

## СЕЛЕН: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

В. А. БАРАБОЙ, Е. Н. ШЕСТАКОВА

*Институт экспериментальной радиологии Научного центра радиационной медицины АМН Украины, Киев;  
elena.shestakova@finexpert.com*

*Огляд сучасних уявлень про біологічну роль та функції селена – есенціального елемента, що входить до складу багатьох білків, перш за все глутатіонпероксидази та інших пероксидаз, а також діє у вигляді вільного іона. Основний механізм біологічної дії селена – антиоксидантний. За хімічними властивостями він близький до сірки, але більш активний, витісняє сірку з її сполук. Бере участь у біосинтезі тиреоїдних гормонів. Селен забезпечує рухливість сперматозоїдів, є активним імуномодулятором, більш потужним антиоксидантом, ніж вітаміни Е, С, А, β-каротин, з якими in vivo успішно взаємодіє, але відрізняється своєю токсичністю. Селен – важливий фактор біологічного захисту ендотелія судин, ліпопротеїнів низької щільності, ДНК, хромосом, винятково важливий аліментарний засіб попередження ішемічної хвороби серця та гальмування розвитку атеросклерозу, утворення злоякісних пухлин. Дефіцит селену, який звичайно є наслідком аліментарної неповноцінності, набуває особливо негативного впливу в геохімічних провінціях із низьким вмістом селену у ґрунті, гірських породах. Найбагатшими джерелами селену в дієті людини є морепродукти, нирки, печінка, м'ясо, зернові, а серед овочів – часник, цибуля, капуста (особливо броколі).*

*К л ю ч о в і с л о в а: селен, глутатіонпероксидаза, антиоксидантна активність, аліментарний дефіцит, захист від атеросклерозу, профілактика злоякісних новоутворень.*

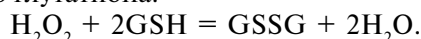
### 1. Антиоксидантная активность и метаболизм селена

Селен – эссенциальный элемент, металл из VI группы таблицы Менделеева, наиболее близкий по химическим свойствам к неметаллу – сере, но химически более активный. Группа -SeH обладает более высокой электронно-донорной активностью, чем группа -SH, за счет более низкого потенциала ионизации и меньшей энергии связи [1]. Поэтому соединения с группой -SeH эффективнее, чем тиоловые, дезактивируют свободные радикалы, пероксиды и электрофильные соединения, в том числе канцерогены, препятствуя их метаболической активации. Действие селена как антиоксиданта (АО), его ионов и соединений показано в большом числе исследований [2–5 и др.]. Селен стимулирует превращение метионина в цистеин и синтез глутатиона, что также способствует общему увеличению антиоксидантного потенциала организма и детоксикации липопероксидов [6]. Избыток глутатиона, как и других АО (витаминов Е, С, А, убихинона) частично ослабляет дефицит селена. Именно высокая активность селена как АО придает ионам и соединениям противолучевые свойства, более выраженные, чем у тиоловых соединений [7], способствует защите от токсического действия кислорода под давлением [4], от УФ- и γ-облучения и затравки канцерогеном – афла-

токсином В<sub>1</sub> [7–10].

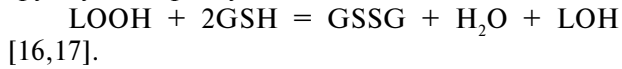
Микроэлемент в малых и средних дозах осуществляет эффективную антиоксидантную защиту митохондрий, в том числе на фоне дефицита глутатиона, более сильную чем α-токоферол [11]. Антиоксидантная активность селена лежит в основе его гепато- и кардиозащитного действия [12,13], которое осуществляется также при участии глутатиона. Селен защищает и белки от атаки пероксинитрита, сопровождающейся нитрованием тирозина в их составе [14]. Следует особо отметить, что селен подобно цинку и в отличие от других металлов с переменной валентностью ведет себя только как АО и почти никогда как прооксидант.

Селен входит в состав глутатионпероксидазы (ГПО) – 4 моля Se на 1 моль фермента, осуществляющего разложение и детоксикацию пероксида водорода, других гидропероксидов, в т.ч. органических (прежде всего липидных), защиту мембранных структур клетки и органелл, в первую очередь митохондрий, от ПОЛ. В составе ГПО, как и других селенсодержащих белков (энзимов), собственная антиоксидантная активность селена существенно возрастает. ГПО осуществляет разложение H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, восстанавливая его до H<sub>2</sub>O, сопряженно с окислением восстановленного глутатиона:



ГПО разрушает также липидные пероксиды:

гидропероксиды линолевой и линоленовой кислот – продукты ПОЛ, а также холестерол-7 $\beta$ -гидропероксид, синтетические кумен- и *трет*-бутил-гидропероксид, восстанавливая пероксидную группу в спиртовую:



Действует ГПО лишь на пероксиды свободных жирных кислот; их эфиры, присутствующие в мембранах и липопротеинах крови, сначала должны быть освобождены из гидрофобной зоны мембран фосфолипазой  $A_2$  [18]. Глутатион, подвергшийся окислению в процессе катализа ГПО, восстанавливается глутатионредуктазой [19]. Молекула ГПО (74 кДа) состоит из четырех субъединиц, в состав каждой входит по одному атому селена в виде Se-цистеина, путем замещения серы в этой аминокислоте (R-SeH вместо R-SH). Селен, поступивший в организм в составе органических и неорганических веществ, индуцирует и усиливает активность ГПО [20]. Последняя, прямо и опосредованно, защищает липиды, белки, NADH, NADPH [21] и клетки от фотосенсибилизированной гибели [22]. Энзим устойчив к действию классических ингибиторов азиды и цианида, особенно в присутствии восстановленного глутатиона [23]. Специфический ингибитор ГПО – меркаптосукцинат [16]. Ингибиторы глутатионредуктазы *n*-хлормеркурибензоат и 1,2-бис-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина [24].

Наряду с “классической” ГПО существуют, по крайней мере, еще три Se-содержащих GSH-зависимые пероксидазы. В плазме крови присутствует низкий уровень “неклассической” ГПО (гликопротеинового тетрамера) и соответственно низкий (микромолекулярный) уровень внеклеточного GSH. Другой представитель суперсемейства – фосфолипидгидропероксид-ГПО(ФГПО) – мономерный белок с молекулярной массой 19 кДа, восстанавливает непосредственно в структуре мембран и липопротеинов окисленные жирнокислотные остатки – гидропероксиды эстерифицированных жирных кислот и холестерина, а также гидропероксид тимина. При дефиците селена активность ГПО снижается гораздо быстрее, чем ФГПО; отсюда делается вывод [25], что поддержание активности ФГПО биологически более важно, чем ГПО. Третий представитель семейства глутатионовых селенсодержащих пероксидаз – тетрамерная ГПО, присутствующая в слизистой оболочке кишечника и в печени; она обезвреживает липидные пероксиды, содержащиеся в пище и частично образующиеся в самом кишечнике.

Селен входит также в состав тиоредоксин-

редуктазы [26], обуславливая высокую ее антиоксидантную активность. Поступление селена в организм повышает активность не только содержащих его энзимов (ГПО и тиоредоксин-редуктазы), но и супероксиддисмутаза (СОД) [27]. Снижение активности тиоредоксин-редуктазы может быть причиной увеличения чувствительности клеток к окислительному стрессу, например Wurzburg-клеток [28]. Методом изоэлектрического фокусирования выделены два интервала рН с содержанием Se-белков: один – с активностью ГПО (рН  $6,0 \pm 0,2$ ) и второй – без ферментативной активности (рН  $4,5 \pm 5,4$ ) [29]. Затем был выделен и изучен селенопротеин Р – белок плазмы, содержащий 10 остатков селеноцистеина на полипептидную цепь. На его долю приходится более 50 % содержания селена в плазме крови человека и крысы, где он, как предполагается, играет роль внеклеточного АО [30]. В условиях *in vitro* этот белок защищает от действия эндотоксинов, пероксинитрита и фосфолипид-гидропероксида. *In vivo* он связывается с эндотелием сосудов и защищает его от пероксинитрита. В культуре нейронов продлевает их жизнеспособность. У человека селенопротеин Р, наряду с антиоксидантной защитой, осуществляет регуляцию транскрипции медиаторов воспаления [31].

Селен в организме самцов обеспечивает подвижность клеток спермы, увеличивая вероятность оплодотворения; при дефиците селена наблюдается стерильность самцов. Защиту спермы осуществляет селенопротеин РНGRx, накапливающийся в яичках крыс в пубертатный период; его накопление у гипофизэктомированных крыс стимулируется гонадотропином [32]. Однако селен не предотвращает репродуктивную недостаточность, обусловленную дефицитом витамина Е [3].

И другие биологические функции селена реализуются, по-видимому, его соединениями с белками (комплексами) при посредстве антиоксидантных механизмов. Белковый комплекс селена участвует в биосинтезе тиреоидных гормонов, катализируя их продукцию [31]. При дефиците селена синтез и метаболизм этих гормонов нарушаются [33]. Добавка селена к рациону пожилых людей снижает уровень тироксина ( $T_4$ ) в плазме за счет усиления дейодиназной активности и образования  $T_3$  – трийодтиронина [34]. Комбинированная селеновая и йодная недостаточность является причиной тяжелого микседематозного кретинизма в Северном Заире – геохимической провинции с дефицитом обоих элементов [35]. В естественных условиях основной канал поступления селена в организм человека – селен-L-метионин, содержащийся в растительной пище.

После его всасывания сразу происходит метаболизация в реактивную форму селена, либо последний сохраняется в составе метионина в тканевых белках. При постоянном поступлении селена его содержание в тканях растёт до достижения постоянного уровня, что предотвращает токсические эффекты. Столь же естественным, по видимому, является пищевое поступление селеноцистеина и селеноглутатиона.

## 2. Биологические функции селена.

### Токсичность

Селен необходим для нормальной функции иммунной системы — как клеточного, так и гуморального иммунитета [31,36]. При добавлении к пищевому рациону мышей, уже содержащему 0,5 мг/кг пищи селена, еще 0,7 или 4,8 мг/кг этого микроэлемента, наблюдается увеличение гуморального иммунного ответа (титра антител к эритроцитам барана) в 7 и 30 раз соответственно [3]. Селен обладает мощной иммуномодуляторной активностью: все 23 изученных селенорганических соединения (8 бензизоселеназолонов, 3 бензизоселеназолонооксида и 12 органических диселенидов) увеличивали розеткообразование эритроцитов барана с клетками селезенки тимэктомированных мышей C<sub>57</sub>B1/6, инкубированными *in vitro* в присутствии имурана. Затем 16 из этих соединений *in vitro* существенно защищали тимоциты мышей C<sub>57</sub>B1/6 от гидрокортизониндуцированной цитотоксичности. *In vivo* в тесте Jerne два селенсодержащих препарата из трех исследованных стимулировали накопление бляшкообразующих клеток селезенки мышей. Наконец, 9 соединений селена ингибировали реакцию “трансплантат против хозяина” на гибридных мышцах, причем донорные лимфоидные клетки были взяты от мышей C<sub>57</sub>B1/6, предварительно получавших селеновые препараты [37]. В следующей работе этих авторов кровь двухнедельных цыплят, получавших 5 дней один из трех селенорганических препаратов, использовали в реакции “трансплантат против хозяина” на 15-дневных куриных эмбрионах и наблюдали стимуляцию реакции селеном. С другой стороны, эти же соединения ингибировали продукцию иммуноглобулинов G и M у цыплят, иммунизированных сывороточным альбумином человека [38].

Селен обладает мощным антиоксидантным, противовоспалительным, противовирусным действием, тормозит прогрессирование СПИД-вирусоносительства в болезнь [31], химический канцерогенез [7].

Подобно другим АО, селен эффективен при любых физиологических и патологических состояниях, сопровождающихся повышенной про-

дукцией свободных радикалов и иных активных форм кислорода (АФК): повышает переносимость предельных физических нагрузок, окислительных стрессов, повышенного содержания тяжелых металлов [3], воспалительных процессов [31]. При хроническом панкреатите селен (600 мкг в сутки) существенно уменьшал боли и частоту атак у пациентов, а при остром некротическом панкреатите внутривенное введение препарата селена позволило снизить смертность больных с 89% до 0 [39,40]. Оптимальное обеспечение организма селеном тормозит развитие атеросклероза: уменьшает количество гидропероксидов фосфолипидов и холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижает накопление окисленных ЛПНП в стенке артерий, ограничивает синтез тромбоксанов [41]. Селен, в особенности в сочетании с витамином E, эффективен при инфаркте миокарда как дополнение к основной терапии [42].

Рассмотренные биологические эффекты селена в большей или меньшей степени обусловлены его антиоксидантной активностью; однако, в отличие от других АО, селен обладает выраженной токсичностью. Острая токсичность (ЛД<sub>50</sub>) селенита натрия (по селену) у мышей-самцов равна 7,08–7,75 мг/кг, крыс-самок 10,5–13,19 мг/кг, морских свинок-самок 5,06 мг/кг, кроликов-самок 2,25 мг/кг при пероральном введении. ЛД<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении крысам селенита натрия составляет 3,25–3,50 мг/кг. При длительном введении селенита натрия с кормом 16 мг/кг диеты развивается токсический гепатит, возрастает частота хромосомных aberrаций [3]. Для человека селен токсичен в суточных дозах >2,5 мг/кг [7]. Токсичность серьезно ограничивает возможности использования препаратов селена в качестве АО, профилактических и лечебных средств.

### 3. Дефицит селена. Гипоселенозы

Дефицит селена, обусловленный низким содержанием его в пищевых продуктах, является причиной нарушений оптимальной жизнедеятельности — гипоселенозов. В организме взрослого человека в норме содержится 15–20 мг селена, суточная потребность в нем составляет 50–200 мкг. Если поступает менее 15–30 мкг в сутки, развивается гипоселеноз, сопровождающийся снижением активности ГПО, активацией ПОЛ, развитием синдрома перексидации (окислительного стресса). При этом возрастает текучесть липидов биомембран — плазматических, митохондриальных, снижается активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы митохондрий, возникают некрозы в печени, повреждения кишеч-

## Содержание селена в крови жителей различных стран [69]

Страны и регионы	Содержание в крови	
	мкМ	нг/л
Азербайджан	1,39	110
Канада	2,31	182
Китай:		
с проявлением токсичности	40,52	3200
без проявления токсичности	5,57	440
умеренное содержание (Пекин)	1,20	95
низкое содержание без проявления болезни	0,34	27
при болезни Кашина –Бека, кардиомегалии	0,15	12
Египет	0,86	68
Финляндия	0,71	56
Гватемала	0,29	23
Новая Зеландия	0,86	68
Сенегал	1,11	88
Швеция	1,52	120
Великобритания:	4,05	320
1974	1,52	120
1986	0,96	76
1991	5,59	442
США:		
Южная Дакота	3,24	256
Огайо	1,98	157
Венесуэла:		
зона высокого содержания Se	10,30	813
зона умеренного содержания Se	4,50	355
Заир:		
Карава (школьники)	0,39	31
Карава (кретины)	0,29	23
Бусинга (взрослые)	0,60	47
Киквит (взрослые)	2,49	197

ника, очаги лизиса в миокарде, кардиомиопатия, дилатация и увеличение размеров сердца (кардиомегалия), недостаточность его функции, бесплодие, плешивость, отеки, возрастает чувствительность к токсинам [3,47,56].

Дефицит селена – фактор риска ускоренного развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и ее последствий – инфарктов [42,46]. Физиологическая концентрация селена в крови – 160–240 мкг/л, в плазме – 70–150 мкг/л, в сыворотке – 63–109 мкг/л, в моче – 35–50 мкг/л [3,34]. Уровень селена в плазме колеблется изо дня в день, а в эритроцитах является более стабильным и надежным критерием обеспеченности организма селеном; содержание в волосах,

ногтях и моче менее информативно [57,58]. Среднесуточное потребление селена в Андалузии (Испания) с рыбой составляет 15,78 мкг, с мясом – 18,468 мкг [59]. Низкая концентрация селена и витамина Е обуславливает развитие экссудативного диатеза у бройлеров [60]. Дефицит селена лишь в некоторой степени компенсируется избытком других АО-витаминов Е, С, А, провитамина β-каротина. Причем низкие дозы аскорбиновой кислоты снижают способность селена тормозить рост опухолей, а высокие (50 или 100 мкМ) – в комбинации с селеном обеспечивают 90%-ое торможение (один селен – 68%-ое торможение) [61]. Витамин Е, неэффективный сам по себе в этом отношении, потенцирует спо-

способность селена ингибировать развитие опухолей молочной железы крыс, индуцированных ДМБА, подавлять вызванную канцерогеном вспышку липопероксидации [62]. При комбинированном дефиците витамина Е и селена сильно возрастает чувствительность мембран гепатоцитов крыс к липидной пероксидации, однако при этом имеет место частичная компенсация дефицита за счет увеличения на 40 % количества убихинона в мембранах [15]. Таким образом, существует взаимосвязь и частичная взаимозаменяемость селена и других антиоксидантных мембранопротекторов в защите плазматических и митохондриальных мембран от атаки свободных радикалов и пероксидации.

Уровень селена в крови и тканях человека является функцией его содержания в пищевых продуктах и питьевой воде, в растениях, почве, а также в горных породах. В наибольшем количестве селен содержится в морепродуктах (моллюсках, ракообразных, рыбе, водорослях); печени, почках (0,4–1,5 мг/кг сырой массы); в мясе – 0,1–0,4; молоке 0,1–0,3; в зерне и зернопродуктах (хлебе) – 0,8; во фруктах и овощах – менее 0,1 мг/кг; много селена в пивных дрожжах [3,42,63]. Среди овощей относительно богаты селеном чеснок, лук [64], капуста и другие крестоцветные [65], особенно брокколи. Химическая форма селена, содержащегося в брокколи, не кумулируется в белках тканей организма человека и животных, как другие органические соединения селена, а потому предпочтительна для профилактики рака [65].

Однако в геохимических провинциях с низким содержанием селена в горных породах, водоисточниках и почве (Китай, Средняя Азия, Финляндия, Новая Зеландия, Заир и др.) [3,35,42,66,67] эндемичные растения и животные, а также жители этих провинций неизбежно оказываются в условиях селенового дефицита (таблица). В этих условиях развивается “беломышечная болезнь” овец (мышечная дистрофия), а у людей наблюдается серьезное увеличение частоты сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, кардиомегалия, дилатация полостей и недостаточность сердца, очаговый кардионекроз [7,8,42,58]. В качестве средства преодоления экологического дефицита селена во внешней среде, начиная с 1985 г., в Финляндии производится добавка селена к речной воде [67].

#### **4. Селен – фактор профилактики сердечно-сосудистых заболеваний**

Селен, в силу своей антиоксидантной активности, ограничивает и блокирует синдром пероксидации – важнейший фактор риска атеро-

склероза, ишемической болезни сердца, других сердечно-сосудистых заболеваний. Его дефицит усиливает продукцию АФК, синтез тромбоксанов, увеличивает агрегацию тромбоцитов и ингибирует продукцию простаглицина – фактора защиты эндотелия [41]. ГПО, активированная селеном, снижает количество гидропероксидов фосфолипидов и эфиров холестерина в липопротеинах крови, накопление окисленного LDL в стенке артерий, уменьшает опасность образования микротромбов, продукцию простаглицидов и лейкотриенов, модулирует респираторный взрыв в фагоцитах (макрофагах), подавляя продукцию  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $HOCl$  [41].

Селен является фактором защиты также от ревматоидного артрита, панкреатита и астмы. ГПО защищает от миокардита, вызываемого вирусом коксаки В3, индуцируя мутации вирусного генома [68]. Таким образом, роль селена как фактора снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний несомненна.

#### **5. Селен как антиканцероген**

Соединения селена ингибируют активность ДНК-аз [43], угнетают гликолиз, воздействуя на ключевые его ферменты [44,45], синтез ДНК и пролиферативную активность клеток в концентрации  $5 \times 10^{-6} M$ . В меньших дозах ( $5 \times 10^{-8} M$ ) селен стимулирует рост клеток в культуре YN-4. Доза селена (в составе селенита натрия  $Na_2SeO_3$ )  $5 \times 10^{-5} M$  цитотоксична: снижает число клеток, включение в ДНК  $^3H$ -тимидина, индекс метки, синтез ДНК [46]. Селен вдвое снижает частоту хромосомных aberrаций, вызванных в лейкоцитах человека канцерогеном ДМБА (диметилбензантраценом) [47], защищает от действия канцерогенов и микотоксинов [48]. Селенит натрия (0,20 мкМ) снижает частоту разрывов нитей ДНК, угнетает спонтанный и индуцированный мутагенез у дрожжей [3]. Подобно другим АО, селен защищает от АФК – инициаторов, промоторов и прогрессоров канцерогенеза, тормозит пролиферацию [49], блокируя митоз в фазах S и  $G_2$ . Селенит натрия (1 и 2 мкМ) существенно увеличивает метилирование ДНК в культуре клеток рака толстой кишки Caco-2, метилирование промоторной области гена p53 и тем самым выступает в качестве фактора торможения канцерогенеза и опухолевого роста [50]. Все перечисленные механизмы участвуют в антиканцерогенном эффекте соединений селена. Однако для реального торможения роста уже возникших опухолей необходимо применять препараты селена в дозах, превышающих физиологические в 5–60 раз [51], а это уже чревато токсическими эффектами. Уменьшение образования опухолей под влиянием вы-

соких доз селена может быть обусловлено гибелью чувствительных клеток до развития опухоли [8], сверхактивацией антиоксидантных ферментов СОД, ГПО, GSH-редуктазы [52]. Новейшие исследования обнаружили, что селен-метионин (SeMet), селенит натрия (SeNa), добавленные в среду культивирования нормальных и раковых (линия SCC-13) кератиноцитов, в концентрациях 0,5, 10, 25, 50, 100 и 250 мкг/мл, дозозависимо снижают жизнеспособность клеток; тогда как селен-метил-селеноцистеин (SeMC) жизнеспособность клеток не снижал. Индуцировал активность ГПО только SeNa. Препараты селена индуцировали апоптоз в ряду: SeNa > SeMC > SeMet [53]. Наконец, торможение селеном канцерогенеза может быть связано с ингибированием активности микросомных энзимов, осуществляющих метаболическую активацию канцерогенов [54]. В культуре клеток молочной железы и рака молочной железы мышей изучено внутриклеточное и макромолекулярное распределение селена ( $^{75}\text{Se}$  в  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ). Установлено, что с белками связывается большая часть селена, чем с ДНК, и чем большее количество селена связывается с белками, тем выше ингибиторный эффект. Наибольшая часть метки и меченых белков содержится в цитоплазме [55].

Еще значительнее роль селена как фактора защиты и профилактики онкологических заболеваний. Экспериментально доказано профилактическое противоопухолевое действие селена при ДМБА-канцерогенезе молочной железы крыс [70], ротовой полости хомячков [71], опухолей мозга крыс, индуцированных нитрозоэтилмочевинной [48], легких (уретан), печени (тетрахлорметан), кожи (3-метилхолантрен) и толстой кишки (1,2-диметилгидразин [48], азоксиметан [72]). У животных с химически индуцированным канцерогенезом введение селена уменьшает выход опухолей на 25–40% [74]. В тесте Эймса селенит натрия существенно снижает выход хромосомных aberrаций после воздействия мутагенов [74]. Имеются данные об аддитивном противоопухолевом действии селена и дифторметилорнитина — ингибитора орнитиндекарбоксилазы и синтеза полиаминов [75]. Наконец, селен тормозит также рост трансплантированных опухолей [73,76]. Существенно, что антиканцерогенный и противоопухолевый эффект селена коррелирует с угнетением ПОЛ и не коррелирует с активностью ГПО [77,78], т.е. главным образом реализуется не при посредстве ее активации. Весьма вероятно, что ингибирование генеза и роста опухолей связано, с одной стороны, с антиоксидантным торможением метаболической активации канцерогенов, промоции и прогрессии канцерогенеза;

с другой стороны, с повышенным накоплением селена растущей опухолью и токсическим эффектом [73,78,79,80]. Опухоли, наряду с селеном, накапливают из крови также и токоферол [81]. Высокие концентрации АО способствуют сохранению повышенного пролиферативного потенциала опухоли по сравнению с нормальными тканями и позволяют удерживать на низких уровнях содержание АФК в условиях дефектности ферментной антиоксидантной защиты (прежде всего MnСОД) в большинстве злокачественных новообразований [82]. Но селен, в отличие от токоферола и др. АО, цитотоксичен; его накопление в опухоли тормозит пролиферацию и ведет к частичной дозозависимой гибели ее клеток, главным образом, по механизму апоптоза.

Клинико-эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о том, что в сыворотке крови раковых больных содержание селена (13,2–15,8 мкг/100 мл) более или менее существенно снижено по сравнению с возрастным контролем (16,0–23,6 мкг/100 мл) [3,42,74] и продолжает снижаться по мере роста неоплазмы [83], а концентрация липопероксидов повышена, причем пониженный уровень селена может рассматриваться и как фактор риска развития рака, и как его следствие — результат “перекачивания” АО в растущую опухоль. При ремиссиях концентрация селена в сыворотке крови пациентов возрастает, а по мере прогрессирования процесса падает [83]. Лучевая и химиотерапия задерживает восстановление содержания селена в крови больных, а введение препаратов селена перед курсами химиотерапии (препаратами платины, антрациклинами) уменьшает их токсичность, прежде всего нефро- и кардиотоксичность, не ослабляя противоопухолевого эффекта [85,86]. Любопытно, что у рабочих медеплавильных заводов, несмотря на высокую загазованность цехов и тяжелые условия работы, частота рака легких низкая — за счет высокой концентрации селена в воздухе [87]. Предполагается наличие двух пулов селена в организме: для нормального метаболизма и депо селена. При насыщении обоих пулов избыток селена выделяется с мочой (в виде триметилселена) и с выдыхаемым воздухом (диметилселенид, синтезируемый в печени из селенита натрия). Очевидно, последний и защищает от рака легких.

## 6. Селен как пищевой антиоксидант

Исходя из приведенных выше данных, противоопухолевая активность селена, таким образом, сомнений не вызывает. Более того, высказывается убеждение, что селен — наиболее многообещающий химиопрофилактический агент

[79]. Противоопухолевой эффективностью, с учетом экспериментальных и эпидемиологических данных, обладают другие АО, прежде всего  $\alpha$ -токоферол и  $\beta$ -каротин. Однако т. н. проспективные, интервенционные исследования, выполненные на протяжении последнего десятилетия на многочисленных группах обследуемых лиц, положительных результатов не дали: при многолетнем ежедневном приеме этих препаратов, а также витаминов С и А не отмечено существенного влияния на заболеваемость раком всех локализаций и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Достоверный позитивный результат был получен в районе Linxian в Китае с очень высокой заболеваемостью раком пищевода и желудка и низким поступлением микронутриентов: на 29 584 испытуемых было апробировано 4 комплекса АО; лишь в варианте микронутриентов с селеном (в сочетании с витамином Е и  $\beta$ -каротином, которые порознь были неэффективны) удалось достичь снижения общей смертности на 9%, а от рака желудка — на 21%. На 10% снизилась частота инсультов [88]. В другом исследовании 226 больных гепатитом В (с высоким риском первичного рака печени) получали ежедневно по 200 мкг селена. По результатам анализа, проведенного через 4 года, развитие рака печени снизилось до нуля по сравнению с 4,4% в контроле [89]. На Тайване на 7342 мужчинах с хроническим гепатитом В и С выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем селена в плазме и риском рака печени [90]. Добавка селена в пищу людей, живущих в областях США с низким уровнем этого микроэлемента в среде, существенно снизила общую частоту заболеваемости раком, частоту заболеваемости раком легких, простаты, прямой кишки, но не раком кожи [91]. В исследованиях 1987 и 1998 гг. (8000 и 11 000 человек соответственно) низкое содержание селена в сыворотке крови людей сопровождалось повышением в 2–6 раз риска возникновения рака и смертности от него [92]. В обзорной работе [93], суммирующей данные по влиянию селена на эпидемиологию рака человека, показано, что в большинстве случаев получена достоверная обратная корреляция между этими факторами (в 5 исследованиях риск рака на фоне сниженного уровня селена в крови возрастал несущественно). Ранее, в 1977 г., также была установлена обратная корреляция по результатам, полученным в 27 странах мира, между пищевым потреблением селена и смертностью от рака [94]. В двойном слепом исследовании показано, что длительная нагрузка селеном существенно снижает риск возникновения рака предстательной железы у мужчин [95]. Таким образом, роль селена как пищевого анти-

оксидантного фактора защиты от сердечно-сосудистых заболеваний и рака установлена весьма надежно и гораздо более убедительно, чем роль других биоАО. При лечении злокачественных новообразований препараты селена могут быть использованы как компонент комплексной терапии, обеспечивающий смягчение побочных эффектов лучевого и химиотерапевтического воздействий и устранение приобретенной лекарственной резистентности опухоли [85].

Применение неорганических соединений селена (селенитов, селенатов, а наиболее часто селенита натрия [97]) обеспечивает получение антиоксидантных и противоопухолевых эффектов, но опасность токсического действия возрастает. Широко исследовались различные органические соединения селена: селеносемикарбазид [98], бензилселенцианат (аналог бензилтиоцианата) [99], фенольные производные селена [76] и ряд других препаратов [100]. Наиболее эффективным и малотоксичным оказался эбселен. Он успешно перехватывает  $\text{HOCl}$ ,  $^1\text{O}_2$ ,  $\text{ONOO}^\cdot$ ,  $\text{RO}^\cdot$ , разлагает пероксиды, ингибирует липоксигеназы и синтазу окиси азота [101]. Эбселен дозо- и времязависимо индуцирует апоптоз опухолевых клеток в культуре  $\text{HepG}_2$ , сочетающийся со снижением уровня глутатиона и тканевых тиолов [102]. Эбселен высокоэффективен как средство защиты от ишемии, в частности мозговой ткани [103]. В качестве кофакторов ГПО-подобного действия эбселена могут выступать *N*-ацетилцистеин и дигидролипоевая кислота, а теллур — элемент, относящийся к той же VI группе периодической таблицы, что сера и селен, также способен перехватывать пероксиды и обладает *in vitro* прямой антиоксидантной активностью [101].

Среди биоАО, синтезируемых эндогенно, а также поступающих извне, соединения селена необходимы и занимают важное место. Как в составе ГПО, других ферментов и белков, так и один селен защищает белки, ДНК, биомембраны, липопротеины и сами клетки от различных проявлений окислительного стресса, причем более эффективно, чем другие биоАО. Препараты селена являются наиболее действенными среди биоАО факторами защиты от развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний. Токсичность существенно ограничивает возможности использования селена, однако использование в качестве его источников пищевых продуктов (гидробионтов, мяса, зерновых, крестоцветных), с одной стороны, и создание синтетических органических препаратов селена, не кумулируемых в организме и потому менее токсичных, с другой стороны, — может решить эту проблему.

## SELENIUM: THE BIOLOGICAL ROLE AND ANTIOXIDANT ACTIVITY

V. A. Baraboj, Ye. N. Shestakova

Institute of Experimental Radiology of Research  
Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical  
Sciences of Ukraine, Kyiv;  
elena.shestakova@finexpert.com

### S u m m a r y

Selenium is essential trace element, sulphur analogue with high chemical activity, component of some selenoproteins and enzymes: glutathione peroxidase and other peroxidases, blood and tissue proteins. As to their biological action mechanism selenium and its compounds are antioxidants. Selenium is active immunomodulator, much more potent antioxidant than vitamins E, C and A,  $\beta$ -carotene, but much more toxic. It takes part in thyroxine conversion to triiodothyronine in thyroid hormone biosynthesis. As sperm antioxidant selenium protected its motility and fertility. Selenium is a serious factor of biological and antioxidant protection of vascular endothelium, of low-density lipoproteins, protection of DNA, chromosomes. As food component selenium is an exceptional agent of protection from atherosclerosis, coronary ischemic disease and cancer. Some hydrobionts, liver, kidney, meal, corn and garlic, onion, cabbage, broccoli are dietary products with high content of selenium.

**К е у w o r d s:** selenium, glutathione peroxidase, antioxidant activity, dietary deficit, protection from atherosclerosis, neoplasia.

1. Barak Ph., Goldman J. L. // J. Agric. Food Chem. 1997. **45**. P. 1290.
2. Абдуллаев Ф. И. // Успехи соврем. биол. 1989. **108**. С. 279–288.
3. Селен. Доклад 58 ВОЗ. Женева 1989. 270 с.
4. Forman H. J., Rotman E. J., Fisher A. B. // Lab. Invest. 1983. **49**. P. 148–153.
5. Schamberger R. J. // Biochem. Essent. Ultratrace Elem. 1984. P. 201–237.
6. Сухаревская А. М., Штутман Ц. М. // Вопр. питания. 1968. № 5. С. 13–16.
7. Schrauzer G. N. // Munch. med. Wochensh. 1985. **127**. P. 29–30; 731–734.
8. Книжников В. А., Комлева В. А., Тутельян В. А. и др. // Вопр. питания. 1994. № 4. С. 52–55.
9. Bernstein G. G., Combs G. F. // FASEB J. 1999. **13**. A248,218.10.
10. Rafferty T. S., Kensie R. C., Hunter A. A. et al. // Biochem. J. 1998. **332**. P. 231–236.
11. Narajanaswamy V., Sies H. // Biochem. Pharmacol. 1990. **40**. P. 1623–1629.
12. Muller A., Gabriel H., Sies H. // Biochem. Pharmacol. 1985. **34**. P.1185–1189.
13. Sies H., Akerboom T., Ishikawa T. et al. / In: Selenium in biology and medicine (Combs G. F. et al., eds) VN Reinhold, NY. 1987. P. 104–114.
14. Schieke St. M., Briviba K., Klotz L. O., Sies H. // FEBS Lett. 1999. **448**. P. 301–303.
15. Navarro F. Navus P., Burgess J. R. et al. // FASEB J. 1998. N 12. P. 1665–1673.
16. Chance B., Sies H., Boveris A. // Physiol.Rev. 1979. **59**. P. 527–605.
17. Floche L. // Free Rad. Biol. Med. 1988. **5**. P. 223–227.
18. Grossman A., Wendel A. // Eur. J. Biochem. 1983. **135**. P. 549–552.
19. Mata M., Pinto M. C. // Z. Naturforsch. 1984. **39**. P. 908–911.
20. Sunde R. H., Hoekstra W. G. // Biochem. Biophys. Res. Comm. 1980. **93**. P. 1181–1184.
21. Cheng W. H. et al. // FASEB J. 1999. N 13. P. 1467–1473.
22. Thomas J. P., Girotti A. W. // Cancer Res. 1989. **42**. P. 1682–1685.
23. Wendel A. / In: Methods in Enzymology (Ed. by N. Caplan). J.Wiley, NY. 1981. **77**. P. 325–339.
24. Eklow-Lastrom L. // Toxicology. 1986. **42**. P. 13–18.
25. Jotti A. // Free Rad.Biol.Med. 1994. **16**. P. 283–288.
26. Buettner C., Grundner-Cullemann E., Berry M. J. // FASEB J. 1999. N 13, Abstr. II. 662.1.
27. Harrison T. H., Conrad H. R. // J. Dairy Sci. 1984. **67**. P. 2464–2468.
28. Levander O. A., Morris V. C., South P. et al. // FASEB J. 1999. N 13, Abstr. II. 662.2.
29. Mostert V. // Arch. Biochem. Biophys. 2000. **376**. P. 433–438.
30. Ciapellano S., Erba D., Bermano G. et al. // Ann. Nutr. Metab. 1996. **40**. P. 296–302.
31. Mayman M. // Lancet. 2000. **356**. P. 233–241.
32. Majorino M., Wissing J. B., Brigellius-Flohe R. et al. //FASEB J. 1998. N 12. P. 1359–1370.
33. Cammack P. M., Zwahlen B. A., Christensen M. J. // J.Nutr. 1995. **125**. P. 302–308.
34. Olivieri O., Girelli D., Azzini M. // Clin. Sci. 1995. **89**. P. 637–642.
35. Vanderpas J. B., Contempre B., Duale N. L. et al. //Amer. J. Clin. Nutr. 1990. **52**. P. 1087–1093.
36. Spallholtz J. E., Boylan L. M., Larsen H. S. // Ann. NY Acad. Sci. 1990. **587**. P. 123–139.
37. Blaszczyk B., Inglot A. D., Kowalczyk-Bronisz et al. // Arch. Immunol. Ther. Exp. 1995. **43**. P. 299–303.
38. Blaszczyk B., Inglot A. D., Toivanou P. et al. // Ibid. 1995. **43**. P. 305–311.



39. *Kuklinsky B., Schweder R.* // J. Nutr. Environ. Med. 1996. **6**. P. 393–403.
40. *McCloy R.* // Digestion. 1998. **59** (Suppl.4). P. 36–48.
41. *Neve J.* // J. Cardiovasc. Risk. 1996. **3**. P. 42–47.
42. *Кактурский Л. В., Строчкова Л. С., Истомина А. А.* // Архив патол. 1990. **52**, № 12. С. 3–8.
43. *Мехмиев Н. Х.* / В кн.: Селен в биологии. Баку: Элм. 1981. С. 175–181.
44. *Абдуллаев Г. Б., Гасанов Г. Г., Мехмиев М. А. и др.* / В кн.: Селен в биологии. Баку, Элм. 1974. С. 126–128.
45. *Xia Xiamin, Yu Shuyu.* // Chin. J. Oncol. 1987. **9**. P. 255–257.
46. *Medina D., Osborn C. J.* // Cancer Res. 1984. **44**. P. 4361–4365.
47. *Jansson B.* // Cancer Bull. 1985. **37**. P. 124–126.
48. *Димант И. Н., Барабой В. А. и др.* Окислительные процессы и опухолевый рост. Ташкент: Изд-во Ибн Сина. 1992. 144 с.
49. *Trush M. A., Kensler T. W.* // Free Rad. Biol. Med. 1991. **10**. P.201–206.
50. *Davis C. D., Uthus E. O., Finley J. W.* // J. Nutr. 2000. **130**. P. 2903–2909.
51. *Medina D.* // J. Amer. Coll. Toxicol. 1986. **5**. P. 21–27.
52. *Бабенко Г. А., Погрибный И. П.* // Укр. биохим. журн. 1985. **37**, № 6. С. 51–55.
53. *Shen C.-L., Song W., Pence B. C.* // FASEB J. 1999. N 13, Abstr. 1, 218.2.
54. *Rasko M. A., Jacobs M. M., Griffin A. C.* // Cancer Lett. 1977. **3**. P.5–6.
55. *Morrison D. G., Berdan R. C., Pauly D. F. et al.* // Anticancer Res. 1988. **8**. P. 51–63.
56. *Ponce B. C.* // J. Nutr. 1991. **121**. P.139–144.
57. *Hunter D. J., Morris J. S., Chute C. G. et al.* // Amer. J. Epidemiol. 1990. **132**. P. 114–122.
58. *Willett W. C., Stamfer M. J.* // Acta Pharmacol. Toxicol. 1986. **59** (Suppl. 7). P. 240–247.
59. *Diaz-Alarkon J. P., Navarro-Alarkon M., Lopez-Martinez M. C. et al.* // J. Agric. Food Chem. 1994. **42**. P. 334–337; 1996. **44**. P. 1494–1497.
60. *Jenkins S. K. J., Hidirouglu M., Collins F. W.* // Ibid. 1993. **41**. P. 441–445.
61. *Noyotny J., Milner J. A.* // FASEB J. 1989. N 3. P. 472–479.
62. *Horvath P. M., Clement I.* // Cancer Res. 1983. **43**. P. 5335–5341.
63. *Lopez-Garsia J., Vinas P., Campillo M. et al.* // J. Agric. Food Chem. 1996. **44**. P. 836–841.
64. *Cai X.-J., Block S., Uden P. C. et al.* // Ibid. 1995. **43**. P. 1751–1753.
65. *Temple N. J., Basu T.* // J. Nat. Cancer Inst. 1987. **79**. P. 1131–1134.
66. *Finley J. W., Davis C. D., Feng Y.* // J. Nutr. 2000. **130**. P. 2384–2389.
67. *Wang D., Alfthan G., Aro A. et al.* // Agric. Ecosyst. Environ. 1994. **50**, N 2. P. 133–149.
68. *Beck M. A., Esmorty R. S., Ho Y.-S.* // FASEB J. 1998. N 12. P. 1143–1149.
69. *Halliwell B., Gutteridge J. M. C.* Free radicals in biology and medicine. Oxford Univ. Press, Oxford. 1999.
70. *Ip C., White G.* // Carcinogenesis. 1987. **8**. P. 1763–1766.
71. *Goodwin W. J., Bordash G. D., Xue Jun Wu et al.* // Otolaryngol.-Head Neck Surg. 1985. **93**. P. 373–379.
72. *Reddy B. S., Sugie S., Maruyama H., Marra P.* // Cancer Res. 1988. **48**. P. 1777–1780.
73. *Poirier K. A., Milner J. A.* // J. Nutr. 1983. **113**. P. 2147–2154.
74. *Tanaka H.* / In: Metalloproteins: Chem. Prop. and Biol. Eff. Tokyo. 1988. P. 532–534
75. *Ip C., Thomsen H. J.* // J. Nat. Cancer Inst. 1989. **81**. P. 839–843.
76. *Диджяпетрене Я. К., Шулялене Д. Ф., Джювене Д. Н. и др.* // Эксперим. онкол. 1988. № 10, б. С. 57–59.
77. *Lane H. W., Medina D.* // J. Nat. Cancer Inst. 1985. **75**. P. 675–679.
78. *Goodwin W. J., Lane H. W., Bradford K. et al.* // Cancer 1983. **51**. P. 110–116.
79. *Stampfer M. J., Colditz G. A., Graham A., Willett W. C.* // Cancer Surv. 1987. **6**. P. 623–633.
80. *Zhang Z., Chinen Y., Zhu Z. et al.* // Biol. Trace Elem. Res. 1995. **48**. P. 45–50.
81. *Miyamoto H., Agaja Y., Ito M. et al.* // Cancer. 1987. **60**. P. 1159–1162.
82. *Барабой В. А.* Биоантиоксиданты. М.: Знание. 2002.
83. *Sundstrom H., Irjanheikki E., Kauppila A.* // Carcinogenesis. 1984. N 5. P. 731–734.
84. *Chu Ya-Jun, Liu Qiu-Yan, Hon Chong, Yu Shu-Yu* // Biol.Trace Elem.Res. 1984. **6**. P. 133–137.
85. *Frenkel G. D., Caffrey P. B.* // FASEB J. 1999. **13**. A249, 218.12.
86. *Kramer K., Look M P., Chrissafidou A. et al.* // Akt. Ernahrungamed. 1997. **21**. P. 103–113.
87. *Lange J. H., Talbott E. O., Baffone K. M. et al.* // Med.Hypothesis 1987. **23**. P. 443–447.
88. *Gaziano J. M.* // Nutr. Revs 1996. **54**. P. 175–177.
89. *Yu S., Zhu Y., Li W. et al.* // Biol. Trace Elem. Res. 1991. **29**. P. 289–294.
90. *Yu M.-W., Horng I.-S., Chiang Y.-C. et al.* // Amer. J. Epidemiol. 1999. **150**. P. 367–374.
91. *Fleet J. C., Mayer J.* // Nutr. Rews. 1997. **55**. P. 277–286.
92. *Knekt P., Marniemi J., Teppo L. et al.* // Amer. J. Epidemiol. 1998. **148**. P. 12–16.
93. *Garland M., Stampfer M. J., Willett W. C., Hunter D. J.* / In: Natural antioxidants in health

- and disease (B. Frei, ed.) Acad. Press, San Diego. 1994. P. 263–286.
94. *Schrauzer G. N., White D. A., Schneider C. J.* // *Bioinorg. Chem.* 1977. N 7. P. 35–56.
95. *Clark L. C., Dalkin B., Krongrad A. et al.* // *Br. J. Urol.* 1998. **81**. P. 730–734.
96. *Schrzuzer G. N.* // *J. Nutr.* 2000. **130**. P. 1653–1657.
97. *Matti T., Markku H., Seppo S.* // *Biol. Trace Elem. Res.* 1987. **7**. P. 161–168.
98. *Теплякова Г. В., Таги-Заде С. Б., Карква Е. М. и др.* / Тез. докл. III Всес. съезда патофизиол. М. 1982. С. 327–328.
99. *Nayiki J., El-Bayoumy K., Sugie S. et al.* // *FASEB J.* 1989. N 3. P. 472–480.
100. *Seidel G.* // *Arch. Geschwulstforsch.* 1983. **53**. P. 485–496.
101. *Sies H., Masumoto H.* // *Adv. Pharmacol.* 1996. **38**. P. 229–237.
102. *Yang Ch.-F., Shen H.-M., Ong Ch.-N.* // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. **374**. P. 142–152.
103. *Imai H., Masayaru H., Dewar D. et al.* // *Stroke.* 2001. **32**. P. 2149–2156.

Получено 05.07.2002