ОРИГИНАЛЬНАЯСТАТЬЯ

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ СЕЛЕНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ СЕЛЕНА

THE CONCENTRATION OF SELENIUM IN SERUM OF VOLUNTEERS AFTER ADMINISTRATION OF DIFFERENT SELENIUM PREPARATIONS

В.Г. Кукес[1], Н.В. Асланян[1], Н.А. Голубкина[2], С.А. Хотимченко[2], Е.В. Ших[1]

V.G. Kukes[1], N.V. Aslanian[1], N.A. Golubkina[2], S.A. Khotimchenko[2], E.V. Shikh[1]

[1] Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению и производству лекарственных средств РАМН, Институт Клинической Фармакологии НЦ ЭГКЛС. Москва.
[2] ГУ НИИ питания РАМН. Москва.
[1] Problem Laboratory for Development, Study, Application and Production of Remedies, RAMS, Institute of Clinical Pharmacology SC EGK.LS, Moscow, Russia.
[2] Institute of Nutrition, RAMS, Ust'insky Proezd Str. 2/14, Moscow 109240, Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: селен, сыворотка крови, препараты микроэлементов.

KEY WORDS: selenium, blood serum, trace element preparations.

РЕЗЮМЕ: Изучена динамика содержания селена в сыворотке крови при разовом приеме неорганического ("Селмевит") и органических ("Se-Витасил" и "Спирулина-Se") препаратов селена per os в дозе 75 мкг. Установлена сходная картина динамики изменения концентрации селена в сыворотке крови с максимумом накопления микроэлемента через 2 часа после приема.

ABSTRACT: Dynamics of serum selenium concentration effected by single doze consumption of inorganic and organic selenium preparations is studied ("'Selmevit" and "Se-Vitasil", "Se-Spirulina" accordingly). Similar changes were demonstrated for all cases with significant increase of selenium concentration 2 hours after the trace element consumption.

В последние годы появились большое количество сообщений о результатах клинических испытаний витаминно-минеральных препаратов при лечении различных заболеваний. Витаминные и микроэлементные лекарственные средства способствуют улучшению жизнедеятельности не только больного человека, но и благотворно влияют на качество жизни здорового. Так как в настоящее время не вызывает сомнений неблагоприятное воздействие на течение многих заболеваний избытка свободных радикалов, значение витаминно-минеральных комплексов определяется так же и обеспечением антиоксидантной защиты организма (Идз Мэри Ден, 1996; Хакси, 1998). Использование антиоксидантных препаратов показано при первичной и вторичной профилактике многих заболеваний, а применение антиоксидантов в период интенсивной терапии может усилить действие некоторых лекарств (Скороход, 1998). К такого рода препаратам прежде всего относятся комплексы, содержащие витамины-антиоксиданты (витамин Е, витамин С) и антиоксидантные элементы, в первую очередь селен (Allaway, Kubota, 1968: Katan. Zock, 1999; LcBoeuf, Hoekstra, 1985). Эффективность антиоксидантного воздействия при сочетанием приеме антиоксидантов выше, чем при раздельном их введении (Трушина и др., 1995).

В последнее время большую популярность получили биологически активные добавки к пище (БАД), содержащие микроэлемент селен, который является мощным антиоксидантом, предотвращающим возникновение и развитие ряда кардиологических и онкологических заболеваний (Clark et al., 1996: Гмошинский и др., 2000; Тутельян и др., 2002). По данным Института питания РАМН, на значительных территориях России наблюдается недостаточное потребление микроэлемента (Гмошинский и др. 2000; Тутельян и др., 2002), в связи с чем широкое применение получили БАД и витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен, которые значительно различаются между собой как по качественному, так и по количественному составу. Но в насто-

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЭНДОГЕННОГО СЕЛЕНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И ПОСЛЕ ПРИЕМА ОДНОКРАТНОЙ РАЗОВОЙ ДОЗЫ 75 МКГ В ВИДЕ КОМПЛЕКСОВ, СОДЕРЖАЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕЛЕНА.

Время забора	Эндогенный селен n =18		Витасил (органический селен) n =18		Спирулина (органический селен) n =18		Селмевит (неорганический селен) n =18	
	мкг/л	Δ %	мкг/л	Δ %	мкг/л	Δ %	мкг/л	Δ %
Исход (8час)	90,1±6,1	0	90,1±6,1	0	90,2±6,5	0	89,1± 5,2	0
0,5 (8час 30мин)	93,02±6,2	3,24	86,7±5,1#	–3,77	90,5±6,4	0,33	107,1±6,1*	20,2
1 (9час)	96,06±6,6	6,61	93,4±6,3 #	3,66	87,9±5,2 #	–2,54	112,3±6,3*	25,8
2 (10час)	83,53±5,5	–7,29	100,8±6,2 #	11,87	101,8±6,1 #	12,86	119,1±6,5*	29,2
3 (11час)	112,3±6,2*	24,63	100,3±6,3	11,32	100,2±6,5	11,08	97,4±6,2	8,9
4 (12час)	103,83±6,5	15,23	90,6±6,7	0,55	88,78±5,1	–1,57	92,1±6,3	3,3
5 (13час)	98,66±6,1	9,50	95,3±6,6	5,77	90,7±6,3	0,55	93,2±6,2	4,4
6 (14час)	89,9±5,2	–0,22	90,4±5,3	0,33	87,6±5,4	–2,88	90,2±6,1	1,23

Примечание: надстрочными индексами обозначены достоверные отличия (* по сравнению с исходом, # по сравнению с комплексом, содержащим неорганический селен).

ящее время не существует четких рекомендаций по величинам доз и кратности их применения, основанных на определении концентрации селена в плазме крови. Остается также неизученным вопрос об особенностях всасывания селена из комплексных витаминно-минеральных препаратов и БАД. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение динамики содержания селена в сыворотке крови добровольцев в ответ на разовый прием органических и неорганических препаратов селена ("Se-Витасил", "Спирулина-Se" и "Селмевит").

Материалы и методы

Фармакокинетическое исследование проведено у 18 здоровых добровольцах (12 мужчин и 6 женщин) возраста от 28 до 42 лет с отсутствием патологий сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек. Предварительно проведенные клинико-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия у них каких-либо заболеваний. Добровольцы в течение одного месяца перед исследованием не принимали препараты, содержащие селен. В исследовании были использованы 3 препарата: "Селмевит" (ООО "Бивитех"), "Se-Витасил" (ООО "Эней-Витл ") и "Спирулина-Se" (ООО "Агро-Виктория").

Исследование проводилось в течении одного месяца, во время которого одна и та же группа добровольцев принимала с семидневным перерывом указанные препараты. В первую неделю группа добровольцев (контрольная) не принимала в течение 6 часов никаких препаратов селена. На 2-й неделе исследования эта же группа принимала однократно 3 таблетки "Селмевита", содержащего в составе одной таблетки: 25 мкг селена в виде селенита натрия, 2,5 мг железа, 0,4 мг меди, 25 мг кальция, 1,25 мг марганца, 50 мкг кобальта, 40 мг магния, 2 мг цинка, 30 мг фосфора, 35 мг аскорбиновой кислоты, 1 мг рибофлавина, 0,5 мг тиамина, 0,75 мг токоферола, 1650 МЕ ретинола, 3 мкг цианкобаламина, 4 мг никотинамида, 50 мкг фолиевой кислоты, 12,5 мг рутина, 2,5 мг пиридоксина, 2,5 мг кальция пантотената, 1 мг липоевой кислоты, 100 мг метионина. На 3-й неделе исследования группа добровольцев принимала "Se-Витасил", представляющий собой автолизат обогащенных селеном дрожжей. На 4-й неделе исследования они же принимали "Se-Спирулину"—БАД на основе микроводоросли спирулины, обогащенной селеном. Забор крови у испытуемых проводился утром натощак в 8 часов из кубитальной вены, после чего добровольцы 2, 3 и 4-й групп принимали соответствующие препараты селена в дозе 75 мг селена. Далее у всех обследуемых отбирали образцы крови через 0,5 часа, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 и 6 часов. В течение 6 часов после приема препарата добровольцы голодали. Содержание селена в плазме крови определяли микрофлуориметрическим методом (Alfthan, 1984), используя в качестве образца сравнения лиофилизированную сыворотку крови 23-ЕКТ (Nippan, Осло) с регламентированным содержанием селена 79 мкг/л.

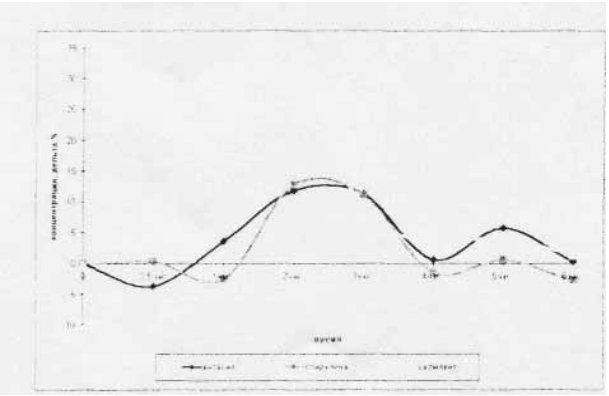

Рисунок I. Динамикаа концентрации селена в плазме кроки волантеров без и при приеме первичной разовой дозы 75 мкг в составс различных селенсодер.жащих препаратов..

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показывают, что содержание селена в плазме крови волонтеров в течение месяца практически не изменялось, и указывали на неадекватную обеспеченность организма этим микроэлементом (табл. 1, рис. 1).

Наиболее быстрое нарастание содержания селена в плазме крови отмечается при приеме "Селмевита": уже через 30 минут его концентрация достоверно превышала концентрацию, полученную при приеме теми же добровольцами той же дозы селена, но в составе "Se-Витасил" ($P<0,05$). Через час концентрация селена в плазме крови добровольцев как при приеме "Se-Витасил" ($P<0,01$), так и "Se-Спирулина" ($P<0,05$) была достоверно ниже, чем у добровольцев, принимавших "Селмевит". Максимальная концентрация селена в плазме крови была определена через 2 часа, независимо от формы селена. Однако, при приеме "Селмевита" она была достоверно выше ($P<0,05$), чем при приеме препаратов селена, содержащих его органическую форму при том, что исходный уровень селена у волонтеров всех групп был одинаков. После этого содержание селена в плазме крови начинало постепенно снижаться и в конце исследования (через 6 часов) возвращалась к исходному уровню.

Следует отметить, что динамика содержания селена в плазме крови в группе волонтеров, получавших неорганическую форму селена ("Селмевит"), несколько отличалась от групп, получавших органические соединения микроэлемента. При приеме "Селмевита" концентрация селена в плазме крови достоверно увеличивалась уже через 30 минут и достигала максимума через 2 часа, после чего резко снижалась и через 4 часа от начала исследования возвращалась к исходному уровню. При приеме органических соединений селена его концентрация практически не изменялась в течение первого часа, через 2 часа достигала своего максимума, который удерживался еще в течение часа, после чего снижалась до исходных величин.

Таким образом, максимальная концентрация селена в плазме крови при приеме селена в одинаковой дозе в составе различных лекарственных форм определяется через 2 часа после приема препаратов. При этом наиболее быстрое и интенсивное его нарастание в плазме крови происходит при приеме "Селмевита", тогда как при приеме препаратов, содержащих органические соединения селена, максимальная концентрация микроэлемента удерживалась в течение *2* и 3 часа и затем также резко снижалась.

В группе же добровольцев, которым определялась динамика содержания эндогенного селена (без приема каких либо селенсодержаших препаратов) в тех же временных точках, колебания эндогенного селена в плазме крови подтверждают существование биоритма для гуморального селена, что ранее не было известно.

Для объективизации выводов, получаемых на основании исследования, проанализирована динамика концентрации селена при приеме в различных формах по отношению не к исходной концентрации при приеме каждой формы, а по отношению к уровню эндогенного селена в каждой временной точке (табл. 2). Установлено, что при этой форме расчета закономерности, выявленные ранее, определяются еще более рельефно.

Такие различия можно объяснить процессом всасывания селена в желудочно-кишечном тракте. Из-

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ СЕЛЕНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ВОЛОНТЕРОВ ПРИ ПРИЕМЕ В РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ СЕЛЕНА ПО СРАВНЕНИЮ С ЭНДОГЕННЫМ УРОВНЕМ.

	"Витасил" (органический селен)	"Спирулина" (органический селен)	"Селмевит" (неорганический селен)
Время	Δ %	Δ %	Δ %
Исход (8 час)	0	0,11	–1,1
0,5 (8 час 30 мин)	–6,79	–2,70	15,13
1 (9 час)	–2,76	–8,49	16,90
2 (10 час)	20,67	21,87	42,58
3 (11 час)	–10,67	–12,07	–13,26
4 (12 час)	–12,71	–14,44	–11,27
5 (13 час)	–3,34	–8,06	–5,53
6 (14 час)	0,55	–2,55	0,33

Примечание: Δ % рассчитаны по отношению к величине концентрации эндогенного селена у добровольцев в каждой временной точке.

вестно, что на всасывание неорганических соединений селена оказывают влияние ряд витаминов (витамины А, *С,* В,. B_6 и др.)- которые содержатся в "Селмевите" и отсутствуют в "Se-Витасил" и "Спирулина-Se". По-видимому, этим объясняется довольно быстрое нарастание селена в плазме крови, наблюдаемое уже через 30 минут после приема препарата. С другой стороны, всасывание органических соединений селена не зависит от витаминов и абсорбция Se-метионина происходит также как и метионина, т.е. селенсодержащие аминокислоты всасываются по механизму, аналогичному всасывания аминокислот. Этим можно объяснить полученный нами факт, что концентрация селена в плазе крови после приема органических соединений селена увеличивается через 2 часа после приема препаратов.

Таким образом, можно заключить, что при приеме неорганических соединений селена происходит достаточно быстрое его всасывание, которое, однако, не удерживается в течение длительного времени, в то время как при приеме органических соединений селена его всасывание происходит медленнее, но его содержание в плазме крови поддерживается в течение большего времени.

Результаты этих исследований дают основание для следующего заключения. Использование неорганических соединений селена предпочтительнее в сочетании с витаминами и в случаях, когда требуется быстрая коррекция дефицита селена в максимально короткие сроки с целью полного восстановления активности глутатионпероксидазы. С профилактическими целями преимущество следует отдавать органическим соединениям селена, так как их всасывание несколько растянуто во времени, не приводит к резкому увеличению содержания микроэлемента в плазме крови и в связи с тем, что они создают депо селена в организме. Вместе с тем, требует дальнейшего изучения вопрос о кратности приема и рекомендуемых дозировках селена с целью получения максимального профилактического эффекта.

Литература

Гмошннский И.В., Мак» В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С. А. 2000. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности // Экология моря. Вып.54. С.5-16.

Голубкина Н.А.. Соколов Я.А. 2001. Роль селена в возникновении и развитии рака простаты / Микроэлементы в медицине. Т.2. Вып.4. С. 17-22. Идз Мэри Ден. 1996. Витамины и минеральные вещества: Полный медицинский справочник. 2-е изд. Спб.: ИК "Комплект". 503 с.

Трушина Э.Н., Карагодина З.В., Левачев М.М., Сергеев К.В.. Мустафина К.О., Волгарев М.Н. 1995. Эффект обогащения рационов селеном и витамином Е на некоторые показатели иммунитета у крыс /7 Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. А[r]»3. С.317-319.

Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А., Кушлинский Н.Е., Соколов Я.А. 2002. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцсрогенезе. М.: Издательство РАМП. 224 с.

Хакси Д.К. 1998. Витамины и микроэлементы при нарушениях гомеостаза // Клиническая медицина. № 8. С. 15-18.

Alfthan G. 1984. A micromethod for the determination of selenium in tissues and biological gluids by single-test-tube fluorimetry // Anal. Chim. Acta. Vol. 165. P. 187-194.

Allaway W. H., Kubota J., Losse F., Roth M. 1968. Selenium, molybdenum and vanadium in human blood // Arch. Envior. Health. Vol.16. P.342-348.

Clark L.C., Combs G.F., Turbull B.W. 1996. The nutritional prevention of cancer with selenium 1983-1993: A randomized clinical trial // JAMA. Vol.276. P.1957-1963.

Katan M.B., Zock P.L. 1999. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease //Pharmacol.Res. Sep. Vol.40. P.209-210.

LeBoeuf R.A., Hoekstra W.G. 1985. Changes in cellular glutathion levels: possible relation to selenium-mediated anti-carcinorenesis /7 Federation Proc. Vol.44. P.2563.

Nelson M.A., Poeterfield B.W., Jacobs E.T., Clark L.C. 1999. Selenium and prostate cancer prevention /7 Semin. Urol. Oncol. Vol.17-2. P.91-96.