

Селен та прееклампсія: глобальні перспективи

У статті представлено сучасні уявлення стосовно взаємозв'язку між споживанням селену та ризиком розвитку прееклампсії. Результати численних досліджень свідчать, що прийом добавок селену під час гестації сприяє зниженню ризику розвитку гіпертензивних розладів у вагітних.

Ключові слова: прееклампсія, ендогенна антиоксидантна активність, концентрація селену, дефіцит селену та йоду.

Близько 10% усіх жінок страждають від гіпертензивних розладів під час вагітності, із них у 2-5% розвивається таке серйозне ускладнення, як прееклампсія. Прееклампсія – пізній гестоз вагітних, який може виникати після 20-го тижня гестації та є однією з основних причин материнської й перинатальної захворюваності та смертності. На сьогодні відомо, що жінки, які перенесли прееклампсію під час вагітності, у майбутньому піддаються високому ризику розвитку гіпертонічної хвороби, інсульту та ішемічної хвороби серця. Діти жінок, які перенесли прееклампсію під час вагітності, мають більш високий ризик розвитку гіпертензивних розладів порівняно із загальною популяцією.

Діагностичні критерії прееклампсії

Згідно із визначенням PRECOG (The Preeclampsia Community Guideline, гайдлайн Товариства із прееклампсії), до діагностичних критеріїв прееклампсії належать:

- підвищення діастолічного артеріального тиску ≥ 90 мм рт. ст., яке вперше виникло після 20-го тижня вагітності;
- протеїнурія $1+$ (0,3 г/л), ідентифікована у смужковому тесті;

- добова втрата білка ≥ 300 мг або протеїн-креатинінове співвідношення ≥ 30 мг/ммоль.

Незважаючи на високу поширеність прееклампсії причини її розвитку достеменно не відомі. Вважається, що в основі її виникнення лежить порушення інвазії трофобласта та недостатня адаптація материнських спіральних артерій, що призводить до зниження плацентарної перфузії та утворення великої кількості реактивних форм кисню (reactive oxygen species, ROS) у плаценті. Дисбаланс між прооксидантними ROS та можливостями ендогенної антиоксидантної системи материнського організму призводить до виникнення оксидативного стресу і, як наслідок, надходження у материнський кровотік продуктів трофобласта. Останні розпізнаються імунною системою матері й зумовлюють розвиток імунної відповіді, ендотеліальної дисфункції та маніфестації симптомів прееклампсії.

Роль селену в людському організмі

На сьогодні існує велика кількість досліджень, згідно із результатами яких прийом добавок селену жінками під

час вагітності може суттєво знижувати ризик розвитку прееклампсії.

Селен – мікроелемент, який відіграє важливу роль у забезпеченні оптимального функціонування багатьох систем людського організму. Дефіцит селену асоціюється із численними патологічними станами. Відомо, що нестача селену може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань, патологій імунної та репродуктивної систем. Для чоловічого організму селен має важливе значення, оскільки бере участь у біосинтезі тестостерону, продукції та розвитку нормальних сперматозоїдів. У жінок дефіцит селену асоціюється зі зниженням фертильності та підвищенням загрози раннього переривання вагітності.

Розуміння важливості ролі селену в забезпеченні здоров'я населення підштовхнуло науковців до проведення багатьох досліджень із вивчення впливу цього мікроелемента. Два ключових дослідження, проведені в Китаї (Xia Y. et al., 2005) та Новій Зеландії (Duffield A.J. et al., 1999), стали науковою основою для подальшого затвердження рекомендованих добових норм споживання селену для жінок (55 мкг/добу – у США, 60 мкг/добу – у Великій Британії та Австралії). Безсумнівно, що в період вагітності та лактації потреба у споживанні селену підвищується, відтак сучасні настанови рекомендують збільшення щоденного його споживання на 10 мкг/добу під час вагітності та на 15 мкг/добу під час лактації.

Роль селену в організмі пов'язана з його участю в синтезі численних селенопротеїнів, у т.ч. ендогенних антиоксидантів – глутатіон-пероксидази (ГП), тіоредоксин-редуктази (ТР), селенопротеїнів S, P, W та йодтиронін-дейодинази. Селенопротеїни, ТР та ГП мають потужні антиоксидантні та детоксикаційні властивості, тоді як дейодинази D1, D2, D3 належить важлива регуляторна роль у системі активації/інактивації тиреоїдних гормонів. Важливість селену для репродуктивного здоров'я полягає у включенні його в активний окисно-відновний центр ендогенних антиоксидантних білків (ГП та ТР), які беруть участь у нейтралізації ROS.

Кореляція вмісту селену із ризиком розвитку прееклампсії

Доведено, що у вагітних із прееклампсією відзначається значне зниження концентрації селену у плазмі та нігтях ніг порівняно із популяцією жінок, вагітність яких має неускладнений перебіг. Зниження концентрації селену асоціюється зі зниженням ендогенної антиоксидантної активності й підвищенням рівня оксидативного стресу. Таким чином, дефіцит селену та ендогенних антиоксидантних протеїнів може мати важливе значення в патогенезі розвитку прееклампсії.

Селен надходить в організм із харчовими продуктами, у природному стані

цей мікроелемент міститься у ґрунті. Вміст селену у харчових продуктах залежить від геохімічних властивостей ґрунту (насиченості його селеном), а також характеру опадів у географічному регіоні. Таким чином, у різних регіонах світу насиченість селеном ґрунтів, а отже, й харчових продуктів є неоднаковою.

У 2011 році були опубліковані результати дослідження J. Vanderlelie et al., спрямованого на вивчення статусу споживання селену в різних регіонах світу та порівняння його із захворюваністю на прееклампсію. Було проаналізовано дані щодо 6 456 570 вагітностей (серед яких у 3,45% випадків зареєстровано розвиток прееклампсії – загалом 222 812 епізодів захворювання) у 45 регіонах світу, які охоплюють країни Європи, Азії, Африки, Північної та Південної Америки та Австралію.

Дослідження J. Vanderlelie (2011) продемонструвало наявність значної кореляції ($p < 0,0001$) між збільшенням концентрації селену у плазмі крові та зниженням ризику розвитку прееклампсії (рис. 1).

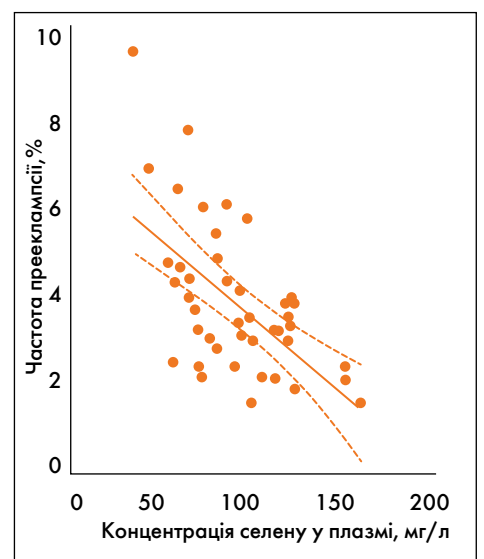


Рис. 1. Взаємозв'язок між концентрацією селену у плазмі та захворюваністю на прееклампсію

Крім того, у дослідженні J. Vanderlelie et al. (2004) було виявлено пряму кореляцію між активністю антиоксидантних селеноферментів та концентрацією селену у культурах клітин як тварин, так і людини. Плазматична концентрація селену 95 мкг/л вважається достатньою для максимізації активності ендогенного антиоксиданту ГП (рис. 2).

Концентрація селену 95 мкг/л була використана як опорний показник для визначення країн із достатнім статусом споживання селену ($n=23$) та із його дефіцитом ($n=22$).

Згідно із результатами аналізу даних J. Vanderlelie et al. (2011), у країнах, де відзначався достатній статус споживання селену населенням, прееклампсія реєструвалася у 2,75% вагітних, тоді як у країнах із селенодефіцитом – розвивалася у 4,39% випадків.

У 1980-х роках багато регіонів світу (у тому числі такі країни, як Фінляндія та Нова Зеландія) були визнані

ЙоСен®

ІОД І СЕЛЕН

ДЛЯ ВАГІТНИХ ТА МАТЕРІВ, ЩО ГОДУЮТЬ ГРУДДЮ

I

200 мкг

Se

30 мкг

- Підтримка нормального розумового та фізичного розвитку плоду*
- Сприяє зниженню ризику післяпологових порушень роботи ЩЗ*

- Сприяє зниженню ризику АІТ і післяпологових порушень роботи ЩЗ*
- Сприяє зниженню ризику прееклампсії вагітних*

www.iosen.com.ua

OMNIFARMA

* Інформація для спеціалістів. Добавка дієтична А. Ю. Лиманська, Ю. В. Давидова. Поєднаний дефіцит йоду і селену та його вплив на перебіг вагітності / Перинатологія і педіатрія. – 2016. – № 2

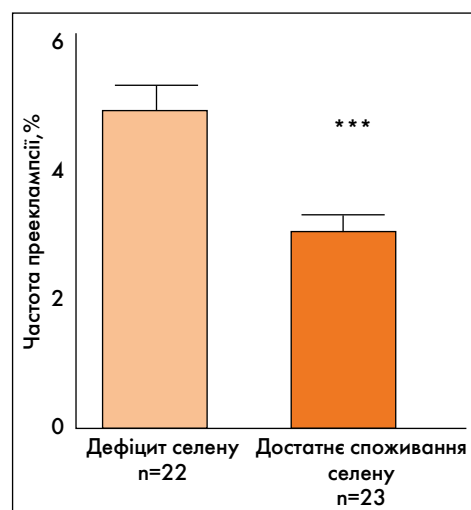


Рис. 2. Порівняння захворюваності на преєклампсію у світі залежно від вмісту селену у плазмі

селенодефіцитними. У зв'язку із цим уряд Фінляндії запровадив обов'язкове застосування селеновмісних добрив для зернових культур, і вже у 1985 році було відзначено значне підвищення селенового статусу населення. Уряд Нової Зеландії запровадив використання для худоби кормів, збагачених селеном. Оптимізація споживання селену худобою у тваринництві у поєднанні з дерегуляцією імпорту пшениці з Австралії та США і збільшенням кількості зернових продуктів, багатих на селен, призвела до суттєвого підвищення споживання цього мікроелемента населенням країни. Подальший аналіз звітної статистики Фінляндії та Нової Зеландії щодо захворюваності на преєклампсію до та після впровадження програми покращення статусу споживання селену продемонстрував значуще зменшення захворюваності в результаті оптимізації прийому цього мікроелемента (рис. 3).

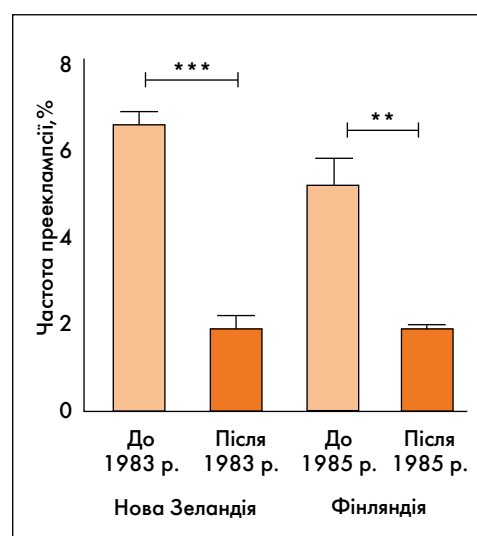


Рис. 3. Порівняння захворюваності на преєклампсію у популяціях Нової Зеландії та Фінляндії до і після впровадження програми збагачення ґрунтів селеном

Зокрема, у Фінляндії мало місце зниження рівня захворюваності на преєклампсію на 3,18 в.п. (від 5,24 до 2,06% відповідно), тоді як у Новій Зеландії – на 4,71 в.п. (від 6,65 до 1,94% відповідно) після впровадження додаткового збагачення ґрунту селеном.

Таким чином, обидві країни досягли успіху в підвищенні споживання селену населенням (середньої плазмової концентрації селену ≥ 95 мкг/л) та суттєвого зменшення захворюваності на преєклампсію.

Результати досліджень щодо ефектів від прийому добавок селену вагітними

Усі опубліковані на сьогодні результати досліджень щодо взаємозв'язку між прийомом добавок селену

та ризиком розвитку преєклампсії повідомляють про зменшення гіпертензивних розладів серед вагітних, які приймають селен. **Найбільше дослідження було проведено у Данії (n=28601), у ході якого вагітні приймали мультивітамінні препарати, що містили 50 мкг селену. Інше дослідження F. Tara et al. (2010) вивчало вплив прийому 100 мкг селену на зниження ризику розвитку преєклампсії й також продемонструвало переваги без підвищення ризику розвитку побічних явищ при вживанні вищої дози мікроелемента.** Цікаво, що зниження ризику розвитку захворювання при прийомі добавок селену не є характерним для інших екзогенних антиоксидантів, зокрема вітамінів С та Е.

Експеримент J. Vanderlelie et al. (2004) продемонстрував, що вилучення селену з раціону харчування щурів призводило до розвитку у них гіпертензії та протеїнурії – стану, подібного до преєклампсії у людей. Дослідження плаценти цих щурів виявило зменшення експресії ендогенних антиоксидантів – ГП та ТР, а також супутнє підвищення біомаркерів оксидативного стресу. Разом із тим дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що застосування добавок селену підвищує активність ендогенних антиоксидантних систем (Brown K.M. et al., 2000), захищаючи плаценту від оксидативного ушкодження. Таким чином, зниження концентрації селену у плазмі крові асоціюється із підвищеною захворюваністю на преєклампсію, тоді як концентрація селену ≥ 95 мкг/л запобігає розвитку гестозу.

Британське дослідження M.P. Rayman et al. (2003) продемонструвало, що у жінок із преєклампсією відзначається значно нижча концентрація селену у нігтях ніг порівняно із контрольною групою «здорових» вагітних ($p=0,001$). Результати цього дослідження стали підставою для проведення подальших випробовувань, зокрема вивчення впливу прийому добавок селену під час вагітності на зниження ризику розвитку преєклампсії. Дослідження M.P. Rayman et al. (2014) показало, що у плазмі жінок, які приймали добавки селену (60 мкг/добу), на 35-му тижні вагітності відзначалася значно нижча концентрація рецептора судинного ендотеліального фактора росту 1-го типу (vascular endothelial growth factor receptor 1, sFlt-1) – доведеного біомаркера преєклампсії – порівняно із групою жінок, які приймали плацебо.

У подальшому було проведено дослідження, спрямоване на вивчення впливу прийому добавок селену на ризик розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності (Rayman M.P., 2014), у ході якого жінки приймали добавки селену 60 мкг/добу або плацебо від моменту їх взяття на облік (у середньому на 12-му тижні вагітності) до настання пологів. Для оцінки статусу споживання селену проводилося вимірювання його концентрації у зразках цільної крові на 12-му й 35-му тижнях вагітності, у нігтях ніг – на 16-му тижні, активності ГП – на 12-му, 20-му та 35-му тижнях, концентрації селенопротеїну Р у плазмі – на 35-му тижні вагітності. Результати дослідження продемонстрували, що в жінок, які приймали добавки селену протягом вагітності, значно підвищилася концентрація цього мікроелемента у крові між 12-м та 25-м тижнями гестації. Натомість у групі жінок, які приймали плацебо, відзначалося суттєве зниження

концентрації селену у крові (що частково може бути пов'язано зі збільшенням загального об'єму крові, яке має місце під час вагітності) та трансплацентарне транспортування селену для забезпечення потреб плода. Середня концентрація селенопротеїну Р на 35-му тижні вагітності у групі жінок, які приймали добавки селену, була на 77% вищою, ніж у групі прийому плацебо. Вихідна концентрація селенопротеїну Р у групі плацебо була досить низькою, і навіть після додавання до раціону учасниць добавок селену не було досягнуто очікуваного плато концентрації мікроелемента. Імовірно, це свідчить про необхідність ранньої ініціації та тривалого прийому добавок селену у вагітних. Загалом ризик розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності у жінок, які приймали добавки селену з 12-го тижня вагітності, був суттєво нижчим, ніж у групі прийому плацебо.

У групі жінок, які приймали добавки селену, між 12-м та 20-м тижнями вагітності відзначалося підвищення активності ГП. Разом із тим у період з 20-го по 35-й тиждень у цій групі зафіксовано незначне зниження активності ГП. На думку дослідників, такі результати пов'язані з тим, що у другу половину вагітності селен в організмі використовується для синтезу інших селенопротеїнів (зокрема, селенопротеїну Р, рівень якого на 35-му тижні у групі прийому добавок селену був значно вищим, ніж у групі плацебо). Крім того, протягом вагітності збільшується рівень оксидативного стресу, внаслідок чого, імовірно, рівень внутрішньоклітинного ГП переважає над рівнем позаклітинного ГП (протекція трофобласта). Дослідники дійшли висновку, що селен – це потужний антиоксидант, який реалізує свої ефекти шляхом участі у побудові антиоксидантних селенопротеїнів і захищає клітини трофобласта від оксидативного стресу.

Про те, що споживання жінками селену під час вагітності може сприяти зниженню ризику розвитку преєклампсії, також свідчать результати китайського дослідження S.M. Zhou et al. (1994). Застосування добавок селену (як монопрепарату або у комбінації з іншими мікронутрієнтами) може зменшувати тяжкість перебігу захворювання шляхом послаблення плацентарного оксидативного стресу, що має важливе значення для розвитку плода.

Значення селену для забезпечення тиреоїдного гомеостазу

Слід зазначити, що антиоксидантні властивості селену відіграють важливу роль не лише у запобіганні розвитку преєклампсії, а й у забезпеченні нормального функціонування щитоподібної залози (ЩЗ). Відомо, що період вагітності може серйозно позначитися на функціональній активності ЩЗ. Жінки, у яких ідентифікуються антитіла до тиреопероксидази (АТПО), – АТПО-позитивні жінки схильні до розвитку гіпотирозу під час вагітності та дисфункції ЩЗ після пологів. Аутоімунний руйнівний процес, для якого характерна наявність АТПО, може зумовлювати розвиток післяпологового тиреоїдиту (ППТ) протягом першого року після пологів. ППТ розвивається у близько 50% АТПО-позитивних жінок, серед яких у 40% випадків протягом наступних років розвивається персистуючий гіпотиреоїдизм.

У 2007 році R. Negro et al. провели дослідження, спрямоване на вивчення впливу прийому добавок селену (200 мкг/добу – група S1) під час вагітності на стан ЩЗ після пологів у АТПО-позитивних

жінок порівняно із плацебо (група S0). Згідно із результатами дослідження, через 2 міс після пологів серед жінок групи S1 гіпотиреоз розвинувся у 5,2% осіб, тоді як у групі S0 – у 6,8%. Через 12 міс після пологів дисфункція ЩЗ розвинулася у 28,6% (із них у 11,7% гіпотиреоз набув постійного характеру) жінок групи S1, тоді як у групі S0 – у 48,6% (із них у 20,3% гіпотиреоз набув постійного характеру). Крім того, застосування добавок селену прямо корелювало з динамікою титрів АТПО: у групі S1 зниження титрів АТПО протягом вагітності спостерігалось у 62,4% пацієнток, тоді як у групі S0 – у 43,9% ($p<0,01$). Після пологів в обох групах спостерігалось підвищення титрів АТПО, проте у групі S1 середні рівні показника були нижчими ($323,2\pm 44$ МО/мл), ніж у групі S0 ($621,1\pm 80$ МО/мл). При порівнянні результатів ультразвукових досліджень ЩЗ у динаміці було відзначено, що у групі S1 не виявлено суттєвих відмінностей між ехогенністю ЩЗ під час вагітності та після пологів. Натомість у групі S0 мало місце значне погіршення результатів ультразвукового дослідження ЩЗ у післяпологовому періоді порівняно з такими під час вагітності. Дослідники дійшли висновку, що прийом добавок селену під час вагітності гальмує прогресування аутоімунного тиреоїдиту. Вживання добавок селену у дозі 200 мкг/добу під час вагітності та після пологів сприяє розвитку протизапального ефекту, зниженню титрів АТПО, пригніченню процесу деструкції ЩЗ, зменшенню захворюваності на ППТ та гіпотиреоз. Важливо зазначити, що у регіонах із дефіцитом селену та йоду споживання добавок селену без додаткового прийому йоду може призводити до зміни концентрації гормонів ЩЗ в еутиреоїдних суб'єктів та спричиняти різке зниження рівня гормонів ЩЗ у гіпотиреоїдних осіб. Саме тому у регіонах, де наявний дефіцит селену та йоду, прийом добавок селену рекомендується поєднувати з одночасним прийомом добавок йоду (Contempre B., 1991; Vanderpas J.B., 1993).

Таким чином, преєклампсія – патологічний стан, який може призводити до материнської й перинатальної захворюваності та смертності. Результати численних досліджень свідчать про наявність потужного взаємозв'язку між споживанням селену та ризиком розвитку преєклампсії. Прийом добавок селену під час вагітності сприяє зниженню ризику розвитку гіпертензивних розладів у вагітних. Крім того, застосування добавок селену в АТПО-позитивних жінок сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу у ЩЗ і запобігає прогресуванню аутоімунних процесів під час вагітності та після пологів. Отже, у місцевостях із наявним дефіцитом споживання селену та йоду важливо забезпечити одночасний прийом цих мікроелементів у складі харчових добавок.

Література

1. Negro R., Greco G., Mangieri T. et al. The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007 92(4):1263–1268.
2. Vanderlelie J., Perkins A.V. A Selenium and preeclampsia: A global perspective Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 1 (2011) 213–224.
3. Rayman M.P., Bath S.C., Westaway J. et al. Selenium status in UK pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy British Journal of Nutrition (2015), 113, 249–258.
4. Rayman MP (2012) Selenium and human health. Lancet 379, 1256–1268.

Підготувала **Анастасія Козловська**