

## ПРЕПАРАТЫ СЕЛЕНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Журавлева Л. В., Шеховцова Ю. А.

Харьковский национальный медицинский университет

Медико-социальная значимость исследуемой проблемы во многом обусловлена значительным уровнем инвалидности и смертности вследствие развития поздних осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа, которым страдает около 3% населения Украины. При СД вторично поражается как эндокринная, так и экзокринная функции поджелудочной железы (ПЖ), приводя к развитию хронического панкреатита (ХП). Частота данной патологии в общей клинической практике составляет от 0,2 до 0,6% [1].

Цель обзора литературы — установить патофизиологические механизмы влияния антиоксидантных веществ, в частности селена, на формирование и течение ХП у больных СД 2 типа.

Хронический панкреатит представляет собой полиэтиологическое воспалительное заболевание ПЖ, имеющее хроническое и прогрессирующее течение, сопровождающееся развитием ее внешне- и внутрисекреторной недостаточности, развивающееся в ряде случаев на фоне прогрессирующего СД. При ХП в ПЖ формируется воспалительный процесс в виде инфильтрации, затем, в процессе прогрессирования, развивается деструкция ацинарных клеток с конечным формированием фиброза ткани, что приводит к разрушению ткани ПЖ [2].

На современном этапе имеются много-

численные данные о роли и значении оксидативного стресса в развитии и прогрессировании ряда патологических процессов, в том числе острого и ХП, особенно на фоне существующего СД. Этот стресс инициируется либо недостаточным количеством антиоксидантов, либо же, наоборот, избыточным количеством прооксидантов.

Рассматривая вопрос о роли антиоксидантной системы в патогенезе многих заболеваний, необходимо оценивать определенные параметры оксидативного стресса. К этим показателям относят показатели тиоловой группы антиоксидантов (гомоцистеин, цистеинил глицин и глутатион), показатели неферментной антиоксидантной системы (железосвязывающая способность сыворотки), уровень протеин карбонила (продукта оксидативного повреждения белка; биомаркера, отражающего уровень оксидативного стресса) и тиобарбитуровой кислоты (*thiobarbituric acid reactive substances*, TBARS).

В норме инактивация и выведение ксенобиотиков из человеческого организма осуществляется путем образования активных форм кислорода (пероксинитрита), вследствие чего образовавшиеся активные молекулы в некоторой мере способны окислять и повреждать протеинолипидную оболочку клеток, что является весьма допустимым

в физиологических условиях [3]. Затем при участии тиоловых групп селенопротеинов они утилизируются.

Селенопротеины представляют собой систему белковых молекул, в структуру которых входит селен, как основной микроэлемент, обладающий антиоксидантными свойствами, более выраженными, чем у других микроэлементов (таких как витамины А, Е, С, цинк) [4].

Регулятором активности селенопротеинов является концентрация селена (Se) в организме. В норме она достигает 160 — 240 мкг/л, в плазме — 70–150 мкг/л.

Селен представляет собой эссенциальный элемент, основной биологической функцией которого является антиоксидантная защита. В виде селенита, селената, селеноцистеина и селенометионина он поступает в двенадцатиперстную кишку. Биодоступность селенита составляет 55 %, а селенометионина — 90 %. В крови поглощенный селен быстро связывается с эритроцитами, где он преобразуется до тиолов водорода селенида, поступает в плазму крови и транспортируется по организму путем связывания с альфа- и бета-глобулинами. Селен встречается во всех тканях организма человека, в частности в печени и почках.

По своим химическим свойствам селен имеет структурную близость к сере, являясь ее химическим двойником, однако более активным, что обусловлено его более высокой электронно-донорской активностью, а следовательно, более активным захватом свободных радикалов и гидроперексидов SeH-группами, что обуславливает более выраженный антиоксидантный эффект.

По своим биологическим эффектам Se проявляет себя практически всегда как антиоксидант, и почти никогда — как прооксидант.

Свою активность селен проявляет опосредованно — через систему глутатионпероксидазных ферментов (классическая (*classical*) GPX1, гастроинтестинальная (*gastrointestinal*) GPX2, внеклеточная (*plasma*) GPX3, фосфолипидгидропероксидная (*phospholipid hydroperoxide*) GPX4), которые представляют основную группу функционально важных селенопротеинов.

Функцией глутатионпероксидаз является поддержание стабильной внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона. Наиболее изученной является цитозольная глутатионпероксидаза (GPX1). Несмотря на распространенное мнение о том, что GPX1 является основным антиоксидантным ферментом, прямое доказательство этого было получено лишь 15 лет назад с появлением методик, выполненных на трансгенных мышцах. Доказано, что GPX1 играет основную протективную роль при развитии оксидантного стресса. Внутриклеточный и тканевой уровень GPX1 также влияет на активность апоптотических путей, фосфорилирование протеинкиназ [4].

Изучение роли селенопротеинов в поддержании целостности гомеостаза выявило непосредственное влияние селена на развитие и функционирование ряда органов и систем, в частности ПЖ. В литературе описан ряд экспериментов, в ходе которых создавался искусственный дефицит селена у животных, вследствие чего отмечалось замедление развития ткани ПЖ. Со временем, на фоне сохраняющегося дефицита, была отмечена инфильтрация ацинарной ткани железы макрофагами и фибробластами, что сопровождалось уменьшением количества зимогенных гранул и повышением активности лизосомальных ферментов в цитоплазме ацинарных клеток [5]. Одновременно с развитием атрофии ткани железы отмечалось уменьшение количества функционально активных митохондрий в ацинарных клетках ПЖ [6]. Выявленная на фоне дефицита селена связь между фиброзом и атрофией ткани ПЖ, активностью лизосомальных ферментов и количеством зимогенных гранул в ацинарной ткани ПЖ позволила предположить, что селенодефицит является одним из факторов развития и прогрессирования ХП [1].

Количественные и качественные изменения мембран в условиях интенсификации свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ) обуславливают «мозаичное» нарушение «текучести» липидной фазы, повышение жесткости, образование «каналов» проникновения и микроразрывов в различных местах биомембран, а также фазные

изменения кинетических свойств ферментов [7]. Согласно этой гипотезе, свободные радикалы блокируют обмен веществ в ацинарных клетках, «расплавляют» лизосомальные гранулы и гранулы зимогена, окисляют липиды клеточных мембран. В ответ запускается воспалительная реакция с дегенерацией мастоцитов, активацией тромбоцитов и комплемента [8]. В случае длительного действия оксидативный стресс вызывает разрушение и гибель клеток, что в дальнейшем приводит к прогрессированию патологического процесса в ПЖ.

В своих клинических наблюдениях В. А. Барабой [9] показал, что у больных ХП даже в период ремиссии заболевания происходит активация СРОЛ с одновременным развитием недостаточности антиоксидантной системы в ПЖ. Поскольку эти процессы наблюдаются на регионарном субклиническом уровне и не могут быть диагностированы по показателям сыворотки крови, диагностику состояния оксидантной и антиоксидантной систем в ПЖ необходимо проводить при помощи дуоденального зондирования и определения их основных показателей в секрете железы. Указанные процессы происходят постоянно, только с различной интенсивностью, независимо от того, в каком периоде (обострение или ремиссия) находится заболевание.

Таким образом, дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов (ПОЛ) — антиоксидантная защита (АОЗ)» является повреждающим звеном в цепи метаболического контроля, он влияет на формирование и прогрессирование ХП [10].

Впервые свидетельства недостатка антиоксидантов, в частности селена, при ХП были получены Р. Rosen. и соавт. [11], которые изучили ряд историй болезней больных с идиопатическим ХП. В ходе исследования было обнаружено достоверное снижение уровня селена, витаминов С, Е, и рибофлавина по сравнению с контрольной группой здоровых людей. В качестве индекса активности цитохрома Р450 использовался теофиллин. Было обнаружено значительное снижение уровня антиоксидантной защиты у больных с ХП по сравнению с группой контроля.

Затем антиоксидантная недостаточность была продемонстрирована в естественных условиях путем оценки уровня селена в сыворотке крови в исследовании J. C. Yoon и соавт. [12]. В исследовании было четыре группы пациентов с различными формами ХП, у которых наблюдалось значительное снижение уровня селена и глутатиона пероксидазы по сравнению с контролем.

A. V. Gossom в ходе обследования больных ХП алкогольного генеза доказал, что дефицит селена является важным звеном патофизиологических изменений ПЖ, приводящих к развитию ее недостаточности, тем самым инициируя формирование и прогрессирование ХП [13].

В патогенезе диабета основное значение имеют абсолютный и относительный дефицит инсулина, а также повреждение митохондрий не только островков ПЖ, но и всех тканей вследствие недостатка глюкозы. Повышение концентрации глюкозы в крови и в инсулинонезависимых тканях (эндотелий сосудов, нейроны) при СД становится причиной постоянной генерации свободных радикалов, повреждающих липидные и белковые компоненты клеток, способствующих образованию и накоплению высокотоксичных липоперекисных соединений, усиливающих процессы дестабилизации клеточных мембран. При этом снижается антиоксидантная защита клеток, обеспечивающая постоянство антирадикального и антиперекисного гомеостаза. В митохондриях нарушается функционирование цикла трикарбоновых кислот, происходит частичное разобщение окисления и фосфорилирования.

При СД 2 типа развивается резистентность клеток печени, скелетных мышц и жировой ткани к инсулину, что приводит к формированию дислипидемий, гипергликемий и реактивному увеличению секреции инсулина бета-клетками ПЖ в качестве компенсации недостаточного ответа на инсулин основными тканями [14, 15]. Инсулин связывается с тканями путем активации его рецепторов, что инициирует внутриклеточный инсулиновый сигнальный каскад. В этот каскад входят: рецептор инсулина подложки (IRS)-2, фосфатаза белка тирозина (PTP)-1В и протеинкиназа В (се-

рин/треонинкиназа), а также *forkhead* окно класса O (Fox)-O1 транскрипционного фактора и его пероксисомального пролифератора активированного соактиватора рецептора гамма(PGC).

В настоящее время является очевидным, что *in vivo* и *in vitro* дисрегуляция вышеуказанных белков, изменение их локализации и/или активности одного или нескольких из этих белков может приводить к развитию резистентности к инсулину [16–20].

Кроме того, селен проявляет инсулинмиметический эффект путем активации протеинкиназы B (Akt) и других киназ инсулина, участвующих в сигнальном каскаде, таких как p70s6 киназа.

Что касается регуляции углеводного обмена, инсулинмиметические свойства соединений селена в степени окисления +4 (селенит натрия) и +6 (натрия селенат) были зарегистрированы во многих исследованиях [15, 21, 22].

Экспериментальные работы, выполненные на изолированных адипоцитах крыс, показали, что соединения натрия селената имеют способность стимулировать поглощение глюкозы путем транслокации переносчиков глюкозы в мембране при участии активированной серин/треонин киназы, в том числе p70s6 киназы [21, 23]. Однако инсулинподобные действия наблюдаются только при очень высоких дозах селената натрия, которые для человека являются токсичными, и, соответственно, делают его применение невозможным.

В исследованиях с применением селенита натрия в низких микромолярных дозах был выявлен индуцированный цитопротекторный ответ *in vitro*, что противодействует апоптотической гибели клеток. Выживание клеток было опосредовано селениндуцированной активацией протеинкиназы B [24, 25].

В соответствии с узким терапевтическим спектром действия селена, более высокие дозы селенита (500  $\mu$ M) приводят к тяжелым нарушениям метаболических функций печени, вызывая дегенерацию и перипортальный некроз гепатоцитов [22].

Антидиабетическое воздействие пищевых добавок селена можно ожидать, учиты-

вая его инсулинмиметическое действие и антиоксидантные качества, в составе РОС — детоксикации селеноэнзимов [11, 26, 27].

В последних эпидемиологических исследованиях выявлены связи между высокими плазменными уровнями селена и СД 2 типа, гипергликемией и дислипидемией [7, 28–32]. В основе такой связи лежит действие селена на инсулин-регулируемые метаболические пути, что проявляется в «редокс-парадокс» стимуляции инсулина [33]. При хроническом течении СД 2 типа уровень активных форм кислорода (АФК) значительно повышен, вследствие чего в ответ на стимуляцию различными факторами роста, цитокинами и гормонами, в том числе и инсулином, происходят дополнительные превращения АФК, что усугубляет антиоксидантный стресс, и эти процессы становятся «парадоксальными», вследствие чего локальные эффекты АФК значительно увеличивают клеточные ответы на эти лиганды. Таким образом, инсулин-индуцированные АФК выполняют вторую функцию посредника и играют важную роль в каскаде действия инсулина [33–35].

Таким образом, высокие дозы антиоксидантов могут нарушить чувствительность к инсулину [36].

Неорганические и органические соединения селена, как сообщается, индуцируют экспрессию и активность ряда антиоксидантных селенопротеинов. Наиболее выраженная стимуляция была получена для селеноэнзима цитозольной глутатионпероксидазы GPX1 [37–39]. Его действие опосредуется уменьшением  $H_2O_2$  и других гидроперексидов [40].

Повышенная активность GPX1 воздействует на систему сигналов инсулина. В эксперименте на трансгенных мышках, экспрессирующих высокие уровни GPX1, отмечалась резистентность к инсулину, гипергликемия, гиперинсулинемия и ожирение [41]. Гиперэкспрессия GPX1 приводила к поражению ПЖ, нарушению выработки инсулина и изменяла чувствительность клеток-мишеней к инсулину [41].

Также, при нарушении функции рецепторов инсулина и фосфорилирования протеинкиназы B отмечалась резистентность

к инсулину в печени и/или скелетных мышцах [41].

Важно заметить, что ожирение, резистентность к инсулину и гипергликемию возможно предотвратить у мышей с гиперэкспрессией GPX1 путем диетических ограничений поступления селена, тогда как хроническую гиперинсулинемию, даже на фоне диетического дефицита селена, предотвратить нельзя [42].

При изучении инсулин-продуцирующих клеток ПЖ было отмечено, что они являются одними из самых слабообеспеченных клеток с точки зрения собственных ферментативных антиоксидантов: активность  $H_2O_2$  снижается на фоне воздействия каталазы и уровень GPX1 в бета-клетках ПЖ достигает 1% от такового, например, в гепатоцитах [43]. По этой причине, бета-клетки очень чувствительны к повреждениям, вызванным гипергликемиями или провоспалительными цитокинами, и гиперэкспрессия антиоксидантных ферментов используется в качестве защиты инсулина и островков ПЖ от окислительного повреждения [44, 45].

С другой стороны, развитие гиперинсулинемии у мышей с гиперэкспрессией GPX1 указывает на негативные последствия деятельности высоких уровней GPX1 на бета-клетки ПЖ, что в естественных условиях отрицательно сказывается на контроле инсулина [41, 42].

В качестве альтернативного подхода к увеличению GPX1 в физиологических условиях были использованы диетические добавки селената натрия у крыс: повышение активности GPX1 в печени происходило за счет повышения активности белка фосфатазы 1В тирозина (PTP-1B) [46], который затормаживает инсулин-индуцированные сигналы по пути дефосфорилирования рецепторов инсулина IR и IRS-1 [47].

Таким образом, глутатионпероксидазы являются только посредниками неблагоприятных последствий применения высоких диетических доз селена. При использовании насыщающих диетических доз селена и соответствующего контроля уровня общего плазменного селена определяются значительно более низкие уровни селена в организме, чем

те значения, которые могли бы стимулировать развитие СД 2 типа [16, 48, 49].

Эпидемиологическую связь между высокими плазменными уровнями селена и гипергликемией можно объяснить и нарушениями гомеостаза селена вследствие дисрегуляции углеводного обмена. Селен содержится в плазме крови человека в виде селеноэнзима GPX3, основная часть которого представлена в виде транспортера — селенопротеина Р, в основном поступающего из печени и доставляющего селен периферическим тканям [28, 50]. Селенопротеин Р представляет собой биомаркер количественного статуса селена, поскольку его концентрация увеличивается в ответ на применение таблетированных форм селена [16, 48–51].

Таким образом, селеноэнзим GPX3 является важным фактором в гомеостазе селена. Активация селеноэнзима GPX3 осуществляется путем связывания транскрипционного фактора FoxO1a с гепатоцитами через ядерный 4-альфа-фактор [52, 53]. По этой связи экспрессируются высокие уровни селеноэнзима GPX3 в печени, а также осуществляется гормональная регуляция транскрипции печеночного селеноэнзима GPX3. Эти оба фактора транскрипции действуют как «молекулярный переключатель» в ответ на гормоны, такие как инсулин, глюкагон и глюкокортикоиды [12, 20, 54]. Во многих исследованиях селеноэнзимы GPX3 представляются в качестве ферментов глюконеогенеза, за счет чего обеспечивается действие селена в углеводном обмене [52].

В ряде источников литературы встречается информация, что селен опосредует связь с инсулином путем регулируемых молекулярных путей, прежде всего через phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B [55].

При анализе зарубежной научной литературы обнаруживается интерес к селену в качестве так называемого пероксисомального пролифератора активированного соактиватора гамма-рецептора 1-альфа [55, 56].

В последних докладах, посвященных гиперинсулинемии, гипергликемии и резистентности к инсулину у мышей, экспрессирующих селеноэнзимы глутатионпероксидазы 1, подчеркивается, что пероксисомаль-

ный пролифератор активированного соактиватора гамма-рецептора 1-альфа является ключевым регулятором биосинтеза физиологических транспортеров селена, селенопротеинов Р. Также показано, что этот пролифератор имеет важную роль в цепи глюконеогенеза в печени [57, 58].

В ряде исследований по программе «Пищевые предупреждения в развитии рака» (NPC) было выявлено, что у людей, принимающих селен в дозах 200 мкг, существует склонность к развитию СД 2 типа; кроме того, риск развития диабета увеличивается с высшим базовым уровнем селена в плазме крови [58].

Таким образом, вопрос о причинно-эффекторной связи ассоциаций селен — СД остается дискуссионным. Может ли селен способствовать развитию СД 2 типа путем тревожных сигналов инсулина и/или его

секреции, или, наоборот, дисрегуляция углеводного гомеостаза влечет за собой нарушение метаболизма селена?

Незаменимый микроэлемент селен в литературе характеризуется как фактор, обладающий антидиабетическими и инсулинмиметическими свойствами. Однако потребление селена может оказывать различное действие на организм человека в целом и на углеводный обмен в частности.

Повышенный уровень селена в плазме или же его дефицит может быть как следствием, так и, в какой-то мере, причиной развития СД, а также может влиять на развитие хронического панкреатита.

Патофизиологические механизмы влияния антиоксидантных веществ, в частности селена, на формирование и течение ХП у больных СД 2 типа требуют дальнейшего, более глубокого изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Фадеевко, Г. Д.* Селеносодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом [Текст] / Г. Д. Фадеевко, К. Ю. Дубров // *Сучасна гастроентерологія*. — 2010. — № 5 (55). — С. 62–68.
2. *Klotz, L. O.* Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defence against oxidative and nitrosative stress [Text] / L. O. Klotz, K. D. Kroncke, D. P. Buchczyk // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 133 (5 suppl. 1). — P. 1448S–1451S.
3. Abnormal drug metabolism in chronic pancreatitis: treatment with antioxidants [Text] / D. Sandilands, M. Jeffrey, N. Y. Haboubi [et al.] // *HPB Surg.* — 1999. — Vol. 11. — P. 207–216.
4. *Громова, О. А.* Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения [Текст] / О. А. Громова, И. В. Гоголева // *Трудный пациент*. — 2007. — № 14. — С. 13–17.
5. Biochemical and histochemical studies of the selenium deficient pancreas in chicks [Text] / T. Noguchi, M. L. Langevin [et al.] // Department of Poultry Science and Graduate School of Nutrition, Cornell University, Ithaca, New York, 1974.
6. *Zeng, J.* Effect of selenium on pancreatic proinflammatory cytokines in streptozotocin induced diabetic mice [Text] / J. Zeng, J. Zhou, K. Huang // *J. Nutr. Biochem.* — 2005. — Vol. 20 (7). — P. 530–536.
7. Selenium stimulates pancreatic beta\*cell gene expression and enhances islet function [Text] / S. C. Campbell, A. Aldibbiat, C. E. Marriott [et al.] // *FEBS Lett.* — 2008. — Vol. 582 (15). — P. 2333–2337.
8. *Винокурова, Л. В.* Цитокиновый статус при хроническом панкреатите алкогольной и билиарной этиологии [Текст] / Л. В. Винокурова, П. С. Живаева, Т. М. Царегородцева // *Тер. архив*. — 2006. — № 78 (2). — С. 57–60.
9. *Барабой, В. А.* Селен в питании человека [Текст] / В. А. Барабой, Е. Н. Шестакова // *Укр. біохім. журн.* — 2004. — Т. 76, № 1. — С. 23–31.
10. *Bjelakovic, G.* Micronutrient antioxidant intake [Text] / Bjelakovic G. // *Clin. Sci.* — 2007. — Vol. 56. — P. 17–25.
11. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society [Text] / P. Rosen, P. P. Nawroth, G. King [et al.] // *Diabet. Metabol. Res. Rev.* — 2001. — № 17. — P. 189–212.
12. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1 [Text] / J. C. Yoon, P. Puigserver, G. Chen [et al.] // *Nature*. — 2001. — № 413. — P. 131–138.
13. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis [Text] / A. V. Gossum, P. Closset, E. Noel [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2006. — № 41 (6). — P. 1225–1231.
14. An estimation of selenium requirements for New Zealanders [Text] / A. J. Duffield, C. D. Thomson, K. E. Hill, S. Williams // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — № 70. — P. 896–903.
15. Molecular mechanisms of insulin resistance [Text] / S. Schinner, W. A. Scherbaum, S. R. Bornstein, A. Barthel // *Diabet. Med.* — 2005. — № 22. — P. 674–682.

16. Insulin resistance and a diabetes mellituslike syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta) [Text] / H. Cho, J. Mu, J.K. Kim [et al.] // *Science*. — 2001. — № 292. — P. 1728–1731.
17. Reduction of protein tyrosine phosphatase 1B increases insulin-dependent signaling in ob/ob mice [Text] / R. J. Gum, L. L. Gaede, S. L. Koterski [et al.] // *Diabetes*. — 2003. — № 52. — P. 21–28.
18. PGC-1 promotes insulin resistance in liver through PPAR-alpha-dependent induction of TRB-3 [Text] / S.H. Koo, H. Satoh, S. Herzig [et al.] // *Nat. Med.* — 2004. — № 10. — P. 530–534.
19. Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vivo [Text] / S.F. Previs, D.J. Withers, J.M. Ren [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — № 275. — P. 38990–38994.
20. Puigserver, P. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction [Text] / P. Puigserver, J. Rhee, J. Donovan [et al.] // *Nature*. — 2003. — № 423. — P. 550–555.
21. Ezaki, O. The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes [Text] / O. Ezaki // *J. Biol. Chem.* — 1990. — № 265. — P. 1124–1128.
22. Metabolic effect of sodium selenite: insulin-like inhibition of glucagon-stimulated glycogenolysis in the isolated perfused rat liver [Text] / M. Roden, M. Prskavec, C. Furnsinn [et al.] // *Hepatology*. — 1995. — № 22. — P. 169–174.
23. Stimulation of MAP kinase and S6 kinase by vanadium and selenium in rat adipocytes [Text] / Y.J. Hei, S. Farahbakhshian, X. Chen [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* — 1999. — № 178. — P. 367–375.
24. Selenite suppresses hydrogen peroxide-induced cell apoptosis through inhibition of ASK1/JNK and activation of PI3-K/Akt pathways [Text] / S.O. Yoon, M.M. Kim, S.J. Park // *FASEB J.* — 2002. — № 16. — P. 111–113.
25. Selenite-induced survival of HuH7 hepatoma cells involves activation of focal adhesion kinase-phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway and Rac1 [Text] / Y.C. Lee, Y.C. Tang, Y.H. Chen [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — № 278. — P. 39615–39624.
26. Selenium and diabetes: an enigma? [Text] / A.S. Mueller, K. Mueller, N.M. Wolf, J. Pallauf // *Free Radic. Res.* — 2009. — № 43. — P. 1029–1059.
27. Steinbrenner, H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins [Text] / H. Steinbrenner, H. Sies // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — № 1790. — P. 1478–1485.
28. Plasma selenium in patients with cirrhosis [Text] / R.F. Burk, D.S. Early, K.E. Hill [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — № 27. — P. 794–798.
29. Serum selenium concentrations and diabetes in US adults. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004 [Text] / M. Laclaustra, A. Navas-Acien, S. Stranges [et al.] // *Environ. Healt. Perspect.* — 2009. — № 117. — P. 1409–1413.
30. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004 [Text] / M. Laclaustra, A. Navas-Acien, S. Stranges [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2010. — № 210. — P. 643–648.
31. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) [Text] / S.M. Lippman, E.A. Klein, P.J. Goodman [et al.] // *JAMA*. — 2009. — № 301. — P. 39–51.
32. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults [Text] / S. Stranges, M. Laclaustra, C. Ji [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — № 140. — P. 81–87.
33. Goldstein, B.J. Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets [Text] / B.J. Goldstein, K. Mahadev, X. Wu // *Diabetes*. — 2005. — № 54. — P. 311–321.
34. The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and plays an integral role in insulin signal transduction [Text] / K. Mahadev, H. Motoshima, X. Wu [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* — 2004. — № 24. — P. 1844–1854.
35. Insulin-stimulated hydrogen peroxide reversibly inhibits proteintyrosine phosphatase 1B in vivo and enhances the early insulin action cascade [Text] / K. Mahadev, A. Zilbering, L. Zhu, B.J. Goldstein // *J. Biol. Chem.* — 2001. — № 276. — P. 21938–21942.
36. Antioxidants prevent healthpromoting effects of physical exercise in humans [Text] / M. Ristow, K. Zarse, A. Oberbach [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2009. — № 106. — P. 8665–8670.
37. Cell death caused by selenium deficiency and protective effect of antioxidants [Text] / Y. Saito, Y. Yoshida, T. Akazawa [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — № 278. — P. 39428–39434.
38. Involvement of selenoprotein P in protection of human astrocytes from oxidative damage [Text] / H. Steinbrenner, L. Alili, E. Bilgic [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — № 40. — P. 1513–1523.
39. Selenoprotein, P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity [Text] / H. Steinbrenner, E. Bilgic, L. Alili [et al.] // *Free Radic. Res.* — 2006. — № 40. — P. 936–943.
40. Brigelius-Flohe, R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases [Text] / Brigelius-Flohe R. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — № 27. — P. 951–965.
41. Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase [Text] / J.P. McClung, C.A. Roneker, W. Mu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sc. USA*. — 2004. — № 101. — P. 8852–8857.
42. Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice [Text] / X.D. Wang, M.Z. Vatamaniuk, S.K. Wang [et al.] // *Diabetologia*. — 2008. — № 51. — P. 1515–1524.

43. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells [Text] / M. Tiedge, S. Lortz, J. Drinkgern, S. Lenzen // *Diabetes*. — 1997. — № 46. — P. 1733–1742.
44. Protection of insulin-producing RINm5F cells against cytokine-mediated toxicity through overexpression of antioxidant enzymes [Text] / S. Lortz, M. Tiedge, T. Nachtwey [et al.] // *Diabetes*. — 2000. — № 49. — P. 1123–1130.
45. Overexpression of glutathione peroxidase with two isoforms of superoxide dismutase protects mouse islets from oxidative injury and improves islet graft function [Text] / T. B. Mysore, T. A. Shinkel, J. Collins [et al.] // *Diabetes*. — 2005. — № 54. — P. 2109–2116.
46. Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B by manipulation of dietary selenium affects the triglyceride concentration in rat liver [Text] / A. S. Mueller, S. D. Klomann, N. M. Wolf [et al.] // *J. Nutr.* — 2008. — № 138. — P. 2328–2336.
47. Coordinated action of protein tyrosine phosphatases in insulin signal transduction [Text] / A. Cheng, N. Dube, F. Gu, M. L. Tremblay // *Europ. J. Biochem.* — 2002. — № 269. — P. 1050–1059.
48. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / R. Hurst, C. N. Armah, J. R. Dainty [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — № 91. — P. 923–931.
49. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China [Text] / Y. Xia, K. E. Hill, D. W. Byrne [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — № 81. — P. 829–834.
50. Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues [Text] / L. Schomburg, U. Schweizer, B. Holtmann [et al.] // *Biochem. J.* — 2003. — № 370. — P. 397–402.
51. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects [Text] / Y. Xia, K. E. Hill, P. Li [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — № 92. — P. 525–531.
52. Stimulation of selenoprotein P promoter activity in hepatoma cells by FoxO1a transcription factor [Text] / P. L. Walter, H. Steinbrenner, A. Barthel, L. O. Klotz // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2008. — № 365. — P. 316–321.
53. Regulation of hepatic fasting response by PPARgamma coactivator-1alpha (PGC-1): requirement for hepatocyte nuclear factor 4alpha in gluconeogenesis [Text] / J. Rhee, Y. Inoue, J. C. Yoon [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — № 100. — P. 4012–4017.
54. Serum selenium and serum lipids in US adults [Text] / J. Bley, A. Navas-Acien, S. Stranges [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — № 88. — P. 416–423.
55. *Bley, J.* Serum selenium and diabetes in US adults [Text] / J. Bley, A. Navas-Acien, E. Guallar // *Diabetes Care*. — 2007. — № 30. — P. 829–834.
56. *May, J. M.* Insulin-stimulated intracellular hydrogen peroxide production in rat epididymal fat cells [Text] // *J. Biol. Chem.* — 1979. — № 254. — P. 2214–2220.
57. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [Text] / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // *Diabetes Care*. — 2004. — № 27. — P. 1047–1053.
58. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial [Text] / S. Stranges, J. R. Marshall, R. Natarajan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — № 147. — P. 217–223.