

Селен и съдова стена

Д-р Боряна Русева

Катедра „Физиология и патофизиология“, Медицински университет, Плевен

Резюме

Селенът осъществява биологичната си роля най-вече като кофактор на селенопротеините, които участват в антиоксидантната защита на организма, в редокс-системи, в метаболизма на тиреоидните хормони. Известни са над 25 селенопротеина у човека, повечето от които с ензимна активност, разпределени в 3 фамилии: глутатион-пероксидази (GPx), тиоредуксин-редуктази и йодтиронин-дейодинази. Експресията на селенопротеините зависи от дневния селенов прием. Глутатион-пероксидазите и тиоредуксин-редуктазите са основните селенопротеини, експресирани в ендотелните клетки. GPx-1 е антиоксидантен ензим, който катализира редукцията на водородния и други органични пероксиди, експресиращи се навсякъде в организма.

Съдовият ендотел е динамична структура, която има водещо значение за поддържането на нормалните функции на сърдечно-съдовата система чрез отделянето на вазоактивни субстанции. Балансът в продукцията на вазоконстриктори и вазодилататори е определящ за съдовия тонус. Реактивните метаболити на кислорода и продуктите на липидна пероксидация са водеща причина за увреждане на ендотела. Дефицитът на GPx-1, поради нисък селенов прием, директно индуцира увеличение на оксидативния стрес, водещ до ендотелна дисфункция. През последните десетилетия нарасна интересът към участието на свободно-радикалните процеси във физиологията и патофизиологията на живия организъм. Познаването на същността на свободните радикали, механизмите за образуването и обезвреждането им, факторите, които могат да ги регулират и модифицират, би позволило да бъдат създадени нови, по-ефикасни средства за профилактика и терапия на заболяванията, в чиято патогенеза участват.

Ключови думи: селен, глутатион-пероксидаза, оксидативен стрес, съдова стена.

Selenium and vessel wall

Dr Boryana Ruseva

Department of Physiology and Pathophysiology
Medical University of Pleven

Abstract

Selenium performs its biological role as cofactor of selenoproteins that take action in antioxidant defense of the organism, in redox systems and in metabolism of thyroid hormones. Twenty five selenoproteins were defended, the most of them with enzyme activity, divided into 3 families: glutathione peroxidases (GPx), thioredoxine reductases and jodithionine dejodinases. Expression of selenoproteins depends on the daily selenium intake. The glutathione peroxidases and thioredoxine reductases are the main selenoproteins, expressed in endothelial cells. GPx-1 is an antioxidant enzyme that catalyzed reduction of hydrogen hydroperoxide and the other organic hydroperoxides, expressed in all cells of the organism.

The endothelium of the vessels is the dynamic structure that maintains normal functions of cardiovascular system by the production of vasoactive substances. The balance between production of vasoconstrictors and vasodilators is important to vessel tone. The reactive oxygen species and products of lipid peroxidation are the main cause for injury of endothelium. Deficit of GPx-1, which is due to low selenium intake, directly induces increase of oxidative stress, leading to endothelial dysfunction. The interest for participation of free radical processes in physiology and pathophysiology of the organism increases in last decades of years. Knowledge on mechanisms of production and reduction of reactive oxygen species and factors that may control and modify them will allow found new more efficient modes for prevention and treatment of diseases in pathogenesis of which they participate.

Key words: selenium, glutathione peroxidase, oxidative stress, vessel wall.

Селенът е есенциален микроелемент за всички познати форми на живот и осъществява биологичната си роля най-вече като кофактор на селенопротеините – ензими, които участват в антиоксидантната защита на организма, в редокс-системи, в метаболизма на тиреоидните хормони, подпомагат апоптозата на раковите клетки, подобряват имунния отговор спрямо инфекциозни болести, потискат синтеза на простагландините, осигуряват нормална матурация и мотилитет на сперматозоидите.^{3, 16, 35} Първото реално разбиране за значението на селеновите нужди за физиологичните основи на хранене е едва от 1973 г., когато е открито, че селенът е есенциален компонент на някои ензими при бозайниците (напр. глутатион-пероксидаза). Разширяването на проучванията върху ролята на селена за човешкия организъм води до създаването на препоръчителни норми за дневни нужди от селенов прием от Световната здравна организация през 1989 г.

Известни са над 25 селенопротеина у човека, повечето от които с ензимна активност, разпределени в 3 фамилии: глутатион-пероксидази, тиоредуксин-редуктази, йодтиронин-дейодинази. Експресията на селенопротеините зависи от дневния селенов прием.³⁶

Селенът има значение също и за клетъчния растеж и за модулиране на действията на транскрипционни фактори и клетъчно-сигнализиращи системи. Селенът има инсулино-миметично действие чрез стимулиращия си ефект върху тирозинкиназите, участващи в инсулин-сигналната каскада.⁴⁶

Глутатион-пероксидазите (GPx) у човека са фамилия от тясно свързани антиоксидантни ензими, кодирани от ге-

ните GPX1-GPX6. Цитозолната GPX-1 е антиоксидантен ензим, който катализира редуцията на водородния и други органични пероксиди, експресиращи се навсякъде в организма. GPX-2 се експресираща в цитозола на клетки в гастроинтестиналния тракт. GPX-3 е екстрацелуларен ензим, катализиращ редуцията на водородния и други органични пероксиди, намерен в кръвната плазма и бъбрека. Неговата ензимна активност е 10% от GPX-1. GPX-4 – фосфолипидна хидропероксидаза, е мембранно-асоциирана и цитозолна, експресирана в различни тъкани, включително и в мозъка. Тя директно редуцира фосфолипидните и холестероловите хидропероксиди и участва в моделирането на апоптозата на клетките и матurationията на сперматозоидите. Освен това регулира биосинтезата на левкотриени, тромбоксани и простагландини и така модулира възпалителните процеси. Sn GPX-4 е нуклеарен ензим в сперматозоидите на тестиса. Участва в матurationията на сперматозоидите и мъжкия фертилитет. Действа като протаминиол-пероксидаза, отговорна за дисулфидните връзки, което е необходимо за кондензацията на хроматина в сперматидите. За GPX-6 не е известно къде е разпространена и каква е функцията ѝ.^{3, 36}

Нормално при метаболизма на кислорода в организма се образуват реактивни форми (ROS), които причиняват клетъчни увреждания. Различни стимули, като радиация, възпаление, стареене и високо pO_2 , увеличават формирането на ROS. Дори и в състояние на физиологично здраве, натрупването на токсичните форми на кислорода и неговите производни води до съкращаване продължителността на живота. Множеството метаболити, получени чрез редуция на 1 електрон от O_2 са ROS: супероксид (O_2^-); хидроксилен свободен радикал (OH) и частично редуцирана форма на кислорода – водороден пероксид (H_2O_2).

Супероксидният анион, който се образува от O_2 чрез отдаване на един електрон към друг свободен радикал, е силно реактивен, но има малка липидо-разтворимост и не може да дифундира далеч. Той може да образува хидроксилни радикали и водороден пероксид чрез реакцията на Haber-Weiss.

Водородният пероксид (H_2O_2) е липидо-разтворим и може да увреди мем-

брани, съдържащи Fe^{2+} , разположени далече от мястото на образуване. H_2O_2 обаче не е точно радикал, а окисляващ агент и в присъствието на Fe^{2+} или на друг метал с променлива валентност (Cu^+), който служи като донор на електрон, може да образува хидроксилен радикал при реакцията на Fenton.

Хидроксилният радикал е най-мощният от всички известни окислителни. Той е изключително опасен за биологичните системи и пряка защита от него все още не е известна, освен недопускане на образуването му. Очевидно токсичността на H_2O_2 се реализира предимно косвено посредством продуктите, които се получават при неговото окислително-редукционно разпадане. Хидроксилният радикал е най-потентен за формиране на ROS и е инициатор на верижни реакции, които формират липидни пероксиди и органични радикали.

Липидната пероксидация има самоускоряващ се автокаталитичен характер. Разклонението на окислителните вериги може да бъде ограничено чрез реакции на нерадикално разлагане на хидропероксидите. В биологичните системи това се осъществява от някои ензими (например глутатион-пероксидаза), която има за субстрат не само H_2O_2 , но и органични хидропероксиди. Липидната пероксидация дава невероятно разнообразие от токсични продукти: липидни радикали, синглетен кислород, хидроксилни радикали, липидни хидропероксиди, алдехиди, кетони, алкохоли, въгледородни газове.

Ензимните антиоксиданти, метаболитизиращи активните форми на кислорода, са супероксид-дисмутази, каталази и пероксидази.

Супероксид-дисмутазите (SOD) катализират дисмутацията на супероксидните радикали до водороден пероксид и молекулен триплетен кислород. Известни са Cu/Zn SOD и Mn/Fe SOD. Ензимът каталаза катализира декомпозицията на водороден пероксид до вода. Глутатион-пероксидазите (GPX) катализират редуцията на водороден пероксид и органични пероксиди, използвайки редуцирания глутатион като косубстрат, който се окислява до глутатион-дисулфид и се получава H_2O и съответен алкохол. GPX са два вида: селен-зависими и селен-независими. Селен-съдържащият ензим

има водещо значение за елиминиране на пероксиди в клетката.

Ензимът глутатион-редуктаза (GRD) е димерен протеин, представен главно вътреклетъчно в цитозола и митохондриите. Той редуцира оксидирания глутатион, използвайки NADPH, доставен от пентозофосфатния цикъл.

Спрегнатото действие на GPX и GRD е пример за редокс-цикъл, служещ за обезвреждане на токсичните хидропероксиди без образуване на хидроксилни радикали.^{2, 34}

Селенът като екзогенен антиоксидант е важен за активността на глутатион-пероксидазите и нормалната антиоксидантна защита на организма.^{6, 12, 16}

В основата на множество заболявания е наличието на оксидативен стрес, когато имаме дисбаланс между прооксиданти и антиоксиданти. Повишението на кислородните свободни радикали води до повишен оксидативен стрес в съдовата стена и предизвиква ендотелна дисфункция, която е свързана с развитието и прогресията на много от сърдечно-съдовите заболявания, включително и хипертонията. Ендотелната дисфункция предшества развитието на съдовите лезии. Наличието на хронично повишено кръвно налягане също води до повишен оксидативен стрес в артериите.

Съдовият ендотел е динамична структура, която има водещо значение за поддържане нормалните функции на сърдечно-съдовата система чрез отделянето на вазоактивни субстанции. Балансът в продукцията на вазоконстриктори и вазодилатори е определящ за съдовия тонус.

Глутатион-пероксидазите и тиоредуксин-редуктазите са основните селенопротеини, експресиращи в ендотелните клетки. Те участват в регулацията на съдовия тонус, поддържайки баланса на супероксидните аниони и азотния оксид, регулирайки експресията на клетъчно-адхезивни молекули, клетъчната апоптоза, продукцията на ейкозаноиди, контролирайки активността на циклооксигеназите и липооксигеназите и поради това имат роля в регулацията на възпалителните процеси и атерогенезата.¹¹ Допълнителен механизъм за влошаване функциите на сърдечно-съдовата система е чрез повлияване на

синтеза и активността на дейодиназите при селенов дефицит.¹⁸

Антиоксидантните ензими GPx и SOD имат централна роля при обезвреждане на свободните кислородни радикали в клетките. За да се оцени връзката между риска от сърдечно-съдовите заболявания и активността на тези ензими в еритроцитите, са правени мащабни проучвания. Резултатите показват, че GPx-1 активност е най-силно изразеният предиктор за кардиоваскуларни инциденти, докато активността на SOD няма връзка с риска. Установена е негативна корелативна връзка между GPx активност и риска от сърдечни атаки. Направен е извод, че активността на GPx-1 в еритроцитите има прогностично значение за кардиоваскуларните заболявания, наред с традиционно-известните рискови фактори.⁹

При имунохистохимично изследване на промените в експресията на антиоксидантни ензими в коронарни артерии без атеросклеротични промени на аутопсирани пациенти е отчетено, че експресията на GPx-1 е най-вече в ендотела и по-слаба в гладкомускулните клетки.³⁰ Селен-съдържащият ензим GPx-1 има водещо значение за елиминиране на пероксиди в клетката. Водородният пероксид модулира различни аспекти на функцията на ендотелните клетки – растежа и пролиферацията им; апоптозата, ендотелно-зависимата вазодилатация, бариерната им функция, ендотелния възпалителен отговор, ендотелния контрол на съдовото ремоделиране.¹³ При селенов дефицит и ниска експресия на GPx-1 H₂O₂ може да осъществи множество ефекти в съдовете, които включват: 1) увеличаване на оксидативния стрес, засилване на експресията и активността на NAD(P)H-оксидазите; 2) формиране на хидроксилен радикал чрез Fe-зависима реакция; 3) повишаване на експресията на аргиназата, редуцирайки нивото на L-arginine, необходим за синтеза на азотен оксид; 4) повишаване или понижаване на съдовия тонус; 5) увреждане на експресията на гени б) задебеляване на съдовата стена (хипертрофия). Въпреки че до голяма степен ролята на H₂O₂ като сигнална молекула и медиатор на съдовите заболявания е установена, интересът към него продължава да расте.²²

При животински модели е показано, че абнормното редокс-състояние на артериалната стена при хипертония и атеросклероза има определящо значение за нарушения контрол на вазомоторния тонус. Днес се налага разбирането, че реактивните метаболити на кислорода и продуктите на липидна пероксидация са водеща причина за увреждане на ендотела.^{28, 33} Дефицитът на GPx-1 директно индуцира увеличение на оксидативния стрес, водещ до ендотелна дисфункция.²⁵ Нарушен е балансът в производството на вазодилатори и вазоконстриктори, което е причина за нарушена перфузия на жизнено-важни органи. Свърхпроизводството на ROS или недостатъчната активност на ендогенните антиоксидантни ензими са основни патогенетични механизми за развитието на индуцирани от хипертензията увреждания на прицелни органи. Селенът, витамин С и витамин Е са тясно свързани с обезвреждането на ROS. При физиологични условия ниската GPx активност може да се компенсира с приема на витамин С и витамин Е, но когато организмът е подложен на допълнителни стресови фактори, използването на селеновата суплементация е по-безопасна и ефективна за редуциране на прицелните органи увреждания.⁵⁹

Азотният оксид (NO), който се синтезира от ендотела, оказва влияние върху тонуса на кръвоносните съдове и ендотелния интегритет, инхибира миграцията и пролиферацията на гладкомускулните клетки. NO, синтезиран в кардиомиоцитите, е отговорен за нормалния интегритет на миокарда и медира зависимата от разтягането сила на миокардната контракция. В сърдечно-съдовата система се експресират трите изоформи на ензима синтаза на азотен оксид (NOS), който произвежда NO: невронална (nNOS), индуцируема (iNOS) и ендотелна (eNOS).⁵⁰ Нарастващият интерес за изучаване на значението на eNOS в кардиоваскуларната биология се обяснява с нейното влияние в механосензитивен аспект върху контрола и варибилността на кръвното налягане и върху модуляцията на миокардното ремоделиране при ситуации на хемодинамично пренатоварване.⁵

Регулацията на eNOS-3 експресия е комплексна и се осъществява на няколко нива: транскрипционни и пост-транскрип-

ционни. Ензимът eNOS-3 е мембранно-асоцииран ензим, нормално насочен към кавеолните домени и мембраните на Golgi и обратимо се асоциира с различни фамилии протеинови партньори, регулиращи eNOS субцелуларната локализация, каталитичната функция и биологичната активност. NOS-ензимната активност и субцелуларната локализация са интимно контролирани от пост-транслационни модификации. Множество екстрацелуларни стимули чрез тези модификации динамично контролират функцията на eNOS-3 и NO биоактивност в съдовите стени. Повишената продукция на O₂⁻ може да понижи бионаличния NO и да повиши продукцията на водородни пероксиди. Хронично повишеното артериално налягане повишава оксидативния стрес чрез повлияване на NAD(P)H-оксидазен път и активиране на локалната ренин-ангиотензинова система.⁵¹ При физиологични условия NO обикновено е в твърде ниски концентрации, за да може ефективно да конкурира SOD за супероксида, но при патологични условия той може да се разглежда като прооксидант.

Не са изяснени интимните механизми на увреждане на компарментализацията на eNOS-3 и би могло да се предположи, че цитозолната NOS-3, когато е некуплирана, е източник за продукция на H₂O₂.²⁰ Има данни, че пероксидите, продукт от действието на NAD(P)H-оксидазите, са мощен активатор на eNOS *in vivo* и са отговорни за повишените базални нива на NO и H₂O₂ у млади спонтанно-хипертензивни плъхове.⁶⁰ H₂O₂ понижава наличния L-аргинин чрез стимулиране на аргиназата.⁴⁹

Повишените нива на пероксидни радикали могат да инактивират NO, формирайки липидни пероксинитрити. Така дефицитът на GPx-1 активност, водеща до повишени ROS, понижава бионаличния NO, без да е понижена експресията на eNOS. Понижението на NO повишава експресията на eNOS на принципа на отрицателната обратна връзка. Експериментални данни с клетъчни култури от коронарни ендотелни клетки показват, че повишените нива на ROS повишават експресията на eNOS-3.⁵⁸

Според хипотезата за оксидативна модификация, обясняваща възникването на атеросклеротични промени в

съдовите стени, свободно-радикалните процеси и липидната пероксидация са определящи както за инициране на атерогенезата, така и за формиране на атеросклеротичните плаки. Отключващ фактор за атерогенезата е лезията на ендотелните клетки. Оксидативен стрес с оксидиране на серумните липопротеини при хората възниква при хиперлипидемия, артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, стрес и др.

Еластинът и колагенът са основните протеини на екстрацелуларния матрикс в съдовите стени. Гликирането на колагена и други дългоживеещи структурни протеини в съдовата стена ускорява развитието на съдови усложнения, защото понижават тяхната възможност за разграждане и води до ендотелна дисфункция, възпаление и оксидативен стрес.⁵⁴ Неензимното гликиране на тъканните протеини е един от основните пътища за посттранслационни модификации. Свръхнатрупването на крайни продукти на гликирането (advanced glycation end products – AGEs) променя структурата и функцията на протеините и има роля в имуногенезата. Гликираните протеини формират общи имунологични епитопи, което увеличава образуването на антитела срещу AGEs (anti-AGEs abs). Доказано е, че макрофагите имат повърхностен рецептор за гликооксидационни продукти – AGEs-рецептор.³¹ Субендотелните гликооксидационни продукти стимулират миграцията и хемотаксиса на моноцитите, ускорявайки тяхното навлизане в субендотелното пространство.

Аналогични процеси на модификация, дължаща се на неензимно гликиране на дългоживеещи белтъци протичат, макар и по-бавно, при физиологични условия, но тя е характерна най-вече за патогенезата на диабета и някои съдови заболявания, защото ендотелната дисфункция води и до инсулинова резистентност.¹⁴

Натрупването на AGEs в съдовия матрикс повлиява бионаличността на NO, който е важен регулатор на съдовия тонус и гладко-мускулния интегритет. Инактивацията на NO се осъществява чрез взаимодействието на NO-радикал с други свободни радикали, формирани в реакциите на неензимно гликиране. В същото време, AGEs индуцира експре-

сията на вазоконстриктора ендотелин-1, променяйки по този начин съдовия тонус в посока на вазоконстрикция.⁴²

Свръхпроизводството на AGEs води до тъканни увреди чрез различни механизми, включващи нарушена структура и функция на тъканни протеини, стимулиране на клетъчни отговори чрез AGEs – специфични рецептори или генерация на ROS. От друга страна оксидативният стрес усилва формирането на AGEs. В контрола на оксидативния стрес участват антиоксидантните ензими GPx и GRD. Тези ензими имат SH- и аминок-групи на каталитичните си места. Директната модификация на тези групи от алдехиди за формиране на AGEs или реакция с AGEs-модифицирани протеини може да инхибира активността на тези ензими, водещо до повишен оксидативен стрес. Активирането на AGEs-рецептори от AGEs води до медирано от NADPH-оксидазата повишение на интрацелуларни ROS, екстрацелуларен H₂O₂ и експресията на VCAM-1 в човешки ендотелни клетки. ROS увреждат структурата и функцията на клетъчните протеини, включително в клетъчна мембрана, калциеви каналчета и ензими като eNOS, което води до понижаване на NO и ендотелна дисфункция, повишение на цитокините, възпаление, тромбоцитна агрегация и пролиферация на гладко-мускулни клетки в съдовата стена. AGEs и ROS модифицират също и LDL, повишавайки поглъщането им от макрофагите и формирането на плаки.^{7, 21, 54}

Засиленото неензимно гликиране и/или гликооксидация на дълго живеещите протеини в големите съдове и миокарда понижават еластичността им. Аортата става ригидна, което води до систолна хипертония и евентуална сърдечна недостатъчност. AGEs акумулират в атеросклеротичните плаки на аортата, като концентрацията им е свързана с ригидността на артериалните стени при хипертензивни пациенти.^{53, 54, 55} Серумната концентрация на AGEs положително корелира с дебелината интима-медия на каротидните артерии, възпалението на каротидните плаки и възможността им за руптура. При хипертония и стареене неензимното гликиране на протеините нараства и те

акумулират в съдовата стена. Свръх-продукцията на абнормен колаген или намаленото количество на еластин допринасят за увеличение на артериалната ригидност. Публикувани са данни, че ендотелната дисфункция допринася значимо за повишение на артериалната ригидност у пациенти с изолирана систолна хипертония и при стареене.⁴⁵

AGEs и ROS променят про-оксидантния статус, и водят до промени, които са характерни за хипертонията и атеросклерозата. Прилагането на антиоксиданти би могло да модулира тези промени.^{32, 53}

През последните десетилетия нараства интересът към участието на свободно-радикалните процеси във физиологията и патофизиологията на живия организъм. Познаването на същността на свободните радикали, механизмите за образуването и обезвреждането им, факторите, които могат да ги регулират и модифицират, би позволило да бъдат създадени нови, по-ефикасни средства за профилактика и терапия на заболяванията, в патогенезата на които вземат участие свободните радикали.

Селенът постъпва в организма най-вече с храната. Застрашени от селенов дефицит са хора, живеещи в райони, в които почвата е бедна на селен и хора на продължително тотално парентерално хранене.

Регулацията на селенопротеиновата синтеза е тясно свързана с дневния селенов прием, който влияе на стабилността на mRNA. При диета с ниско селеново съдържание GPx-1 и селенопротеин Р нива драстично се понижават, като активността на GPx1 е много по-намалена. Това се обяснява като резултат на конкоминантна загуба на протеин, която корелира със загубата на mRNA. Селеновата суплементация повишава селенопротеиновата синтеза, поради повишени нива на Sec-tRNA, водещи до по-ефикасна селеноцистеинова инкорпорация.¹⁹

За да се оцени хранителният селенов статус на организма, могат да се анализират проби от: кръв, плазма, еритроцити, косми и нокти и да се определи съдържанието на селен в тях. Плазмената или серумната концентрация на селен е най-използваният индикатор за определяне на селеновия статус. Най-често изпъл-

звани методи: флуорометричен (FLU) и атомно-абсорбционен анализ (GFAAS), последвани от хидрид-генерираща атомно-абсорбционна спектрометрия (HGAAS) и неутронно-абсорбционен анализ (1, 52, 56). Използвайки FLU, GFAAS, HGAAS за определяне на селен в серум и плазма у здрави индивиди са намерени стойности от 0.038 до 0.220 $\mu\text{g/ml}$. Референтните стойности за селен в цялостна кръв са 80–320 $\mu\text{g/L}$, определени чрез атомно-абсорбционен анализ.²⁹ През 1997 г. Rayman предлага като критерий за адекватен хранителен прием на селен да се използва концентрация 100 ng Se/ml (80 $\mu\text{g Se/L}$) в серума. В различните части на света сред човешката популация е отчетена различна серумна концентрация на селен. Най-високи стойности са намерени сред жителите на селеноферните райони на Китай (357 \pm 36 $\mu\text{g/L}$), Венецуела (216 \pm 60 $\mu\text{g/L}$), Канада (146 \pm 27 $\mu\text{g/L}$), Сащ (95–167 $\mu\text{g/L}$), Япония (117 \pm 16 $\mu\text{g/L}$), а най-ниски в бедните на Se райони на Китай (21 \pm 6 $\mu\text{g/L}$), Ботсвана (15 \pm 2 $\mu\text{g/L}$), Замбия (40 \pm 10 $\mu\text{g/L}$), Македония (21 \pm 6 $\mu\text{g/L}$), Сърбия (38 \pm 13 $\mu\text{g/L}$). Тревожен е фактът, че за населението на България е отчетено ниско серумно ниво на селен (45 \pm 6 $\mu\text{g/L}$) в сравнение със страните от западна Европа (от 70 до 120 $\mu\text{g/L}$).¹⁶

Активността на GPx може да се използва като индекс за селеновия статус у хора с нисък селенов прием, но тя е неизползваема като маркер, когато ензимът е наситен със селен. По тази причина в страни като САЩ, където храненето е относително богато на селен, GPx активност е максимална при повечето хора и вече не може да бъде показател за селеновия статус. За европейската популация Randox Laboratories, използвайки кит Ransel и метода на Paglia and Valentine, 1967,⁴¹ посочват като референтни стойности за глутатион пероксидазна активност в цялостна кръв: 4171–10881 U/L (27.5–73.6 U/g Hb).

Ниският селенов прием, концентрацията на селен в плазмата и активността на GPx имат положителна линейна връзка до прагова плазматична концентрация на селен (70–100 $\mu\text{g/L}$), над която GPx активност остава на постоянно максимално ниво на насищане.¹⁷

Напоследък се препоръчват и нови биологични маркери за селеновия статус: йодтиронин-дейодинази, тиоредуксин-редуктази, селенопротеин Р и селенопротеин W.⁴⁰

Разпределението на Se в серума на здрави лица е следното: 53 \pm 6% е свързан със селенопротеин Р, 39 \pm 6% – като глутатион-пероксидаза, и 9 \pm 4% – с албумин.²⁷

Установено е, че диета, съдържаща 0.1 $\mu\text{g Se/g}$ храна, е достатъчна за нормален растеж и репродукция при всички видове бозайници. На базата на множество проучвания са публикувани норми за препоръчителен дневен прием на селен в съответствие с възраст, пол и физическо състояние у хора. Според WHO за възрастни се препоръчва прием на 40 $\mu\text{g Se /24h}$, а според National Academy of Sciences (USA) – 55 $\mu\text{g Se /24h}$.^{37,57}

Ролята на селена като екзоген антиоксидант е важна за поддържане на оксидативния баланс в организма. Селеновата суплементация се използва успешно при превенцията и лечението на неопластични, дегенеративни, аутоимунни и възпалителни заболявания.^{8, 10, 14, 16, 23, 26, 35, 48} Все още са дискусабилни и не са широко документирани ползите от нея при сърдечно-съдовите заболявания.^{4, 24, 38, 39, 43, 59}

Тревожни са известните факти за патологичния ефект на ниския селенов прием върху жизнено-важни функции. Ето защо би било полезно да се направят нови обширни проучвания по отношение на селеновия хранителен статус на населението, обитаващо територии с бедни на селен региони и да се прецизира в каква доза, колко дълго и при кои рискови групи да се прилага превантивна суплементация със селен. Необходимо е да бъдат разширени клиничните проучвания за влияние на селеновата суплементация при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, за да бъде оценено достатъчно категорично съотношението полза/риск от прилагането ѝ, поради противоречивите данни от наличните към момента проучвания.

Книгопис

1. Цачев К. Изследване на микроелементи в клиничната лаборатория и неговото значение за практиката. *Форум медицина* 1995, 4.
2. Цветков Н., Бочев П. Свободно-радикални ув-

режвания. Перспективи на антиоксигантната профилактика и терапия, ЦИМ, София, 1996.

3. Arthur J.R. The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci* 2000 Dec; 57 (13–14):1825–35.
4. Babalola O.O., Anetor J.I., Adeniyi F. A. et al. Low blood selenium: A probable factor in essential hypertension. *African Journal of Biotechnology* 2007; Vol. 6 (14), 1697–1702.
5. Balligand J.-L., Feron O., Dessy C. eNOS activation by Physical Forces : From Short-Term Regulation of contraction to Chronic remodeling of cardiovascular Tissue, *Physiol. Rev.* 2009; 89:481–534.
6. Baraboi VA, Shestakova EN., Selenium: the biological role and antioxidant activity. *Ukr biokhim Zh* 2004 Jan-Feb; 76 (1):23–32.
7. Basta G, Smidh AM, De Caterina R. Advancet glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004 Sep 1; 63 (4):582–92.
8. Beckett G. J. and J. R. A. Arthur. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005 March 1; 184 (3), 455–465.
9. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Christoph B. et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003; oct, 3, 349(17), 1605–1613.
10. Boosalis MG., The role of selenium in chronic disease. *Nutr Clin Pract* 2008 Apr–May; 23(2):152–60.
11. Brigelius-Flohe R., Banning A., Schnurr K. Selenium-dependent enzymes in endothelial cell function, *Antioxid Redox Signal.* 2003 Apr; 5 (2):205–15.
12. Burk RF., Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care* 2002; Mar–Apr; 5(2):47–9.
13. Cai Hua. Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: Origins, mechanisms, and consequences. *Cardiovascular Research* 2005; 68(1):26–36.
14. Cersosimo E., De Fronso R. A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; Nov–Dec; 22 (6):423–36.
15. Chrissobolis S. et al. Glutathione Peroxidase-1 Plays a Major Role in Protecting Against Angiotensin II-Induced Vascular Dysfunction. *Hypertension* 2008; 51:872.
16. Combs G.F.Jr. Selenium in global food systems. *Br J Nutr* 2001, 85(5), 517–547.
17. Daniels Lynne A. Selenium; does selenium status have health outcomes beyond overt deficiency? *MJA* 2004; 180 (8), 373–374.
18. De Lorgeril M. and Salen P. Selenium and antioxidant defenses as major mediators in the development of chronic heart failure, *Heart Fail Rev.* 2006 Mar; 11 (1): 13-7.
19. Driscoll D. and Copeland P., Mechanism and regulation of selenoprotein synthesis. *Annu Rev Nutr* 2003; 23:17–40.
20. Dudzinski D. M. and Michel T. Life history of eNOS: Partners and pathways. *Cardiovascular Research* 2007; 75(2):247–260.
21. Esper R.J. Vilarino JO, Machado RA, Paragano A., Endothelial dysfunction in normal and abnormal glucose metabolism. *Adv Cardiol* 2008; 45:17–43.
22. Faraci Frank M. Hydrogen Peroxide - Watery Fuel for Change in Vascular Biology, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006; 26:1931.
23. Flohe L. Selenium, selenoproteins and vision, *Dev.Ophthalmol*, 2005; 38, 89–102.
24. Flores-Mateo G. et al. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2006 Oct; 84 (4):762–73.
25. Forgione M. A, Weiss N., Heydrick S., et al. Cellular glutathione peroxidase deficiency and endothelial dysfunction, *AJP - Heart and Circulatory Physiology* 2002; 282:255–261.
26. Gartner R., Gasnier B.C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis, *Biofactors*,

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.