

Selen i jego rola w medycynie ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń psychicznych

Marcin Olajossy¹ A, D, F, Nikodem Skoczeń² B, D, E

¹Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Psychiatrii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Lublinie

Streszczenie

Od końca lat pięćdziesiątych dwudziestego wieku, wiedza na temat biologicznej roli związków selenu nieustannie się poszerza. Wraz z rozwojem biochemii i biologii molekularnej przybywa dowodów na niezwykle istotną regulacyjną rolę związków selenu w procesach metabolizmu komórkowego. Szczególnie ważne z punktu widzenia badań nad szeroko rozumianą etiologią procesów nowotworowych, zapalnych, degeneracyjnych, zaburzeń immunologicznych, jak również genetycznych wydają się analizy obejmujące ochronne właściwości selenu dotyczące zjawiska stresu oksydacyjnego.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnych doniesień naukowych omawiających najważniejsze kierunki badań nad fizjologiczną rolą związków selenu oraz ich wpływem na występowanie zaburzeń struktury i funkcji organizmu ludzkiego ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń dotyczących ośrodkowego układu nerwowego. Selen jest niezbędny dla prawidłowego przebiegu wielu procesów enzymatycznych, stanowiąc składnikiem centrów aktywnych enzymów m.in. peroksydazy glutationowej. Często podnosi się znaczenie selenu w profilaktyce chorób nowotworowych, jak również chorób układu sercowo-naczyniowego i schorzeń reumatycznych.

W niniejszej pracy opisano główne kierunki badań nad rolą patogenetyczną i terapeutyczną związków selenu w chorobach afektywnych, schizofrenii, autyzmie, zaburzeniach funkcji poznawczych związanych m.in. z chorobą Alzheimera. Niewątpliwie istotne wydaje się odkrycie wzmożonej ekspresji genów dla białka SELENBP-1 u zwierząt doświadczalnych, u których wywołano stany mogące stanowić model zaburzeń psychotycznych i afektywnych.

Słowa kluczowe: selen, zaburzenia psychiczne

Wprowadzenie

Selen występuje we wszystkich komórkach organizmu ludzkiego. Ciało człowieka zawiera 12-16 mg selenu. Największą koncentracją selenu charakteryzują się nerki, trzustka, przysadka i wątroba. Selen wchodzi w skład około 20 enzymów, m.in. występuje w peroksydazie glutationowej, która spełnia główną rolę ochronną przed utlenianiem lipidów błon komórkowych.

Selen odgrywa dużą rolę w metabolizmie nadtlenku wodoru i wodoronadtlenków lipidowych. W procesach tych selen okazuje się sprawować podobną funkcję jak witamina E.

Jako przeciwutleniacz selen uczestniczy w procesach biochemicznych na poziomie komórkowym, chroniąc błony komórkowe przed szkodliwym wpływem reaktywnych form tlenu, dzięki czemu zmniejsza ryzyko wystąpienia m. in. chorób nowotworowych i chorób układu sercowo-naczyniowego. Selen uważany jest za pierwiastek niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego oraz przekazywania impulsów w ośrodkowym układzie nerwowym.

W organizmie ludzkim selen występuje najczęściej w połączeniu z aminokwasami – cysteiną (selenocysteina) i metioniną (selenometionina) oraz w związkach z białkami [1].

Najnowsze badania wskazują, że selen odgrywa istotną rolę w syntezie DNA i RNA. Działając synergicznie z witaminą E zapobiega lub opóźnia starzenie się komórek, chroniąc błony mitochondriów oraz błony mikrosomalne przed peroksydacją wchodzących w ich skład lipidów.

Selen w dużym stężeniu rozwija działanie toksyczne, powodując zahamowanie proliferacji komórek, replikacji DNA, syntezy białek i prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego oraz do wzmożonej peroksydacji lipidów, jak również tworzenia kompleksów z metalami odkładających się w komórkach ośrodkowego układu nerwowego.

Selen, występując w diecie w stężeniu około 5-15 ppm, działa toksycznie; przy w stężeniach poniżej 3 ppm – przyspiesza wzrost komórek i zapobiega chorobom.

Ponadto selen wykazuje właściwości neutralizujące działanie aflatoksyn i metali ciężkich, np. kadmu, rtęci, ołowiu, kobaltu i berylu.

Interakcje zachodzące między selenem, a metalami stanowiącymi pierwiastki śladowe mają istotne znaczenie biologiczne. W organizmach powstają łatwo selenki metali, które – ze względu na słabą rozpuszczalność – podlegają wyłączeniu z procesów biochemicznych. W wyniku tych reakcji selen może osłabić toksyczny wpływ nadmiaru wymienionych wyżej metali, odkładających się głównie w narządach mięsz-

wych, szczególnie ważnych dla utrzymania homeostazy wewnątrzustrojowej. Bioprzyswajalność selenu zależy zarówno od formy chemicznej w jakiej występuje jak i składu pożywienia oraz indywidualnych właściwości organizmu.

Najłatwiej pobierane są seleniany (IV) i seleniany (VI), selenometionina, selenocysteina oraz aminowe związki selenu [1]. Objawami niedoboru selenu są: błądź, dolegliwosci związane z układem kostno stawowym i mięśniowym, łamliwe paznokcie, podatność na zakażenia, zaburzenia czynności układu sercowo naczyniowego, zaburzenia widzenia, częste przeziębienia oraz oznaki przyspieszonego starzenia się.

Toksyczność

Selen i jego związki w większych ilościach mogą wywierać toksyczny wpływ na organizm ludzki. Prawdopodobnie mechanizm toksycznego działania selenu polega na reakcji selenianów (IV) z grupami tiolowymi aminokwasów i tworzeniu selenocysteiny i selenometioniny – organicznych związków selenu uważanych za bardziej toksyczne od związków nieorganicznych (łatwiej rozpuszczają się w lipidach i szybciej dyfundują przez błony komórkowe) [1]. Selenian (IV) może wypierać siarkę, podczas syntezy związków siarkoorganicznych, oraz zakłócać metabolizm metioniny.

Toksyczne działanie selenu może ujawniać się także w procesach oksydacyjnych związków takich jak: glutation, koenzym Q10 i kwas liponowy [1].

Znaczenie biologiczne

Główne znaczenie biologiczne selenu w organizmie jest związane z jego występowaniem w centrach aktywnych wielu kompleksów enzymatycznych oraz w obrębie ważnych dla metabolizmu białek. Selen jest ważnym składnikiem peroksydazy glutationowej, która spełnia główną rolę ochronną przed utleniającym działaniem nadtlenu wodoru oraz nadtlenców organicznych na lipidy błon komórkowych. Selen, jako składnik innych enzymów warunkujących równowagę oksydacyjno-redukcyjną i cytochromów b oraz c, bierze udział w procesach metabolicznych na poziomie komórki.

Przenikając przez błony komórkowe selen reaguje z białkami oraz aktywuje wytwarzanie immunoglobulin. Dostarczony z pożywieniem, wbudowany w strukturę selenoaminokwasów, w postaci selenometioniny i selenocysteiny, jest lepiej przyswajalny od związków nieorganicznych, tj. selenianów (VI) i selenianów (IV).

Substancje zawierające selen, do niedawna uznawane za promujące karcynogenezę, obecnie uważa się za działające przeciwnowotworowo tj. zdolne do hamowania procesu tworzenia toksycznych metabolitów i przeciwdziałające inicjowaniu procesów transformacji nowotworowej komórek.

Należy przy tym pamiętać, że selen jest tylko jednym z wielu "narzędzi" służących utrzymaniu równowagi oksydacyjno-redukcyjnej w organizmie. W ustroju występują również inne substancje osłabiające szkodliwy wpływ reaktywnych form tlenu m.in. tokoferol (witamina E) i karoten (prowitamina A). W organizmie wszystkie te substancje warunkują utrzymanie na odpowiednim poziomie potencjału oksydacyjno-redukcyjnego, co umożliwia ochronę wrażliwych struktur chemicznych komórek. Prawdopodobnie selen poprzez reduktazę glutationu, a także przez selenoproteiny, koordynuje działanie pozostałych układów redukujących i dlatego ma tak ważne znaczenie dla całego systemu ochrony organizmu przed reaktywnymi formami tlenu.

Naturalnie występujące nieorganiczne związki selenu oraz selenoaminokwasy hamują proces karcynogenezy, ale są równocześnie toksyczne dla komórek, co udowodniono w badaniach na zwierzętach doświadczalnych. Dlatego też w ostatnim czasie intensywnym analizom doświadczalnym poddawane są syntetycznie związki selenu, m.in. ebselen.

Niewielka toksyczność ebselenu, w porównaniu z toksycznością naturalnie występujących związków selenu, wynika najprawdopodobniej z odmiennego szlaku przemian tego związku w organizmie. Metabolizm selenu zawartego w ebselenie, podobnie jak w przypadku innych syntetycznych związków selenoorganicznych, przebiega bez uwolnienia selenu pierwiastkowego, co pozostawia niezmienną całkowitą pulę selenu w ustroju. Chlorek trzyfenyloseleniowy wywiera działanie hamujące podziały komórkowe, nie wywołując jednocześnie uszkodzenia błon komórkowych czy nici DNA. Selen, podawany w różnych postaciach, propagowany jest także jako środek stymulujący układ odpornościowy. Niedobór selenu prowadzi do uszkodzenia mięśnia sercowego, chorób układu krążenia (choroba Keshana), chorób układu kostnego (choroba Kashin-Becka) oraz zwiększa prawdopodobieństwo występowania zmian nowotworowych. Niekorzystnie wpływa również na aktywność komórek linii limfocytarnej oraz zmniejsza możliwości obronne organizmu. Selen włączony do przemian w organizmie początkowo wiązany jest w krwinkach czerwonych oraz przez albuminy i globuliny osocza, a następnie transportowany do różnych tkanek. Nieorganiczne związki selenu przekształcają się w organiczne seleno-kompleksy w mięśniach, erytrocytach bogatych w hemoglobinę i osoczu. Sole selenianów (VI) we krwi, osoczu, wątrobie i śledzionie są redukowane do selenianów(IV), które mogą tworzyć kompleksy z substancjami białkowymi. Lepszą przyswajalność tkankową wykazują seleniany (IV) niż seleniany (VI).

Selen a depresja wieku podeszłego

Regulacyjna rola selenu w zakresie równowagi oksydo-redukcyjnej udowodniona w wielu badaniach stanowi podstawę do oceny jego roli w odniesieniu do zaburzeń depresyjnych z towarzyszącym zaburzeniem funkcji poznawczych.

W jednym z badań przeprowadzonych w Chinach na grupie 1737 osób w wieku powyżej 65 r.ż. oceniano objawy depresyjne na podstawie Geriatric Depression Scale (GDS), a następnie u osób, u których zdiagnozowano zaburzenie depresyjne analizowano związek między poziomem selenu w osoczu, a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych. Zanotowano związek między wyższym poziomem selenu a lepszym funkcjonowaniem w zakresie funkcji poznawczych [2].

Niski poziom selenu a wzrost ryzyka epizodu depresyjnego

Swój badaniem Packo i wsp. objęli 18 kobiet w wieku powyżej 20 lat z pierwszym epizodem tzw. dużej depresji [3]. Grupa kontrolna liczyła 298 kobiet. Przeanalizowano podaż selenu w diecie kobiet uczestniczących w badaniu. Uzyskane wyniki sugerują, że niższe spożycie selenu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pierwszego epizodu depresyjnego. Selen jako przeciwutleniacz i jako składnik selenoprotein odgrywających istotną rolę w utrzymaniu homeostazy oksydacyjnej, może odgrywać rolę w ocenie ryzyka wystąpienia zespołu depresyjnego i może stanowić modyfikowalny czynnik w prewencji pierwotnej zaburzeń depresyjnych [3].

Selen w badaniach nad demencją

Selen (Se) jest jednym z czynników, które mogą mieć wpływ na ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. Jego rola w utrzymaniu zdrowia i w procesach starzenia została potwierdzona w wielu badaniach. Ze względu na potencjał selenoprotein w zakresie ochrony przed stresem oksydacyjnym, selen budzi duże oczekiwania dotyczące zapobiegania chorobom przewlekłym, w tym nowotworom, chorobom układu krążenia, cukrzycy typu 2, których podłoże związane jest często z wpływem stresu oksydacyjnego [4]. Tak więc, związki między poziomem selenu a zaburzeniami funkcji poznawczych mogą być w pewnym stopniu określane za pomocą naczyniowych czynników ryzyka demencji, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy i dyslipidemii. Ponadto, w przypadkach niedoboru tego pierwiastka, mózg jest organem, który najdłużej utrzymuje zasoby selenu, co sugeruje, że odgrywa on istotną rolę w pracy ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki badań nad rolą selenu w zaburzeniach funkcji poznawczych są zgodne z hipotezą, że niski poziom Se jest czynnikiem ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych, nawet po uwzględnieniu naczynio-

wych czynników ryzyka [4]. Jednoczesna ewolucja poziomu Se w ponad 9-letnim okresie i spadek funkcji poznawczych sugerują, że prawidłowy poziom selenu jest potencjalnie istotny w utrzymaniu aktywności w sferze poznawczej u osób starzejących się [4]. Jednak dopóki rozumienie całości biologicznych funkcji Selenu jest wciąż niekompletne, potrzebne są badania epidemiologiczne do określenia grup ludności, które mogłyby odnieść korzyści z suplementacji za pomocą selenu.

Choroba Alzheimera - rola selenu

W wielu badaniach ocena poziomu selenu w płynie mózgowo-rdzeniowym i we krwi pacjentów z chorobą Alzheimera (AD) ujawnia istniejący związek między zasobami selenu a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych. Ponadto wyniki oceny metodami biologii molekularnej ujawniły istotną rolę tego pierwiastka w patogenezie choroby Alzheimera.

Obecny stan wiedzy nie dostarcza dowodów na rolę związków selenu w leczeniu choroby Alzheimera, ale otwiera drogę do rozważań nad ich potencjalnym znaczeniem w profilaktyce [5]. Duże próby długoterminowe mogą dostarczyć na ten temat ostatecznych odpowiedzi.

Inne badania oceniają poziom pierwiastków: magnezu (Mg), miedzi (Cu), cynku (Zn), żelaza (Fe), selenu (Se) w osoczu pacjentów z rozpoznaną chorobą Alzheimera w porównaniu do grupy osób zdrowych. Tureccy uczeni w badaniach z 2010 roku wykazali, że poziom Se (oceniany za pomocą zmodyfikowanej metody atomowej spektrometrii absorpcyjnej) oraz aktywności enzymów: dysmutazy nadadtlenkowej (SOD) i katalazy (CAT) okazały się znacząco niższe u pacjentów z rozpoznaną chorobą Alzheimera w porównaniu z grupą kontrolną [5]. Ponadto uzyskane wyniki sugerują, że zmiany dotyczące pierwiastków śladowych i powiązanych z nimi enzymów mogą odgrywać rolę w patogenezie AD, gdyż wady systemu przeciwutleniaczy mogą prowadzić do uszkodzeń oksydacyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Z kolei zmiany aktywności enzymów antyoksydacyjnych mogą być wtórne do zmian w stężeniu ich kofaktorów.

Selen a autyzm

Istnieją badania naukowe dostarczające dowodów na obniżoną zawartość pierwiastków śladowych w organizmie dzieci dotkniętych zaburzeniami z kręgu autyzmu w porównaniu z grupą kontrolną. Prowadzone są intensywne badania określające stężenia pierwiastków śladowych, takich jak miedź (Cu), cynk (Zn), magnez (Mg), selen (Se) oraz pierwiastków toksycznych, jak rtęć (Hg) i ołów (Pb) w próbkach włosów i paznokci dzieci z autyzmem oraz oceniające, czy zawartość tych pierwiastków w ustroju może być skorelowana ze stopniem autyzmu. Udział w badaniu prowadzonym

przez indyjskich naukowców wzięto 45 dzieci z autyzmem, u których notowano różne nasilenie dysfunkcji psychospołecznych oceniane za pomocą Childhood Autism Rating Scale, w każdej grupie badanej po 15 osób i 50 zdrowych dzieci (dopasowanie wg wieku i płci). Chłopcy i dziewczęta, w relacji 4:1, w wieku 4-12 lat. Dzieci w zależności od nasilenia objawów wykazywały istotne zróżnicowanie pod względem zawartości miedzi we włosach i próbkach paznokci [6]. W porównaniu do osób zdrowych poziom Cu u dzieci autystycznych okazał się podwyższony i jak się wydaje może być skorelowany ze stopniem ciężkości objawów [6]. Badania wykazały znaczną zmienność w zakresie zawartości toksycznych metali Pb i Hg w obu próbkach włosów i paznokci dzieci autystycznych w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej. Poziomy pierwiastków śladowych Mg i Se były znacząco zmniejszone u dzieci autystycznych w porównaniu do grupy kontrolnej. Zawartość Zn wykazywała znaczne zróżnicowanie zarówno w obrębie włosów, jak i paznokci dzieci grupy badanej, w porównaniu z grupą kontrolną.

Wspomagająca rola selenu w leczeniu uzależnienia od heroiny

Szereg badań podejmuje zagadnienie terapeutycznego wpływu melatoniny, witaminy E oraz selenu w uzależnieniu od heroiny. Jako źródło tego wpływu badacze podają działanie regulujące homeostazę na poziomie molekularnym i komórkowym, w tym hamowanie aktywacji potencjału oksydacyjnego w obrębie komórek OUN.

W jednym z badań eksperymentalnych zwierzęta doświadczalne - szczury podzielono na dziesięć grup. Szczurom wstrzykiwano zmieniające się dawki heroiny przez 16 kolejnych dni, i nalokson 1 godzinę po ostatnim wstrzyknięciu heroiny. Godzinę po podaniu naloksonu, w niektórych grupach prowadzono dodatkową suplementację melatoniną lub witaminą E i selenem. Po kolejnej godzinie pobierano próbki krwi i mierzono poziom dialdehydu malonowego (MDA) i zredukowanego glutationu (GSH) w pełnej krwi, a poziom kwasu askorbinowego, α -tokoferolu, retinolu, β -karotenu, azotynów, azotanów i poziomów ceruloplazminy w surowicy. Badania te wykazały, że podanie naloksonu zwiększa poziom MDA i zmniejsza poziom GSH w krwi. Melatonina lub witamina E wraz z selenem uniemożliwiały wzrost poziomu MDA i zwiększały poziom GSH. Z drugiej strony, nie zaobserwowano istotnych różnic między poziomami α -tokoferolu, retinolu, β -karotenu, azotynów, azotanów i poziomami ceruloplazminy między grupami doświadczalnymi [7]. Wyniki omawianego badania wykazały, że po wycofaniu heroiny nasilała się peroksydacja lipidów i hamowane są endogenne systemy antyoksydacyjne. Natomiast melatonina lub witamina E podawana wraz

z selenem zapobiegają peroksydacji lipidów i zwiększają endogenne systemy obrony antyoksydacyjnej [7].

SELENBP1 jako biomarker chorób zaburzeń psychicznych?

W ostatnich latach pojawiły się wyniki badań sugerujące, że (PhSe)₂ ma działanie ochronne wobec neuronów hipokampa szczurów poddanych kontrolowanym wahaniom stężenia glukozy. Ogólnoustrojowe podawanie (PhSe)₂ może wywoływać zwiększenie potencjału kognitywnego u myszy [8]. Uszkodzenie oksydacyjne neuronów prawdopodobnie gra dużą rolę w patogenezie procesu schizofrenicznego i w rozwoju zaburzenia afektywnego dwubiegunowego [8].

Najnowsze badania ekspresji genu dla białka SELENBP1 we krwi u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią wykazały, że ekspresja białka SELENBP1 jest wyraźnie zwiększona u chorych na schizofrenię, a co za tym idzie SELENBP1 jest poważnym "kandydatem" do roli biomarkera zmian neuronalnych charakterystycznych dla schizofrenii [8].

(F3CPhSe)₂-w stronę badań klinicznych?

Syntetyczne związki selenu, mimo, że wykazują mniejszą toksyczność w badaniach modelach zwierzęcych, to jednak nie są całkowicie wolne od działań niepożądanych. Ebselen - uważany

za dobrze tolerowany przez zwierzęta doświadczalne prawdopodobnie ma właściwości zakłócające procesy pamięci. (PhSe)₂ z kolei w badaniach na zwierzętach wzmacniał aktywność pro drgawkową.

W ostatnim czasie duże nadzieje badaczy związane są ze innym syntetycznym organicznym związkiem zawierającym selen. (F3CPhSe)₂ nie nasila aktywności prodrgawkowej, a podobnie jak inne związki organiczne selenu ma udowodnioną skuteczność wobec indukowanego podaniem apomorfiny wzrostu aktywności dopaminergicznej w zwierzęcych modelach zaburzeń psychotycznych [8].

Z punktu widzenia badań nad zastosowaniem syntetycznych związków zawierający selen interesujący wydaje się fakt, że organiczne związki selenu wykazują bezpośredni wpływ na aktywność receptorów dopaminergicznych, równocześnie ich działanie wydaje się być ograniczone i nie narusza innych-pożądanych obszarów aktywności dopaminergicznej [8].

(PhSe)₂ jako stabilizator nastroju?

Badania nad syntetycznymi organicznymi związkami zawierającymi selen wykorzystujące wywołaną podaniem ouabainy inhibicję aktywności Na⁺/K⁺ ATP-azy pozwoliły poznać ich skuteczność w doświadczalnym modelu fazy maniakalnej. Ouabaina wywołuje nasilone pobudzenie psychoruchowe u zwierząt doświadczalnych, jednak wcześniejsze zastosowanie

(PhSe)₂ blokuje ten efekt [9]. Na poziomie komórkowym wyraźnie zaznacza się ochronna rola (PHSe)₂ w odniesieniu do SOD. Dla porównania LiCl wykazywał nieco szersze ochronne działanie w odniesieniu do SOD i CAT. Potwierdza to, że (PhSe)₂ ma działanie prewencyjne wobec czynników stresu oksydacyjnego [9].

Trop genetyczny – mikromacierze

Badania z zastosowaniem technologii mikromacierzy generują nowe spojrzenie na etiologię głównych zaburzeń psychiatrycznych. Wykazano, poprzez badania metodą mikromacierzy, aktywację genów dla białka SELENBP1 w mózgu i we krwi u pacjentów ze schizofrenią.

Badania ilościowe metodą PCR w czasie rzeczywistym (real time PCR), dostarczają interesujących informacji z zakresu patogenezы zaburzeń psychiatrycznych. mRNA z grzbietowo-bocznej kory przedczołowej pacjentów z chorobami afektywnymi badano pod kątem ekspresji genu dla białka SELENBP1. Podwyższona ekspresja genu dla białka SELENBP1 wykazano u osób doświadczających przeżyć psychiatrycznych [10]. Przyszłe badania powinny wykorzystać metody oparte na DNA i badania molekularne do szczegółowej oceny roli białka SELENBP1 w patogenezы zaburzeń psychiatrycznych.

Podsumowanie

Selen budzi duże nadzieje badaczy. Można powiedzieć, że pełnić ważne role warunkujące metaboliczny dobrostan ustroju ma do tego pewien "tytuł". Niewątpliwie następne miesiące i lata przyniosą wiele interesujących odkryć dotyczących związków selenu jako substancji służących profilaktyce i terapii. Należy jednak pamiętać, że selen jakkolwiek bardzo istotny w biochemii komórki jest jednak składnikiem większej całości stanowiącej o właściwym funkcjonowaniu metabolizmu na poziomie komórkowym i potrzeba będzie jeszcze wielu badań, aby kompleksowo omówić zagadnienia dotyczące współdziałania związków selenu w ramach metabolicznej całości. Nie bez znaczenia wydaje się także toksyczny wpływ związków selenu zależny m.in. od ich struktury chemicznej i zastosowanej dawki.

Piśmiennictwo:

1. Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Tarasiewicz M.: Funkcje biologiczne pierwiastków i ich związków. II.

- Selen, seleniany, związki selenoorganiczne. Pol. Merk. Lek., 2009; XXVII: 159, 249
2. Gao S., Jin Y., Unverzagt F.W., Liang C., Hall K.S., Cao J., Ma F., Murrell J.R., Cheng Y., Li P., Bian J., Hendrie H.C.: Selenium level and depressive symptoms in a rural elderly Chinese cohort. BMC Psychiatry, 2012; 12: 72.
3. Pasco J.A., Jacka F.N., Williams L.J., Evans-Cleverdon M., Brennan S.L., Kotowicz M.A., Nicholson G.C., Ball M.J., Berk M.: Dietary selenium and major depression: a nested case-control study. Complement Ther Med., 2012; 20(3): 119-23.
4. Berr C., Arnaud J., Akbaraly T.N.: Selenium and cognitive impairment: a brief-review based on results from the EVA study. Biofactors., 2012; 38(2): 139-44.
5. Vural H., Demirin H., Kara Y., Eren I., Delibas N.: Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. J Trace Elem Med Biol., 2010; 24(3): 169-73.
6. Lakshmi Priya M.D., Geetha A.: Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. Biol Trace Elem Res., 2011; 142(2): 148-58.
7. Cemek M., Büyükkokuroğlu M.E., Hazman O., Konuk M., Bulut S., Birdane Y.O.: The roles of melatonin and vitamin E plus selenium in prevention of oxidative stress induced by naloxone-precipitated withdrawal in heroin-addicted rats. Biol Trace Elem Res., 2011; 142(1): 55-66.
8. Machado M. S., Rosa R. M., Dantas A.S., Reolon G. K., Appelt H. R., Braga A. L., Pegas Henriques J. A., Roesler R.: An organic selenium compound attenuates apomorphine-induced stereotypy in mice. Neuroscience Letters, 2006; 410: 198-202
9. Brüning C.A., Prigol M., Luchese C., Pinton S., Nogueira C.W.: Diphenyl diselenide ameliorates behavioral and oxidative parameters in an animal model of mania induced by ouabain. Progress in Neuro-Psychopharm. and Biol. Psychiatry, 2012; 38(2): 168-174
10. Kanazawa T., Chana G., Glatt S.J., Mizuno H., Masliah E., Yoneda H., Tsuang M.T., Everall I.P.: The utility of selenbp1 gene expression as a biomarker for major psychotic disorders: Replication in schizophrenia and extension to bipolar disorder with psychosis, 2008; 147(6): 686-689

Correspondence address

Marcin Olajossy
Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-439 Lublin, ul. Głuska 1
tel.: 81 744 09 67