

Правильно выбирайте источник селена

Токсичность и стабильность селеносодержащих продуктов

Ричард МЁРФИ, доктор наук
Европейский центр биологических наук Alltech (Ирландия)

Безопасность, биологическая доступность и эффективность включаемого в рационы селена определяются его формой. Следовательно, к выбору источника селена нужно подходить ответственно.



Формы селена

Существует несколько форм селена: неорганический (селенит или селенат натрия), органический (обогащенные селеном дрожжи, в которых преобладают аналоги селеноаминокислот, такие как селенометионин), химически синтезированные селеноаминокислоты и синтетические аналоги селеноаминокислот. Распределение и накопление селена в тканях животных в значительной степени зависит от типа используемых селеносодержащих продуктов. Оптимальным источником селена служит селен в органической форме. В клетках он трансформируется в промежуточные селеносодержащие соединения, которые используются организмом и (или) выводятся из него.

Высокая концентрация селенометионина не означает его высокую биодоступность

Некоторые специалисты по кормлению уверены: чем больше в продукте селенометионина, тем лучше. Такое суждение не имеет научного обоснования. Повышение уровня селенометионина не улучшает свойства содержащего селен продукта. Между собой разные про-

дукты различаются не только долей в них селенометионина, но и его биологической доступностью при высвобождении в процессе пищеварения.

Ученые утверждают: форма селена влияет на стабильность и внутриклеточную реактивность молекулы. Менее ста-

бильные формы селена характеризуются повышенной токсичностью, в то время как более стабильные формы этого микроэлемента менее токсичны.

Данные, полученные в ходе одного из первых исследований, подтвердили уникальность отдельных селеносодержащих

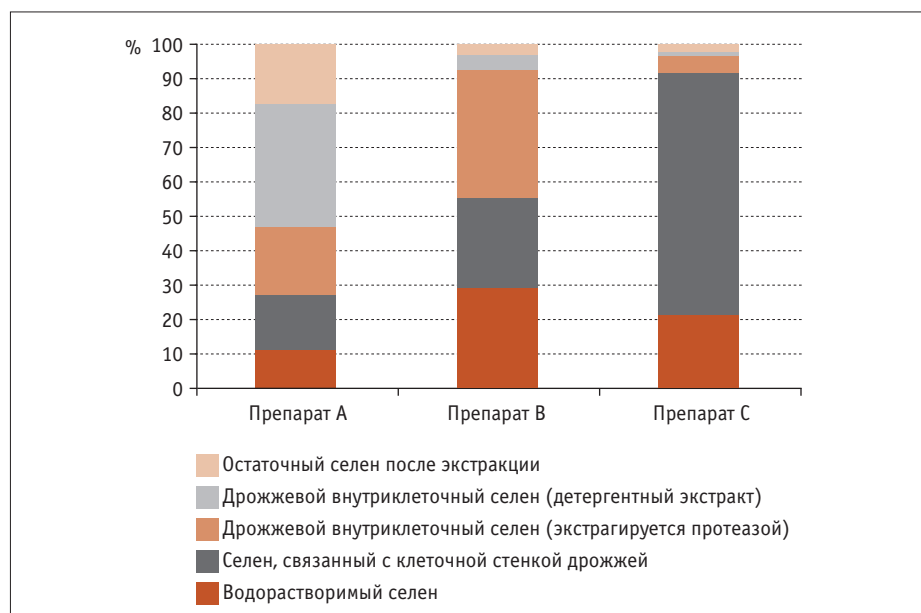


Рис. 1. Селеносодержащие фракции различных селенобогатых дрожжей (Encinar et al., 2003)

Стабильность источников селена (заключение EFSA)

Таблица 1

Продукт			
Селенобогатые дрожжи		Химически синтезированный селен в органической форме	
Препарат 1	Препарат 2	Препарат 1	Препарат 2
<i>Срок хранения, мес.</i>			
Минимум 24	Минимум 12	12	12
<i>Срок хранения в премиксах, мес.</i>			
12	4	Нестабилен	Прямого определения не проводилось
<i>Срок хранения в комбикормах, мес.</i>			
6	3	Не определен (неподходящий для исследования)	Прямого определения не проводилось
<i>Гранулирование</i>			
Устойчивы к термической обработке	Устойчивы к термической обработке	Недостаточно данных	Прямого определения не проводилось

продуктов. Авторы изучали три коммерческих продукта на основе обогащенных селеном дрожжей. Каждый продукт подвергали серии последовательных экстракций и ферментной обработке для высвобождения селеносодержащих веществ, связанных с полисахаридными и белковыми фракциями. Затем эти вещества выделяли методом SEC-ICP MS (масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой и эксклюзионная хроматография) и сравнивали количество различных фракций в каждом дрожжевом продукте (рис. 1). Результаты, представленные на рис. 1, наглядно демонстрируют, насколько сильно отличаются между собой разные препараты селенообогащенных дрожжей.

Не все селеносодержащие дрожжи одинаковы

Принято считать, что все продукты на основе селенообогащенных дрожжей одинаковы. На самом деле это не так. Распределение селена в разных препаратах существенно варьирует. Как существуют различия между штаммами дрожжей на генетическом уровне, так существуют и фундаментальные различия в распределении селена в дрожжевой клетке. Следовательно, есть основания полагать, что препараты также будут различаться по таким параметрам, как срок хранения, биологическая доступность и токсичность.

Каждый продукт, содержащий селен, следует рассматривать по отдельности. Поскольку использование селена и содержащих этот микроэлемент продуктов регулируется законодательно, несложно найти данные о токсичности и стабильности источников селена и на основе

полученной информации принять взвешенное решение по применению продуктов на предприятиях.

Стабильность источника селена в премиксах и корме

В официальных источниках есть информация о том, что стабильность селенообогащенных дрожжей и синтетических источников селена существенно различается (табл. 1).

Особенно заметны различия между стабильностью продуктов при их вводе в премиксы. Нестабильность одного из синтетических источников селена была очевидна (см. табл. 1). Сохранность селена из этого источника через три, шесть и девять месяцев составила соответственно 55, 54 и 37%.

При исследовании еще одного синтетического источника стабильность действующего вещества и вовсе не была установлена. Вместо этого показателя представлены данные о не содержащем селен варианте молекулы. Также остаются вопросы стабильности синтетических источников в составе комбикорма после гранулирования, ведь указанные в таблице 1 данные оказались неполными либо прямого определения стабильности не проводилось.

Высокая стабильность селенообогащенных дрожжей в премиксах, комбикормах, а также при гранулировании была подтверждена результатами экспериментов. Однако следует отметить, что и между такими источниками селена выявили различия.

В связи с ростом цен на сырье и микрокомпоненты производители премиксов и комбикормов основное внимание уделяют составлению рационов,

при этом учитывают уровень стабильности отдельных компонентов. Возможные потери вследствие их взаимодействия в премиксе или в результате гранулирования вызывают большую озабоченность.

Токсичность разных источников селена

Выявлены значительные различия в токсичности неорганических, органических и химически синтезированных источников селена (табл. 2).

О токсичности (особенно острой при попадании в организм) источников неорганического и синтетического селена есть достоверная информация. Между токсичностью одного и того же синтетического источника селена, но в разной форме (жидкой и твердой), существуют незначительные различия. Таким образом, после анализа данных о нескольких источниках селена можно утверждать, что они неодинаковы по токсичности.

Причины различий в токсичности

Для того чтобы выявить различия в токсичности разных источников селена, необходимо определить их биохимические свойства и способность оказывать негативное влияние на клеточном уровне.

Прооксидантные свойства источников селена, например селенита натрия, заключаются в том, что селенит натрия превращается в селенид или селенол. Эти вещества легко окисляются и образуют активные формы кислорода. Есть документальные свидетельства токсичности селенита натрия: например, повреждение ДНК активными формами кислорода приводит к гибели клеток из-за апоптоза или некроза.

В ходе проведенных недавно исследований было продемонстрировано, что легкодоступные селеносодержащие вещества (например, химически синтезированный селен) могут обладать прооксидантными свойствами, на начальных этапах сходными с таковыми у селенита натрия, но в дальнейшем усиливающимися в связи с запуском дополнительных окислительно-восстановительных циклов. При этом расходуются внутриклеточные антиоксиданты (глутатион) и, как следствие, уменьшается количество кофактора НАДФ.

Вызванные селеносодержащими веществами окислительно-восстановительные циклы не только нарушают баланс антиоксидантов, но могут также приводить к повышенной и длительной

продукции активных форм кислорода и еще большему повреждению нуклеиновых кислот, белков и жиров. Кроме того, окисленные селенолы ускоряют образование дисульфидных связей между низкомолекулярными тиолами и белками, что служит причиной инактивации или агрегации белков.

Результаты новых исследований свидетельствуют о том, что токсичность легкодоступных селеносодержащих веществ связана с их превращением в селеноцистеин — селеносодержащую аминокислоту, способную усиливать протеотоксический стресс. До настоящего времени этот механизм недооценивали.

Риск токсичности вследствие повышения протеотоксичности селеноцистеином требует дальнейшего изучения

для понимания последствий его образования в клетках. Возможно, высокая токсичность химически синтезированных аналогов связана с увеличением количества окислительно-восстановительных циклов и (или) с повышением протеотоксичности вследствие усиления синтеза селеноцистеина на клеточном уровне, что приводит к острому отравлению при проглатывании (симптомы при отравлении селеноцистеином идентичны симптомам при отравлении неорганическим селенитом натрия).

Повышенная стабильность селеновых дрожжей

Преимущество содержащегося в дрожжах органического селена объясняется его повышенной стабильностью, по-

Токсичность источников селена и маркировка о риске

Таблица 2

Исследуемое вещество	Вид подопытных животных (порода)	LDSO, мг/мг живой массы	Маркировка в соответствии с постановлением ЕС № 1272/2008	Сигнальное слово	Классификация вещества или смеси	Краткая характеристика опасности
Селенобогатые дрожжи (Сел-Плекс®)	Крысы (CHS Sprague-Drawley)	> 2000	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Селенит натрия	Крысы (CHS Sprague-Drawley)	5–50		Опасность	Острая токсичность при проглатывании, категория 2. Острая токсичность при вдыхании, категория 3. Повышение чувствительности кожи, категория 1. Токсичность для конкретного целевого органа, повторяющееся воздействие, категория 2. Опасен для водных организмов, категория острого риска 1, категория долгосрочного риска 1.	H300 + H330 смертелен при проглатывании или вдыхании. H315 вызывает раздражение кожи. H317 может вызвать кожную аллергическую реакцию. H319 вызывает серьезное раздражение глаз. H411 для водных организмов токсичен с долгосрочными последствиями.
Синтетический селен (препарат 1)	Крысы	4		Опасность	Острая токсичность при вдыхании, категория 3. Острая токсичность при проглатывании, категория 3. Токсичность для конкретного целевого органа, повторяющееся воздействие, категория 2. Токсичность для водных организмов острая, категория 1. Токсичность для водных организмов хроническая, категория 1.	H301 токсичен при проглатывании. H331 токсичен при вдыхании. H373 может повреждать органы при длительном либо повторяющемся воздействии. H400 очень токсичен для водных организмов. H410 для водных организмов очень токсичен с долгосрочными последствиями.
Синтетический селен (препарат 2: 2% селена, жидкий)	Крысы	10–25		Опасность	Острая токсичность при проглатывании, категория 3. Острая токсичность при вдыхании, категория 4. Серьезное повреждение глаз, категория 1.	H301 токсичен при проглатывании. H318 вызывает серьезные повреждения глаз. H335 вреден при вдыхании.
Синтетический селен (препарат 2: 2% селена, твердый)	Крысы	10–25		Опасность	Острая токсичность при проглатывании, категория 3. Острая токсичность при вдыхании, категория 4. Горячая пыль.	H301 токсичен при проглатывании. H332 вреден при вдыхании. В воздухе пыль может достигать концентрации, достаточной для возгорания.

сколько он находится не в форме свободных аминокислот, а инкорпорирован в состав пептидов и белков дрожжей.

Благодаря более высокой стабильности селенобогатых дрожжей на клеточном уровне предотвращается повреждение ДНК, белков и жиров активными формами кислорода. Химически синтезированные источники, напротив, не обладают защитными свойствами и оказывают отрицательное воздействие на клетку.

Нестабильность синтетических селеносодержащих аминокислот научно доказана. В ходе экспериментов образцы синтетического L-селенометионина и органического селена в форме селенобогатых дрожжей подвергали окислению при помощи перекиси. При увеличении окисляющей способности раствора восстановление синтетического L-селенометионина в его чистой форме быстро снижается. Восстановление селенометионина из селеновых дрожжей, напротив, остается неизменным при тех же условиях. Это свидетельствует о его высокой стабильности и меньшей подверженности окислению (рис. 2).

Несмотря на то что это не прямое исследование *in vivo*, этот простой метод наглядно демонстрирует потенциальную стабильность или нестабильность микроэлемента в разной форме в агрессивной среде.

Антиоксидант или прооксидант?

Основная цель использования селена в кормлении — защита животных от окислительного стресса (спровоцированное свободными радикалами и активными формами кислорода повреждение ДНК и других клеточных структур). При определении влияния селенита натрия, синтетического L-селенометионина и селенобогатых дрожжей на экспрессию генов в организме животных были получены важные данные. Помимо физических маркеров окислительного стресса авторы изучали работу генов, ассоциированных с повреждением ДНК (рис. 3).

Ученые установили, что экспрессия активирующегося при повреждении ДНК гена Gadd45b была значительно ниже во всех тканях при использовании селена в форме селенобогатых дрожжей (см. рис. 3а). В то же время неорганический селенит натрия снижал экспрессию гена Gadd45b в коре го-

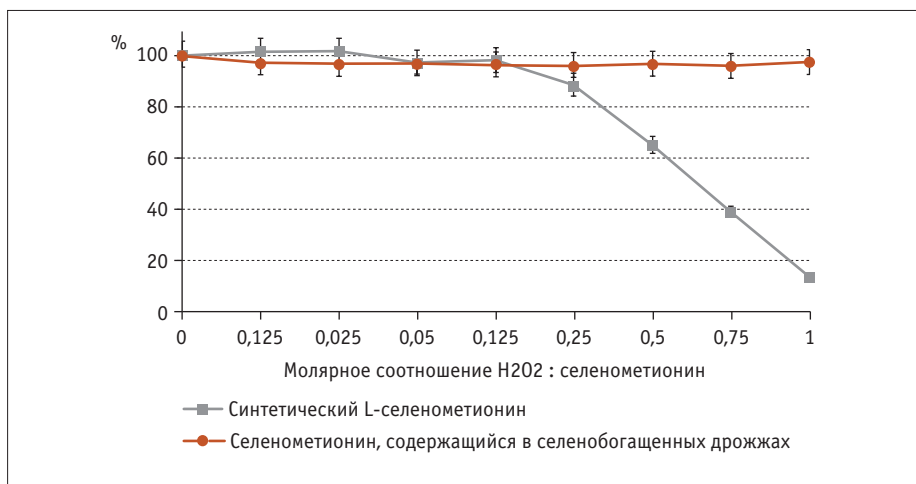


Рис. 2. Влияние среды с высоким окислительным потенциалом на сохранность синтетического L-селенометионина и селенометионина, содержащегося в селенобогатых дрожжах

ловного мозга и икроножной мышце, а источник синтетического селена снизил экспрессию гена Gadd45b только в коре головного мозга (см. рис. 3а).

Авторы также отметили, что селен, содержащийся в селенобогатых дрожжах, достоверно уменьшал количество белка, кодируемого геном Gadd45b, что свидетельствует о защитных свойствах этой формы селена. Селен в неорганической и синтетической формах такого действия не оказывал. (см. рис. 3б). Ученые измерили в печени количество 8-охо-dG — маркера окислительного повреждения ДНК и установили, что в организме животных, получавших селенобогатые дрожжи, его концентрация снизилась на 27%. Данные опыта подтвердили, что селенобогатые дрожжи обладают защитными свойствами (см. рис. 3в).

Наиболее неожиданным результатом этого исследования стало значительное увеличение активности гена p53 в тканях кишечника животных, потреблявших химически синтезированный селен (рис. 4).

Известно, что активность гена-супрессора опухолей p53 повышается при остром клеточном ответе в случае повреждения ДНК, а также в стареющих тканях. Полученные данные свидетельствуют о том, что источник синтетического селена, в отличие от селена, содержащегося в селенобогатых дрожжах, повышает кишечную генотоксичность, чем и объясняется его острая токсичность при проглатывании (см. табл. 2).

Данные многих исследований показывают, что биологическая доступность

селеноаминокислот и селенопротеинов в разных участках желудочно-кишечного тракта варьирует в зависимости от источника селена. Различия в стабильности источников селена также повлекут различия между такими параметрами, как срок хранения и качество продукта. Необходимо учитывать, что эти различия могут влиять на токсичность разных продуктов, а синтетические источники селена могут обладать такой же токсичностью, как селенит натрия.

Выводы

Различиями в свойствах источников селена обусловлены различия в результативности применения селеносодержащих продуктов, их сроке хранения и токсичности, а также влиянии на организм животных.

Явные различия в относительной стабильности селеносодержащих продуктов могут влиять на стабильность самих продуктов, а также на их стабильность в кормах и премиксах. По сравнению с селенобогатыми дрожжами химически синтезированный селенометионин был относительно нестабильным и имел ограниченный потенциал повышения клеточного антиоксидантного ответа.

Функции антиоксидантной системы могут быть нарушены при использовании химически синтезированных источников селена в повышенных дозах. Это может послужить причиной изменения экспрессии генов, что в свою очередь приведет к окислительному стрессу, нарушению функции клеток, цитотоксичности и протеотоксичности.

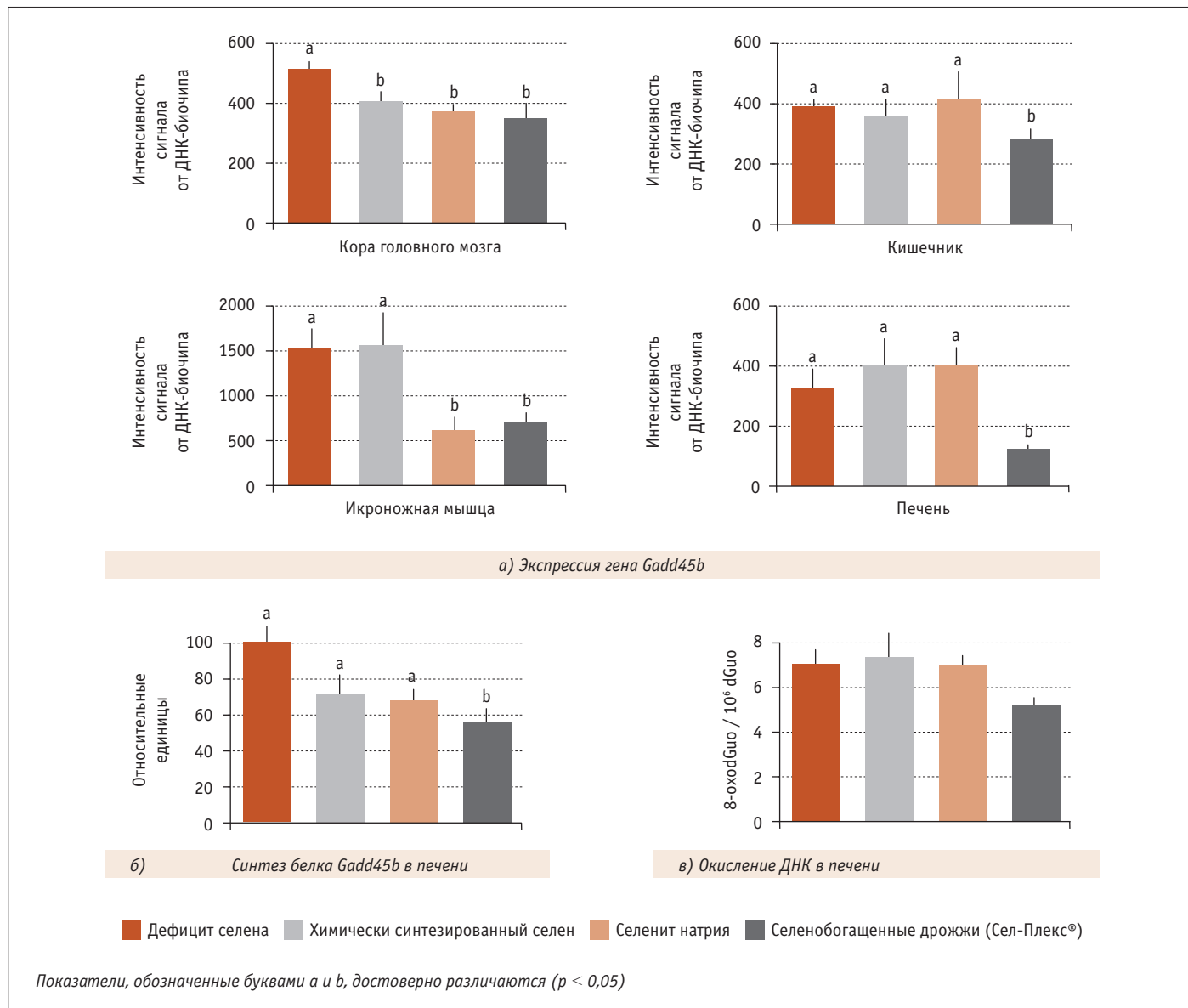


Рис. 3. Влияние различных источников селена на маркеры повреждения ДНК

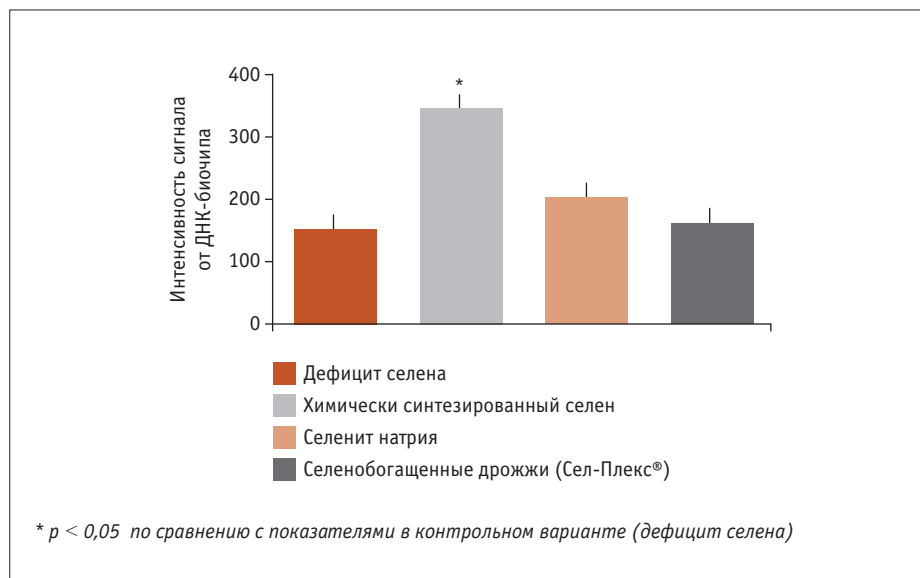


Рис. 4. Экспрессия антионкогена p53

Таким образом, к выбору источника селена нужно подходить ответственно, а именно учитывать такие параметры, как биологическая доступность, усвояемость и высвобождение аминокислот, в частности селенометионина. **ЖР**

Список литературы предоставляется по запросу.

Статья опубликована в журнале ALL ABOUT FEED (№ 5, 2022). Переведена специалистами ООО «Олтек».

ООО «Олтек»
105062, Москва, **Alltech®**
Подсосенский пер., д. 26, стр. 3
Тел.: +7 (495) 258-25-25
E-mail: russia@alltech.com
Alltech.com/russia