

Применение селена в онкологии

И.Н.Огнерубова, И.В.Поддубная
ГОУ ДПО РМАПО, кафедра онкологии, Москва

Селен – незаменимый, жизненно важный микроэлемент, значение которого в функционировании ряда биологических систем и процессов организма человека было оценено не так давно.

Роль селена, как важного питательного элемента для млекопитающих, изучена в 1957 г., когда в эксперименте *in vivo* обнаружили, что он ингибирует индуцированный некроз печени у крыс [1].

Позднее, в 1973 г. было доказано, что селен является неотъемлемой частью глутатионпероксидазы (в связанной с белком форме аминокислоты селеноцистеина) – фермента, разрушающего гидропероксиды, и, таким образом, защищая мембранные липиды и другие клеточные компоненты против окислительного повреждения свободными радикалами [1].

В настоящее время экспериментально на клеточных и субклеточных модельных системах было показано, что целостность биологических мембран, главным образом, зависит от интактности системы глутатионпероксидазы, которая играет важную роль в антиоксидантной защитной системе клетки [1].

В 1979 г. в Новой Зеландии впервые был описан синдром, обусловленный недостаточностью селена, возникающей в результате длительного парентерального питания липидами. Клинически он проявлялся мышечными болями и слабостью. В последующем этот синдром стали называть болезнью Кешана (по названию провинции в Китае с эндемическим дефицитом селена) или эндемической кардиомиопатией, которую описывали преимущественно в районах с низким содержанием селена в почве (Новая Зеландия, сельскохозяйственные районы Китая). И уже в 1980 г. получены достоверные данные, что терапия селеном позволяет предупредить возникновение болезни Кешана. С 1981 по 1985 годы в США также описаны случаи возникновения кардиомиопатии или миозитов, являющихся следствием несбалансированной диеты или продолжительного парентерального питания липидами, обуславливающего дефицит селена [1].

Селен поддерживает функцию селеносодержащих ферментов и селенопротеинов, содержащихся в плазме. Такими ферментами являются: тиоредоксинредуктаза (TRxR), участвующая в регуляции окислительно-восстановительного обмена во всех клетках организма, 5-дейодаза (ID), катализирующая преобразование тетраiodтиронина в активный гормон щитовидной железы трийодтиронин. Селен оказывает влияние на обмен лейкотриена, тромбоксана и простагличлина. Дефицит селена подавляет реакции иммунной защиты, в особенности неспецифической, клеточного и гуморального иммунитета [2–4].

На сегодняшний день в литературе описаны предварительные данные об эффективности и целесообразности

использования селена как с профилактической целью, так и в качестве сопроводительной терапии у больных злокачественными новообразованиями.

В 90-ые годы в Китае были опубликованы предварительные результаты исследования, проведенного с 1984 по 1989 годы на территории с высокой частотой заболеваемости первичным гепатоцеллюлярным раком печени (ПГР). Они показали, что дополнительный ежедневный прием селенита натрия в дозе 15 мг/кг в столовой соли в течение 5 лет в общей популяции (20 847 человек) может способствовать значительному снижению частоты ПГР. Если с 1974 по 1984 годы показатель заболеваемости составлял 41,9:100 000, то в течение последующих 5 лет этот показатель составил 30,8:100 000. В другом исследовании были рандомизированы 226 носителей HBsAg (группа повышенного риска развития ПГР) с нормальными показателями функции печени в возрасте от 21 до 63 лет, которым назначали 200 мг селена или плацебо в течение 4 лет. Результаты показали, что у 113 человек, в группе получающих селен, не было выявлено случаев заболеваемости, тогда как из 113 в группе получающих плацебо было зарегистрировано 5 случаев развития ПГР. Применение 200 мг селена в течение 2 лет у 2474 членов семей с ПГР в анамнезе продемонстрировало следующие результаты: в контрольной группе (1030 человек) у 13 развивался ПГР, заболеваемость составила 1,26%; в группе получающих селен (1444 человека) только у 10 выявлен первичный гепатоцеллюлярный рак печени (0,69%) [5].

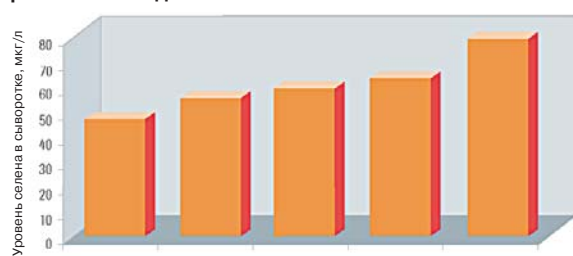
Уровень селена влияет на предрасположенность к онкологическим заболеваниям. Так, по данным J. Brooks и соавт. низкий уровень селена в сыворотке увеличивает риск развития рака предстательной железы в 4–5 раз [6–8]. H. Oliver и соавт. в рандомизированном двойном слепом исследовании продемонстрировали, что у больных аденомами толстой кишки в момент постановки диагноза выявляется низкое содержание глутатионпероксидазы и селена в сыворотке крови. Использование терапии селенитом натрия приводило к нормализации показателей и снижало заболеваемость раком толстой кишки. Таким образом, были сделаны предварительные выводы о целесообразности и обоснованности назначения селена пациентам группы риска [9, 10].

Достоверно известно, что концентрация селена в сыворотке у онкологических больных значительно ниже в сравнении со здоровыми. Патогенетическими механизмами могут служить: дисфагия при локализации опухоли в верхних отделах ЖКТ, нарушение пассажа пищи, что приводит к нарушению потребления и усвоения питательных веществ (в том числе селена), а в конечном результате – метаболическим расстройствам [1].

Хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия оказывают губительное влияние на селеновый статус. Основными побочными явлениями лучевого лечения могут быть: анорексия, тошнота, рвота, диарея, а также синдром мальабсорбции, которые ведут к потере жидкости, что является одной из причин низкого уровня селена [1]. У пациентов, перенесших хирургическое лечение, потеря жидкости может быть связана с наличием илеостомы, fistулы, обильным раневым отделяемым [1]. Таким образом, вследствие дефицита селена увеличивается производство свободных кислородных радикалов, которые повреждают здоровые клетки, развивается выраженный оксидативный стресс [11].

Селен оптимизирует функционирование иммунной системы. S. Broome и соавт. в своих исследованиях показали стимулирующее действие селена за счет усиления иммунного ответа посредством увеличения цитокинов (гамма-ИФ), пролиферации и бластотрансформации Т-клеток, увеличения Т-клеток хелперов, активности НК-клеток, роста количества и увеличения активности цитотоксичности лимфоцитов. Снижается частота возникновения ин-

Сывороточный уровень селена у онкологических больных при постановке диагноза



Navarro-Alarcón M, Lopez-Martinez MC. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. The Science of the total Environment 2000; 249: 347–71.

фекций и супрессия Т-клеток [4].

Сопроводительная терапия селеном при опухолях головного мозга приводит к снижению неврологической симптоматики: тошноты, рвоты, головной боли, головокружения, потери координации движений, речевых затруднений, атак Джексона. Нормализуются показатели крови: количество эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина [11].

Цисплатин, широко применяемый цитотоксический препарат, эффективен при опухолях различного происхождения. Однако, его использование ограничено нефротоксичностью (является доза-лимитирующим фактором) и умеренной супрессией костного мозга. Оптимальный химиопротективный агент должен обладать следующими характеристиками: уменьшать токсичность химиопрепарата, не влияя на его противоопухолевую активность; обладать наименьшей токсичностью. Так, в группе пациентов с поддерживающей терапией селеном на 1 или 2 курсе химиотерапии число лейкоцитов периферической крови было значительно выше по сравнению с контрольной на 14 день от начала лечения. Процент переливания компонентов крови и введения колониестимулирующих факторов в контрольной группе был больше по сравнению с исследуемой. Селеназа уменьшает резистентность к цитостатикам, стимулирует апоптоз опухолевых клеток, не снижая эффективность противоопухолевой терапии [12].

Селен уменьшает побочное действие лучевой терапии: защищает здоровые клетки, сенситизирует опухолевые, уменьшает частоту возникновения диареи (в конкретной клинической ситуации) и обладает проапоптогенным действием.

В настоящее время существует только один лекарственный препарат, содержащий селен в терапевтических дозировках – Селеназа (селенит натрия), компании «Биосин», который можно применять перорально, внутривенно и внутримышечно, в зависимости от клинической ситуации

у онкологических больных как на этапе предоперационной подготовки, так и в качестве сопроводительной терапии при химио- и лучевом лечении для уменьшения побочного действия [11, 13], резистентности опухоли к цитостатикам [14, 15] и явлений лимфостаза после хирургического лечения рака молочной железы или опухолей головы и шеи [16].

Необходимо подчеркнуть, что существует значительная разница между органическими селенсодержащими препаратами (селенометионина) и неорганическим селенитом натрия (Селеназа). Как органический, так и неорганический селен легко всасывается в ЖКТ. Ввиду большого сходства физико-химических свойств метионина и селенометионина он способен замещать метионин в различных тканевых белках, включаясь по специфическому для метионина механизму. Селенометионин, будучи аминокислотой, активно всасывается слизистой оболочкой кишечника, а селенит натрия проникает через нее пассивно.

На основании последних исследований доказано, что абсорбция селена из селенита натрия составляет примерно 92%, тогда как абсорбция из селеноцистеина и метионина составляет примерно 98%.

Селен, поступающий из органических соединений селена, в виде селеноцистеина или селенометионина, не сразу вступает в обмен веществ. Он оказывается недоступным до тех пор, пока не освободится в процессе белкового обмена и катаболизма аминокислот и не станет доступен в виде селеноводорода для синтеза селенопротеинов. Особенно медленно селен высвобождается из селенометионина.

Селен из селенита натрия в результате действия восстанавливающих субстанций (например, свободных радикалов) сразу попадает в пул сероводорода и оказывается готовым для синтеза селенопротеинов. Ряд биодоступности можно представить следующим образом:

селенит натрия > селеноцистеин > селенометионин.

Селеназа®

В ОНКОЛОГИИ

↓
уменьшение побочного действия химиотерапии и лучевой терапии

↓
поддержка иммунного гомеостаза

↓
хорошая переносимость

Селеназа восполняет дефицит селена



Раствор для приема внутрь



Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

СЕЛЕНАЗА

- Раствор для внутривенного и внутримышечного введения
- Раствор для приема внутрь

Состав: В 1 мл раствора содержится:

Активное вещество: Селен (в виде пентагидрата селенита натрия) 50 мкг

Вспомогательные вещества: хлорид натрия, 0,1 М соляная кислота, вода для инъекций

Селеназа (раствор для приема внутрь) ампула 2 мл содержит 100 мкг селена, флакон 10 мл содержит 500 мкг селена

Селеназа (раствор для внутривенного и внутримышечного введения) ампула 2 мл содержит 100 мкг селена, флакон 10 мл содержит 500 мкг селена

Показания к применению: Дефицит селена, обусловленный следующими состояниями: длительное парентеральное питание; несбалансированное и неполноценное питание; программный диализ; длительное воздействие солей тяжелых металлов; период беременности и грудного вскармливания; злоупотребление алкоголем; нарушение пищеварения и всасывания

Противопоказания: Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата; интоксикация селеном.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного и внутривенного введения 50 мкг/мл в ампулах по 2 мл или флаконах по 10 мл из прозрачного стекла. В коробке 10 ампул или флаконов.

Раствор для приема внутрь 50 мкг/мл в ампулах из полимерного материала по 2 мл или флаконы по 10 мл из прозрачного стекла. В коробке 20 ампул или 10 флаконов с мерным стаканчиком.

Производитель:

Биосин Арцнайmittel ГмБХ, Германия
Эксклюзивный дистрибьютор
в России:

ООО «Медикана Фарм», 115419, г. Москва,
2-й Рошинский проезд, дом 8, корпус 7, офис 708.
Телефон: (495) 232 21 43, 937 21 26, 980 78 53
e-mail: medicana@concord.ru,
Интернет: www.medicana-pharm.ru



Препараты селена на основе селенометионина могут использоваться только в качестве пищевых добавок с профилактическими целями у здоровых людей в дозе от 50 до 100 мкг/день.

Неорганический селенит натрия (Селеназа) является рецептурным препаратом, зарегистрированным для лечения дефицита селена.

Лечение Селеназой хорошо переносится больными. Выраженных побочных эффектов не отмечается. У онкологических больных с момента постановки диагноза следует применять 500 мкг/день перорально; до операции, химиотерапии или лучевой терапии – 1000 мкг/день (внутримышечно, внутривенно), при остром лимфостазе первый – третий день – 1000 мкг/день (внутримышечно, внутривенно), начиная с четвертого дня и до наступления клинического улучшения – 500 мкг/день (внутримышечно, внутривенно). При хроническом лимфостазе длительность которого превышает 6 недель рекомендуется 300 мкг/день перорально.

В заключении следует еще раз подчеркнуть, что селен обладает широким спектром действия, участвует в различных биохимических процессах, играет важную роль в антиоксидантной защитной системе клеток. Однако многие механизмы действия селена на сегодняшний день окончательно не изучены, продолжают дальнейшие исследования возможностей применения селена в онкологии.

Литература

1. Lillian Potbier, Warren W. Lane, Arvind Bhargava, Conrad Michielson, Harold Douglass Plasma selenium levels in patients with advanced upper gastrointestinal cancer. *Cancer* November 1987; 60 (9): 2251–60.
2. Nikolay V. Dimitrov, Leigh J. Charamella, Cheryl J. Meyer et al. Ku and Duane E. Ullrey Modulation of natural killer cell activity by selenium in humans. *Journal of nutrition, growth and cancer* 1986; 3: 193–8.
3. Lidia Kiremidjian-Scumacher, Martin Roy, Harvey I. Wisbe et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biological trace element research* 1994; 41: 115–27.

4. Caroline S. Broome, Francis Mc Ardle, Janet A.M. Kyle et al. Jackson An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. 2004; 80: 154–62.
5. Shu-Yu Yu, Ya-Jun-Zhu, Wen-Guang Li et al. A preliminary report on the intervention trials of primary liver cancer in high-risk populations with nutritional supplementation of selenium in China. *Biological trace element research* 1991; 29: 289–94.
6. Tara M. Vogt, Regina G. Ziegler, Barry I. Graubard et al. Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Int J Cancer* 2003; 103: 664–70.
7. Piet A van den Brandt, Maurice P. A. Zeegers, Peter Bode, R. Alexandra Goldboom. Toenail Selenium Levels and the Subsequent Risk of Prostate Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. September 2003; 12: 866–71.
8. James D. Brooks, E. Jeffrey Metter, Daniel W. Chan et al. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *The journal of urology* R. December 2001; 166: 2034–8.
9. Oliver H. Al-Tai, Jochen Seufert, Serban Karvar et al. Selenium supplementation enhances low selenium levels and stimulates glutathione peroxidase activity in peripheral blood and distal colon mucosa in past and present carriers of colon adenomas. *Nutrition and cancer* 2003; 46 (2): 125–30.
10. Psathakis D, Wedemeyer N, f Oevermann E et al. Blood Selenium and Glutathione Peroxidase Status in Patients with Colorectal Cancer. *Selenium in colorectal cancer patients* 1998; 41 (3): 328–34.
11. Pakdman A. Symptomatic treatment of brain tumor patients with sodium selenite, oxygen, and other supportive measures. *Biological trace element research* 1998; 62: 1–6.
12. Ya-Jun Hu, Yan Chen, Yong-Qiang Zhang et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biological trace element research* 1997; 56: 331–40.
13. Mueche R, Micke O, Berndt-Skorcka R et al. Einsatz von Natriumselenit in der radioonkologie – klinische Phase-III-Studie bei der postoperativen RT gynaekologischer Tumoren. *Strahlenther Onkol* 2005; 17 (1): 181.
14. Caffrey PB, Frenkel GD. Selenium compounds prevent the induction of resistance by cisplatin in human ovarian tumor xenografts in vivo. *Cancer Chemother pharmacol* 2000; 46: 74–8.
15. Lanfear J, Fleming J, Wu L et al. The selenium metabolite selenodiglutathione induces p53 and apoptosis: relevance to the chemopreventive effects of selenium? *Carcinogenesis* 1994; 15: 1387–92.
16. Kasseroller R. Natriumselenit in der therapie des chronischen lymphodems. *Der Allgemeinarzt* 1995; 17: 1396–404.

———— * ————