

РОЛЬ СЕЛЕНУ У ФУНКЦІОНУВАННІ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ, ОРГАНІВ І ТКАНИН ОРГАНІЗМУ ТВАРИН

Р. Й. Кравців, Д. О. Янович

Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С. З. Гжицького

У статті узагальнено наявні в літературі дані про біологічну дію селену в організмі тварин. Показана роль селеновмісних протеїнів у патогенезі ряду дисфункцій і патологій та їх попередженні. Розглядається роль селену у функціонуванні щитовидної залози, гіпофізу, епіфізу, молочної залози, кісткової тканини, шкіри, м'язів, органів статеві системи самців та самок.

Ключові слова: СЕЛЕН, СЕЛЕНОПРОТЕЇНИ, ФЕРМЕНТИ, ЩИТОВИДНА ЗАЛОЗА, ГІПОФІЗ, ЕПІФІЗ, МОЛОЧНА ЗАЛОЗА, ЛАКТАЦІЯ, СТАТЕВА СИСТЕМА, СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА, КІСТКОВА ТКАНИНА, ШКІРА, М'ЯЗИ.

Відкриття селеновмісних протеїнів, зроблені впродовж останніх років, свідчать про важливу роль селену в регуляції функції ендокринної системи вищих тварин. Зокрема, декілька селенопротеїнів з антиоксидантними властивостями беруть участь в захисті клітин щитовидної залози від деструктивної дії пероксиду водню, що утворюється в процесі біосинтезу тиреоїдних гормонів. Селенопротеїнами є також дейодинази, ферменти, що беруть участь в регуляції обміну тиреоїдних гормонів – тироксину та трийодтироніну.

Про важливу роль селену в функціонуванні ендокринної системи свідчить більший відносний вміст цього мікроелемента у тканині щитовидної залози, наднирників, гіпофізу, сім'яників, яєчників порівняно до вмісту селену в інших органах [1]. Нестача селену в раціоні тварин та людини супроводжується затримкою росту, а при відновленні його рівня в раціоні до норми вміст селену збільшується передусім в ендокринних органах, органах репродуктивної системи та у мозку. Порівняльний аналіз геному тварин різних видів показав наявність у вищих ссавців ідентичних генів, що кодують селеноцистеїновмісні протеїни [1].

Синтез та активність селеновмісних ферментів регулюється окремими гормонами та факторами росту. В свою чергу, дія ряду гормонів модулюється залежно від вмісту селену в органах і тканинах. Так, селеновмісні ферменти беруть участь в регуляції функції підшлункової залози, наднирників, кісткової тканини. Нормальний сперміогенез можливий лише за достатнього забезпечення потреби тварин в селені, а надлишок мікроелемента негативно впливає на функцію яєчників.

Вміст селену в органах ендокринної системи. Встановлено, що за нестачі мікроелемента в раціоні тварин відбувається його перерозподіл в органах і тканинах: в мозку, ендокринних та статевих органах вміст селену довгий час залишається незмінним, тоді як печінка, м'язи, шкіра швидко втрачають селен. В селенодефіцитних органах і тканинах мікроелемент швидко мобілізується з цитозольної глутатіонпероксидази, тоді як експресія фосфоліпідної глутатіонпероксидази, дейодиназ та тіоредоксинредуктази суттєво не змінюється, а іноді навіть підвищується. За нестачі селену трансляція селенопротеїнів на їх мРНК підпорядковується певній ієрархії. Найбільш інформативним показником забезпеченості організму селеном є концентрація у крові селенопротеїну SePP та активність глутатіонпероксидази [2].

Таблиця

Фермент/протеїн	Скорочення	Реакція, що каталізується	Тканинна та клітинна локалізація
Глутатіон-пероксидази: -цитозольна -плазми або екстрацелюлярна -гастро-інтестинальна -фосфоліпідна -тип 6	GPx		
	cGPx (GPx-1)	$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$	Більшість тканин
	pGPx (GPx-3)	$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$	Плазма крові, нирки, ШКТ, щитовидна залоза
	GI-GPx (GPx-2)	$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$	ШКТ
	PHGPx (GPx-4)	$ROOH + 2GSH \rightarrow ROH + 2 GSSG + H_2O$	Більшість тканин і клітин, сім'яники
	GPx-6	$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$	Ембріональний епітелій, нюхові рецепторні клітини
Дейодинази:			
-тип I	5'D1	$rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2T_4 \rightarrow T_3$	Печінка, нирки, щитовидна залоза, більшість тканин
-тип II	5'D2	$rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2T_4 \rightarrow T_3$	Мозок, гіпофіз, плацента, бура жирова тканина
-тип III	5D3	$T_3 \rightarrow 3,3'-T_2T_4 \rightarrow rT_3$	Мозок, печінка, відсутня в гіпофізі та щитовидній залозі
Тіоредоксин-редуктази:			
1	TrxR	$Trx-S_2 + NADPH + H^+ \rightarrow Trx-(SH)_2 + NADP^+$	
2	TrxR1		Печінка, нирки, серце, кістки
3	TrxR2		Сім'яники
	TrxR3		Печінка, нирки, серце
SelZF1,2		TrxR – подібна функція	
Окиснена Trx (Trx-ox), GSSH редуктаза	TGR	Trx та GSSG редуктаза	
Селенофосфат синтетаза	SPS2, SelD2	Синтез селенофосфату	Сім'яники, печінка, більшість тканин
Селенопротеїн P	^{SeP} P	Інактивація перокси нітриду, анти-оксидантний захист, транспорт селену	Печінка, більшість тканин
Селенопротеїн W	SelW	Функція невідома	Більшість тканин
Епітеліо-специфічний селенопротеїн простати	PES	Функція невідома	Простата
Селенопротеїн p15	p15	Руйнування H ₂ O ₂	Щитовидна з-за, паращитовидні з-зи, простата, гранулоцити, Т-клітини
Селенопротеїн p18	p18		Печінка, селезінка, мозок, нирки
Малі селенопротеїни		7кДа, 5 кДа, 4 кДа, 3 кДа	Надирники, мозок, придатки сім'яни-ка, гіпофіз, щитовидна з-за, простата

(продовження таблиці)

Селенопротеїн H	SelH	Функція невідома	
Селенопротеїн I	SelI	Функція невідома	
Селенопротеїн K	SelK	Функція невідома	
Селенопротеїн M	SelM	Функція невідома	
Селенопротеїн N	SelN, SEPN1		Підшлункова з-за, яєчник, простата, селезінка
Селенопротеїн O	SelO	Функція невідома	

Селенопротеїн R	SelR	Окисно-відновні реакції	
Селенопротеїн S	SelS	Функція невідома	
Селенопротеїн T	SelT	Окисно-відновні реакції	Всі тканини
Селенопротеїн V	SelV	Функція невідома	
Селенопротеїн X	SelX	Функція невідома	Підшлункова з-за, печінка, нирки
Селенопротеїн Y	SelY	Функція невідома	Внутрішні органи

Взаємодія селену та щитовидної залози. Вплив селену на функцію щитовидної залози перш за все зумовлений тим, що він входить до складу дейодиназ, ферментів, які каталізують дейодування тироксину, що приводить до утворення більш активного за впливом на метаболізм трийодтироніну [3-5]. Встановлено, що в селенодефіцитній великій рогатій худоби концентрація трийодтироніну в крові нижча, ніж у тварин з достатнім вмістом цього мікроелемента в раціоні [4,6]. Відомо три типи дейодиназ – I, II, і III, синтез яких регулюється різними генами [7-10]. Два типи тироксин Т₄-5'-дейодиназ (I і II) каталізують відщеплення йоду в 5'-положенні зовнішнього кільця тирозилу і використовують редуковані сульфгідрильні групи в якості кофактору. Ці ферменти відрізняються за локалізацією, структурою, кінетичними характеристиками, чутливістю до інгібування пропілтіоурацилом і відповіддю на фізіологічні стимули [11,12]. Т₄-5'-дейодиназа типу I переважає в печінці, нирках і щитовидній залозі [13], Т₄-5'-дейодиназа типу II – в мозку, гіпофізі і шкірі. За нормальних умов, дейодиназа I в печінці і нирках служить головним регулятором утворення циркулюючого в крові Т₃, тоді як дейодиназа II, в основному, каталізує утворення Т₃ в ЦНС, жировій тканині і гіпофізі [14,15]. Дейодиназа типу III, яка також міститься в органах і тканинах тварин, каталізує дейодування тироксину в положенні 5 внутрішнього кільця поза щитовидною залозою з утворенням реверсивного трийодтироніну, який не має фізіологічної активності [16]. Вважається, що цей фермент інактивує тиреоїдні гормони [17,18].

Активність дейодиназ в тканинах тварин знижується при дефіциті селену в їхньому раціоні, що вказує на ключову роль селенцистеїнового залишку в забезпеченні високої активності цих ферментів [11,16,19,20]. Активність дейодинази типу I в тканинах великої рогатой худоби знижується також при голодуванні, гіпотиреоїдозі, діабеті, уремії, вагітності, а також при введенні тваринам пропілтіоурацилу, глюкокортикоїдів і підвищенні концентрації реверсивного трийодтироніну [11,12,14,21,22]. І навпаки, активність ферменту підвищується при введенні тваринам тиреоїдних гормонів, глюкози з інсуліном та при високому рівні енергії в раціоні [23,24].

Шляхом перетворення тироксину в трийодтиронін дейодинази опосередковано впливають на енергетичний, вуглеводний, ліпідний і білковий обміни та на ряд фізіологічних функцій, які регулюються гормонами щитовидної залози [18], оскільки активність трийодтироніну значно вища, ніж тироксину [15,25].

У значній кількості селен містить щитовидна залоза, яка продукує велику кількість пероксиду водню, необхідного для окиснення йодиду і синтезу тироксину та трийодтироніну [26]. У зв'язку з цим, для збереження нормального функціонування щитовидної залози, необхідна ефективна система захисту клітин від деструктивної дії Н₂О₂ і активних форм кисню. Селен використовується в синтезі глутатіонпероксидаз, 3 типи яких (плазми, цитозольна та фосфоліпідна) виявлені в щитовидній залозі [10,26]. Нестача селену, яка супроводжується зниженням активності глутатіонпероксидази, може привести за декілька тижнів до атрофії щитовидної залози [10,27]. Низький вміст селену спостерігається також при пухлинних ураженнях щитовидної залози [10].

Фізіологічна дія селену тісно пов'язана з дією йоду. Нестача йоду зумовлює порушення функції щитовидної залози і може привести до розвитку гіпотиреоїдозу. Дефіцит йоду в організмі тварин ускладнюється при одночасному дефіциті селену [28,29], що може привести до ендемічних мікседематозних уражень [29]. У щурів з одночасним дефіцитом йоду і селену вміст тироксину і трийодтироніну в щитовидній залозі і в плазмі крові був нижчий, а маса щитовидних залоз була значно більша, ніж у тварин з дефіцитом лише йоду [29, 30]. У тварин, дефіцитних за йодом, підвищується активність цитозольної

глутатіонпероксидази [31]. Споживання високих доз йоду на фоні нестачі Se може спричиняти ушкодження щитовидної залози внаслідок низької активності тиреоїдної глутатіонпероксидази в період стимуляції активності щитовидної залози [32]. Нестача йоду приводить до різкого зниження активності дейодинази I [33] і може спричинити оксидативний стрес у щитовидній залозі, оскільки за цих умов стимулюється синтез H_2O_2 тиреотропним гормоном гіпофіза [34]. При нестачі селену наявний в щитовидній залозі мікроелемент використовується, в основному, в синтезі дейодинази I і цитозольної глутатіонпероксидази для збереження тиреоїдної функції [35].

Взаємодія селену та гіпофіза. Вміст селену в гіпофізі людини не залежить від статі чи фізіологічного стану [36]. Наприклад, не було виявлено відмінностей у вмісті селену в гіпофізі людей, що страждають на хворобу Альцгеймера [37]. Рівень селену у гіпофізі залежить від концентрації в організмі важких металів, зокрема ртуті, що вказує на можливість утворення комплексів між цими елементами [36,37].

Як надлишок, так і нестача селену в організмі призводять до порушення процесів росту. Зокрема, тривале введення селену щурам у дозах, що перевищують фізіологічну потребу, супроводжується зниженням концентрації гормону росту в сироватці крові та такими клінічними проявами, як вкорочення гомілки і хвоста [38,39]. Селенова токсикація супроводжується також ушкодженням печінки, збільшенням концентрації в крові АлАТ та зниженням вмісту альбуміну.

Разом з тим, нестача селену також призводить до порушення процесів росту та розвитку у щурів, яке супроводжується збільшенням співвідношення тироксину до трийодтироніну в їхньому організмі. В основі таких змін лежить зниження активності селеновмісних дейодиназ типу I та II, які каталізують перетворення гормонів щитовидної залози [14]. Парентеральне введення трийодтироніну тваринам призводить до нормалізації співвідношення тиреоїдних гормонів, проте не нормалізує процеси росту, що свідчить про інші механізми регуляції селеном цих процесів.

Взаємодія селену та епіфізу. Порівняно високі концентрації селену виявлено в епіфізі, що пов'язано з його антиоксидантними властивостями, зокрема здатністю нейтралізувати активні форми кисню, що утворюються при синтезі меланотоніну [40].

Вплив селену на функціонування молочної залози та процеси лактації. Молочна залоза є незамінним джерелом мікроелементів для новонароджених. Як йод, так і селен містяться в молочній залозі у високій кількості та виділяються з молоком при лактації [41-46]. Вміст селену у молозиві є вищим порівняно до його вмісту у молоці і залежить від ступеня забезпечення цим мікроелементом організму матері. В новонароджених дітей, які харчуються штучними сумішами, порівняно до дітей з грудним годуванням, спостерігається нижчий вміст селену та активність ГПО до початку споживання ним риби та м'ясних продуктів [42, 44].

Дослідження, проведені на щурах, показали, що молочна залоза в період лактації містить дейодинази типу I та II, експресія яких підвищується при ссанні [47]. Активність дейодинази типу I, але не транскрипція її, підвищується за дії пролактину і не залежить від концентрації гормону росту та окситоцину [48]. Активність дейодинази типу II у корів та свиней стимулюється гормоном росту та залежить від стадії естрального циклу [49-50]. Очевидно, підвищення активності дейодиназ та продукції трийодтироніну є необхідним для забезпечення потреб клітин епітелію молочної залози в тиреоїдних гормонах під час лактації.

Розподіл селену в тканинах тварин значно змінюється під час вагітності та лактації. У молочній залозі тварин містяться селенопротеїни, які попереджують інфекційні захворювання, зокрема мастити, та позитивно впливають на молочну продуктивність [44, 46]. За допомогою гел-електрофорезу в молочній залозі щурів виявлено 11 селенопротеїнів, головними з яких є глутатіонпероксидази [51]. Селен проявляє інгібуючий вплив на ріст пухлин молочної залози. Ця властивість селену пов'язується з включенням його до складу 56 та 58 кДа-протеїнів, виявлених в молочній залозі щурів та людини, які характеризуються антипроліферативними властивостями [52, 53].

У культурі клітин пухлини молочної залози виявлено селеновмісний фермент тіоредоксинредуктазу, який бере участь у регуляції росту клітин в нормі та при ракових

захворюваннях [54]. Ці дані становлять інтерес для вивчення механізму експресії генів та росту клітин при пухлинних захворюваннях, оскільки активність тіоредоксинредуктази значно відрізняється залежно від типу клітин та характеру пухлин.

Дослідження, проведені нещодавно на мишах, показали, що селен проявляє інгібуючий вплив на ріст пухлин як при низькому, так і при високому вмісті його в раціоні [55], що вимагає обґрунтованого використання селену та його сполук при профілактиці та лікуванні онкозахворювань.

Взаємодія селену та наднирників. Наднирники належать до органів, що швидко відновлюють концентрацію селену після нестачі його в організмі [56]. В наднирниках виявлено високий рівень активності дейодинази типу II, який збільшується при гіпотиреозі [57,58]. Нестача селену спричиняє зниження активності ГПО в клітинах наднирників, яке супроводжується зниженням продукції стероїдних гормонів [59]. Висока активність мітохондріальної тіоредоксинредуктази відмічається в корі наднирників ВРХ [60].

Взаємодія селену та підшлункової залози. У підшлунковій залозі ідентифіковані наступні селеновмісні протеїни: тіоредоксинредуктаза, глутатіонпероксидаза та 5'-дейодинази, у β -клітинах – селенопротеїн SePP [61-65]. Експресія тіоредоксинредуктази збільшується при голодуванні [66]. Введення глюкози стимулює утворення трийодтироніну в клітинах підшлункової залози [62].

Наявність селенопротеїнів у β -клітинах підшлункової залози забезпечує антиоксидантний захист цього органу. У тварин за нестачі селену спостерігається низький рівень інсуліну в сироватці крові та порушення секреції цього гормону, яке нормалізується при введенні в раціон селену та вітаміну Е [67]. За тривалої нестачі селену в раціоні спостерігається атрофія та дегенерація клітин підшлункової залози, зумовлена активними формами кисню. Таким чином, низький рівень селену в організмі на фоні низької активності окремих антиоксидантних ферментів, зокрема Cu- і Zn-залежної супероксиддисмутази, та наявності чинників, що стимулюють оксидативний стрес, може спричинити розвиток діабету [68]. В людей та тварин, хворих на діабет, відмічається зменшення концентрації селену в сироватці крові, зниження активності ГПО, посилення оксидативного стресу [69]. В окремих випадках, введення селену в раціон щурів з індукованим діабетом призводило до зниження рівня глюкози в крові, вмісту продуктів ПОЛ, підвищення активності ГПО, рівня глутатіону та селену.

Дослідження, проведені на лабораторних тваринах та культурі клітин, свідчать про інсуліноподібний ефект селену при введенні його у формі неорганічних сполук [70,71]. У дослідях на мишах з генетичною схильністю до діабету нестача селену загострювала його перебіг [72].

Значення селену для органів статевої системи самок. Значний вміст селену виявлено в тканині плаценти, проте його концентрація в крові плода менша, ніж в крові матері [73,74], що зумовлено бар'єрною функцією плаценти. Вміст селену у плаценті залежить від періоду вагітності [75]. У передродовий період в плаценті та матці, а також у печінці плода спостерігається максимальний рівень експресії мРНК селенопротеїну SePP [76], який бере участь у зв'язуванні важких металів, зокрема ртуті [77,78]. Плацента відіграє роль своєрідного депо селену, необхідного для забезпечення активності ряду ферментів, що мають значення для розвитку плода.

У матці відразу після імплантації зародка в слизову оболонку відмічається збільшення рівня мРНК селеновмісної дейодинази типу III, що каталізує перетворення трийодтироніну до його неактивного метаболіту [79]. Цей фермент локалізується переважно в епітеліальних клітинах матки, особливо в місці імплантації зародка [79]. Специфічна експресія дейодинази типу III у матці свідчить про її важливу роль в контролі рівня та доступності тиреоїдних гормонів для зиготи. Висока активність ферменту в місці імплантації зародка, очевидно, попереджує можливий негативний вплив на нього надлишку активної форми тиреоїдних гормонів. Дейодиназа типу II, що виявлена у плаценті, очевидно, служить для локального синтезу трийодтироніну, а не для переносу його до плода [80].

Високий рівень селенопротеїнів, зокрема тіоредоксинредуктази, виявлений у плаценті людини. Експресія мРНК тіоредоксинредуктази в матці стимулюється естрадіолом. Функція її

пов'язана з захистом тканини плаценти від запальних процесів [81]. Крім того, тіоредоксинредуктаза посилює мітогенетичний вплив епідермального фактору росту (EGF) [82].

Нестача селену призводить до дегенеративних перероджень яєчників та атрезії їх фолікулів у корів [83]. Досліди, проведені *in vitro*, показали, що селен, регулюючи активність глутатіонпероксидази, разом з іншими антиоксидантними ферментами здійснює синергічний вплив на регуляцію яєчника фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) [84]. Крім того, селеновмісна ГПО має здатність пригнічувати апоптоз клітин в культурі клітин фолікулів яєчника щурів [84]. Встановлено, що неорганічні сполуки селену стимулюють проліферацію зернистих клітин фолікулів яєчника, а також підсилюють стимулюючий вплив гонадотропіну на секрецію естрадіолу.

Значення селену для органів статевієї системи самців. У дослідах на лабораторних тваринах встановлено, що у самців після згодовування раціону з нестачею селену розвивається неплодність [85,86]. Патологічні ознаки, що супроводжують нестачу селену, полягають у морфологічних змінах сперматид та відсутності зрілих статевих клітин [87,88].

У сім'яниках виявлено 2 типи глутатіонпероксидаз – цитозольна (сGPx, GPx-1) та фосфоліпідна (pHGPx, GPx-4), перша у низькій концентрації, друга – у високій [89]. Експресія фосфоліпідної глутатіонпероксидази в сім'яниках щурів розпочинається з моменту настання статевої зрілості та є гонадотропінзалежною [90]. Неактивна форма фосфоліпідної глутатіонпероксидази входить до складу мембран мітохондрій статевих клітин [91,92]. Зниження експресії pHGPx спостерігається при порушенні запліднюючої здатності самців [93]. Неплодність самців спостерігається також за низького рівня у сім'яниках селенопротеїну SePP.

Цитозольна глутатіонпероксидаза, очевидно, не відіграє істотної ролі в процесах сперміогенезу, оскільки навіть значне зниження її рівня не впливає на запліднюючу здатність сперми [94, 95].

В ядрах сперміїв виявлений специфічний 34-кДа селенопротеїн (sperm nuclei GPx, snGPx) [95], який має каталітичні властивості, подібні до pHGPx, і який, фактично, є її ізоформою. У придатках сім'яників виявлено також один з ферментів групи глутатіонпероксидаз, що не містить селен – GPx-5. Значення цього ферменту гіпотетично пов'язують з запліднюючою здатністю сперми. GPx-5 являє собою цистеїновий гомолог ферментів родини GPx, наявний в тканинах деяких видів ссавців, за виключенням людини. Активність GPx-5 у придатках сім'яників має значення за нестачі селену, а сам фермент відіграє роль дублюючої системи для селенозалежних глутатіонпероксидаз [96].

В статевих органах самців виявлено принаймні три різних ізоформи тіоредоксинредуктази (TrxR-1, TrxR-2, TrxR-3). TrxR-1 локалізується у цитозолі, а TrxR-2 і 3 – у мітохондріях. Специфічна роль цих ферментів у тканині сім'яників не з'ясована.

У клітинах Лейдіга у високих концентраціях міститься SePP, який має значення для синтезу тестостерону [97]. SePP захищає клітини Лейдіга від активних сполук кисню, які утворюються при синтезі тестостерону. За нестачі селену відмічається зниження концентрації в сироватці крові лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону та тестостерону, знижується кількість сперміїв та їх рухливість. Таким чином, оксидативний стрес, що розвивається за нестачі селену, призводить до порушення синтезу стероїдних гормонів, процесів сперміогенезу та запліднюючої здатності сперми [98].

В сім'яниках щурів виявлено селенопротеїн W – глутатіон-залежний антиоксидант [99], в сім'яниках людини та мишей – селенопротеїн p15 [2]. Крім того, в сім'яниках міститься також селеновмісний фермент, що каталізує перетворення селеноцистеїну до аланіну і елементарного селену, та SECIS-зв'язуючий білок (SPB2), що регулює синтез селенопротеїнів [100].

Епідеміологічні та лабораторні дослідження показали, що низький рівень селену в організмі є одним із факторів, що спричиняють рак простати [101-103]. В простаті ідентифіковано та охарактеризовано декілька селенопротеїнів [104-107] – селенопротеїн епітелію простати (PES), голопротеїн, що депонує селен, особливо за нестачі мікроелемента в організмі, глутатіонпероксидаза, SelW та ряд селенопротеїнів з масою 50-70 кДа [104,107].

В простаті чоловіків та лабораторних тварин виявлено селенозв'язуючий протеїн hSP56 та SP56 [108], експресія якого знаходиться у зворотному зв'язку з рівнем статевих гормонів. Експресія hSP56 найбільшою мірою виражена у печінці, легенях, простаті, нирках, товстій кишці та підшлунковій залозі, і є порівняно низькою в сім'яниках та мозку [108]. Ці дані становлять інтерес у зв'язку з тим, що введення препаратів селену в організм знижує ризик розвитку ракових захворювань саме у тканині простати, легенях та товстій кишці, що може вказувати на антипроліферативні властивості hSP56. Встановлено також, що селен пригнічує активність простата-специфічних антигенів в культурі клітин, а окремі його сполуки, зокрема метилселенітова кислота, інгібує процеси проліферації та підвищує рівень ферментів 2-ї стадії детоксифікації [109].

Значення селену для кісткової тканини. В усіх типах клітин утворюються активні форми кисню (АФК), які являють собою проміжні продукти аеробного метаболізму. Зокрема, активні форми кисню утворюються в результаті “кисневого вибуху” при активації макрофагів. Наявність активних форм кисню забезпечує “перекисний тонус”, необхідний для дотримання балансу між передачею регуляторних сигналів у клітині, клітинними захисними механізмами та оксидативним стресом. Деякі активні форми кисню (H_2O_2 , NO) регулюють процеси резорбції у кістковій тканині [110], тому їх нестача або надлишок можуть призводити до порушення функції остеобластів, втрати кісткової маси та остеопорозу.

У досліджах з міченим селеном (^{75}Se), проведених на культурі клітин остеобластів плода людини було встановлено, що клітини кісткової тканини містять принаймні 9 селеновмісних протеїнів молекулярною масою 14, 18, 21, 24, 54, 56, 70 та 80 кДа, серед яких присутні cGPx, rGPx, TrxR, SePP [110]. Окремі з них, зокрема тіоредоксинредуктаза, беруть участь в регуляції транскрипції, перекисного тонусу та антиоксидантному захисті, впливають на активність остеокальцину та γ -карбоксилази [111].

За нестачі селену в тварин розвивається остеопороз, спостерігається порушення процесів обміну у кістковій тканині, затримка росту [112], знижується рівень кальцію в крові та чутливість кісткової тканини до $1,25-D_3$, спостерігається гіперкальціурія, що вказує на вплив селену на абсорбцію та екскрецію кальцію нирками. У світі в регіонах з нестачею селену у ґрунтах та воді (Центральна Африка, Китай) серед населення відмічається хвороба Кашина-Бека (уровська хвороба, деформуючий ендемічний остеоартрит) – одна з форм остеоартриту та остеохондропатії.

Значення селену для тканин шкіри та м'язів. У шкірі ідентифіковані селенопротеїни SelW та глутатіонпероксидаза типу I, в кератиноцитах – дейодиназа типу II. Шкіра відіграє важливу роль в утворенні трийодтироніну, особливо в період внутріутробного розвитку та при гіпотиреозі [113]. Нестача селену призводить до зниження його концентрації в шкірі, зниження активності всіх 3 типів дейодиназ у ембріонів та активності дейодиназ типу I і III в новонароджених тварин [114]. Нестача селену призводить до зниження кількості епідермальних клітин Лангерганса, що негативно впливає на шкірний імунітет та захист від ультрафіолетового випромінювання [115].

Експресія TrxR та PHGPx виражена у фібробластах, кератиноцитах та меланоцитах людини [116]. Присутність сполук селену в цих клітинах в умовах *in vitro* забезпечує їх захист від ультрафіолетового випромінювання [116].

У м'язовій тканині ідентифіковані дейодинази та селенопротеїн SepN, мутації гену якого призводять до міопатій спадкового характеру, однак його значення для розвитку та фізіології м'язової тканини залишається нез'ясованим [117].

Значення селену для серцево-судинної системи. Дефіцит селену в організмі спричиняє кардіоваскулярні патології, тромбози та атеросклероз [118]. Захисна функція селену для серцево-судинної системи полягає в антиоксидантній дії ферментів родини глутатіонпероксидаз, які також беруть участь в обміні тромбоксанів та ейкозаноїдів [119]. Селенопротеїн SePP, зв'язаний з клітинами ендотелію судин [120], також проявляє антиоксидантні властивості, інгібуючи утворення пероксинітриту [121]. В клітинах ендотелію судин BPX виявлено селенопротеїни cGPx, PHGPx, TrxR1, TrxR2, TrxR3, SePP [122], які беруть участь в антиоксидантному захисті та регуляції передачі

внутриклеточных сигналов. В стенке артерий выявлено также ряд селенопротеинов (p15, 18, 30, 43,67), функция яких на сьогодні невідома [123].

Селенопротеїни, функція яких остаточно не з'ясована. Впродовж останніх 10 років було виявлено цілий ряд селеноцистеїновмісних протеїнів, функція яких на сьогодні невідома (PES, p15, SelH, SelI, SelK, SelM, SelN, SelO, SelR, SelS, SelT, SelV, SelX), або не розкрита до кінця (SelR, SelW) [124-126]. Більшість з них залучена до окисно-відновних реакцій, метаболізму ксенобіотиків, руйнування активних сполук кисню (пероксидів та пероксинітриту). Селенопротеїн p15, виявлений у тканині щитовидної залози, простати, сім'яників, як вважають, бере участь в інгібуванні росту клітин та апоптозу [127]. SelN1, очевидно, відіграє роль у розвитку м'язової тканини, оскільки мутації його гену призводять до розвитку м'язової дистрофії [117].

У плазмі крові багатьох видів тварин та людини наявний селенопротеїн SePP, який зв'язує до 70% селену плазми крові і є видоспецифічним – містить до 10 залишків молекул селеноцистеїну в більшості ссавців, 12 – у худоби, 17 – в окремих видів риби. SePP має низьку пероксидазну дію та зв'язує важкі метали, зокрема ртуть та кадмій [77, 78]. SePP має високу спорідненість з гепарином та, з'єднуючись з клітинами ендотелію судин, захищає їх від окисдативного стресу [120]. SePP секретується переважно у печінці, хоча його мРНК виявлені також в інших тканинах. В клітинах SePP виступає як компонент системи антиоксидантного захисту, зокрема він активно руйнує пероксинітрит [128]. Можливою є також транспортна роль SePP у перенесенні селену до різних тканин організму. Транспортну селенозв'язуючу роль може виконувати також селенопротеїн SP56.

R. Y. Kravciv, D. O. Yanovich

SELENIUM ROLE IN FUNCTIONING OF ENDOCRINE SYSTEM, ORGANS AND TISSUES OF ANIMALS

S u m m a r y

Available literature data concerning selenium biological role in animals and human body are summarized and presented in the article. Role of selenium-containing proteins in carcinogenesis prevention and selenium role in functioning of thyroid gland, hypophysis, pineal gland, mammary gland, male and female reproductive organs and physiology of bone, skin and muscle tissues is presented in this article.

R. Y. Kravciv, D. O. Yanovich

РОЛЬ СЕЛЕНА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ

А н н о т а ц и я

В статье обобщены имеющиеся в литературе данные о биологическом действии селена в организме животных. Показанная роль селеновмісних протеїнов в патогенезе ряда дисфункций и патологий и их предупреждении. Рассматривается роль селена в функционировании щитовидной железы, гипофизу, эпифизу, молочной железы, костной ткани, кожи, мышц, органов половой системы самцов и самок.

1. Shomburg L. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic / L. Shomburg, U. Schweiser, L. Köhrle // Cell Mol. Life Sci.- 2004.– V. 61.– P. 1988-1995.

2. Köhrle J. Selenium, the thyroid, and the endocrine system / J. Köhrle, F. Jakob, B. Contempre, et al // Endocrine reviews.– 2005.– V. 26.– P. 944-984.

3. Arthur J.R. Selenium biochemistry and function / J.R. Arthur // Proceedings of the Ninth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals. Ottawa, 1997.– P. 1-5.

4. Arthur J.R. The role of selenium in thyroid hormone metabolism / J.R. Arthur //

Canadian J. Physiol. Pharmacol. –1991. –V.69. – P.1648-1652.

5. Arthur J.R. New metabolic roles for selenium / J.R. Arthur, G.J. Beckett // Proc. Nutr. Soc.– 1994.– V. 53.– P. 615-624.

6. Arthur J.R. Thyroid hormone concentrations in selenium deficient and selenium sufficient cattle / J.R. Arthur, P.C. Morrice, G.J. Beckett // Res. Vet. Sci.– 1988.– P. 122-123.

7. Köhrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family / J. Köhrle // Mol. Cell. Endocrinol. –1999. –V.151. – P.103-119.

8. Köhrle J. The deiodinase family – selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action / J. Köhrle // Cell. Mol. Life. Sci. –2000.– P. 118-123.

9. Köhrle J. The selenoenzyme family of deiodinase isoenzymes controls local thyroid hormone availability / J. Köhrle // Rev. Endocrine Metabol. Dis. –2000. –V.1. – P. 59-48.

10. Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland / J. Köhrle // Biochimie. – 1999. –V.81, №5.– P.527-533.

11. Berry M.J. The role of selenium in thyroid hormone action / M.J. Berry, P.R. Larsen // Endocr. Rev. –1992. –V. 13. – P.207-214.

12. Köhrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism / J. Köhrle, R.D. Hesch, J.L. Leonard.– In: Braverman L.E., Utiger R.D. (eds.): The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 6th ed. –1991. – P.144-189.

13. Schoenmakers C.H. Species differences in liver type I iodothyronine deiodinase / C.H. Schoenmakers, I.G. Pigmans, T.J. Visser // Biochim. Biophys. Acta. –1992. –V.22. – P.160-166.

14. Beckett G.J. The iodothyronine deiodinases and 5' deiodination / G.J. Beckett, J. Arthur // Baillieres Clin. Endocr. Metab.– 1994.– V.8.– P. 285-304.

15. Berry M.J. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme / M.J. Berry, L. Banu, P.R. Larsen // Nature. –1991. –V.349. – P.438-440.

16. Visser T.J. Deiodination of thyroid hormone by human liver / T.J. Visser, E. Kaptein, O.T. Terpstra, et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. –1988. –V.67. – P.17.

17. Croteau W. Cloning and expression of cDNA for a mammalian type III iodothyronine deiodinase / W. Croteau, S.K. Whittemore, M.J. Schneider et al // J. Biol. Chem. –1995. –V.270. – P.16569-16575.

18. Köhrle J. Thyroid hormone deiodination in target tissues – a regulatory role for the trace element selenium? / J. Köhrle // Exp. Clin. Endocrinol. –1994. –V.102, №2. – P.63-89.

19. Ishii H. Induction of outer and inner ring monodeiodinases in human thyroid gland by thyrotropin / H. Ishii, M. Inada, K. Tanaka, et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. –1983. –V.57. – P.500.

20. Chanoine J.-P. Selenium deficiency and type II 5'-deiodinase regulation in the euthyroid and hypothyroid rat: Evidence of a direct effect of thyroxine / J.-P. Chanoine, M. Safran, A.P. Farwell, et al // Endocrinology. –1992. –V.130. – P.479.

21. Grajower M.M. Effect of decreased hepatic nuclear L- triiodothyronine-receptors on the response of hepatic enzymes to L- triiodothyronine in tumor-bearing rats / M.M. Grajower, M.J. Surks // Endocrinology. –1979. –V.104. – P.697-702.

22. Griffin J.E. The dilemma of abnormal thyroid function tests – is thyroid disease present or not? / J.E. Griffin // Am J. Med. Sci. –1985. –V.289. – P.76.

23. Danforth E. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition / E. Danforth, E.S. Horton, M. O'Connell, et al // J. Clin. Invest. –1979. –V.64. – P.1336-1341.

24. Van der Heyden J.T.M. Effects of caloric deprivation on thyroid hormone tissue uptake and generation of low-T₃ syndrome / J.T.M. Van der Heyden, R. Docter, H. van Toor, et al // Am. J. Physiol.– 1986.– V. 251.– P. 153-156.

25. Felig P. Endocrinology and Metabolism / P. Felig, J. Baxter, L. Frohman // McGraw-Hill, Inc.– 1995.– P.448-549.

26. Arthur J.R. Thyroid function / J.R. Arthur, G.J. Beckett // Br. Med. Bull. –1999. – V.55. – P.658-668.

27. Corvilain B. Selenium and the thyroid: how the relationship was established / B. Corvilain, B. Contemple, A.O. Longombe, et al // *Am. J. Clin. Nutr.* –1993. –V.57. – P.244-249.
28. Arthur J.R. The role of selenium in thyroid hormone metabolism / J.R. Arthur // *Canadian J. Physiol. Pharmacol.* –1991. –V.69. – P.1648-1652.
29. Beckett G.J. Effects of combined iodine and selenium deficiency on thyroid hormone metabolism in rats / G.J. Beckett, F. Nicol, P.W. Rae, et al // *Am J. Clin. Nutr.* –1993. –V.57, №2. – P.240-243.
30. Beckett G.J. Inter-relationships between selenium and thyroid hormone metabolism in the rat and man / G.J. Beckett, F.E. Peterson, K. Choudhury, et al // *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* –1991. –V.5. – P.265-267.
31. Zagrodzki P. Iodine deficiency in cattle: compensatory changes in thyroidal selenoenzymes / P. Zagrodzki, F. Nicol, M.A. McCoy, et al // *Res. Vet. Sci.* –1998. –V.64. – P.209-211.
32. Hotz C.S. Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats / C.S. Hotz, D.W. Fitzpatrick, K.D. Trick, et al // *J. Nutr.* –1997. –V.127. – P.1214-1218.
33. Meinhold M. Effects of selenium and iodine deficiency on type I, type II, and type III iodothyronine deiodinases and circulating thyroid hormones in the rat / M. Meinhold, A. Campos-Barros, B. Walzog, et al // *Exp. Clin. Endocrinol.* –1993. –V.101, №2. – P.87-93.
34. Dumont J.E. The biochemistry of endemic cretinism: roles of iodine and selenium deficiency and goitrogens / J.E. Dumont, B. Corvilain, B. Contempre // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1994. –V.100. – P.163-166.
35. Mitchell J.H. Selenoenzyme expression in thyroid and liver of second generation selenium- and iodine-deficient rats / J.H. Mitchell, F. Nicol, G.J. Beckett, et al // *Mol. Endocrinol.* – 1996. –V.16. – P.259-267.
36. Drasch G. Content of non-mercury associated selenium in human tissues / G. Drasch, D.S. Mail, C. Schlosser, et al // *Biol. Trace Elem. Res.*– 2000.– V. 77.– P. 219-230.
37. Cornett C.R. Trace elements in Alzheimer's disease pituitary glands / C.R. Cornett, W.D. Ehmann, D.R. Wekstein, et al // *Biol. Trace Elem. Res.*– 1998.– P. 107-114.
38. Thorlacius-Ussing O. Growth hormone restores normal growth in selenium-treated rats without increase in circulating somatomedin / O. Thorlacius-Ussing, A. Flyvberg, K.D. Jorgensen, et al // *Acta Endocrinol.*– 1988.– V. 117.– P. 65-72.
39. Gronbaek H. Effect of sodium selenite on growth, insulin-like growth factor-binding proteins and insulin-like growth factor-I in rats / H. Gronbaek, J. Frystyk, H. Orskov, et al // *J. Endocrinol.*– 1995.– V. 145.– P. 105-112.
40. Reiter R.J. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combining cell and tissue damage induced by free radicals / R.J. Reiter // *Eur. J. Endocrinol.*– 1996.– V. 134.– P. 412-420.
41. Sievers E. Plasma selenium in preterm and term infants during the first 12 months of life / E. Sievers, T. Arpe, U. Schleyerbach, et al // *J. Trace Elem. Med. Biol.*– 2001.– V. 14.– P. 218-222.
42. Thomson C.D. Urinary selenium and iodine during pregnancy and lactation / C.D. Thomson, M.A. Packer, J.A. Butler, et al // *J. Trace Elem. Med. Biol.*– 2001.– V. 14.– P. 210-217.
43. Moser-Veillon P.B. Utilization of two different forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of specification in nutrition / P.B. Moser-Veillon, A.R. Mangels // *Analyst.*– 1992.– V. 117.– P. 559-562.
44. Trafikowska U. Organic and inorganic selenium supplementation to lactating mothers increase the blood and milk Se concentrations and Se intake by breast-fed infants / U. Trafikowska, E. Sobkowiak, J.A. Butler, et al // *J. Trace Elem. Med. Biol.*– 1998.– V. 12.– P. 77-85/
45. Klinger G. Parenteral selenium supplementation in extremely low birth weight infants: inadequate dosage but no correlation with hypothyroidism / G. Klinger, R. Shamir, P. Singer, et al // *J. Perinatol.*– 1999.– V. 19.– P. 568-572.
46. Dorea J.G. Selenium and breast-feeding / J.G. Dorea // *Br. J. Nutr.*– 2002.– V. 88.– P. 443-461.

47. Valverde C. Circulating thyronine and peripheral monodeiodination in lactating rats / C. Valverde, C. Aceves // *Endocrinology*.– 1989.– V. 124.– P. 1340-1344.
48. Aceves C. Mammary type I deiodinase is dependent on the suckling stimulus: differential role of norepinephrine and prolactin / C. Aceves, O. Pineda, I. Ramirez, et al // *Endocrinology*.– 1999.– V. 140.– P. 2948-2953.
49. Fujimoto N. Induction of thyroid tumors in (C57BL/6NxC3H/N)F1 mice by oral administration of kojic acid / N. Fujimoto, H. Watanabe, T. Nakatani, et al // *Food Chem. Toxicol.*– 1998.– V. 36.– P. 697-703.
50. Capuco A.V. Somatotrophin increases thyroxine-5'-monodeiodinase activity in lactating mammary tissue of the cow / A.V. Capuco, J.E. Keys, J.J. Smith // *J. Endocrinol.*– 1989.– V. 121.– P. 205-211.
51. Danielson K.G. Distribution of selenoproteins in mouse mammary epithelial cells in vitro and in vivo / K.G. Danielson, D. Medina // *Cancer Res.*– 1986.– V. 16.– P. 4582-4589.
52. Bansal M.P. Expression of fatty acid-binding proteins in the developing mouse mammary gland / M.P. Bansal, D. Medina // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 1993.– V. 191.– P. 61-69.
53. Bansal M.P. Levels and ⁷⁵Se—labeling of specific proteins as a consequence of dietary selenium concentrations in mice and rats / M.P. Bansal, C. Ip, D. Medina // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*– 1991.– V. 196.– P. 147-154.
54. Gattelos A. Mechanisms of the regulation of thioredoxin reductase activity in cancer cells by the chemopreventive agent selenium / A. Gattelos, M. Berggren, J.R. Gasdaska, et al // *Cancer Res.*– 1997.– V. 57.– P. 4965-4970.
55. Novoselov S.V. Selenoprotein deficiency and high levels of selenium compounds can effectively inhibit hepatocarcinogenesis in transgenic mice / S.V. Novoselov, D. Calvisi, V.M. Labunsky, et al // *Oncogene*, in press.
56. Thorlacius-Ussing O. Selenium in the anterior pituitary of the rat after a single injection of ⁷⁵Se sodium selenite / O. Thorlacius-Ussing, F.T. Jensen // *Biol. Trace Elem. Res.*– 1988.– V. 15.– P. 277-287.
57. Luna M. Adrenal gland 5'-deiodinase activity (AG-5' D). Kinetic characterization and fractional turnover rate (FTr) / M. Luna, B. Anguiano, C. Valverde-R. // *Endocrine*.– 1995.– V. 3.– P. 361-366.
58. Anguiano B. Neuroendocrine regulation of adrenal gland and hypothalamus 5' deiodinase activity. II Effects of splanchnicotomy and hypophysectomy / B. Anguiano, A. Quintanar, M. Luna, et al // *Endocrinology*.– 1995.– V. 136.– P. 3346-3352.
59. Chanoine J.P. Modulation of steroidogenesis by selenium in a novel adrenal cell line developed using targeted tumorigenesis / J.P. Chanoine, N.A. Compagnone, A.C. Wong, et al // *Biofactors*.– 2001.– V. 14.– P. 229-238.
60. Watabe S. Mitochondrial thioredoxin reductase in bovine adrenal cortex: its purification, properties, nucleotide/amino acid sequences, and identification of selenocysteine / S. Watabe, Y. Makino, K. Ogawa, et al // *Eur. J. Biochem.*– 1999.– V. 264.– P. 74-84.
61. Oliveira H.R. Glucose induces an acute increase of superoxide dismutase activity in incubated, rat pancreatic islets / H.R. Oliveira, R. Curi, A.R. Carpinelli // *Am. J. Physiol.*– 1999 – V. 276.–P. 507-510.
62. Cortizo A.M. Thyroid hormone binding and deiodination by pancreatic islets: relationship with the in vitro effect upon insulin secretion / A.M. Cortizo, G.D. Chazenbalk, E.E.P. de Gagliardino, et al // *Acta Endocrinol. (Copenh)*.– 1987.– V. 116.– P. 66-72.
63. Baek I.J. Expression pattern of cytosolic glutathione peroxidase (cGPx) mRNA during mouse embryogenesis / I.J. Baek, J.M. Yon, B.J. Lee, et al // *Anat. Embryol. (Berl)*.– 2005.–V. 209.– P.315-321.
64. Evenson J.K. Selenoprotein mRNA is expressed in blood at levels comparable to major tissues in rats / J.K. Evenson, A.D. Wheeler, S.M. Blake, et al // *J. Nutr.*– 2004.– V. 134.– P. 2640-2645.
65. Niwa H. Identification of pancreatic β cell-related genes by representational difference analysis / H. Niwa, L.C. Harrison, H.J. de Aizpurua, et al // *Endocrinology*.– 1997.– V.

138.– P. 1419-1426.

66. Hansson H.A. Immune-histochemical localization of thioredoxin and thioredoxin reductase in mouse exocrine and endocrine pancreas / H.A. Hansson, A. Holmgren, B. Rozell, et al // *Cell Tissue Res.*– 1986.– V. 245.– P.189-195.

67. Tong W.M. Alterations in rat pancreatic islet β cells induced by Keshan disease pathogenic factors: protective action of selenium and vitamin E / W.M. Tong, F. Wang // *Metabolism.*– 1998.– V. 47.– P. 415-419.

68. Savini I. Dehydroascorbic acid uptake in a human keratinocyte cell line (HaCaT) is glutathione-independent / I. Savini, S. Dufлот, L. Avigliano // *Biochem. J.*– 2000.– V. 345.– P. 665-672.

69. Navarro-Alarcon M. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus / M. Navarro-Alarcon, G. Lopez, V. Perez-Valero // *Sci. Total Environ.*– 1999.– V. 228.– P.79-85.

70. Ezaki O. The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes / O. Ezaki // *J. Biol. Chem.*– 1990.– V. 265.– P.1124-1128.

71. McNeil J.H. Insulin-like effects of sodium selenate in streptozocin-induced diabetic rats / J.H. McNeil, H.L.M. Delgatty, M.L. Battell // *Diabetes.*– 1991.–V. 40.– P.1675-1678.

72. Mueller A.S. The chemical form of selenium affects insulinomimetic properties of the trace element: investigations in type II diabetic db/db mice / A.S. Mueller, J. Pallauf, J. Rafael // *J. Nutr. Biochem.*– 2003.– V.14.– P.637-647.

73. Lee A.M. Inter-individual variation of selenium in maternal plasma, cord plasma and placenta / A.M. Lee, G. Huel, J. Godin, et al // *Sci. Total Environ.*– 1995.– V.159.– P.119-127.

74. Korpela H. Selenium concentration in maternal and umbilical cord blood, placenta and amniotic membranes / H. Korpela, R. Loueniva, E. Yrjanheikki // *Int. J. Vit. Nutr. Res.*– 1984.– V. 54.– P. 257-261.

75. Bou-Resli M.N. Pre-and postnatal tissue selenium of the rat in the growing state / M.N. Bou-Resli, H.M. Dashti, T.C. Mathew, et al // *Neonate.*– 2001.– V. 80.– P.169-172.

76. Kasik J.W. Selenoprotein P expression in liver, uterus and placenta during late pregnancy / J.W. Kasik, E.J. Rice // *Placenta.*– 1995.– V.16.– P.67-74.

77. Mostert V. Selenoprotein P: properties, functions, and regulation / V. Mostert // *Arch. Biochem. Biophys.*– 2000.– V. 376.– P. 433-438.

78. Yoneda S. Equimolar Hg-Se complex binds to selenoprotein P / S. Yoneda, K.T. Suzuki // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 1997.– V. 231.– P. 7-11.

79. Galton V.A. Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase / V.A. Galton, E. Martinez, A. Hernandez, et al // *J. Clin. Invest.*– 1999.– V. 103.– P. 979-987.

80. Stulp M.R. Placental iodothyronine deiodinase III and II ratios, mRNA expression compared to enzyme activity / M.R. Stulp, J.J.M. de Vijlder, C. Ris-Stalpers // *Mol. Cell. Endocrinol.*– 1998.– V. 142.– P.67-73.

81. Ejima K. Localization of thioredoxin reductase and thioredoxin in normal human placenta and their protective effect against oxidative stress / K. Ejima, H. Nanri, N. Toki, et al // *Placenta.*– 1999.– V. 20.– P.95-101.

82. Maruyama T. Induction of thioredoxin, a redox-active protein, by ovarian steroid hormones during growth and differentiation of endometrial stromal cells in vitro / T. Maruyama, Y. Sachi, K. Furuke, et al // *Endocrinology.*– 1999.– V. 140.– P. 365-372.

83. Grabek M. The influence of selenium on the reproduction of rats / M. Grabek, Z. Swies, A. Borzecki // *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med.*– 1991.– V. 46.– P.103-105.

84. Tilly J.L. Inhibitors of oxidative stress mimic the ability of follicle-stimulating hormone to suppress apoptosis in cultured rat ovarian follicles / J.L. Tilly, K.I. Tiliy // *Endocrinology.*– 1995.– V. 136.– P.242-252.

85. Brown D.G. Selenium retention in tissues and sperm of rats fed a Torula yeast diet / D.G. Brown, R.F. Burk // *J.Nutr.*– 1973.– V.103.– P.102-108.

86. Wu A.S.H. Effect of selenium, vitamin E and antioxidants on testicular function in rats / A.S.H. Wu, J.E. Oidfield, P.D. Whanger, et al // *Biol. Reprod.*– 1973.– V. 88.– P. 625-629.

87. Calvin H.I., Grosshans K., Musicant-Shikora S.R., Turner S.I. A developmental study of rat sperm and testis selenoproteins / H.I. Calvin, K. Grosshans, S.R. Musicant-Shikora, et al // *J. Reprod. Fertil.*– 1987.– V. 81.– P.1-11.
88. Behne D. Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats / D. Behne, H. Weiler, A. Kyriakopoulos // *J. Reprod. Fertil.*– 1996.– V. 106.– P.291-297.
89. Maiorino M. Selenium and reproduction / M. Maiorino, L. Flohe, A. Roveri, et al // *BioFactors.*–1999.– V.10.– P.251-256.
90. Maiorino M. Testosterone mediates expression of the selenoprotein PHGPx by induction of spermatogenesis and not by direct transcriptional gene activation / M. Maiorino, J.B. Wissing, R. Brigelius-Flohe, et al // *FASEB J.*– 1998.– V. 12.– P.1359-1370.
91. Ursini F. Dual function of the selenoproteins PHGPx during sperm maturation / F. Ursini, S. Heim, M. Kiess, et al // *Science.*– 1999.– V. 285.– P.1393-1396.
92. Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohe // *Free Radic. Biol. Med.*– 1999.– V. 27.– P.951-965.
93. Imai H. Failure of the expression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in the spermatozoa of human infertile males / H. Imai, K. Suzuki, K. Ishizaka, et al // *Biol. Reprod.*– 2001.– V. 64.– P.674-683.
94. Cheng W.-H. Cellular glutathione peroxidase knockout mice express normal levels of selenium-dependent plasma and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in various tissues / W.-H. Cheng, Y.-S. Ho, D.A. Ross, et al // *J. Nutr.*– 1997.– V. 127.– P. 1445-1450.
95. Pfeifer H. Identification of a specific sperm nuclei selenoenzyme necessary for protamine thiol cross-linking during sperm maturation / H. Pfeifer, M. Conrad, D. Roethlein, et al // *FASEB J.*– 2001.– V. 15.– P. 1236-1238.
96. Vernet P. Selenium-independent epididymis-restricted glutathione peroxidase 5 protein (GPX5) can back up failing Se-dependent GPXs in mice subjected to selenium deficiency / P. Vernet, E. Rock, A. Mazur, et al // *Mol. Reprod. Dev.*– 1999.– V. 54.– P.362-370.
97. Nishimura K. Association of selenoprotein P with testosterone production in cultured Leydig cells / K. Nishimura, K. Matsumiya, A. Tsujimura, et al // *Arch. Androl.*– 2001.– V. 47.– P. 67-76.
98. Kaur P. Effect of experimental oxidative stress on steroidogenesis and DNA damage in mouse testis / P. Kaur, M.P.J. Bansal // *Biomed. Sci.*– 2004.– V. 11.– P. 391-397.
99. Whanger P.D. Selenoprotein W / P.D. Whanger // *Methods Enzymol.*– 2002.– V. 347.– P.179-187.
100. Kim J.R. Identification of proteins containing cysteine residues that are sensitive to oxidation by hydrogen peroxide at neutral pH / J.R. Kim, H.W. Yoon, K.S. Kwon, et al // *Anal. Biochem.*– 2000.– V. 283.– P. 214-221.
101. Yoshizawa K. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer / K. Yoshizawa, W.C. Willett, S.J. Morris, et al // *J. Nat. Cancer. Inst.*– 1998.– V. 90.– P.1219-1224.
102. Duffield-Lillico A.J. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial / A.J. Duffield-Lillico, B.L. Dalkin, M.E. Reid, et al // *BJU Int.*– 2003.– V.41.– P. 608-612.
103. Waters D.J. Making sense of sex and supplements: differences in the anticarcinogenic effects of selenium in men and women / D.J. Waters, E.C. Chiang, D.M. Cooley, et al // *Mutat. Res.*– 2004.– V. 551.– P. 91-107.
104. Kalcklosch M. A new selenoprotein found in the glandular epithelial cells of the rat prostate / M. Kalcklosch, A. Kyriakopoulos, C. Hammel, et al // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 1995.– V. 217.– P.162-170.
105. Gladyshev V.N. Contrasting patterns of regulation of the antioxidant selenoproteins thioredoxin reductase, and glutathione peroxidase, in cancer cells / V.N. Gladyshev, V.M. Factor, F. Housseau, et al // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 1998.– V.251.– P. 468-493.
106. Behne D. Two new selenoproteins found in the prostatic glandular epithelium and in the spermatid nuclei / D. Behne, A. Kyriakopoulos, M. Kalcklosch, et al // *Biomed. Environ. Sci.*–

1997.– V.10.– P.340-345.

107. Behne D. Mammalian selenium-containing proteins / D. Behne, A. Kyriakopoulos // *Annu. Rev. Nutr.*– 2001.– V. 21.– P.453-473.

108. Yang M. Differential expression and androgen regulation of the human selenium-binding protein gene hSP56 in prostate cancer cells / M. Yang, A.J. Sytkowski // *Cancer Res.*– 1998.– V. 58.– P.3150-3153.

109. Zhao H. Diverse effects of methylseleninic acid on the transcriptional program of human prostate cancer cells / H. Zhao, M.L. Whitfield, T. Xu, et al // *Mol. Biol. Cell.*– 2004.– V. 15.– P. 506-551.

110. Dreher I. Selenoproteins are expressed in fetal human osteoblast-like cells / I. Dreher, N. Schiitze, A. Baur et al // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 1998.– V. 245.– P.101-107.

111. Muslacich D. Thioredoxin reductase / D. Muslacich, G. Powis // *Biochem. J.*– 2000.– V. 346.– P. 1-8.

112. Moreno-Reyes R. Selenium deficiency-induced growth retardation is associated, with an impaired bone metabolism and osteopenia / R. Moreno-Reyes, D. Egrise, J. Neve, et al // *J. Bone. Miner. Res.*– 2001.– V. 16.– P.1556-1563.

113. Schroder-Van der Elst J.P. Iodothyronine deiodinase activities in fetal rat-tissues at several levels of iodine deficiency: a role for the skin in 3,5,3'-triiodothyronine economy? / J.P. Schroder-Van der Elst, D. Van der Heide, G. Morreale de Escobar, et al // *Endocrinology.*– 1998.– V.139.– P. 2229–2234.

114. Bates J.M. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development / J.M. Bates, V.L. Spate, J.S. Morris, et al // *Endocrinology.*– 2000.– V. 141.– P.2490-2500.

115. Rafferty T. Dietary selenium levels determine epidermal Langerhans cell numbers in mice / T. Rafferty, M. Norval, A. El-Ghorr, et al // *Biol. Trace Elem. Res.*– 2003.– V. 92.– P.161-172.

116. Rafferty T.S. Differential expression of selenoproteins by human skin cells and protection by selenium from UVB-radiation-induced cell death / T.S. Rafferty, R.C. Mckenzie, J.A.A. Hunter, et al // *Biochem J.*– 1998.– V. 332.– P. 231-236.

117. Ferreiro A. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene / A. Ferreiro, C. Ceuterick-de Groote, J.J. Marks, et al // *Ann. Neurol.*– 2004.– V. 55.– P.676-686.

118. Alissa E.M. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence / E.M. Alissa, S.M. Bahijri, G.A. Ferns // *Med. Sci. Monit.*– 2003.– V.9.– P. 9-18.

119. Weitzel F. Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone / F. Weitzel, A. Wendel // *J. Biol. Chem.*– 1993.– V. 263.– P. 6288-6292.

120. Burk R.F. Selenoprotein P associates with endothelial cells in rat tissues / R.F. Burk, K.E. Hill, M.E. Boeglin et al // *Histochem. Cell Biol.*– 1997.– V.108.– P.11-15.

121. Arteel G.E. Protection against peroxynitrite / G.E. Arteel, K. Briviba, H. Sies // *FEBS Lett.*– 1999.– V. 445.– P.226-230.

122. Hara S. Effects of selenium deficiency on expression of selenoproteins in bovine arterial endothelial cells / S. Hara, Y. Shoji, A. Sakurai, et al // *Biol. Pharm. Bull.*– 2001.– V. 24.– P. 754-759.

123. Qu X. Purification of the newly found selenium-containing proteins in the arterial wall and brain of the rat / X. Qu, K. Huang, Z. Wu, et al // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2000.– V. 270.– P. 688-694.

124. Lescure A. Novel selenoproteins identified in silica and in vivo by using a conserved RNA structural motif / A. Lescure, D. Gautheret, P. Carbon, et al // *J. Biol. Chem.*– 1999.– V. 274.– P.38147-38154.

125. Gladyshev V.N. A new human selenium-containing protein / V.N. Gladyshev, K.-T. Jeang, J.C. Wootton, et al // *J. Biol. Chem.*– 1998.– V. 273.– P. 8910-8915.

126. Korotkov K.V. Mammalian selenoprotein in which selenocysteine (sec) incorporation is supported by a new form of sec insertion sequence element / K.V. Korotkov, S.V. Novoselov,

D.L. Hatfield, et al // Mol. Cell Biol.– 2002.– V. 22.– P.1402-1411.

127. Apostolou S. Growth inhibition and induction of apoptosis in mesothelioma cells by selenium and dependence on selenoprotein SEP15 genotype / S. Apostolou, J.O. Klein, Y. Mitsuuchi, et al // Oncogene.– 2004.– V. 23.– P. 5032-5040.

128. Köhrle J. Selenium in Biology: Facts and Medical Perspectives / J. Köhrle, R. Brigelius-Flohe, A. Böck, et al // Biol. Chem.– 2000.– V. 381.– P.849-864.