

УДК 616.12 - 037- 092 -07: 616.15 - 078: 546.23

## **Вплив селену на розвиток та прогноз серцево-судинних захворювань**

Журавльова Л.В., Філоненко М.В.

*Харківський національний медичний університет*

**Резюме.** В статті розглянуто сучасні погляди на роль мікроелементу селену в забезпеченні функціонування серцево-судинної системи, зокрема висвітлено питання впливу дефіциту селену на розвиток пошкодження міокарду після ішемії / реперфузії та постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка.

**Ключові слова:** селен, селенопротеїни, серцево-судинні захворювання.

В даний час добре відомо, що порушення метаболічного балансу декількох мікроелементів може додати свій внесок в розвиток та прогноз серцево-судинних захворювань (ССЗ) [23]. До цих мінералів належить селен - мікроелемент із значною біологічною активністю і вузьким профілем безпеки, який має важливе значення для здоров'я людини. Селен вперше був описаний шведським вченим Берцеліусом в 1818 році. Біологічна функція селену визначається його положенням у періодичній системі і тісно пов'язана з хімічними властивостями цього елемента та його сполук [1].

В організмі людини, а також у досліджах на тваринах, спонтанне або експериментальне зниження надходження селену може призводити до підвищеного ризику розвитку різних патологій, в тому числі ССЗ. 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 раціоні людини є морепродукти, продукти тваринного походження (нирки, печінка, м'ясо), зернові, а серед овочів – часник, цибуля, капуста (особливо броколі) [2]. Добова потреба у селені за рекомендаціями Управління з продовольства і

медикаментів (FDA) США становить 50-200 мкг. В той же час, тривале надмірне (понад 400 мкг/добу) споживання селену призводить до виявлення його токсичної дії на організм.

Селен опосередковує свої ефекти в основному за рахунок включення до складу різних селенопротеїнів. На сьогоднішній день відомо понад 25 селенових білків. До них належить група глутатіонпероксидазних ферментів (ГПО), йодтиронін-дйодиназа (ЙТД), тіоредоксин-редуктаза (ТРР), селенопротеїни (СП) К, R, S, O, W та ін. Для більшості селенозалежних ферментів характерним є широкий спектр біологічних функцій, таких як регуляція запальної відповіді, проліферації і диференціювання деяких імунних клітин, забезпечення балансу гормонів щитоподібної залози, сперматогенезу тощо [17]. Селен - важливий фактор біологічного захисту ендотелію судин, ДНК, хромосом, винятково необхідний аліментарний засіб для запобігання ішемічній хворобі серця (ІХС) та гальмування розвитку атеросклерозу, утворення злоякісних пухлин [5]. Селен вважається наріжним каменем антиоксидантного захисту організму. Подібно до цинку та на відміну від інших металів зі змінною валентністю селен поводить себе тільки як антиоксидант і майже ніколи як прооксидант [2]. Крім того, попередні дослідження показали, що сполуки селену можуть впливати, і, таким чином, контролювати функції лейкоцитів: міграцію, адгезію і фагоцитоз [4]. На рис. 1 схематично зображено основні аспекти впливу селенопротеїнів на функцію серцево-судинної системи (ССС).

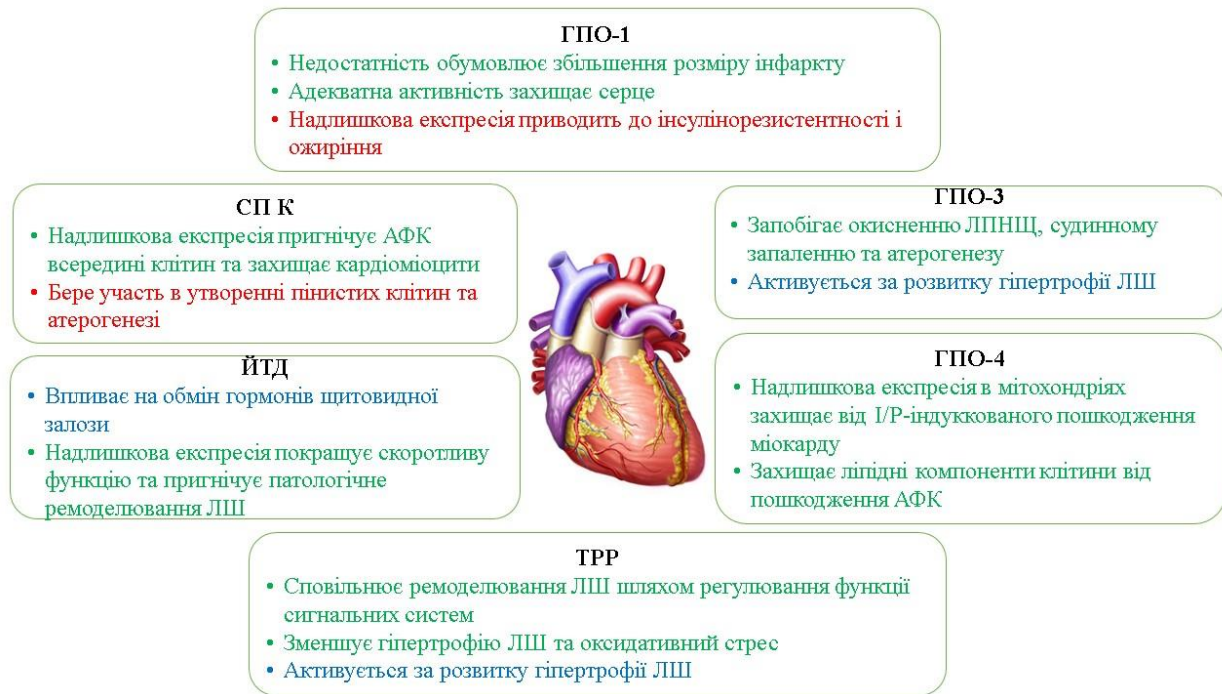


Рис. 1. Роль селенопротеїнів в забезпеченні функціонування ССС.

ГПО – глутатіонпероксидаза, ТРР - тіоредоксин-редуктаза, ЙТД - йодтиронін-дійодиназа, СП – селенопротеїни, ЛШ – лівий шлуночок, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, АФК – активні форми кисню, I/P – ішемія/реперфузія.

Вплив селену на розвиток та прогноз серцево-судинних захворювань реалізується декількома шляхами, основним з яких є активація антиоксидантної системи. На даний час загальновизнаним фактом є те, що надлишкове утворення активних форм кисню (АФК) відіграє важливу роль в патогенезі ССЗ, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС) і серцева недостатність. Коли надмірне утворення АФК перевищує можливості ендогенних систем антиоксидантного захисту, розвивається оксидативний стрес, який здійснює шкідливий вплив на міокард, в тому числі, викликаючи недостатність скоротливої функції та ультраструктурні зміни [18]. Мікроелементи, такі як селен, головним чином запобігають АФК-індукованому пошкодженню клітин шляхом підвищення активності

антиоксидантних ферментів. Серед них найбільш вивченою є група ГПО, які забезпечують нейтралізацію активних форм кисню та азоту, тим самим обмежуючи пошкодження міокарду після ішемії / реперфузії (I/P). Lubos E. і співавт. довели, що низький рівень ГПО1 в еритроцитах значно підвищує ризик серцево-судинних катастроф: інфаркту міокарда, інсульту [12]. Крім ізоформ ГПО, важливе значення має TRP, що спричиняє регулюючу дію на ССС за рахунок окислення внутрішньо- і позаклітинних сигнальних молекул [14] та впливу на адаптивні механізми, такі як ремоделювання лівого шлуночка [3]. За даними G. Flores-Mateo, рівні селену в крові зворотно корелюють з ризиком розвитку ІХС [7]. В той же час, дослідження AtheroGene не виявило жодного впливу низьких концентрацій селену на розвиток та перебіг стабільної стенокардії, проте довело, що дефіцит селену пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинної смерті у хворих з гострим коронарним синдромом [13].

Точна роль інших селенопротеїнів в забезпеченні функціонування серцево-судинної системи, та можливому розвитку ССЗ є лише частково зрозумілою. Вважається, що більшість селенопротеїнів діють як антиоксиданти, які регулюють різні сигнальні процеси шляхом впливу на окислювально-відновний гомеостаз та поступлення іонів кальцію  $Ca^{2+}$  в клітину [17]. Зокрема, доведено, що селенопротеїн K бере участь в механізмах антиоксидантного захисту кардіоміоцитів [11]. У зв'язку з цим, K. Venardos зі співавторами продемонстрували у дослідгах на щурах, що дефіцит селену призводить до збільшення пошкодження міокарду за рахунок підсилення пероксидації білків і ліпідів після I/P [21]. Ці дані були додатково підтверджені експериментами Tanguy та співавторів, які показали, що дефіцит селену у щурів призводить до більш значного пошкодження міокарду і сповільненого відновлення функції серця після I/P [20]. Цими ж дослідницькими групами був

продемонстрований достовірний позитивний ефект від додаткового забезпечення організму селеном (за допомогою селеновмісних препаратів або дієти з підвищеним вмістом селену), що полягав у зменшенні пошкодження міокарду внаслідок I/P, кращому відновленні скоротливої функції, скороченні розмірів інфаркту та зниження частоти виникнення постішемичних шлуночкових аритмій. Основні причини цих результатів залишаються лише частково зрозумілими і не можуть бути поясненими лише антиоксидантними властивостями селену та його сполук. Тому існує потреба в проведенні додаткових досліджень для подальшого вивчення впливу селену на стан серцево-судинної системи.

Крім антиоксидантної дії, селену притаманні властивості щодо пригнічення апоптозу. Експериментальні дослідження, які були проведені на різних типах клітин повідомляють дуже неоднорідні результати. Проте варто звернути увагу на дані S. Mukherjee та співавторів, які довели, що дієта з високим вмістом селену має кардіопротективний ефект та зменшує пошкоджуючу дію ішемії і реперфузії шляхом генерації антиапоптичного сигналу через активацію кількох білків виживання, таких як Akt і Bcl-2 [16]. Ще один аргумент на користь антиапоптичного ефекту селену був наданий дослідженнями на тваринах, що супроводжувалися штучним пригніченням синтезу селенопротеїнів. Дослідження, проведене P. Crack та ін. [6] на ГПО-1-нокаутних мишах, показало, що ГПО-1 відіграє важливу регуляторну роль у захисті нервових клітин від апоптозу, індукованого I/P. Крім того, було показано, що ішемічний стрес в астроцитах активує експресію гена селенопротеїну S, а пригнічення експресії цього гена за допомогою малих інтерферуючих РНК значно збільшує апоптоз астроцитів при ішемії [8]. Ці результати свідчать про те, що оптимальна експресія селенопротеїнів є ключовим фактором сигналу виживання в умовах окисного стресу.

Кардіопротективні властивості селену також пов'язані з його здатністю пригнічувати каскад перетворень ядерного фактору-каппа В (NF-κB). Збільшення активації фактору транскрипції NF-κB зазвичай є асоційованим з сигналами виживання в кардіоміоцитах, а також в інших типах клітин. Проте, тривале і надмірне утворення АФК може привести до активації прозапальних і проапоптичних шляхів через дисбаланс між тирозинкіназою і тирозинфосфатазою, які регулюють транслокацію NF-κB [10]. Таким чином, надмірна стимуляція NF-κB в міокарді під час ішемічного епізоду призводить до збільшення продукції цитокінів та фактору некрозу пухлин - альфа (TNF-α). Селен знижує ядерну транслокацію NF-κB під час інфаркту міокарда у щурів, а також зменшує розмір інфаркту та постішемічну продукцію TNF-α. Селенопротеїн S може безпосередньо взаємодіяти з запальним процесом, і, таким чином, обмежувати утворення цитокінів [15].

Важливою функцією селену є здатність до зниження дефосфорилювання коннексину-43 (ККС-43). Надмірне утворення АФК і обумовлена ним активація тирозинкінази може призводити до дефосфорилювання ККС-43 (білок, що відповідає за міжклітинну комунікацію та електричний зв'язок між кардіоміоцитами), що є визначальним фактором прогресії загибелі клітин і через це впливає на розмір інфаркту міокарда та постінфарктне ремоделювання лівого шлуночку. Адекватне забезпечення організму селеном пригнічує дефосфорилювання ККС-43, зменшує частоту виникнення постреперфузійних аритмій, обмежує розмір інфаркту та ступінь ремоделювання серця [19].

Крім численних позитивних ефектів достатнього надходження селену в організм, варто розглянути аспекти його токсичної дії, що настає при тривалому перевищенні рекомендованих добових доз споживання цього мікроелементу і може призводити до негативних наслідків для організму в

цілому і ССС зокрема. За тривалого передозування селену підвищується ризик розвитку цукрового діабету 2 типу і дисліпідемії [9]. Надлишкова експресія ГПО-1, а також інших селенопротеїнів з антиоксидантною дією, зумовлює розвиток інсулінорезистентності і ожиріння за рахунок спотворення перебігу окисно-відновних реакцій та зміни функціонування внутрішньо- та позаклітинних сигнальних систем [22]. Надлишкові концентрації селену володіють здатністю до накопичення у вигляді селенометіоніну в різних тканинах і органах, в тому числі, в серці. Заміна метіоніну на селенометіонін змінює стабільність білків, зокрема, кальмодуліну, що може вплинути на обмін кальцію в кардіоміоцитах і спричинити негативні наслідки для перебігу процесів скорочення і розслаблення міокарду [24].

**Висновки.** Таким чином, останніми дослідженнями створено істотну доказову базу щодо важливої ролі селену та його сполук в функціонуванні серцево-судинної системи. І хоча дані про роль селену в профілактиці ССЗ залишаються суперечливими, важливим є встановлення впливу дефіциту селену на перебіг і прогноз гострого коронарного синдрому, при якому пацієнт зазнає дії ішемії / реперфузії та бурхливої активації окисного стресу. Виходячи з цього, взаємозв'язок між надходженням селену з їжею, вмістом селену в організмі і станом ССС вимагає додаткових експериментальних доказів, з метою забезпечення нового розуміння ролі селену в біології серця людини та з'ясування основних механізмів, що пов'язують рівень селену в організмі з кінцевими точками ССЗ, а також для визначення впливу селену на фактори кардіоваскулярного ризику.

### **Список використаної літератури**

1. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения // Трудный пациент. – 2008. - №3. – С.18-25.

2. Ребров Б.А., Князева А.К. Застосування селену при серцево-судинних захворюваннях на тлі ревматоїдного артриту // Український ревматологічний журнал. – 2010. - №41(3). – С42-46.
3. Ago T., Sadoshima J. Thioredoxin and ventricular remodeling // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2006. – Vol. 41. – P. 762–773, doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.08.006.
4. Ahrens I., Ellwanger C., Smith B.K., Bassler N., Chen Y.C., Neudorfer I., Ludwig A., Bode C., Peter K. Selenium supplementation induces metalloproteinase-dependent L-selectin shedding from monocytes // J. Leukoc. Biol. – 2008. –Vol. 83. – P. 1388–1395.
5. Benstoem C., Goetzenich A., Kraemer S. Selenium and Its Supplementation in Cardiovascular Disease—What do We Know? // Nutrients. – 2015. – N7 (5). – P. 3094–3118.
6. Crack P. J., Taylor J. M., Flentjar N. J., de Haan J. et al. Increased infarct size and exacerbated apoptosis in the glutathione peroxidase-1 (Gpx-1) knockout mouse brain in response to ischemia/reperfusion injury // J. Neurochem. - 2001. – N. 78. - P. 1389–1399.
7. Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriuso R., Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis // Am J Clin Nutr. – 2006. - N 84(4). – P. 762–773.
8. Fradejas N., Pastor M. D., Mora-Lee S., Tranque P., et al. SEPS1 gene is activated during astrocyte ischemia and shows prominent antiapoptotic effects // Journal of Molecular Neuroscience. – 2008. – Vol. 35. P. 259–265.
9. Joseph J. Selenium and cardiometabolic health: Inconclusive yet intriguing evidence // American Journal of Medical Science. – 2013. - Vol. 346. – P.216–220. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182638716.
10. Jung K. J., Lee E. K., Yu B. P., Chung H. Y. Significance of protein tyrosine kinase/protein tyrosine phosphatase balance in the regulation of NF-kappaB

- signaling in the inflammatory process and aging // *Free Radical Biology Medicine*. – 2009. – Vol. 47. – P. 983–991.
11. Lu C., Qiu F., Zhou H., Peng Y., Hao W., Xu J., Yuan J., Wang S., Qiang B., Xu C., et al. Identification and characterization of selenoprotein K: An antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Letters*. – 2006. - Vol. 580. – P. 5189–5197. doi: 10.1016/j.febslet.2006.08.065.
  12. Lubos E., Loscalzo J., Handy D. E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities // *Antioxidant Redox Signalling*. – 2011. – Vol. 15. – P. 1957–1997.
  13. Lubos E., Sinning C.R., Schnabel R.B., Wild P.S., Zeller T., Rupprecht H.J., Bickel C., Lackner K.J., Peetz D., Loscalzo J., et al. Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: Results from the AtheroGene study // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209. – P. 271–277. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.008.
  14. Maulik N., Das D.K. Emerging potential of thioredoxin and thioredoxin interacting proteins in various disease conditions // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2008. – Vol. 1780. – P. 1368–1382. doi: 10.1016/j.bbagen.2007.12.008.
  15. Moro C., Jouan M. G., Rakotavao A., Toufektsian M. C. et al. Delayed expression of cytokines after reperfused myocardial infarction: possible trigger for cardiac dysfunction and ventricular remodeling // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – Vol. 293. – P. 3014–3019.
  16. Mukherjee S., Gangopadhyay H., Das D. K. Broccoli: a unique vegetable that protects mammalian hearts through the redox cycling of the thioredoxin superfamily // *Journal of Agricultural Food Chemistry*. – 2008. – Vol. 56. – P. 609–617.

17. Rose A.H., Hoffmann P.R. Selenoproteins and cardiovascular stress // *Frontiers in Cardiovascular Research Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 113 (3). – P. 494-504.
18. Tanguy S., Grauzam S., De Leiris J., Boucher F. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: Experimental approaches and human studies // *Version of Record online*: 4 JUL 2012, DOI: 10.1002/mnfr.201100766.
19. Tanguy S., Rakotovo A., Jouan M.G., Ghezzi C., de Leiris J., Boucher F. Dietary selenium intake influences Cx43 dephosphorylation, TNF- $\alpha$  expression and cardiac remodeling after reperfused infarction // *Molecular Nutrition Food Research*. – 2011. – Vol. 55. – P. 522–529. doi: 10.1002/mnfr.201000393.
20. Tanguy S., Toufektsian M.C., Besse S., Ducros V., de Leiris J., Boucher F. Dietary selenium intake affects cardiac susceptibility to ischaemia/reperfusion in male senescent rats // *Age and Ageing*. – 2003. Vol. 32. – P. 273–278. doi: 10.1093/ageing/32.3.273.
21. Venardos K.M., Kaye D.M. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Antioxidant Enzyme Systems, and Selenium: A Review // *Current Medical Chemistry*. – 2016. – N42, Vol.23. – P.1025-1032.
22. Wang X. D., Vatamaniuk M. Z., Wang S. K., Roneker C. A. et al. Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1515–1524.
23. Weber K. T., Weglicki W. B., Simpson R. U. Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodelling of myocardium // *Cardiovasc. Res*. – 2009. - N81. – P. 500–508.
24. Yamniuk A. P., Ishida H., Lippert D., Vogel H. J. Thermodynamic effects of noncoded and coded methionine substitutions in calmodulin // *Biophysical Journal*. – 2009. – Vol. 96. – P. 1495–1507.

## **Резюме.**

### **Влияние гомеостаза селена на развитие и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.**

Л.В. Журавлева, М.В. Филоненко

В статье рассмотрены современные взгляды на роль микроэлемента селена в обеспечении функционирования сердечно-сосудистой системы, в частности освещены вопросы влияния дефицита селена на развитие повреждения миокарда после ишемии / реперфузии и постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

**Ключевые слова:** селен, селенопротеины, сердечно-сосудистые заболевания.

## **Summary**

### **The impact of selenium homeostasis on development and prognosis of cardiovascular diseases**

L.V. Zhuravlyova, M.V. Filonenko

The article discusses the modern views on the role of trace element selenium in ensuring the functioning of the cardiovascular system, in particular, the impact of selenium deficiency on the development of myocardial damage after ischemia / reperfusion and postinfarction left ventricular remodeling is highlighted.

**Keywords:** selenium, selenoproteins, cardiovascular disease.