



Ю.М. Степанов,
В.В. Белицкий, С.В. Косинская
ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Селен и заболевания печени

Ключевые слова

Селен, глутатионпероксидаза, заболевания печени, оксидативный стресс.

В гастроэнтерологии наиболее глубоко и обстоятельно изучен селеновый статус при заболеваниях печени. В большинстве публикаций показана роль селена в условиях токсического повреждения печени.

Главной составляющей токсического повреждения печени является образование свободных радикалов в мембранах эндоплазматического ретикулума при биотрансформации микросомальными оксигеназами ксенобиотиков — гепатотропных ядов. Чрезмерное образование свободных радикалов инициирует аномальную активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах субклеточных структур гепатоцитов, что приводит к изменениям физико-химического состава липидного матрикса, уменьшению гидрофобности липидного слоя мембран.

Установлена роль оксидативного стресса в поражении печени, накоплено множество доказательств взаимосвязи оксидативного стресса, продукции цитокинов и фиброгенеза, однотипных для всех заболеваний печени. Гипоксия тканей печени, развивающаяся при ее патологии, вызывает и усугубляет процессы ПОЛ, что также сопровождается повреждением гепатоцитов на уровне мембран.

В развитии оксидативного стресса значительную роль играет пероксинитрит, выделяемый при функционировании эндотелиальных клеток, макрофагов и нейтрофилов и представляющий собой продукт взаимодействия NO^{\cdot} и $\text{O}^{\cdot-}$ [28, 29]. Этот ион может вызывать мутации и разрывы цепи ДНК, окислять сульфгидрильные группы и тирозиновые остатки белков, аскорбиновую кислоту, липиды, нуклеотиды, аминокислоты, влиять на процессы фосфорилирования-дефосфорилирования. Сильные окисли-

тельные свойства пероксинитрита определяют его место в воспалительных процессах как медиатора токсичности. Защитное действие глутатионпероксидаз (являющихся преимущественно селенсодержащими) в отношении пероксинитрита обусловлено, по-видимому, рядом превращений, включающих окислительно-восстановительную реакцию фермента с пероксинитритом с образованием нитрит-иона и производного селенистой кислоты [30].

Установлена корреляционная связь распределения селена в органах и тканях человека с показателями обмена при различных патологических состояниях. При воспалении, малигнизации происходит усиление биохимических процессов, приводящее к увеличению накопления селена. При некробиотических процессах наблюдается снижение интенсивности биохимических процессов и, соответственно, снижение уровня селена [35].

Селен и вирусные заболевания печени

Анализ селенового статуса и влияния селенового статуса на течение хронических гепатитов, в том числе и вирусных, свидетельствует о снижении содержания селена у больных в сыворотке крови.

J. Czuczejko, В.А. Zachara (2003) изучали уровень селена, глутатионпероксидазы и глутатиона в крови больных хроническим гепатитом В и С (1-я группа) и больных с метаболическими, аутоиммунными и криптогенными заболеваниями печени (2-я группа). Результаты показали, что по сравнению с группой здоровых добровольцев, в 1-й и 2-й группах уровень селена, глутатионпероксидазы эритроцитов и глутатиона были значительно снижены в одинаковой степени у пациентов как с вирусными, так и с метабо-

лическими аутоиммунными и криптогенными заболеваниями. Особенностью больных с заболеваниями печени всех упомянутых генезов было то, что активность глутатионпероксидазы была повышена у пациентов, у которых течение болезни сопровождалось повышением АЛТ [28].

A. Kalkan, V. Bulut (2002) включили в исследование сывороточного уровня селена, цинка и меди больных вирусными гепатитами А, В, С, D, Е как с острым, так и с хроническим течением. Уровень меди был почти в 3 раза выше по сравнению с группой здоровых добровольцев, цинка — в 3 раза ниже, селена — в 2 раза. Полученные данные не зависели от характера течения гепатитов. Таким образом, нарушение всасывания селена и других микроэлементов не является основной причиной снижения его содержания в сыворотке крови, особенно принимая во внимание повышение меди при данных заболеваниях [37].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о низком содержании селена у больных с гепатитом С [33, 36, 37]. При этом уровень снижения селена в организме коррелирует с тяжестью гепатита С. Чем выше степень тяжести, тем ниже содержание селена, глутатиона и витаминов А, С и Е [36].

Актуальной проблемой является проблема инфицированности наркоманов гепатитом С и ВИЧ, а также их комбинацией. Установлено, что уровень селена у наркоманов, инфицированных гепатитом С и/или ВИЧ, был более низким, чем у наркоманов, не зараженных данными инфекциями. Таким образом, добавление селена в рацион является оправданным для наркоманов, которые подвергаются высокому риску заражения гепатитом С и ВИЧ [48].

Не менее актуальной проблемой является проблема сочетания хронического алкогольного гепатита и вирусного гепатита С. При алкогольном гепатите увеличивается продукция цитокинов и свободных радикалов, что способствует повреждению печени. Свободные радикалы возникают при повреждении печени вследствие хронического гепатита С. В обоих случаях активность антиоксидантных ферментов и концентрация цинка, селена и меди имеют важное значение. Исследование проведено с целью выявления связи между сочетанием хронического алкоголизма и гепатита С и концентрацией в сыворотке цинка, селена и меди, и ее связь с концентрацией в сыворотке малонового диальдегида (МДА), фактора некроза опухоли α , γ -интерферона и интерлейкинов (ИЛ)-4, -6 и -8. Полученные результаты не выявили связи между содержанием микроэлементов и МДА с

цитокинами, хотя МДА был выше у алкоголиков. Так, сывороточная концентрация селена и цинка была снижена как у больных с сочетанием гепатита С и алкогольного гепатита, так и у больных с алкогольным гепатитом без гепатита С, хотя и была связана с нарушением функции печени. Концентрация меди была снижена у больных гепатитом С без алкогольного гепатита [30].

Как известно, организм имеет ряд механизмов противодействия свободнорадикальному повреждению гепатоцитов. Они включают такие ферменты, как глутатионпероксидаза, содержащая селен в активном центре, и глутатион-S-трансфераза. Именно определение уровня последней по сравнению с аланинаминотрансферазой (АЛТ) является более информативным маркером повреждения гепатоцитов. Исследователи изучали уровень содержания селена, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы у пациентов с различными видами заболеваний печени. Плазменные концентрации селена были снижены у пациентов независимо от этиологии и активности АЛТ. Плазменная концентрация глутатионпероксидазы была значительно ниже у пациентов с нормальным уровнем АЛТ и повышена у пациентов с повышенной АЛТ (более 40 ЕД/л). Уровень глутатион-S-трансферазы был повышен только у больных с вирусными гепатитами, у которых имело место повышение активности АЛТ [48].

C. Logurcio, V. De Girolamo (2001) изучали концентрацию цинка, селена, железа в плазме крови и эритроцитах у пациентов с заболеваниями печени неалкогольного генеза (хронический гепатит и цирроз печени). В ходе исследования наибольшее снижение уровня цинка, селена и железа, а также глутатионпероксидазы в плазме крови и эритроцитах наблюдали у больных циррозом печени [42]. Эти данные показывают, что при циррозе печени, даже если он не связан с употреблением алкоголя, имеет место снижение сывороточных концентраций селена и цинка. У этих пациентов окислительный стресс играет значительную роль в патогенезе заболевания.

Снижение концентрации селена также может быть связано с увеличением степени фиброза печени [38, 44, 45]. Так, N. Rauf, S.S. Tahir (2011) показали значительное снижение сывороточного селена у пациентов с циррозом печени вследствие гепатита В и С [47]. Изучая содержание селена в сыворотке крови детей, больных циррозом печени, исследователи установили, что уровень селена в сыворотке крови больных детей был значительно ниже, чем у здоровых детей из контрольной группы [52].

Будут ли эффективны препараты селена при вирусных заболеваниях печени? Исследователями были изучены особенности морфологических изменений, возникающих во время лечения хронического гепатита у крыс селенсодержащим препаратом Neoselen. Хронический активный гепатит переходил в стадию цирроза печени в течение 40 дней при воздействии «Гелиотрина». В то же время установлено, что Neoselen предотвращал переход из хронического гепатита в цирроз у большей части животных. Эти результаты подтверждены морфологическими данными — снижением объема пролиферативной воспалительной инфильтрации, уменьшением деструктивных некротических изменений в печени [37]. Ряд работ подтверждают эти данные [8, 23, 41].

Группа ученых изучала взаимосвязь между содержанием селена в сыворотке крови у больных с персистенцией вируса гепатита С и уровнем инсулинорезистентности у данных пациентов. В исследование включали больных вирусным гепатитом С и циррозом печени. Сывороточное содержание селена было значительно уменьшено пропорционально степени фиброза печени. Содержание селена также коррелировало с уровнем сывороточного альбумина, цинка и глутатионпероксидазы. В то же время сывороточное содержание селена обратно пропорционально коррелировало с уровнем инсулинорезистентности. Сывороточный уровень селена не зависел от генотипа вируса С. Таким образом, дефицит селена является одним из факторов, способствующих резистентности к инсулину у пациентов с гепатитом С [33].

При изучении связи между сывороточным уровнем селена и показателями липидограммы получены противоречивые данные. Так, у больных с циррозами и гепатитами снижение содержания селена коррелировало со снижением уровня холестерина в крови, что является неблагоприятным прогностическим фактором [44]. Е.В. Шацких (2009) установила, что потребление бройлерами кормов с повышенным содержанием селена не влияло на уровень холестерина, хотя при этом незначительно повышался уровень триглицеридов [20]. Ю.В. Краснова и соавт. (2007) показали антиатеросклеротическое действие селенопирана со смесью масла льна и расторопши [9].

Авторами в опытах на крысах изучены константа Михаэлиса и активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы в печени и эритроцитах при нормальном и низком содержании белка в рационе, а также при двукратном увеличении в нем количества меди, цинка, марганца,

селена. Отмечены изменения кинетических параметров ферментов: увеличение степени сродства глутатионпероксидазы к третбутиловой гидроперекиси при длительном (28 дней) эксперименте и снижение в печени степени сродства СОД к супероксидгенерирующей системе при добавлении в рацион животных упомянутых микроэлементов. Исследование кинетических параметров отдельных ферментов антиоксидантной защиты и концентрации продуктов перекисного окисления липидов позволяет наиболее адекватно оценить влияние данных микроэлементов на развитие окислительного стресса при алиментарных воздействиях [7]. Отсюда следует, что уровень селена зависит от поступления других веществ, то есть от взаимодействия и баланса с ними. Авторы изучили взаимосвязь селена и поступления тяжелых металлов [1, 14, 17]. Селен при использовании с другими антиоксидантами активнее снижает окислительный стресс в печени.

Токсические поражения печени

Много работ посвящено гепатопротекторным свойствам селена при действии различных гепатотоксичных веществ, большая часть из них выполнена на животных и птицах.

Широко изучено защитное действие препаратов селена при гепатотоксическом влиянии CCl_4 . В основе действия хлорированных углеводов лежит их гепатотоксическое влияние, имеющее общие патогенетические механизмы поражения печеночной паренхимы с активацией процессов ПОЛ в мембранах гепатоцитов. Результаты изучения действия селенита натрия и селенсодержащего растения — астрагала шерстистоцветкового на пероксидное окисление липидов при гепатотоксическом влиянии CCl_4 , тетрациклина и этилового спирта на беспородных белых крысах приведены в работе А.Н. Олейника [13]. Резкое увеличение активности ПОЛ наблюдали как при введении CCl_4 в сочетании с этанолом, так и при использовании тетрациклина и этанола, о чем свидетельствовало повышение в крови и печени продуктов ПОЛ — МДА и диеновых конъюгат. Если антиоксиданты назначали через 7 дней от начала токсического воздействия, то повышенный уровень МДА снижался, а если одновременно применяли токсическое действие и антиоксиданты, то показатели ПОЛ не повышались. Полученные результаты показывают, что селенит, настойка астрагала и α -токоферол не только уменьшают, но и предотвращают повреждение гепатоцитов токсическими веществами.

Аналогичные данные получены и в работе [11], где показан полный гепатозащитный эффект селенита натрия и настоя травы астрагала при тет-

рациклиновом поражении печени в экспериментальных условиях на крысах. Проведен анализ содержания продуктов ПОЛ в крови и гомогенатах печени, а также определено количество сульфгидрильных и дисульфидных групп водорастворимых белков и низкомолекулярных соединений в цельной крови и надосадочной фракции гомогенатов печени в группах животных, получавших лечение препаратами селена или в сочетании с витамином Е.

Л.Ф. Виноградов и Ж.А. Мирзоян [2] проанализировали влияние селенита натрия и его комбинации с витамином Е на экскреторную функцию печени в условиях экспериментального токсического гепатита у кроликов. Вводили гепатотоксические вещества — хлосил (препарат, применяемый для лечения описторхоза) и CCl_4 . Анализ изменения поглотительно-выделительной функции печени проводили с использованием бромсульфалеиновой пробы. Введение хлосила и CCl_4 вызывало значительные нарушения элиминации БСФ из крови, в то время как селенит натрия снижал концентрацию БСФ в крови и нормализовал поглотительно-выделительную функцию печени, а его комбинация с витамином Е также сокращала сроки нормализации экскреторной функции печени. При введении хлосила без антиоксидантов нормализацию функции печени наблюдали на 28-е сутки, при введении селенита натрия — на 21-е сутки, а при его сочетании с α -токоферолом — на 14-е сутки. По мнению авторов, в основе гепатопротекторного механизма действия селенита натрия и его комбинации с витамином Е при токсическом поражении печени лежит нормализация процессов синтеза альбуминов. Указанный механизм подтверждается результатами морфологического исследования, которые свидетельствуют о том, что селенит натрия и витамин Е способствуют улучшению репаративных процессов в гепатоцитах, стимулируют гипертрофию и гиперплазию гранулярной цитоплазматической сети, увеличивают количество рибосом и полисом в пораженных гепатоцитах. Это в свою очередь приводит к нормализации процессов синтеза альбуминов и улучшению экскреторной функции печени.

Сопоставление данных морфологического исследования ткани печени с уровнем ферментации АЛТ и лактатдегидрогеназы у опытных животных — крыс, которых лечили и не лечили препаратами селена при токсическом воздействии, показало, что морфологические изменения в печени были менее выраженными у крыс, получавших препараты селена (селенит натрия в дозе 10 мг/кг, селенофен 5 и селенофен 6 в дозе 2 мг/кг) [10]. У животных, пролеченных селени-

том натрия, наблюдали более низкие показатели активности АЛТ и лактатдегидрогеназы 5. Подобное, но менее выраженное влияние оказывали селенофены 5 и 6. Витамин B_{12} оказывал действие, подобное такому селенофена 6, в то время как гидрокортизон не проявлял соответствующих эффектов. Что касается динамики общего белка, альбуминов и глобулинов сыворотки крови и ткани печени, анализа содержания гликогена в печени, то установлено, что селенит натрия, селенофен 5 и селенофен 6 оказывают более выраженное нормализующее влияние на показатели белкового и углеводного обмена, чем витамин B_{12} и гидрокортизон. На пигментный обмен, в частности на уровень билирубина, ни один из исследуемых препаратов не влиял.

При экспериментальной дистрофии печени, так же, как и при других формах патологии, селенит натрия в сочетании с витамином Е является более эффективным. Совместное применение этих препаратов способствует более быстрому и полному восстановлению секреции желчи, синтезу первичных желчных кислот, их конъюгации с таурином и глицином [11].

Предполагают, что гепатотоксичность CCl_4 , а также уровень витамина Е в плазме крови и действие селенита натрия на желчеобразование у интактных животных зависит от сезонов года. Изучена эффективность витамина Е и Na_2SeO_3 при поражении печени в различные сезоны года с учетом изменений одной из наиболее специфической функции этого органа — желчеобразовательной [12]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гепатотоксичность CCl_4 наиболее ярко выражена в весенне-летний период года. Сезонная эффективность селенита натрия отличается от активности витамина Е. Эффективность витамина Е наиболее выражена весной и летом, в то время как селенит натрия обладает более выраженным гепатозащитным эффектом осенью и зимой. Интересно, что применение α -токоферола, несмотря на значительное улучшение, не приводит к полному восстановлению состояния печени ни в один из сезонов года, в то время как селенит натрия предотвращает токсическое действие CCl_4 осенью и зимой. Сочетание этих препаратов оказывается более эффективным осенью, зимой и весной и менее эффективным летом. Низкая эффективность антиоксидантной терапии в летний период связана с содержанием цитохрома P450 в печени, уровень которого летом максимальный. Цитохром P450 принимает участие в распаде CCl_4 и образовании активного радикала CCl_3 , что приводит к усилению ПОЛ. Образование пероксидов липидов вызывает накопление в ге-

паточитах катионов Ca^{2+} и Na^+ , разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, играющих ведущую роль в биоэнергетике процессов желчеобразования. Увеличение содержания кальция приводит к стимуляции Fe^{2+} и НАДФ- H_2 -зависимого ПОЛ в микросомах печени. Содержание как общего, так и ферритинового железа в печени летом значительно повышается, а уровень витамина Е в плазме крови остается низким.

Показана также способность селена противодействовать гепатотоксическому действию никеля. Белым крысам вводили 25, 50 и 100 мг хлорида никеля на третий день беременности. При применении всех дозировок никеля отмечено повышение активности АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), структурные изменения в печени. Эти гепатотоксические эффекты устранялись при введении селена в дозе 0,3 мг/кг массы тела [24].

Целью другого исследования было изучение у крыс способности селена в дозе 1,25 мг/кг массы тела оказывать защитное действие по отношению к печени после введения хлорида алюминия в дозе 1,25 мг/кг массы тела. При воздействии высоких доз алюминия применение селенита натрия у крыс восстанавливало уровень общего и восстановленного глутатиона, сниженного на 50 %, до нормальных показателей [53].

Также доказано защитное действие селена в отношении акриламида, который образуется при жарке богатой углеводами пищи (кофе, чипсы, картофель фри), а также при курении табака. С акриламидом связано значительное увеличение параметров оксидативного стресса. Применение селена в виде пищевых добавок селенита натрия может частично предотвратить биохимические изменения в печени крыс, которые получили высокие дозы акриламида [50].

М. Galażyn-Sidorczuk, М.М. Brzóska (2011) изучали связь между цинком и селеном, а также активностью глутатионпероксидазы при сильном и умеренном воздействии токсического металла кадмия на крыс, которым в течение полугодия давали кадмий, содержащийся в питьевой воде, в двух концентрациях — 5 и 50 мг/л. Результаты показали, что цинк оказывал благоприятное влияние на концентрацию селена и активность глутатионпероксидазы в печени, почках и сыворотке крови при концентрации кадмия 50 мг/л и не оказывал воздействия при концентрации кадмия 5 мг/л [32].

Е.М. Aburto, А.Е. Cribb изучали влияние токсических доз меди (500 мкг/г) при добавлении последней в пищу крыс одновременно с селеном (в дозе 0,2–2,0 мкг/г). Через год у крыс обнару-

жили легкий мультифокальный гепатит без увеличения размера печени и уровня МДА. Однако морфологические изменения селен не предотвращал [23].

Изучено положительное влияние селена и витамина Е при карбофосиндуцированном поражении печени. Доказано, что добавление этих антиоксидантов в пищу крыс, подвергшихся упомянутому воздействию, способствовало значительному уменьшению дегенеративных процессов в печени, а также меньшему снижению содержания в сыворотке крови антиоксидантных ферментных систем: глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы [22].

D-галактозамин обладает высокой гепатотоксичностью, которая схожа с повреждением печени при вирусном гепатите. Целью еще одного исследования было изучение роли селена, аскорбиновой кислоты, бета-каротина, α -токоферола на D-галактозамин-индуцированное повреждение печени у крыс путем морфологического и иммуногистохимического анализа гепатотоксичности. Результаты показывают, что селен и три природных антиоксиданта оказывают защитный эффект в отношении повреждений печени, индуцированных D-галактозамином, что может помочь предотвратить развитие поражения печени [27].

Из вышеизложенного следует вывод, что селен проявляет свои защитные свойства при действии различных токсических веществ, наиболее выражено — при сочетании с другими антиоксидантами.

Селен и неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенной формой заболеваний печени в США. Целью одной из работ было изучение изменений в печени и показателей антиоксидантной защиты в ответ на искусственно вызванный стеатоз печени у мышей путем кормления их в течение 8 нед пищей с высоким содержанием жиров. Вследствие этой диеты у исследуемых мышей развились висцеральное ожирение и стеатоз печени, который сопровождался значительным увеличением размера печени, повышением содержания жирных кислот и триглицеридов в плазме крови, активности АЛТ и снижением уровня глутатион-S-трансферазы и селенсвязывающего белка. Данные факты позволяют говорить о выраженности процессов оксидативного стресса при НЖБП [40].

Известно, что полихлорированные дифенилы (ПХД) с 1970-х не производят в США, однако их продолжают использовать в замкнутых производственных циклах, они сохраняются в ок-

ружающей среде, накапливаются в жировой ткани человека и животных. ПХД способны усиливать оксидативные процессы, а также влиять на биохимические и морфологические параметры клеток и тканей. Целью исследования I. Lai, Y. Chai (2011) было изучение влияния ПХД на антиоксидантные ферменты, морфологические изменения клеток печени крыс при воздействии минимальных количеств ПХД — 126 мг/кг массы тела. Перед этим крыс содержали в течение 2 нед на диете с добавлением селена в дозе 0,2 мг/кг. Зафиксировано значительное увеличение массы печени (на 42 %) и увеличение активности микросомальных ферментов печени в 10–40 раз. Содержание селена, цинка и глутатиона в ткани печени было уменьшено на 30; 15 и 20 % соответственно. Эти изменения сопровождались 60 % снижением активности глутатионпероксидазы. Содержание меди увеличилось на 40 %. Морфологические изменения характеризовались мягким стеатозом печени и ее гипертрофией [43]. Таким образом, снижение уровня глутатионпероксидазы и селена свидетельствует о важности селена как составляющей антиоксидантной защиты, которая может уменьшаться под воздействием низких доз таких токсикантов, как ПХД, действие которых во многом связано с активизацией оксидативного стресса в печени.

Селен и алкогольные поражения печени

Значительную роль играет оксидативный стресс и при алкогольной болезни печени.

P.W. Pemberton, A. Smith (2005) изучали уровень МДА у больных циррозом печени алкогольного происхождения. В ходе наблюдения выявлено значительное снижение уровня селена, глутатиона в плазме и цельной крови и витаминов А, С и Е одновременно с повышением уровня показателей оксидативного стресса — 8-изопростана и МДА [46]. Эти данные подтверждают важную роль селена и других антиоксидантов в защите гепатоцитов от повреждающего действия продуктов ПОЛ, которые образуются в результате активизации оксидативного стресса при алкогольном циррозе печени.

S. Stewart, M. Prince (2007) исследовали влияние селена в составе комплексной антиоксидантной терапии на выживаемость пациентов при остром тяжелом алкогольном гепатите. Кроме селена, больные получали N-ацетилцистеин в течение 1 нед и витамины А, Е, биотин, цинк, марганец, медь, магний, фолиевую кислоту и «Коэнзим Q» ежедневно в течение 6 мес. Результаты показали, что антиоксидантная терапия по отдельности или в сочетании с кортикостероидами

не улучшает 6-месячную выживаемость пациентов при остром алкогольном гепатите [49].

В другом исследовании изучали эффективность комбинации витамина С (аскорбиновая кислота), витамин Е (α -токоферол) и селена (селенит натрия) при этанолиндукцированных изменениях печени и кишечника крыс. Животные получали витамин С (250 мг/кг), витамин Е (250 мг/кг) и селенит натрия, (0,5 мг/кг) в течение 3 дней. Исследовали тканевые уровни глутатиона, каталазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СОД и глутатионпероксидазы в печени и кишечнике. Концентрацию миелопероксидазы (МПО), АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) определяли в ткани печени. Кроме того, уровень СОД, мочевины, креатинина, мочевой кислоты и общий уровень липидов определяли в сыворотке. В группе этанола содержание мочевины в сыворотке крови, креатинина, мочевой кислоты, общий уровень липидов, ЛДГ, МПО, АСТ, ЩФ, АЛТ, ГГТ, а также содержание в тканях печени и кишечника глутатиона увеличилось, концентрация СОД и активность GPx — снизилась. Лечение витамином С и Е, а также селеном эти эффекты нивелировало. Таким образом, сочетание витамина С, витамина Е и селена оказывает защитное действие на этанол-индуцированные процессы ПОЛ, влияет на содержание глутатиона, активность антиоксидантных ферментов в тканях печени и кишечника крыс [54].

Селен и аутоиммунный гепатит

Сходные данные получены и у больных аутоиммунным гепатитом. У них было существенно повышено содержание маркеров ПОЛ (8-изопростана в крови и моче, МДА в плазме). Уровень антиоксидантов, таких как селен, витамины А и Е, значительно снизился, а витамина С — не изменился. Таким образом, оксидативный стресс является особенностью аутоиммунного гепатита [45].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что нарушения в антиоксидантной системе у пациентов с хроническими заболеваниями печени могут быть причиной свободнорадикального повреждения гепатоцитов. Применение препаратов селена может в значительной степени предотвратить повреждение гепатоцитов при различных заболеваниях печени, поскольку они всегда сопровождаются оксидативным стрессом. Селен, при использовании с другими антиоксидантами, активнее уменьшает окислительный стресс в печени. С другой стороны, есть данные, что избыток селена может причинить вред. Так, А.В. Синдирева, О.А. Зайко доказали, что корма, выра-

ценные на почвах с содержанием селена почти до 2 предельно допустимых концентраций, вызывают у животных хроническое отравление, гипоксию, нарушение энергетического обмена, усиление липопероксидации в клетках печени животных [16].

В Кокрановском обзоре проанализированы рандомизированные исследования, в которых эффективность антиоксидантов (β -каротина, витаминов А, С, Е и селена) сравнивали с таковой плацебо, а также с отсутствием вмешательства при аутоиммунных заболеваниях печени, вирусных гепатитах, алкогольном поражении печени и циррозе печени (любой этиологии). Авторы не обнаружили никаких доказательств, подтверждающих или опровергающих эффективность антиоксидантных добавок у пациентов с заболеваниями печени, но они могут увеличить активность ферментов печени, а именно ГТТ [25].

Возможно, характер влияния на органы, в том числе и на печень, зависит от формы введения селена. Есть данные, что неорганические и органические формы по-разному усваиваются. Неорганические формы из-за особенностей метаболизма (имеют узкое терапевтическое окно) легко передозировать [5]. Большинство исследований такого рода проведено на птицах и животных. Доказано, что введение органических форм селена вызывало полноценное развитие печени и селезенки, тогда как введение неорганических таких эффектов не давало [18, 21].

Таким образом, значение селена для патологии печени является недостаточно изученным. Требуют разработки подходы к лечению селенодефицита препаратами селена, так как оптимальные дозировки неизвестны, а передозировка может ухудшить состояние антиоксидантной системы, что лучше изучено у птиц и животных.

Список литературы

1. Бочкарева И.И., Бокова Т.И., Мотовилов К.Я. Взаимодействие селеносодержащих препаратов и тяжелых металлов в организме птицы // Сиб. вестн. с.-х. науки.— 2009.— № 1.— С. 50—56.
2. Виноградов Л.Ф., Мирзоян Ж.А. Регуляция антиоксидантами изменений экскреторной функции печени при токсическом гепатите // Экспер. и клин. фармакол.— 1993.— Т. 56, № 5.— С. 50—52.
3. Воробьев Д.В. Терапевтическое влияние препаратов селена, йода и меди на состояние тканей при гипозементозах свиней в онтогенезе // Естественные науки.— 2011.— № 3.— С. 106—110.
4. Дерягина В.П., Голубкина Н.А., Рыжова Н.И. и др. Действие сладкого перца, обогащенного селеном, на перевивную карциному Эрлиха у мышей // Вопр. питания.— 2010.— Т. 79, № 5.— С. 40—45.
5. Зорин С.Н., Печева В.В., Бучанова А.В. и др. Оценка биодоступности органической и неорганической форм селена в опытах на растущих крысах // Вопр. питания.— 2008.— Т. 77, № 6.— С. 72—74.
6. Зубкова Л.Л. Корреляционная взаимосвязь распределения селена в органах и тканях человека с показателями обмена веществ при различных патологических состояниях // Казанская наука.— 2010.— № 3.— С. 241—244.
7. Ивахненко В.И., Мальцев Г.Ю., Васильев А.В., Гмошинский И.В. Активность антиоксидантных ферментов при недостаточном содержании в рационе белка и избытке Cu, Zn, Mn и Se // Вопросы питания.— 2007.— Т. 76, № 5.— С. 11—16.
8. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Ашурова С.А., Валиева Н.К. Влияние сочетанной терапии вифероном и селеном на функциональные показатели печени при хронических вирусных микст-гепатитах у детей // Детские инфекции.— 2008.— Т. 7, № 2.— С. 33—35.
9. Краснова Ю.В., Петрушова О.П., Кравченко Ю.В. Антиатеросклеротическое действие смеси масел льна и расторопши с селенопираном // Изв. Пензенск. гос. пед. ун-та им. В.Г. Белинского.— 2007.— № 7.— С. 293—296.
10. Левшин Б.И., Кудрин А.Н. Влияние селенита натрия, селенофенов 5 и 6, натриевой соли 4-тиазолидинкарбоновой кислоты, витамина В₁₂ и гидрокортизона на антиоксидантную функцию печени // Фармакол. и токсикол.— 1973.— Т. 36, № 3.— С. 327—329.
11. Скаун Н.П., Высоцкий И.Ю. Гепатозащитный эффект токоферола ацетата и селеносодержащих препаратов при поражении печени тетрациклиновыми антибиотиками // Антибиотики.— 1984.— Т. 29, № 3.— С. 223—226.
12. Скаун Н.П., Высоцкий И.Ю. Эффективность витамина Е и селенита натрия при поражении печени четыреххлористым углеродом в зависимости от сезона года // Вопр. питания.— 1984.— № 6.— С. 50—54.
13. Олейник А.Н. Влияние антиоксидантов на перекисное окисление липидов при комбинированном поражении печени // Фармакол. и токсикол.— 1983.— Т. 46, № 3.— С. 102—105.
14. Осипова Н.И. Взаимодействие селеносодержащих препаратов и тяжелых металлов в организме птицы // Ветеринария. Реф. журн.— 2009.— № 3.— С. 604—604.
15. Сергеев А.В., Шашкина М.Я., Болиева Л.З. Влияние каскадолола и селена на канцерогенез печени и пищевода, индуцированный у крыс N-нитрозодиметиламином // Рос. биотер. журн.— 2009.— Т. 8, № 1.— С. 55—59.
16. Синдирева А.В., Зайко О.А. Влияние повышенного содержания селена в почве на накопление его в рапсе яровом и состоянии антиоксидантной активности в печени крыс // Достижения науки и техники. АПК.— 2009.— № 3.— С. 45—47.
17. Тищенко А., Гринеева Э., Шевяков А. Взаимосвязь селена и солей тяжелых металлов // Комбикорма.— 2007.— № 7.— С. 59—63.
18. Трифонов Г.А., Свиридова Н.Ю., Пресняков К.А., Кулешов К.А. Морфофункциональное состояние печени кур при включении в рацион селенопирана // Вестн. Алтай. гос. агр. ун-та.— 2009.— № 11.— С. 59—62.
19. Хубутия М.Ш., Журавель С.В., Талызин А.М. Влияние селена на течение послеоперационного периода после трансплантации печени // Трансплантол.— 2009.— № 2.— С. 15—18.
20. Шацких Е.В. Биохимический состав крови бройлеров при использовании различных форм селена // Агр. вестн. Урала.— 2009.— № 3.— С. 76—78.
21. Шацких Е.В. Морфологическая оценка селезенки и печени цыплят-бройлеров при воздействии в ранний постэмбриональный период разными препаратами селена и йода // Агр. вестн. Урала.— 2009.— № 6.— С. 50—52.
22. Aboul-Soud M.A., Al-Othman A.M., El-Desoky G.E. et al. Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats // J. Toxicol. Sci.— 2011.— Vol. 36, N 3.— P. 285—296.

23. Aburto E.M., Cribb A.E., Fuentealba C. Effect of chronic exposure to excess dietary copper and dietary selenium supplementation on liver specimens from rats // *Am. J. Vet. Res.*— 2001.— Vol. 62, N 9.— P. 1423—1427.
24. Adjroud O. The toxic effects of nickel chloride on liver, erythropoiesis, and development in Wistar albino preimplanted rats can be reversed with selenium pretreatment // *Environ. Toxicol.*— 2011.— doi: 10.1002/tox.20719.
25. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D. et al. Antioxidant supplements for liver diseases // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— Vol. 16, N 3.— CD007749.
26. Brigelius-Flohe R., Muller M., Lippmann D., Kipp A.P. The yin and yang of nrf2-regulated selenoproteins in carcinogenesis // *Int. J. Cell. Biol.*— 2012.— 486147.
27. Catal T., Bolkent S. Combination of selenium and three naturally occurring antioxidants administration protects D-galactosamine-induced liver injury in rats // *Biol. Trace Elem. Res.*— 2008.— Vol. 122, N 2.— P. 127—136.
28. Czuczejko J., Zachara B.A., Staubach-Topczewska E. et al. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases // *Acta Biochim. Pol.*— 2003.— Vol. 50, N 4.— P. 1147—1154.
29. Czuczejko J., Halota W., Zachara B.A., Staubach-Topczewska E. Plasma selenium concentration, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase activities in patients with chronic liver diseases // *Pol. Merkur. Lekarski.*— 2002.— Vol. 13, N 76.— P. 312—315.
30. Gonzalez-Reimers E., Galindo-Martin L., Santolaria-Fernandez F. et al. Prognostic value of serum selenium levels in alcoholics // *Biol. Trace Elem. Res.*— 2008.— Vol. 125, N 1.— P. 22—29.
31. Darvesh A.S., Bishayee A. Selenium in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma // *Anticancer Agents Med. Chem.*— 2010.— N 10 (4).— P. 338—345.
32. Galazyn-Sidorczuk M., Brzoska M.M., Rogalska J. et al. Effect of zinc supplementation on glutathione peroxidase activity and selenium concentration in the serum, liver and kidney of rats chronically exposed to cadmium // *J. Trace Elem. Med. Biol.*— 2012.— Vol. 26, N 1.— P. 46—52.
33. Himoto T., Yoneyama H., Kurokohchi K. et al. Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease // *Nutr. Res.*— 2011.— Vol. 31, N 11.— P. 829—835.
34. Irmak M.B., Ince G., Ozturk M., Cetin-Atalay R. Acquired tolerance of hepatocellular carcinoma cells to selenium deficiency: a selective survival mechanism? // *Cancer Res.*— 2003.— Vol. 63, N 20.— P. 6707—6715.
35. Isroilov R.I., Salikhodzhaeva U.Sh. Morphological characteristics of chronic toxic hepatitis treated with neoselen // *Lik. Sprava.*— 2003.— N 8.— P. 61—64.
36. Jain S.K., Pemberton P.W., Smith A. et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease // *J. Hepatol.*— 2002.— Vol. 36, N 6.— P. 805—811.
37. Kalkan A., Bulut V., Avci S. et al. Trace elements in viral hepatitis // *J. Trace Elem. Med. Biol.*— 2002.— Vol. 16, N 4.— P. 227—230.
38. Khan M.S., Dilawar S., Ali I., Rauf N. The possible role of selenium concentration in hepatitis B and C patients // *Saudi J. Gastroenterol.*— 2012.— N 18 (2).— P. 106—110.
39. Kim I.W., Bae S.M., Kim Y.W. et al. Serum selenium levels in Korean hepatoma patients // *Biol. Trace Elem. Res.*— 2012.— Vol. 148 (1).— P. 25—31.
40. Kirpich I.A., Gobejishvili L.N., Bon Homme M. et al. Integrated hepatic transcriptome and proteome analysis of mice with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease // *J. Nutr. Biochem.*— 2011.— 22 (1).— P. 38—45.
41. Kostantini S., Lepore M.G., Castello G., Colonna G. Has selenium a chemopreventive effect on hepatocellular carcinoma? // *Mini Rev. Med. Chem.*— 2011.— N 11 (7).— P. 599—610.
42. Loguercio C., De Girolamo V., Federico A. et al. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease // *Biol. Trace Elem. Res.*— 2001.— Vol. 81, N 3.— P. 245—254.
43. Lai I., Chai Y., Simmons D. et al. Acute toxicity of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126) in male Sprague-Dawley rats: effects on hepatic oxidative stress, glutathione and metals status // *Environ. Int.*— 2010.— Vol. 36, N 8.— P. 918—923.
44. Navarro-Alarcon M., Lopez-Ga de la Serrana H., Perez-Valero V., Lopez-Martinez M.C. Selenium concentrations in serum of individuals with liver diseases (cirrhosis or hepatitis): relationship with some nutritional and biochemical markers // *Sci. Total. Environ.*— 2002.— Vol. 291, N 1—3.— P. 135—141.
45. Pemberton P.W., Aboutwerat A., Smith A. et al. Oxidant stress in type I autoimmune hepatitis: the link between necroinflammation and fibrogenesis? // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2004.— Vol. 1689, N 3.— P. 182—189.
46. Pemberton P.W., Smith A., Warnes T.W. Non-invasive monitoring of oxidant stress in alcoholic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 40, N 9.— P. 1102—1108.
47. Rauf N., Tahir S.S., Dilawar S. et al. Serum selenium concentration in liver cirrhotic patients suffering from hepatitis B and C in Pakistan // *Biol. Trace Elem. Res.*— 2012.— 145 (2).— P. 144—150.
48. Sheehan H.B., Benetucci J., Muzzio E. et al. High rates of serum selenium deficiency among HIV- and HCV-infected and uninfected drug users in Buenos Aires, Argentina // *Public Health Nutr.*— 2012.— Vol. 15, N 3.— P. 538—545.
49. Stewart S., Prince M., Bassendine M. et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis // *J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 47, N 2.— P. 277—283.
50. Teodor V., Cuciureanu M., Filip C. et al. Protective effects of selenium on acrylamide toxicity in the liver of the rat. Effects on the oxidative stress // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat Iasi.*— 2011.— Vol. 115, N 2.— P. 612—618.
51. Tomson C.D., Robinson M.F. Selenium in human health with emphasis on those aspects peculiar to New Zealand // *Am. J. Clin. Nutr.*— Vol. 33.— P. 303—323.
52. Uslu N., Saltik-Temizel I.N., Demir H. et al. Serum selenium concentrations in cirrhotic children // *Turk. J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 21, N 2.— P. 153—155.
53. Vitezeliene D., Jansen E., Rodovicus H. et al. Protective effect of selenium on aluminium-induced oxidative stress in mouse liver in vivo // *Environ. Toxicol. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 31, N 2.— P. 302—306.
54. Yanardag R., Ozsoy-Sacan O., Ozdil S., Bolkent S. Combined effects of vitamin C, vitamin E, and sodium selenate supplementation on absolute ethanol-induced injury in various organs of rats // *Int. J. Toxicol.*— 2007.— Vol. 26, N 6.— P. 513—523.
55. Yuan J.M., Gao Y.T., Ong C.N. et al. Prediagnostic level of serum retinol in relation to reduced risk of hepatocellular carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2006.— Vol. 98 (7).— P. 482—490.

Ю.М. Степанов, В.В. Белицький, С.В. Косинська Селен і захворювання печінки

Наведено результати аналізу даних літератури про значення селену при патології печінки. Накопичено значний матеріал щодо взаємозв'язку дефіциту селену та порушень антиоксидантної системи, характерних для усіх захворювань печінки. Встановлено захисну дію препаратів селену при ураженнях печінки, переважно токсичного генезу.

Yu.M. Stepanov, V.V. Belytskiy, S.V. Kosynskaya

Selenium and liver diseases

The article presents the analysis of literature data on the importance of selenium in the pathology of the liver. A significant amount of data has been accumulated for the correlation between selenium deficiency and disorders of antioxidant system, common to all liver diseases. The protective effects of the selenium preparations has been established at all hepatic disorders of predominantly toxic genesis. □

Контактна інформація

Степанов Юрій Миронович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. газети «Правда», 96
Тел. (56) 760-26-96

Стаття надійшла до редакції 4 липня 2012 р.