER, L. F. JAMES, J. O. HALL (2006): Comparative toxicosis of sodium selenite and selenomethionine in lambs. *J. Vet. Diag. Invest.* 18, 60-69.
- VENUGOPAL, B., T. D. LUCKEY (1978): *Metal Toxicity in Mammals*. Vol. 2. Plenum Press, New York, str. 235-245.
- VERNIE, L. N., H. B. GINJARR, I. T. WILDERS, W. S. BONT (1978): Amino acid incorporation in a cell-free system derived from rat liver studied with the aid of selenogluthione. *Biochem. Biophys. Acta* 518, 507-517.
- WHANGER, P. D. (2002): Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *J. Am. Coll. Nutr.* 21, 223-232.
- WOLFFRAM, S. (1999): Absorption and metabolism of selenium: difference between inorganic and organic sources. In: *Biotechnology in the Feed Industry*. Proceedings of the 15th Alltech's Annual Symposium, Edited by Lyons, T. P., K. A. Jacques, Nottingham University Press, Nottingham, UK, 547-566.
- ŽIVKOVIĆ, S. (2018): Koncentracije selena u vodi, zemlji i povrću i biološkim uzorcima stanovništva na području istočne Hrvatske. Završni rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju.

BESPLATNI OGLASI

Prodajem povoljno pokretni stol za obaranje goveda (korekcija papaka i drugi zahvati) marke Rosensteiner. Sve informacije na mob. 091 543 2103.

