

13. Berber E., Engle K.L., String A. Selective use of tube cholecystostomy with interval laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis // Arch. Surg. — 2000. — Vol. 135. — P.341-346.
14. Kaw M., Al-Antably Y., Kaw P. Management of gallstone pancreatitis: cholecystectomy or ERCP and endoscopic sphincterotomy // J. Hepatobil. Pancreat. Surg. — 2002. — Vol. 9, № 4. — P.429-435.
15. Pessaix P., Regenet N., Tuech J.J. Laparoscopic versus open cholecystectomy: a prospective comparative study in the elderly with acute cholecystitis // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. — 2001. — Vol. 11, № 4. — P.252-255.

© СЕРДЦЕВ М.И., ФАЛЕЕВ М.В., КОХАН С.Т., ТУНГУСОВ Е.И., БЕЛОГОРОВ С.Б. — 2007

КОРРЕКЦИЯ СЕЛЕНОВОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

М.И. Сердцев, М.В. Фалеев, С.Т. Кохан, Е.И. Тунгусов, С.Б. Белогоров

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра военной и экстремальной медицины, зав. — к.м.н., доц. С.Б. Белогоров, Военный госпиталь Сибирского военного округа, нач. — Ю.А. Пономарев)

Резюме. Проведено обследование больных с хроническими заболеваниями почек. Выявлены низкий уровень содержания селена, угнетение глутатионзависимого антирадикального звена и высокая активность перекисления липидов. Установлена положительная динамика заболевания при коррекции содержания селена у больных с почечной патологией. **Ключевые слова:** хронические заболевания почек, селен, микроэлементоз, антиоксидантные системы, пути коррекции.

В настоящее время все большее внимание уделяется выяснению взаимоотношений между геохимическими особенностями окружающей среды и здоровьем человека [2]. Достоверно установлено, что недостаточное, избыточное или несбалансированное поступление в организм ряда микроэлементов служит причиной возникновения патологических состояний. Эти болезни широко известны как «микроэлементозы» [1,11].

Микроэлементозы достаточно часто встречаются в патологии животных и человека. Особенностью таких состояний является обратное их развитие при восстановлении нормального уровня содержания микроэлементов и возможность предупреждения возникновения заболевания путем коррекции микроэлементного состава с профилактической целью [2,3].

Низкий селеновый статус служит благоприятной почвой для развития различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологической и почечной патологии, а также ряда заболеваний, развивающихся в условиях ослабления иммунной защиты организма [4,6,14].

Как известно, нормальный уровень селена в организме необходим не только для антиоксидантной защиты почек и противодействию инфекции, но и для предупреждения развития хронической почечной недостаточности [6,9,10,15].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение селенового статуса организма и состояние перекисного окисления липидов у больных с хроническими заболеваниями почек в условиях Забайкалья, а также определения влияния восстановления селенового статуса на течение хронических заболеваний почек.

Материалы и методы

Обследовано 137 больных с заболеваниями почек, находившихся на стационарном лечении в Читинской областной клинической больнице. Стандартизованную по полу и возрасту контрольную группу составили 34 здоровых человека.

В исследуемую группу вошли больные хроническим пиелонефритом — 74 и хроническим гломерулонефритом — 63.

Из лабораторных методов исследования обязательными для обеих групп были: общий анализ мочи, общий анализ крови, пробы Зимницкого, Нечипоренко, Реберга. Выполнялся ряд биохимических исследований, позволяющих определить состояние выделительной функции почек, антиоксидантной защиты и селенового статуса организма.

Для определения селена плазмы и сыворотки крови использован флуориметрический метод определения селена в биологических средах по Уоткинсу в модификации И.И. Назаренко [8]. Параметры метаболизма глутатионпероксидазы исследовались по количеству восстановленного глутатиона. Изучение показателей перекисного окисления и антиоксидантной защиты проводилось по методу И.А. Волчегорского и соавт. (1989) [5] на спектрофотометре «СФ-26».

Полученные нами данные биохимических исследований подвергали анализу: в зависимости от вида заболевания, а также от наличия и степени хронической почечной недостаточности, а затем исследовали эффект применения препарата «Неоселен».

Статистическая обработка осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. Различия значимы при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изменение количества селена (в мкг/л) и восстановленного глутатиона (ВГ) (в мкмоль/л) в плазме, а также активность глутатионпероксидазы (ГПО) (в ед. на 1г

Таблица 1

Изменение содержания селена и восстановленного глутатиона (ВГ) в плазме и активность глутатионпероксидазы (ГПО) под влиянием лечения хронических заболеваний почек препаратом «Неоселен»

Исследуемый параметр	Контроль	Хр. пиелонефрит до лечения	Хр. гломерулонефрит до лечения	Хр. пиелонефрит после лечения	Хр. гломерулонефрит после лечения
0	1	2	3	4	5
Уровень селена в плазме, мкг/л	94,2±1,42	41,6±1,1 pl-2<0,001	39,8±1,2 pl-3<0,001	85,1±2,4 p2-4<0,001	89,2±1,7 p3-5<0,001
Активность ГПО в ед. на 1 г Нб	55,1±1,31	43,7±2,1 pl-2<0,001	42,9±1,7 pl-3<0,001	51,6±1,08 p2-4<0,001	50,2±1,13 p3-5<0,001
Количество ВГ, мкмоль/л	40,7±1,21	16,6±1,0 pl-2<0,001	17,0±1,0 pl-3<0,001	38,2±1,1 p2-4<0,001	37,1±0,9 p3-5<0,001

Нб) в зависимости от вида заболевания почек и под влиянием лечения препаратом «Неоселен» представлены в таблице 1.

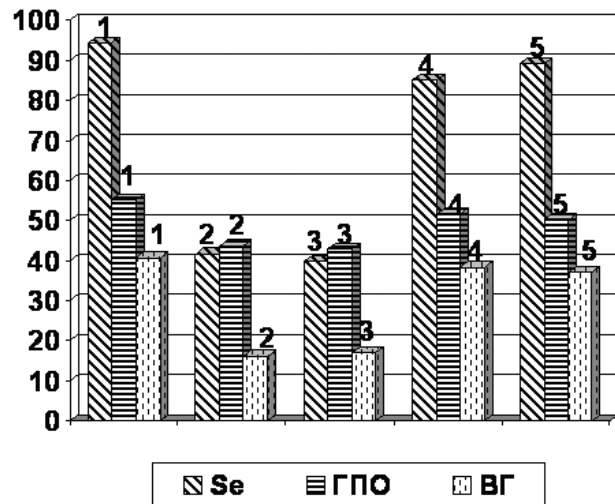
Содержание селена в плазме больных хроническим пиелонефритом (ХП) и хроническим гломерулонефритом (ХГ) в 2,3-2,4 раза меньше, чем в контрольной группе, ($p < 0,001$). Таким же, высоко достоверным, в 2-2,2 раза, является увеличение содержания микроэлемента в плазме у этих групп больных после лечения препаратом «Неоселен». В то же время, уровня контроля количество селена не достигло и оставалось достоверно меньшим ($p < 0,002$ и $p < 0,05$, соответственно). Видно, что содержание микроэлемента несколько выше при ХГ по сравнению с ХП. Возможно, это связано с известным фактом повреждения тубулярного аппарата почек воспалительным процессом, что нарушает включение селена в молекулы белков и соответственно функцию формирования селенсодержащих белков тубулярным аппаратом почек, и в частности, синтез ГПО плазмы [1,3,7,12].

По нашим данным, активность этого фермента у больных с хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом была в 1,2-1,3 раз ниже, чем в контрольной группе. Она составила $43,7 \pm 2,1$ и $42,9 \pm 1,7$ ед/г Нб соответственно, против $54,1 \pm 1,0$ ед/г Нб ($p < 0,001$). При ХП такое падение активности, возможно, объясняется изменениями в тубулярном аппарате почек. В тоже время, снижение активности ГПО и концентрации селена при ХГ может быть связано с потерей белков при этом заболевании. Под влиянием лечения добавкой селена активность ГПО нарастала почти нормальных цифр при ХП и несколько ниже — при ХГ (до $51,6 \pm 1,1$ и $50,2 \pm 1,1$ ед/г Нб соответственно), ($p < 0,001$).

Изменение содержания восстановленного глутатиона в плазме (в мкмоль/л) имело такую же направленность. У больных с заболеванием почек его количество снижалось в 2,4 раза (до $16,6 \pm 1,0$ при ХП и до $17,0 \pm 1,0$ при ХГ, $p < 0,001$). Под влиянием восстановления содержания селена и увеличения активности ГПО количество восстановленной формы глутатиона увеличилось, соответственно, до $38,2 \pm 1,0$ и $37,1 \pm 0,9$ мкмоль/л, ($p < 0,001$).

Полученные нами данные позволяют констатировать резкое снижение содержания обеспеченности селеном организма, связанное с развитием заболеваний почек. Уменьшение поступления микроэлемента начинается, по-видимому, уже на ранних этапах развития повреждения почек, что может ослаблять антиоксидантную защиту и predisposing к усилению оксидативного стресса и прогрессированию патологии

почек. Учитывая тот факт, что в условиях Забайкалья количество микроэлемента, поступающего с продуктами питания, ниже нормального, что доказано рядом исследователей, дефицит селена возникает более быстрыми темпами и сказывается на антиоксидантной защите



Примечание: 1 — контрольная группа, 2 — ХП до лечения, 3 — ХП после лечения, 4 — ХГ до лечения, 5 — ХГ после лечения.

Рис. 1. Содержание селена (Se) в мкг/л, восстановленного глутатиона (ВГ) в мкмоль/л и активности глутатионпероксидазы (ГПО) в ед на 1 г Нб у больных с заболеваниями почек при лечении препаратом «Неоселен».

организма, тем самым способствуя прогрессированию заболеваний почек [4,10,11]. Так, в обследуемой группе здоровых лиц количество селена в плазме ниже ($94,2 \pm 1,4$ мкг/л), чем считающееся нормальным в Российской Федерации (120-130 мкг/л).

У больных с почечной патологией уменьшение содержания микроэлемента в организме и снижение активности ГПО зафиксировано рядом авторов даже в регионах с нормальным его количеством в пищевой цепочке, что связывается с нарушением функции тубулярного аппарата [3,6,15].

Выше описанные колебания параметров селенового статуса и эффект его восстановления препаратом «Неоселен» отражены на рисунке 1.

Уровень содержания селена (Se), активности ГПО и содержание (ВГ) в плазме у больных с заболеваниями почек в зависимости от степени хронической почечной недостаточности (ХПН) и под влиянием лечения селеном отражены на таблице 2.

Видно, что количество микроэлемента в плазме в исследуемых группах больных в 2,5-1,8 раза ниже

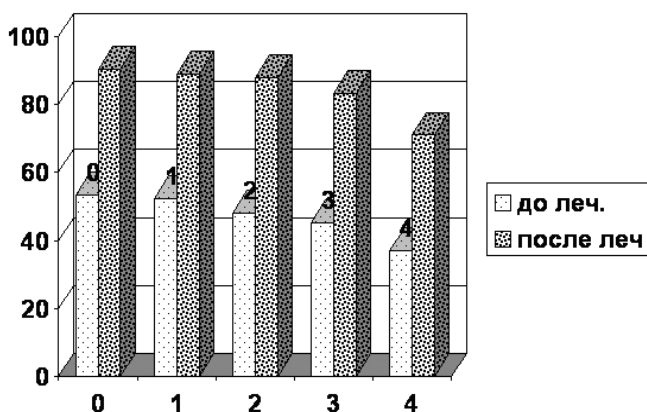
Таблица 2

Содержание селена в мкг/л (Se), восстановленного глутатиона (ВГ) в мкмоль/л и активность глутатионпероксидазы (ГПО) в ед. на 1 г Нб в плазме больных с хроническими заболеваниями почек в зависимости от степени почечной недостаточности и при лечении препаратом «Неоселен»

Параметр		ХПН 0	ХПН I	ХПН II	ХПН III	ХПН IV	Контроль
Se	до лечения	53,4±1,1	52,2±1,3	47,9±2,0	45,3±1,1	37,0±1,4	94,2±1,4
	после	90,3±1,1	88,8±1,2	88,0±1,2	83,4±1,2	71,0±1,1	
ГПО	до лечения	48,0±1,0	46,4±1,2	45,9±1,1	43,7±2,0	40,8±1,2	55,1±1,3
	после	54,2±1,2	53,8±1,1	51,9±1,1	49,8±2,0	47,2±1,2	
ВГ	до лечения	24,0±2,1	22,3±1,7	20,4±1,5	19,2±1,7	17,1±1,5	40,7±1,8
	после	35,3±1,7	34,9±2,0	33,3±1,8	32,6±1,4	27,0±1,3	

($p < 0,001$), чем у лиц контрольной группы. Если сравнивать с группой без почечной недостаточности, то оно постепенно снижается по мере нарастания почечной недостаточности, начиная со степени, где различия с группой без ХПН недостоверны, становится статисти-

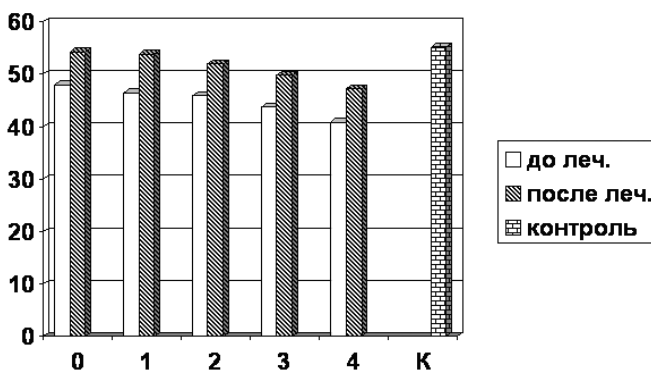
чески значимо при III степени ($47,9 \pm 2,0$ мкг/л против $53,4 \pm 1,1$ мкг/л, $p < 0,01$) и становятся высоко достоверными при IV степени. Так, если при III степени в плазме содержится $45,3 \pm 1,1$ мкг/л, то при IV степени — $37,0 \pm 1,4$, против $53,4 \pm 1,1$ ($p < 0,001$). Под влиянием лечения селеном количество микроэлемента увеличивается во всех группах больных в 1,7-1,9 раза ($p < 0,001$), но не достигает уровня контрольной группы. Так, у больных с ХПН 0 количество селена в плазме увеличивается до $90,3 \pm 1,1$, против $94,2 \pm 1,4$ в контроле ($p < 0,05$), при ХПН I — до $88,8 \pm 1,2$ ($p < 0,01$), при ХПН II — до $88,0 \pm 1,21$ ($p < 0,002$), при ХПН III — до $83,4 \pm 1,2$ ($p < 0,001$) и у больных с терминальной ХПН — до $71,0 \pm 1,1$ мкг/л ($p < 0,001$) (рис. 2).



Примечание: 0 — ХПН 0 ст., 1 — ХПН I ст., 2 — ХПН II ст., 3 — ХПН III ст., 4 — ХПН IV ст.

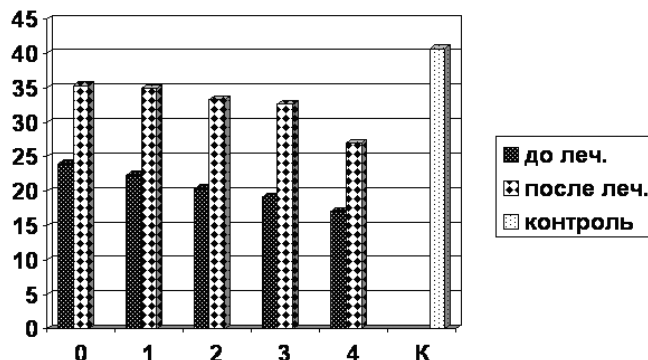
Рис. 2. Содержание селена (Se) в мкг/л, до и после лечения заболеваний почек препаратом «Неоселен» в зависимости от степени почечной недостаточности.

Активность глутатионпероксидазы в плазме у обследуемых групп больных была ниже, чем у здоровых лиц в 1,2-1,4 раза и тем меньше, чем больше степень нарушения выделительной функции почек (рис. 3). Так, у больных без ХПН она составила $48,0 \pm 1,04$ ед/г Нб, при I степени ХПН — $46,4 \pm 1,2$, при II — $45,9 \pm 1,1$, при III — $43,7 \pm 2,0$ и у больных с IV степенью — $40,8 \pm 1,2$ ед/г Нб. Различия с контрольной группой, где активность фермента равнялась $55,1 \pm 1,3$ ед/г Нб, высоко достоверны ($p < 0,001$). У всех групп больных под влиянием селенизации произошло увеличение исходного уровня, соот-



Примечание: 0 — ХПН 0 ст., 1 — ХПН I ст., 2 — ХПН II ст., 3 — ХПН III ст., 4 — ХПН IV ст.

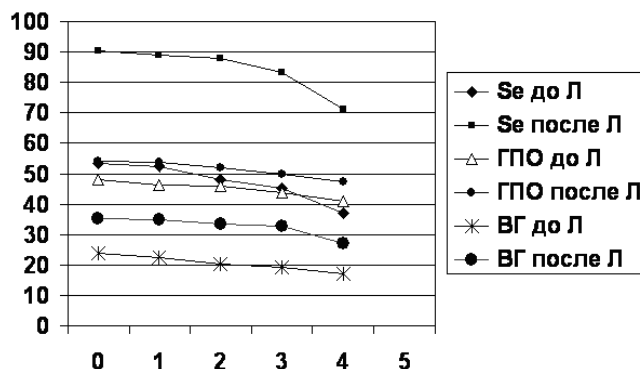
Рис. 3. Активность ГПО в ед. на 1 г Нб, до и после лечения заболеваний почек препаратом «Неоселен» в зависимости от степени почечной недостаточности.



Примечание: 0 — ХПН 0 ст., 1 — ХПН I ст., 2 — ХПН II ст., 3 — ХПН III ст., 4 — ХПН IV ст.

Рис. 4. Содержание восстановленного глутатиона в μмоль/л в плазме больных с заболеваниями почек в зависимости от степени почечной недостаточности и под влиянием лечения селеном.

ветственно до $54,2 \pm 1,2$, $53,8 \pm 1,1$, $51,9 \pm 1,1$, $49,8 \pm 2,0$ и $47,2 \pm 1,2$ ед/г Нб, оно было высоко достоверным у больных с ХПН 0-II ст. и ХПН IV ст. ($p < 0,001$). При ХПН III ст. различия были менее значимы ($p < 0,01$). По сравнению с ХПН IV у остальных больных увеличение достигало более высоких цифр, приближаясь к контролю. Выявленный факт соответствует литературным данным о том, что у больных с терминальной ХПН резко ограничивается поступление белка с пищей, вследствие чего затрудняется синтез белков организма, в том числе и ГПО [7,9]. В поврежденном тубулярном аппарате почек активность энзима резко падает. В связи с этим у таких больных даже с увеличением поступления селена не удается увеличить активность фермента до желаемых величин (рис. 4).



Примечание: 0 — ХПН 0 ст., 1 — ХПН I ст., 2 — ХПН II ст., 3 — ХПН III ст., 4 — ХПН IV ст.

Рис. 5. Взаимосвязь параметров селенового статуса в зависимости от степени ХПН у больных с заболеваниями почек.

Видно, что у больных всех групп количество этого субстрата ниже в 1,7-2,3 раза, чем у здоровых лиц. С увеличением степени почечной недостаточности становится меньше содержание ВГ. Так, у больных без ХПН восстановленного глутатиона $24,0 \pm 2,1$ μмоль/л, при ХПН I ст. — $22,3 \pm 1,7$, при ХПН II ст. — $20,4 \pm 1,5$, при ХПН III ст. — $19,2 \pm 1,7$, при ХПН IV ст. — $17,1 \pm 1,5$, против $40,7 \pm 1,8$ μмоль/л в контрольной группе ($p < 0,001$).

Под влиянием лечения селеном происходит нарастание ВГ плазмы в 1,5-1,7 раза ($p < 0,001$ во всех группах), но остается достоверно ниже контроля ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,02$ и $p < 0,001$ в порядке нарастания ХПН).

В тоже время, темп восстановления селенового ста-

туса падает с нарастанием ХПН более значительно, чем активность ГПО и уровень восстановленного глутатиона. При терминальной ХПН нами проведен расчет корреляции описанных параметров до лечения селеном с уровнем креатинина в крови. Он равен -0,48 для селена, -0,36 для ГПО и -0,41 для ВГ, что свидетельствует о довольно тесной отрицательной связи изучаемых показателей (рис. 5).

Состояние процессов ПОЛ у больных изучаемого нами контингента мы оценивали по относительному содержанию начальных продуктов. Как выяснилось, Е 232/220 увеличено на 191% и 196%, а Е 278/220 — на 289% и 333% соответственно ($p < 0,001$). Между группами статистически значимых различий не установлено. Следует отметить, что второе соотношение при ХГ выросло несколько больше, чем при ХП. При терминальной ХПН также отмечаются несколько более высокие показатели, чем в остальных группах. Под влиянием терапии селеном соотношение Е 232/220 уменьшилось при ХП на 47,3%, с $1,3 \pm 0,3$ до $0,7 \pm 0,2$ ед., а при ХГ — с $1,3 \pm 0,3$ до $0,7 \pm 0,2$ ед. соответственно, но статистически отличия не достоверны. Также произошло и снижение соотношения Е 278/220: при ХП — на 44,8%, с $1,1 \pm 0,3$ ед., а при ХГ — на 52,1%, с $1,2 \pm 0,3$ ед. до $0,6 \pm 0,2$ ед.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены глубокие нарушения в антиоксидательной защите у больных с хроническими заболеваниями почек: содержание селена в плазме в 2,3-2,4 раза

ниже, чем в контрольной группе, активность ГПО уменьшена в 1,2-1,3 раза, количество ВГ снижено в 2,4 раза. Наиболее выражены вышеперечисленные нарушения при ХПН IV степени. На этом фоне у больных с изученной почечной патологией выявлены признаки увеличения активности ПОЛ. К ним относится достоверное нарастание, почти в 2 раза, соотношений Е232/220 и Е278/220, свидетельствующее о нарастании количества начальных продуктов ПОЛ, увеличение в 3,2-3,6 раза ТБК-активных субстанций — промежуточных продуктов ПОЛ, возрастание процента гемолизированных эритроцитов в 1,6-2,6 раза. Активность ПОЛ по выше перечисленным показателям наибольшая при терминальной ХПН.

Назначение препарата «Неоселен» в дозе 500 мкг в сутки приводит к повышению содержания селена в плазме в 2-2,2 раза, увеличению активности глутатионпероксидазы и содержания восстановленного глутатиона до уровня контрольной группы и снижению активности процессов пероксидации до уровня здоровых лиц. В тоже время, эффект от терапии селеном по всем описанным выше параметрам при терминальной ХПН значительно менее выражен. Это, по нашему мнению, объясняется более глубокими патологическими сдвигами в АОЗ, связанными с нарушением синтетической функции тубулярных клеток почек и общим нарушением белкового обмена, свойственных этому типу заболеваний.

THE CORRECTION OF SELEN STATUS OF AN ORGANISM AND ITS INFLUENCE UPON SOME PARAMETERS OF METABOLISM IN THE PATIENTS WITH RENAL PATHOLOGY

M.I. Serdtsev, M.V. Faleev, S.T. Kohan, E.I. Tungusov, S.B. Bepogorov
(Irkutsk State Medical University)

The examination of patients with chronic diseases of kidneys has been conducted. The low level of content of selenium, oppression of glutation-dependent antiradical section and high activity of lipid peroxidation have been revealed. Positive dynamics of disease has been established in correction of the content of selenium in patients with kidneys pathology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Стручков Л.С., Жаворонков А.А. Микроэлементы и клетка // IV Всес. конф. патологии клетки, 25-27 ноября 1987.: Тез. — М., 1987. — С.197.
2. Агаджанян Н.А., Марачев А.Г., Бобков Г.А. Экологическая физиология человека. — М.: КРУК, 1998. — 415 с.
3. Белозерцев Ю.А., Иванов В.Н. Экологозависимые состояния и здоровье населения Читинской области // Тез. докл. Всерос. научно-практ. конф. — Чита, 1997. — С.131-136.
4. Волкотруб Л.П., Андропова Т.В. Роль селена в развитии и предупреждении заболеваний (обзор) // Гигиена и санитария. — 2001. — № 3. — С.57-61.
5. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопранольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. — 1989. — № 1. — С.127-131.
6. Дремина Г.А. Пределы адекватного и безопасного потребления селена человеком в биогеохимической провинции селено-дефицита Забайкалья. Экологозависимые заболевания (биохимия, фармакология, клиника) // Тез. докл. Всерос. научно-практ. конф. — Чита, 1997. — С.8-9.
7. Дремина Г.А. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования селена в биогеохимической провинции Забайкалья: Автореф. канд. мед. наук. — Чита, 2000. — 16 с.
8. Назаренко И.И., Кислова И.В. Определение разных форм селена в водах // Лабораторные и технологические исследования и обогащение минерального сырья. — Экспресс-информация ВИЭМС. — М., 1977. — Вып.6. — С.1-8.
9. Сучков Б.П. Гигиеническое значение селена как микроэлемента: Автореф. д-ра мед. наук. — Киев, 1980. — 17 с.
10. Экологическая безопасность и здоровье / Под ред. Н.А. Агаджаняна, А.П. Гужвина, И.Н. Полунина и др. — М.-Астрахань, 2000. — 145 с.
11. Gladyshev V.N., Jeang K.T., Wootton J.C., Hatfield D.L. A new human selenium-containing protein. Purification, characterization and cDNA sequence // Med. Clin. — 1998. — Suppl. 3. — P.88-89.
12. Jaakkola K., Tolonen M., Arstila A. et al. Absorption and excretion of organic and inorganic selenium in finish malt volunteers // Int. Symp. Health Effects and Interaction of Essential and Toxic Elements (Abstracts). — Lund (Swed), 1983. — P.137.
13. Akesson B., Bellew T., Bruk R.F. Identification of selenoprotein P in human plasma // Selenium in Biology and Medicine: 5th Int. Symp., 1992. — Vanderbilt univ. school of med., Nashville, Tennessee - (USA). — P.9.
14. Combs G.F. Jr. Chemopreventive mechanisms of selenium // Med. Clin. — 1999. — Suppl. 3. — P.18-24.
15. Dorochov J.H., Esworthy R.S., Fong Chu, Ackman S.A. Cytoplasmatic glutathione peroxidase (GPx-1) and resistance to oxidative stress // Selenium in Biology and Medicine: 5th Int. Symp., 1992. — Vanderbilt univ. school of med., Nashville, Tennessee (USA). — P.20.