

УДК 612.392.69:616-08-039.71

ГЕРЦЕВ В.М.<sup>1</sup>, МАКАРЕНКО О.М.<sup>2</sup>, СТОЯНОВ О.М.<sup>1</sup>, ЛЕБІДЬ О.П.<sup>1</sup>, ХРУЩ О.В.<sup>1</sup>, СОН А.С.<sup>1</sup><sup>1</sup> Одеський національний медичний університет<sup>2</sup> Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

## РОЛЬ СЕЛЕНУ У РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Резюме.** В огляді висвітлюються сучасні уявлення про обмін селену і його роль у розвитку кардіоваскулярних і цереброваскулярних захворювань. Наведено результати сучасних досліджень із вивчення ролі селену в розвитку цих захворювань і перспектив використання цього мікроелемента в неврології.

**Ключові слова:** селен, кардіоваскулярні, цереброваскулярні захворювання.

Мікроелементи, зокрема селен, відіграють дуже важливу роль у підтриманні здоров'я людини [1–4]. Незамінність селену для людини встановлена у 1979 році при обстеженні хворих на ювенільну кардіоміопатію (хворобу Кешана), яка є ендемічною для деяких районів Китаю (О.А. Levander, 1984). Селен надходить з ґрунту та включається до харчової ланки. Тваринний протеїн є основним ресурсом отримання харчового селену, що становить 66 % загального надходження селену із їжею у Західній Європі [5]. Щоденна рекомендована норма вживання селену становить 55 мікрограмів [6].

У багатьох регіонах світу, включаючи Західну Європу, концентрація селену у ґрунті становить менше ніж 0,5 ppm, що призводить до зниження надходження селену із їжею та зниження концентрації селену у сироватці крові і, відповідно, до підвищеного ризику виникнення проблем зі здоров'ям [7–9].

Кількість селену у тілі дорослої людини суттєво відрізняється у різних країнах внаслідок нерівномірного географічного розподілу селену у ґрунті і, відповідно, його вмісту в дієті. Загальна кількість селену в дорослому організмі становить від 13 до 20,3 мг у США, а в Німеччині — лише близько 6,6 мг, у Польщі — близько 5,2 мг і в Новій Зеландії — від 3 до 6,1 мг (Zachara та ін., 2001) [10]. За умов нормального дієтичного надходження найбільша концентрація селену була знайдена в нирках, потім у печінці, селезінці, підшлунковій залозі, серці, мозку, легенях, кістках та скелетних м'язах. При розгляді загальної ваги тіла 25–50 % селену було знайдено у скелетних м'язах, 16 % — у кістках, 7–10 % — у крові і 4 % — у нирках (Oster et al., 1988; Zachara et al., 2001) [5, 10].

Коли селену не вистачає в дієті і сироватці крові, мозок демонструє найбільший пріоритет у затриманні цього

елемента (Brown and Burk, 1972; Burk et al., 1972; Prohaska і Ganther, 1976) [12–14]. Навіть при довготривалому селеновому виснаженні протягом шести поколінь, що призводило до зменшення концентрації селену в печінці, скелетних м'язах і крові експериментальних тварин до рівня нижче 1 % від нормального, мозок цих тварин містив селену на рівні 60 % від рівня селену в мозку контрольних тварин (Behne et al., 2000) [15]. Рання зародкова смертність виникала внаслідок ураження селеноцистеїл-тРНК у мишей, що призводило до повного порушення синтезу селенопротеїну (Bosl et al., 1997) [16]. Втім у шурів, які протягом 16 поколінь мали селенодефіцитну дієту, жодного збільшення летальності не спостерігалось, що, як вважають автори, може бути індикатором наявності необхідних селенопротеїнів у мозку (Behne і Kyriakopoulos, 2001) [17].

Концентрація селену в людському тілі змінюється з віком. Наприклад, концентрація селену в ембріональному мозку зменшується з віком, але потім збільшується в постнатальному періоді (Vahter et al., 1997) [18]. У 239 здорових осіб похилого віку рівні селену у крові негативно корелювали з віком (Berg et al., 1993), і це ж саме спостерігалось у пацієнтів із деменцією альцгеймерівського типу (Ceballos-Picot et al., 1996) [19, 20].

### Адреса для листування з авторами:

Герцев Василь Миколайович  
м. Одеса, вул. Акад. Заболотного, 26,  
кафедра нейрохірургії і неврології ОНМедУ,  
vhtertsev@mail.ru

© Герцев В.М., Макаренко О.М., Стоянов О.М., Лебідь О.П.,  
Хрущ О.В., Сон А.С., 2013

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Основною харчовою формою селену є селенометіонін, який добре абсорбується у кишечнику. У подальшому він може включатися до складу білка замість метіоніну або розпадатися до селеніду ( $H_2Se$ ). Останній шлях забезпечує реалізацію біологічної активності селену, що пов'язаний із включенням селену до селензалежних білків, яких існує понад двадцять [21]. Існує складний процес включення селену до селенумісних білків: спочатку селен, що надходить із їжею, перетворюється на селенід ( $H_2Se$ ), наступний крок — утворення селенфосфату, який є субстратом для перетворення серил-тРНК на селеноцистеїл-тРНК. При цьому селеноцистеїл-тРНК відповідає кодону м-РНК UGA, який є стоп-кодоном, у зв'язку з чим селеноцистеїн називають 21-*q* амінокислотою. До селензалежних білків зараховують глутатіонпероксидази, тіоредоксинредуктази, тиреоїддейодинази, а також селенопротеїни Р, W, Т, М та інші. Біохімічна роль селензалежних білків визначається їх участю в окислювально-відновних реакціях, при цьому основна роль відводиться саме селеноцистеїну. Глутатіонпероксидази (GPX1–6) є основними ферментами антиоксидантного захисту. Функцією глутатіонпероксидаз є підтримання стабільної внутрішньоклітинної концентрації відновленого глутатіону. Глутатіонпероксидаза була вперше вилучена з еритроцитів людини (Awasthi, 1975). Це протеїн із молекулярною масою близько 84 кД, який складається з чотирьох субодиниць, кожна з яких містить атом селену у вигляді селеноцистеїну. Її активність в організмі людини суттєво знижується за умов недостатності селену. Підвищення синтезу глутатіону в печінці внаслідок недостатності селену виснажує запаси цистеїну в клітинах, що може порушувати процес синтезу цистеїнумісних білків. Найбільш вивченою є цитозольна глутатіонпероксидаза (GPX1), яка є основним антиоксидантним ферментом і активність якої більше залежить від умісту селену порівняно з іншими ферментами, саме тому її активність в еритроцитах є простим і чутливим показником селенового статусу організму. У дослідженні С. Espinola-Klein зі співавторами (2007) показано, що низький рівень GPX1 в еритроцитах значно підвищує ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань: інфаркту міокарда, інсульту (співвідношення шансів 2,3,  $p = 0,002$ ). При співіснуванні низького рівня GPX1 і поширеного атеросклерозу можливість розвитку кардіоваскулярних випадків становила 36,9 % ( $p < 0,0001$ ). Іншими важливими селенопротеїнами є тіоредоксинредуктази (TrxR), що належать до піридинових оксидоредуктаз. Особливістю тіоредоксинредуктаз є наявність С-кінцевого селеноцистеїнового залишку, який разом із цистеїном формує активний селеносульфідний сайт. Тіоредоксинредуктази мають широку субстратну специфічність: окрім тіоредоксину вони відновлюють багато низькомолекулярних сполук, є ключовими ферментами метаболізму селену. Селенопротеїн Р є основним зовнішньоклітинним джерелом селену, становлячи до 60–70 мкг/л сироватки. Селенопротеїн Р є надійним маркером харчової забез-

печеності селеном. Селенопротеїн Р — білок, що містить більше одного атома селену (при доброму забезпеченні селеном може містити до 10 атомів). Селенопротеїн Р — зовнішньоклітинний, пов'язаний із гепарином глікопротеїн, що містить 10–17 залишків селеноцистеїну на поліпептид. Білок міститься у більшості тканин з найбільшим рівнем продукції у печінці із подальшою секрецією у плазму або інтерстиціальну рідину. Його наявність у плазмі передбачалася ще в середині 70-х років (Burk, 1991), але протеїн не був виділений до 1987 року (Yang et al., 1987) [22, 23]. Селенопротеїн Р містить близько 50 та 60 % селену сироватки крові людини та щурів відповідно (Read et al., 1990; Saito and Takahashi, 2002) [24, 25].

Відомо, що більшість клітин потребує сироватки або протеїнів сироватки для довготривалого виживання у клітинній культурі. Додавання інсуліну, трансферину, гормонів щитоподібної залози та кортизолу дозволяє культивувати багато типів клітин без сироватки. Однак клітини нейронного походження зазвичай не виживають протягом тривалого періоду за цих умов. Фракціонування сироватки задля визначення фактора або факторів, необхідних для виживання нейронів, продемонструвало, що один із них був бичачим сироватковим селено-Р-подібним протеїном (Yan и Barrett, 1998) [26]. Концентрація селенопротеїну Р, що необхідна для напівмаксимального нейронного виживання (EC50), становила 12 нг/мл (близько 200 pm), при цьому протеїн підтримував виживання нейронів більш ефективно, ніж неорганічний селен. Нещодавно різні селенокомпаунди, у тому числі селенопротеїн Р, зовнішньоклітинна або сироваткова глутатіонпероксидаза, селеноцистеїн, селеніт, селенометіонін та ебселен були протестовані на їх здатність підтримувати вміст селену та активність глутатіонпероксидази в людських Т-клітинах. Селенопротеїн Р був визначений як найбільш ефективний донор селену у клітинній культурі (Saito і Takahashi, 2002) [27]. Ця постачальна функція селену може пояснити життєзабезпечувальну функцію, що притаманна селенопротеїну Р. В обох повідомленнях щодо ураження гена селенопротеїну Р підкреслювався взаємозв'язок між селенопротеїном Р та моторною координацією у мишей. У одному дослідженні ураження гена селенопротеїну Р призводило до розвитку атаксії у мишей із розвитком незграбної ходи на третьому тижні життя (Schomburg et al., 2003) [28]. В іншому дослідженні тільки миші, які отримували селенодефіцитну дієту, втрачали моторну координацію. Це було попереджено додаванням дієти, що містила достатню кількість селену (не менше ніж 0,1 ppm) (Hill et al., 2003) [29]. Таким чином, суттєва роль селену у підтриманні моторної координації в мишей була доведена. Селенопротеїн Р може сприяти цій функції, однак надходження селену з продуктами компенсує втрати селенопротеїну Р. Одна з визначних властивостей моторних нейронів — це їх експресія синтази оксиду азоту третього типу. Локально синтезований NO може

поєднуватись з  $O_2$ , утворюючи пероксинітрит — потужний окислювач та нітратні агенти, що можуть атакувати та модифікувати протеїни, ліпіди та ДНК (Torreilles et al., 1999) [30]. Такий оксидативний стрес, можливо, сприяв би втраті моторної координації в мишей. Селенопротеїн Р разом з іншими селенокомпаундами взаємодіє із пероксинітритом і саме таким чином виконує захисну функцію щодо моторних нейронів (Sies et al., 1997; Arteel et al., 1998; Sies and Arteel, 2000) [31–33].

Вважають, що селенопротеїн Р виконує функцію транспорту селену до різних тканин, головним чином до головного мозку. В експериментальній роботі R.F. Burk зі співавторами (2003) було знайдено, що введення селеніту натрію призводить до значного збільшення вмісту селенопротеїну Р у мозку порівняно з іншими тканинами, при цьому в умовах дефіциту селену захват мозком селенопротеїну Р збільшується у 5 разів, при цьому низькомолекулярні сполуки селену мозком не утилізуються. Зниження активності Se-BP1, або SELENBP1 (selenium-binding protein 1), є патогномнічним для шизофренії, при її загостренні активність суттєво знижується до критичного рівня, а при нормалізації відбувається суттєве поліпшення стану хворих (Glatt et al., 2005). Окрім цього, селенопротеїн Р виконує також антиоксидантні функції.

Концентрація селену в різних ділянках мозку людини докладно вивчалась. Дві тенденції можуть бути простежені з огляду на отримані результати. По-перше, ділянки мозку, у яких спостерігається більше сірої речовини, мають більші рівні селену: раннє повідомлення з Німеччини (Hock et al., 1975) задокументувало найбільшу концентрацію селену у путамені (1093 нг/г сухої ваги) та його значно нижчий рівень у білій речовині (наприклад, 283 нг/г у *Corpus callosum*) [34]. У японському дослідженні вміст селену становив 115–155 нг/г сирової ваги у корі мозку і білій речовині та 206–222 нг/г у путамені (Ejima та ін., 1996) [35]. По-друге, було встановлено, що селен концентрується у залозах — 111 нг/г сирової ваги не пов'язаного зі ртуттю селену спостерігалось у корі головного мозку порівняно з 545 нг/г у гіпофізі (Drasch та ін., 2000) [36]. Концентрація селену в лікворі у середньому 12 нг/мл спостерігалась у дослідженні у Саудівській Аравії (El-Yazigi та ін., 1984) та 19 нг/мл — в іспанському дослідженні, що становило половину від концентрації селену у сироватці крові (Meseguer та ін., 1999) [37].

## Лікування захворювань мозку селеном

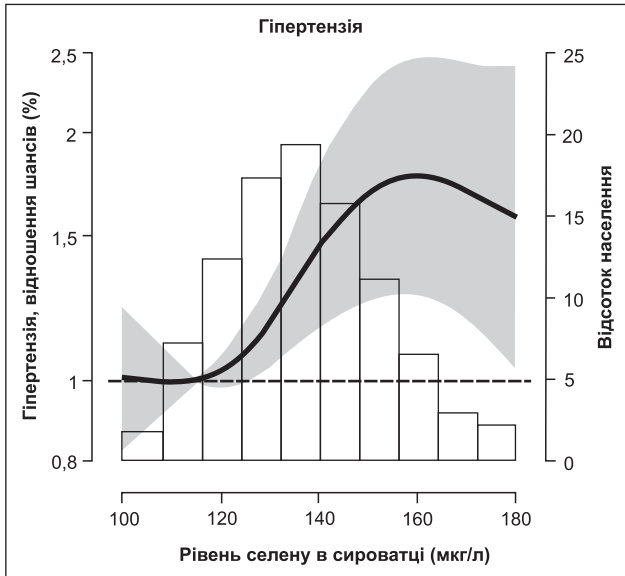
Двоє дітей із тяжкою затримкою неврологічного розвитку й ураженням функції печінки мали епілептичні напади нез'ясованої етіології протягом перших років життя. У них була знайдена системна недостатність селену. Пероральне введення селену обом хворим у дозі 3–5 мкг/кг маси тіла призвело до полегшення нападів, поліпшення показників електроенцефалограми та до нормалізації функцій печінки (Ramaekers et al., 1994)

[38]. Утім невідомо, чи був дефіцит селену прямим фактором затримки розвитку неврологічних функцій чи мозок був уражений внаслідок порушення функції печінки.

Вплив метамфетаміну на тварин призводить до збільшення утворення супероксидного радикалу ( $O^{2-}$ ) та оксиду азоту (NO), що взаємодіють та утворюють пероксинітрит ( $OONO^-$ ). Пероксинітрит — сильний окислювач, який призводить до ураження дофамінергічної системи (Imam та Ali, 2000) [39]. Тому багаторазова дія метамфетаміну на мишей призводить до довготривалої токсичної дії на нігрозстріарну дофамінергічну систему та дозволяє створити модель хвороби Паркінсона. У мишей, у яких селен був у нормі, ця дофамінергічна токсичність була значно зменшена порівняно з селенодефіцитними мишами (Kim et al., 1999; 2000) [40, 41]. Попереднє лікування тварин селеном і мелатоніном може повністю захистити від виснаження дофаміну у стріатумі, що індукується дією метамфетаміну (Imam et al., 2001) [42]. Ці захисні ефекти селену проти метамфетаміну можуть виникати внаслідок нейтралізації пероксинітриту селенопротеїнами (Sies and Arteel, 2000) [43].

Відомо, що 6-гідроксидофамін — специфічний нейротоксин для катехоламінових нейронів у центральній і периферичній нервовій системі. Хвороби Паркінсона, що індукується цією речовиною, у щурів запобігли селеном дозозалежно, шляхом регуляції антиоксидантного статусу й відповідним зменшенням втрати дофаміну. Це дослідження продемонструвало, що селен може бути використаним для уповільнення прогресування нейродегенерації при паркінсонізмі (Zafar et al., 2003) [44].

Серед дослідників відомо та не викликає сумнівів, що зниження концентрації селену в сироватці крові пацієнтів суттєво підвищує рівень їх смертності, що було доведено, зокрема, в дослідженні американських вчених, у якому взяли участь 13 887 дорослих, у яких оцінювали рівень смертності протягом 12 років [45, 46]. Середній рівень селену сироватки крові становив 125,6 нг/мл, мультіваріативне зважене співвідношення рівнів смертності у хворих з терцилем з більшим рівнем селену в сироватці крові (130,39 нг/мл) порівняно з терцилем із меншим рівнем (< 117,31 нг/мл) становило 0,83 для всіх випадків смертності, 0,69 — для смертності від раку і 0,94 — для кардіоваскулярної смертності, при цьому асоціація між загальною смертністю і смертністю від раку була нелінійною, із зворотним зв'язком за умов низького рівня селену (< 130 нг/мл) і помірним збільшенням рівня смертності при збільшенні рівня селену (> 150 нг/мл), не було знайдено зв'язку між рівнем селену і кардіоваскулярною смертністю. У дослідженні, проведеному вченими з інституту Джона Хопкінса у місті Балтиморі (США, 2006), у якому взяли участь 632 жінки віком від 70 до 79 років, також було встановлено, що більший вміст



**Рисунок 1. Зважене співвідношення рівня артеріального тиску відповідно до концентрації селену у сироватці крові [55]**

селену у сироватці крові обумовлює менший рівень смертності (відносний ризик 0,71) [47].

Проспективними дослідженнями встановлено, що рівень селену сироватки інверсно пов'язаний із ризиком прогресування ішемічної хвороби серця, захворювань коронарних артерій та смертністю внаслідок кардіоваскулярних захворювань [48–51].

Китайські вчені дослідили концентрацію селену у сироватці крові 1103 пацієнтів, рандомізовано відібраних із великої когорти досліджуваних. Було ідентифіковано 516 смертельних випадків протягом 15 років, серед них 75 — унаслідок карциноми стравоходу, 36 — унаслідок раку кардіальної частини шлунка, 116 — від хвороб серця і 167 — унаслідок інсульту. Був знайдений суттєвий зворотний взаємозв'язок між концентрацією селену та смертю внаслідок карциноми стравоходу (відносний ризик — 0,83) та раку кардіальної частини шлунка (відносний ризик — 0,75). Тенденція щодо зворотного взаємозв'язку з хворобами серця також була виявлена (відносний ризик — 0,89), але не було знайдено взаємозв'язку з рівнем загальної смертності (відносний ризик — 0,96) та ризиком розвитку інсульту (відносний ризик — 0,99) [52].

Метааналіз 16 досліджень «випадок-контроль» виявив зменшення відносного ризику захворювань коронарних судин (до 0,43) у суб'єктів із вищою концентрацією селену в сироватці, але не було знайдено суттєвого ризику зменшення цього ризику внаслідок вживання селену в 6 рандомізованих дослідженнях [53]. У 2006 році вченими Університету Нью-Йорка також були опубліковані дані аналізу рандомізованих клінічних досліджень щодо відсутності ефекту вживання селену в дозі 200 мкг на добу щодо запобігання серцево-судинним захворюванням у пацієнтів, які на початку дослідження їх не мали [54]. Дослідниками був

зроблений висновок щодо неефективності вживання селену для первинного запобігання серцево-судинним захворюванням.

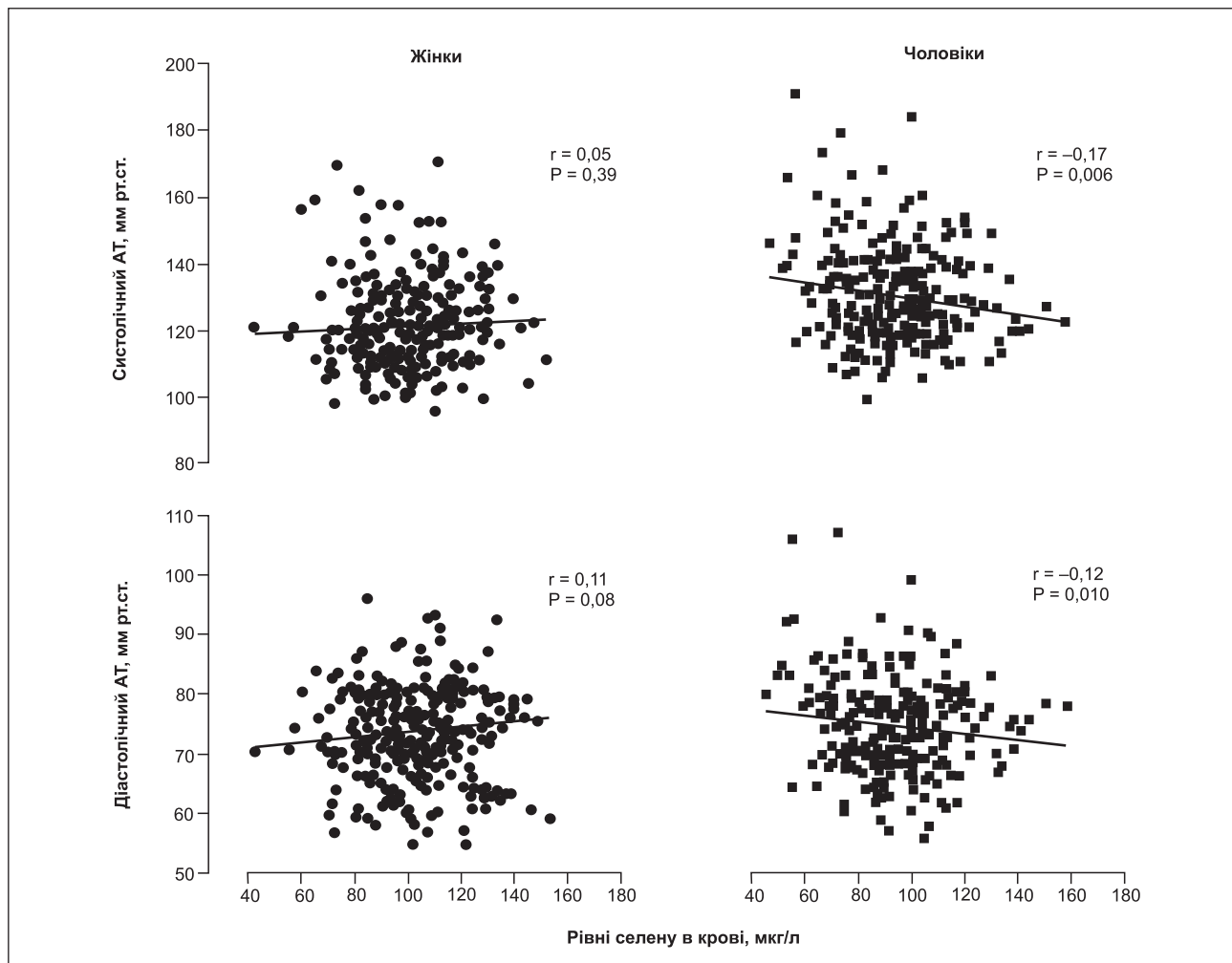
Ці висновки можуть бути деякою мірою пояснені іншими результатами, що були отримані американськими дослідниками на підставі кроссекційного аналізу 2638 дорослих віком від 40 років, які із 2003 по 2004 рік брали участь у національному дослідженні впливу рівня селену у сироватці крові на рівень артеріального тиску. Авторами було встановлено, що підвищена концентрація селену в сироватці крові була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії — у регресійній моделі поширеність гіпертензії зростала при підвищенні концентрації селену до 160 мкг/л (рис. 1) [55].

У кроссекційному та лонгітуальному популяційному дослідженні, яке було здійснено дослідниками з Західної Європи, авторами було обстежено 710 суб'єктів (середній вік — 48,8 року, 51,8 % жінок). Вимірювали артеріальний тиск та вміст селену. У середньому артеріальний тиск становив 130/77 мм рт.ст., а рівень селену — 97,0 мкг/л. З 385 учасників із нормальним висхідним рівнем артеріального тиску після 5,2 року у 139 підвищився артеріальний тиск. Після проведення мультиваріативного аналізу у чоловіків було отримано дані, що підвищення на 20 мкг/л рівня селену було асоційоване з меншим рівнем на 2,2 мм рт.ст. систолічного артеріального тиску і меншим на 1,5 мм рт.ст. рівнем діастолічного тиску, а також меншим на 37 % ризиком виникнення підвищеного артеріального тиску. Але в жінок такої асоціації авторами не було знайдено (рис. 2).

Авторами зроблено висновок, що дефіцит селену може бути фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії у європейських чоловіків [56].

Американськими дослідниками на підставі кроссекційного аналізу взаємозв'язку між рівнем селену та рівнем ліпідів сироватки крові у 5452 чоловіків і жінок 20 і більше років виявлено, що підвищення рівня селену сприяє підвищенню рівнів тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, аполіпопротеїнів В та А-I. У досліджуваних з вищого квартиля на 10 % був підвищений рівень тригліцеридів у порівнянні із рівнем тригліцеридів у досліджуваних із нижчого квартиля, різниця у співвідношенні концентрацій холестерину високої та низької щільності та аполіпопротеїнів В та А-I у вищому та нижчому квартилі становила 0,11 та 0,03 відповідно, при цьому рівень селену у першому квартилі становив менше 113,7 нг/мл, у другому — від 113,7 до 123,6 нг/мл, у третьому — від 123,7 до 134,6 нг/мл і у четвертому  $\geq 134,7$  нг/мл [57].

Японськими вченими встановлене прогностичне значення для розвитку цереброваскулярних захворювань не лише загального рівня селену а й селенопротеїну Р. Так, середній рівень селену був знижений у хворих на інсульт у порівнянні із контрольною групою (105,2 проти 116,5 мкг/л), при цьому рівень селену у глутаті-



**Рисунок 2. Кроссекційне незважене співвідношення між рівнем артеріального тиску і рівнем селену [56]**

онпероксидази й альбуміні не був зміненим, а рівень селенопротеїну Р був суттєво зниженим у хворих на інсульт порівняно з контрольною групою (54,5 проти 63,0 мкг/л,  $P = 0,006$ ), при цьому результати мультиваріативного логістичного аналізу продемонстрували, що зменшення рівня селенопротеїну Р підвищувало ризик розвитку інсульту (співвідношення шансів — 0,28) [58]. Це обумовлено тим, що селенопротеїн Р, який є екстрацелюлярним глікопротеїном, має значну антиоксидантну активність і захищає клітини від перекисного окислення ліпідів [59].

На закінчення можна зробити висновок, що не тільки недостатність селену, але й збільшення концентрації цього мікроелемента у сироватці крові сприяє виникненню та прогресуванню серцево-судинних захворювань, що, на наш погляд, є цілком природним. Виходячи з результатів вищенаведених досліджень, рекомендованою концентрацією селену у сироватці крові для підтримання оптимального артеріального тиску та рівня ліпідів, на наш погляд, можна вважати концентрацію від 110 до 115 мкг/л, при цьому дуже важливим

є визначення рівня селенопротеїну Р в сироватці крові із метою його підтримання близько 63,0 мкг/л.

Слід також зазначити, що в хірургічних пацієнтів, які знаходяться у критичному стані, рівень селену в плазмі зазвичай знижений із найменшим рівнем у пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії з ураженням внутрішніх органів, переважно викликаним інфекцією. Найбільше зниження концентрації селену пов'язане з більшим ураженням тканин, наявністю інфекції та органною дисфункцією та збільшенням смертності у відділеннях інтенсивної терапії [60]. На наш погляд, це повідомлення має пряме відношення також до хворих на інсульт, оскільки вони також мають інфекційні ускладнення, що обумовлені інсультіндукованою імуносупресією, але даних про подібні дослідження в цієї групи хворих у доступній літературі нами не було знайдено [61–65].

Багатообіцяючі результати були отримані у нещодавньому експериментальному дослідженні, що було проведене турецькими вченими (Косоаogullar Y. та ін., 2010), які встановили, що інтраперитонеальне введення селену запобігає

виникненню вазоспазму у тварин з експериментальним субарахноїдальним крововиливом ( $P < 0,001$ ) [66].

Підбиваючи підсумки нашого огляду, можна зробити такі висновки.

Вивчення впливу селену на виникнення та перебіг цереброваскулярних і кардіоваскулярних захворювань є вкрай актуальним та потребує подальших досліджень.

Застосування селену у хворих, у тому числі на цереброваскулярну патологію, є доцільним та безпечним.

Найбільш ефективним у плані запобігання розвитку артеріальної гіпертензії та розвитку інсульту є вживання селену з метою підтримання його концентрації в сироватці крові в межах від 110 мкг/л до 115 мкг/л, при цьому дуже важливим є підтримання рівня селенопротеїну Р в сироватці крові близько 63,0 мкг/л.

## Список літератури

1. Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases // *J. Cardiovasc. Risk*. — 1996. — 3. — 42-47.
2. Rayman M.P. Dietary selenium: time to act // *BMJ* — 1997. — 314. — 387-388.
3. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet*. — 2000. — 356. — 233-241.
4. Salonen J.T., Alfthan G., Huttunen J.K., Pikkarainen J., Puska P. Association between cardiovascular death and myocardial-infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study // *Lancet*. — 1982. — 2. — 175-179.
5. Oster O., Prellwitz W. The daily dietary selenium intake of West German adults // *Biol. Trace. Elem. Res.* — 1989. — 20. — 1-14.
6. National Research Council (N.R.C.) Committee on Dietary Allowances. Recommended Dietary Allowances. — Washington, DC: National Academy Press, 1989.
7. Neve J. New approaches to assess selenium status and requirement // *Nutr. Rev.* — 2000. — 58. — 363-369.
8. Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2004. — 58. — 391-402.
9. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. — К.: Здоровья, 1989. — 152 с.
10. Zachara B.A., Pawluk H., Bloch-Boguslawska E., Sliwka K.M., Korenkiewicz J., Skok Z., Ryc K. Tissue level, distribution, and total body selenium content in healthy and diseased humans in Poland // *Arch. Environ. Health*. — 200. — 56. — 461-466.
11. Oster O., Schmiedel G., Prellwitz W. The organ distribution of selenium in German adults // *Biol. Trace Elem. Res.* — 1988. — 15. — 23-45.
12. Brown D.G. and Burk R.F. Selenium retention in tissues and sperm of rats fed a *Torula* yeast diet // *J. Nutr.* — 1972. — 102. — 102-108.
13. Burk R.F., Brown D.G., Seely R.J. and Scaief C.C. Influence of dietary and injected selenium on whole body retention, route of excretion, and tissue retention of 75 in the rat // *J. Nutr.* — 1972. — 102. — 1049-1056.
14. Prohaska J.R., Ganther H.E. Selenium and glutathione peroxidase in developing rat brain // *J. Neurochem.* — 1976. — 27. — 1379-1387.
15. Behne D., Pfeifer H., Rothlein D. and Kyriakopoulos A. Cellular and subcellular distribution of selenium and selenium containing proteins in the rats, in *Trace Elements in Man and Animals* / Rousset A.M., Favier A.E. and Anderson R.A., eds. — Kluwer/Plenum, New York, 2000. — 29-34.
16. Bosl M.R., Takaku K., Oshima M., Nishimura S., Taketo M.M. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse selenocysteine tRNA gene (*Trsp*) // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 1997. — 94. — 5531-5534.
17. Behne D., Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins // *Annu. Rev. Nutr.* — 2001. — 21. — 453-473.
18. Vahter M., Lutz E., Lind B., Herin P., Bui T.H. and Krakau I. Concentrations of copper, zinc and selenium in brain and kidney of second trimester fetus and infants // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 1997. — 11. — 215-222.
19. Berr C., Nicole A., Godin J., Ceballos-Picot I., Thevenin M., Dartigues J.F., Alperovitch A. Selenium and oxygen-metabolizing enzymes in elderly community residents: a pilot epidemiological study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1993. — 41. — 143-148.
20. Ceballos-Picot I., Merad-Boudia M., Nicole A., Thevenin M., Hellier G., Legrain S., Berr C. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type — pace of the extracellular glutathione peroxidase // *Free. Rad. Biol. Med.* — 1996. — 20. — 579-587.
21. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения // *Мед. неотл. состояний*. — 2010. — 6 (31). — 124-128.
22. Burk R.F., Hill K.B., Read R., Bellew T. Response of rat selenoprotein P to selenium administration and fate of its selenium // *Am. J. Physiol.* — 1991. — 261. — 26-30.
23. Yang J.G., Morrison-Plummer J., Burk R.F. Purification and quantification of a rat plasma selenoprotein distinct from glutathione peroxidase using monoclonal antibodies // *J. Biol. Chem.* — 1987. — 262. — 13372-13375.
24. Read R., Bellew T., Yang J.G., Hill K.E., Palmer I.S. and Burk R.F. Selenium and amino acid composition of selenoprotein P, the major selenoprotein in rat serum // *J. Biol. Chem.* — 1990. — 265. — 17899-17905.
25. Saito Y., Takahashi K. Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein // *Eur. J. Biochem.* — 2002. — 269. — 5746-5751.
26. Yan J., Barrett J. N. Purification from bovine serum of a survival-promoting factor for cultured central neurons and its identification as selenoprotein P // *J. Neurosci.* — 1998. — 18. — 8682-8691.
27. Saito Y., Takahashi K. Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein // *Eur. J. Biochem.* — 2002. — 269. — 5746-5751.
28. Schomburg L., Schweizer U., Holtmann B., Flohe L., Sendtner M. and Kohrle J. Gene disruption discloses role of Selenoprotein P in selenium delivery to target tissues // *Biochem. J.* — 2003. — 370. — 397-402.
29. Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Atkins J.F., Gesteland R.F., Burk R.F. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse // *J. Biol. Chem.* — 2003. — 278. — 13640-13646.
30. Torreilles F., Salman-Tabcheh S., Guerin M.C., Torreilles J. Neurodegenerative disorders: the role of peroxynitrite // *Brain Res. Rev.* — 1999. — 30. — 153-163.
31. Arteel G.E., Mostert V., Oubrahim H., Briviba K., Abel J., Sies H. Protection by selenoprotein P in human plasma against

- peroxynitrite-mediated oxidation and nitration // *Biol. Chem.* — 1998. — 379. — 1201-1205.
32. Sies H., Sharov V.S., Klotz L.O., Briviba K. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase // *J. Biol. Chem.* — 1997. — 272. — 27812-27817.
33. Sies H., Arteel G.E. Interaction of peroxynitrite with selenoproteins and glutathione peroxidase mimics // *Free Rad. Biol. Med.* — 2000. — 28. — 1451-1455.
34. Hock A., Demmel U., Schicha H., Kasperek K., Feinendegen L.E. Trace element concentration in human brain // *Brain* — 1975. — 98. — 49-64.
35. Ejima A., Watanabe C., Koyama H., Matsuno K., Satoh H. Determination of selenium in the human brain by graphite furnace atomic absorption spectrometry // *Biol. Trace Elem. Res.* — 1996. — 54. — 9-21.
36. Drasch G., Mail der S., Schlosser C., Roeder G. Content of non-mercury-associated selenium in human tissues // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000. — 77. — 219-230.
37. Mesequer I., Molina J.A., Jimenez-Jimenez F.J., Aguilar M.V., Mateos-Vega C.J., Gonzalez-Munoz M.J., De Bustos F., Orti-Pareja M., Zurdo M., Berbel A., Barrios E., Martinez-Para M.C. Cerebrospinal fluid levels of selenium in patients with Alzheimer's disease // *J. Neural. Transm.* — 1999. — 106. — 309-315.
38. Ramaekers V.T., Calomme M., Vanden Berghe D., Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractable seizures // *Neuropediatrics.* — 1994. — 25. — 217-223.
39. Imam S.Z., Ali A.F. Selenium, an antioxidant, attenuates methamphetamine-induced dopaminergic toxicity and peroxynitrite generation // *Brain Res.* — 2000. — 855. — 186-191.
40. Kim H.C., Jhoo W.K., Choi D.Y., Im D.H., Shin E.J., Suh J.H., Floyd R.A., Bing G. Protection of methamphetamine nigrostriatal toxicity by dietary selenium // *Brain Res.* — 1999. — 851. — 76-86.
41. Kim H.C., Jhoo W.K., Shin E., Bing G. Selenium deficiency potentiates methamphetamine-induced nigral neuronal loss; comparison with MPTP model // *Brain Res.* — 2000. — 862. — 247-252.
42. Imam S.Z., El-Yazal J., Newport G.D., Itzhak Y., Cadet J.L., Slikker W. Jr and Ali S.F. Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity: role of peroxynitrite and neuroprotective role of antioxidants and peroxynitrite decomposition catalysts // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2001. — 939. — 366-380.
43. Sies H., Arteel G.E. Interaction of peroxynitrite with selenoproteins and glutathione peroxidase mimics // *Free Rad. Biol. Med.* — 2000. — 28. — 1451-1455.
44. Zafar K.S., Siddiqui A., Sayeed I., Ahmad M., Salim S., Islam F. Dose-dependent protective effect of selenium in rat model of Parkinson's disease: neurobehavioral and neurochemical evidences // *J. Neurochem.* — 2003. — 84. — 438-446.
45. Akbaraly N.T., Arnaud J., Hininger-Favier I., Gourlet V., Roussel A.M., Berr C. Selenium and mortality in the elderly: results from the EVA study // *Clin. Chem* — 2005. — 51. — 2117-2123.
46. Bleys J., Navas-Acien A., Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — 168. — 404-410.
47. Ray A.L., Semba R.D., Walston J., Ferrucci L., Cappola A.R., Ricks M.O., Xue Q.L., Fried L.P. Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community: the women's health and aging studies // *J. Nutr.* — 2006 Jan. — 136(1). — 172-176.
48. Salonen J.T., Salonen R., Seppanen K., Kantola M., Suntuoinen S., Korpela H. Interactions of serum copper selenium and low density lipoprotein cholesterol in atherosclerosis // *Br. Med. J.* — 1991. — 302. — 756-760.
49. Suadicani P., Hein H.O., Gynzelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males // *Atherosclerosis.* — 1992. — 96. — 33-42.
50. Virtamo J., Valkeila E., Alfthan G., Punsar S., Huttunen J.K., Karvonen M.J. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke // *Am. J. Epidemiol.* — 1985. — 122. — 276-282.
51. Eaton C.B., Roberts M., Gramling R., Lu B. Prospective association of serum selenium and CHD, stroke, CVD, and all-cause mortality: NHANES III Mortality Follow-Up Study (Abstract) // *Circulation.* — 2007. — 115. — e220.
52. Wen-Qiang Wei, Christian C. Abnet, You-Lin Qiao, Sanford M. Dawsey, Zhi-Wei Dong, Xiu-Di Sun, Jin-Hu Fan, Elaine W. Gunter, Philip R. Taylor and Steven D. Mark Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004 Jan. — 79(1). — 80-85.
53. Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriuso R., Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — 84. — 762-773.
54. Stranges S., Marshall J.R., Trevisan M., Natarajan R., Donahue R.P., Combs G.F., Farinero E., Clark L.C., Reid M.E. Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial // *Am. J. Epidemiol.* — 2006 Apr 15 — 163(8). — 694-9.
55. Laclaustra M., Navas-Acien A., Stranges S., Ordovas J.M., Guallar E. Serum selenium concentrations and hypertension in the US population // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* — 2009. — 2. — 369-376.
56. Tim S. Nawrot, Jan A. Staessen, Harry A. Roels, Elly Den Hond, Lutgarde Thijs, Robert H. Fagard, Anna F. Dominiczak, Harry A. Struijker-Boudier. Blood pressure and blood selenium: a cross-sectional and longitudinal population study // *European Heart Journal.* — 2007. — 28. — 628-633.
57. Joachim Bley, Ana Navas-Acien, Saverio Stranges, Andy Menke, Edgar R Miller, III and Eliseo Guallar Serum selenium and serum lipids in US adults // *American Journal of Clinical Nutrition.* — 2008 August. — 88(2). — 416-423.
58. Koyama H., Abdulah R., Ohkubo T., Imai Y., Satoh H., Nagai K. Depressed serum selenoprotein P: possible new predictor of increased risk for cerebrovascular events // *Nutrition Research.* — 2009. — 29(2). — 94-99.
59. Colleen Rock, Philip J. Moos Selenoprotein P protects cells from lipid hydroperoxides generated by 15-LOX-1 // *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids.* — 2010 October. — 83, Issue 4. — 203-210.
60. Sakr Y., Reinhart K., Bloos F., Marx G., Russwurm S., Bauer M., Brunkhorst F. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure // *Br. J. Anaesth.* — 2007. — 98(6). — 775-784.
61. Макаренко А.Н., Кульчиков А.Е., Анисимова Ю.Н. Нейроиммунологическая дисрегуляционная патология при остром геморрагическом инсульте и ее коррекция // *Дисрегуляцион-*

ная патология органов и систем. III Российский конгресс по патофизиологии с международным участием (Москва, РФ, 19–22.10.2004) — М., 2004. — С. 104.

62. Макаренко А.Н., Васильева И.Г., Анисимова Ю.Н., Кульчиков А.Е., Голик Н.Г. Активация персистирующей герпетической инфекции головного мозга при остром аутогеморрагическом инсульте (экспериментальное исследование) // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* — 2005. — Т. 1, № 2. — С. 61–66.

63. Макаренко А.Н., Васильева И.Г., Голик Н.Г., Кульчиков А.Е. Вирусные осложнения при остром геморрагическом инсульте // *Укр. нейрохирург. журн.* — 2006. — Т. 34, № 2. — С. 41–48.

64. Макаренко А.Н., Кульчиков А.Е., Григорьева Г.И., Анисимова Ю.Н. Развитие энцефалита при моделировании острого

геморрагического инсульта (ранее не описанный вариант сочетательного осложнения) // *Журн. АМН Украины.* — 2006. — Т. 12, № 3. — С. 573–583.

65. Макаренко А.Н., Кульчиков А.Е., Полканова В.И., Ларин Ю.А. Нарушение иммунного ответа у больных инфекционными осложнениями инсульта и пути фармакокоррекции данных состояний // *Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева.* — 2009. — Т. 61, вып. 1. — С. 11–15.

66. Kocaogullar Y, Ilik K, Esen H., Koc O., Guney O. Preventive effects of intraperitoneal selenium on cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2010 Jan. — 22(1). — 53–58.

Отримано 19.05.13 □

Герцев В.М.<sup>1</sup>, Макаренко О.М.<sup>2</sup>, Стоянов О.М.<sup>1</sup>,

Лебидь О.П.<sup>1</sup>, Хрущ О.В.<sup>1</sup>, Сон А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет

<sup>2</sup> Киевский национальный университет

им. Тараса Шевченко

#### РОЛЬ СЕЛЕНА В РАЗВИТИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Резюме.** В обзоре освещаются современные представления об обмене селена и его роли в развитии кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Приведены результаты современных исследований по изучению роли селена в развитии этих заболеваний и перспектив использования этого микроэлемента в неврологии.

**Ключевые слова:** селен, кардиоваскулярные заболевания, цереброваскулярные заболевания.

Gertsev V.M.<sup>1</sup>, Makarenko O.M.<sup>2</sup>, Stoyanov O.M.<sup>1</sup>,

Lebid O.P.<sup>1</sup>, Khrushch O.V.<sup>1</sup>, Son A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Odessa National Medical University, Odessa

<sup>2</sup> Kyiv National University named after T. Shevchenko, Kyiv,

Ukraine

#### ROLE OF SELENIUM IN THE DEVELOPMENT OF CEREBROVASCULAR AND CARDIOVASCULAR DISEASES

**Summary.** The review highlights the current views on selenium exchange and its role in the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The authors provided the findings of current research on the role of selenium in the development of these diseases and the prospects for the use of this trace element in neurology.

**Key words:** selenium, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases.