

Селен и здоровье человека

О.В. Раков,
В.А. Музь

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В обзоре дана характеристика основных путей метаболизма селена в организме человека. Показано, что основной биологической ролью селена у эукариот является его участие в синтезе и регуляции активности ряда ферментов (глутатионпероксидазы, селензависимой пероксидазы, белков семейства селенопротеинов Р и W, 5'-йодотирониндейодиназы, тиоредоксинредуктазы). В последние годы эндокринологи Украины стали активно назначать препараты селена при любых проблемах со щитовидной железой. Мы не являемся сторонниками такого лечения, а считаем необходимым назначение селеносодержащих препаратов только при исходно низком содержании селена в организме человека. Правильность этого мнения находит свое подтверждение и в ряде статей зарубежной литературы. В обзоре авторы сделали попытку обобщить научно обоснованную информацию о том, когда нужно принимать селен, а когда нет, и почему возникла такая практика в принципе.

Ключевые слова: селен, селенодефицит, селенопротеины, глутатионпероксидазы, дейодиназы.

Селен входит в состав селенопротеинов, которые обладают широким спектром политропных эффектов, от антиоксидантного до противовоспалительного, а также участвует в синтезе активного гормона щитовидной железы. Низкое содержание селена в организме человека может ассоциироваться с повышенным риском смерти, снижением иммунитета, возникновением ряда заболеваний щитовидной железы, бесплодием (как у мужчин, так и у женщин), рядом психоэмоциональных расстройств [1]. В литературе имеется ряд научных работ, указывающих на благоприятное влияние добавок селена в пищу на некоторые заболевания, включая болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит [2], но результаты

этих исследований противоречивы. Очевидно, польза от добавки селена будет только в случае его нехватки в организме. Нельзя забывать о токсичности селена и о возможном развитии сахарного диабета 2-го типа у лиц, принимающих препараты, содержащие селен, с изначально удовлетворительным содержанием данного минерала в сыворотке крови [3].

На сегодняшний день селен (Se) остается мало изученным микроэлементом, который проявляет как токсические, так и эссенциальные свойства. Согласно современным данным, дефицит селена характерен для ряда стран, в том числе и для некоторых регионов Украины [1-4]. Расчет содержания селена в основных компонентах диеты на территории бывшего СССР показал, что основным источником селена для жителей Украины и стран постсоветского пространства яв-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

ляются зерновые культуры. Показательно, что доля поступления селена с продуктами переработки зерна в Украине существенно выше, чем в США и Финляндии, где его основным источником для человека является мясо [5, 6].

Поступление Se в организм с зерновыми продуктами может составлять 62% от его общего количества [7]. В Украине низкие концентрации Se в пшеничной муке зарегистрированы в северных и северо-западных областях, которые входят в состав Полесья и имеют кислые и сильно увлажненные грунты с низкой биодоступностью селена. Так, содержание селена в пшеничной муке из Волынской области составляет 65 ± 8 мкг/кг, Сумской — $64,7 \pm 7$ мкг/кг, Киевской — $78,8 \pm 8$ мкг/кг. На юге Украины, в Одесской области, содержание селена в некоторых образцах пшеничной муки превышает 400 мкг/кг [8].

Нельзя забывать об антропогенном влиянии, которое связано в частности с повышенной оксидатной нагрузкой, что может играть важную роль в обеспеченности селеном жителей страны. Так, эпидемиологические исследования обеспеченности селеном г. Славутич показали, что только в этом регионе из всех стран СНГ отмечены случаи селенодефицита (уровень селена в плазме менее 50 мкг/л), определяющего многократное возрастание риска возникновения и развития кардиологических [9] и онкологических заболеваний [10].

Рекомендуемое суточное потребление Se составляет 60 мкг/день для женщин и 70 мкг/день для мужчин [10].

История открытия

Se, 34-й элемент Периодической системы, электронный и химический аналог серы, был открыт в 1817 г. шведским химиком Й.Я. Берцелиусом. Его название происходит от греческого «σελήνη — Selene», означающего «луна». По своим свойствам он похож на теллур, открытый в 1782 г. М.Г. Клапротом. В природе Se встречается как в органических (селенометионин и селеноцистеин), так и в неорганических соединениях (селенит и селенат) [3]. Эссенциальность селена в питании человека была впервые установлена в 1957 г. Г. Миллсом после открытия селенозависимой глутатионпероксидазы (GSHPx) при изучении катаболизма гемоглобина в эритроцитах [11].

Природные источники селена

Селен — весьма редкий элемент, содержание которого в земной коре составляет $1,4 \times 10^{-5}\%$ по массе [10].

Невысокие концентрации Se обнаруживаются в дерново-подзолистых почвах, а наиболее высокие — в торфяно-болотных, глинистых почвах. Поскольку концентрация селена в почве широко варьирует в разных регионах, выделяют селенодефицитные районы (содержание селена в почве, а следовательно, и в пищевых продуктах, выращенных на ней, ниже нормы) и с нормальным содержанием селена [12]. Почти 90% селена человек получает с растительной и животной пищей и лишь 10% — с водой. Концентрация селена в озерных водах составляет 0,1-0,8 мкг/л, в речных — 0,2 мкг/л [13].

Физиология и метаболизм селена

В естественных условиях селен поступает в организм человека и животных главным образом в виде селеносодержащих аминокислот — селенометионина (Se-Met) и селеноцистеина (Se-Cys) растительного происхождения [14].

Усвоение растворимых форм на 80-100% происходит в пищеварительном тракте, причем наиболее активное всасывание селена происходит в двенадцатиперстной кишке, в меньшей степени — в тощей и подвздошной [2]. Тем не менее, роль органической и неорганической форм Se в организме различна [10].

Селенат и селенит — анионы, поступающие в организм, быстро восстанавливаются ферментативным путем [15] до селеноводорода, присутствующего при физиологических значениях pH в основном в виде гидроселенид-аниона (HSe). Необходимым кофактором данного процесса является восстановленный глутатион (GАН), причем предполагается, что в качестве интермедиата образуется селеноглутатион (GS-Se-SG). Небольшие количества селенит-аниона могут также, по-видимому, восстанавливаться до ноль-валентного селена под действием аскорбиновой кислоты [16].

Некоторое количество образующегося селеноводорода соединяется с селен-связывающими и транспортными белками за счет ковалентных связей, образуя лабильный пул селена [17]. Избыточные количества селеноводорода медленно подвергаются фермента-

Огляди

тивному метилированию с последовательным образованием метилгидроселенида (селеносодержащий аналог метанола), диметилселенида и катиона триметилселенония. Эти соединения селена экскретируются с мочой [18], а диметилселенид — также и с потом [10]. Процесс метилирования производных селеноводорода обратим.

Строго определенное количество селена, входящего в состав пула селеноводорода, через стадию селенофосфата [19] включается в высокоспецифический процесс синтеза селен-специфических селенопротеинов (Sec), таких как глутатионпероксидазы — GSH-Px (восемь изоформ), селенопротеины P, W, T, M и 5'-йодотиронин дейодиназа, тиоредоксинредуктаза (три изоформы) [20-22].

Соединения неорганического селена обладают низким порогом токсичности ввиду ограниченных возможностей утилизации их главного токсического метаболита — аниона гидроселенида. Неорганический селен в организме человека и животных может включаться в селеноцистеин, но никогда не включается в селенометионин [23]. При потреблении в пищу растительных селенопротеинов селенометионин всасывается и ассимилируется организмом [24].

Ввиду большого сходства физико-химических свойств метионина и селенометионина последний способен замещать первый в белках, включаясь по специфическому для метионина трансляционному механизму [25]. Селен тем больше включается в белки, чем больше количество остатков Met и Cys имеется в их первичной последовательности, а количество включаемого Se-Met в большой степени зависит не только от количества поступающего с пищей Se-Met, но и метионина. На основании этих данных сделан вывод, что Se-Met является хорошим источником селена для синтеза специфических селенопротеинов только тогда, когда организм нормально обеспечен серой в форме метионина. Процессы включения Se-Met в тканевые белки и высвобождение их при протеолизе протекают медленно. При нормальной обеспеченности селеном человека общее количество селена в его теле составляет 10-14 мг, а количество селена в лабильном метаболическом пуле (Se-специфические селенопротеины + селенит +

селеноводород и его производные) равно 3,5-6,5 мг. Остальной селен в виде селенометионина и селеноцистеина содержится в тканевых белках [25]. Таким образом, можно предположить, что при потреблении избытка Se-Met величина последнего пула (консервативное депо селена в организме) может быть еще большей. По всей видимости, гораздо меньшая токсичность Se-Met в сравнении с селенитом при пероральном поступлении связана с этим обстоятельством [26].

Включение Se-Cys в тканевые белки зависит от обеспеченности организма серой так же, как и включение Se-Met [27]. В тех случаях, когда уровень селена низок (менее 0,5 мкг/кг) или неадекватен при повышенной физиологической потребности (при беременности и лактации) [28], или если организм плохо обеспечен метионином, эффективность добавки неорганического селена будет выше, чем Se-Met, так как последний в этих условиях относительно больше включается в тканевые белки, т.е. используется с позиции синтеза GSH-Px «не по назначению» [23]. Токсичность Se-Met (органического селена) гораздо ниже, чем неорганического, то есть гораздо меньше опасности его передозировки при приеме в составе селеносодержащих биологически активных добавках (БАД). Именно по этой причине большинство авторов рекомендуют селенометионин и селеносодержащие растительные белки как предпочтительную форму снабжения организма селеном в профилактических целях [1].

Селенопротеины

В последние годы идентифицированы 30 селенопротеинов человека, которые кодируются 25 соответствующими генами [29], за счет чего селен может участвовать в поддержании окислительного баланса клетки, регуляции клеточного роста, ингибировании апоптоза и метаболизме тиреоидных гормонов (дейодиназы) [30].

Глутатионпероксидаза (GPx) является первым протеином, в каталитическом центре которого был обнаружен селеноцистеин и на примере которого впервые показано участие Se в создании системы защиты клетки против действия свободных радикалов. GPx содержится почти во всех клетках животных, основная доля фермента находится в цитозоле — около 70%, в митохондриях млекопитающих содержится 20-30% [31].

По структуре GPx является гомотетрамером. Каждая субъединица обладает массой 19 кДа и содержит один атом селена, связанный с цистеиновыми остатками (находится в составе остатка аминокислоты — селеноцистеина). Селеноцистеин добавляется в растущую полипептидную цепь во время трансляции стоп-кодона UGA (обычно UGA является стоп-кодоном). При недостатке селена активность антиоксидантной защиты снижается. Активность GPx повышается при патологических состояниях, таких как диабет, болезнь Кешана, ангиокардиопатии, катаракта [32].

Дейодиназы

Семейство селенсодержащих оксидоредуктаз представлено 3 типами йодтиронин дейодиназ (D1, D2, D3), которые катализируют активацию (D1 и D2) и инактивацию (D3) тироксина (T_4) с образованием активного трийодтиронина (T_3) и реверсивного T_3 (rT_3) в реакциях дейодирования [21]. Дейодиназы обладают тканевой и органной специфичностью, которая определяется их различной локализацией и функциями в тканях и органах человека. Так, D1 главным образом экспрессирована в печени, почках, щитовидной железе (ЩЖ) и гипофизе; D2 — в ЩЖ, сердце, центральной нервной системе (ЦНС), гипофизе, скелетной мускулатуре, бурой жировой ткани и плаценте; D3 — в беременной матке, плаценте, печени, головном мозге и коже эмбриона [33]. Все упомянутые тканевые дейодиназы являются специфическими селеноэнзимами, в состав которых входит селеноцистеин. Роль селена в функционировании тканевых дейодиназ подчеркивает тесную связь обмена этого микроэлемента с обменом йода [34].

Селен и патология щитовидной железы

ЩЖ — это орган с наибольшим содержанием селена (0,2-2 мкг на 1 грамм ткани), который является основным «хранилищем» селенопротеинов [35]. Данные селенопротеины выполняют важную роль — защищают ткани организма от вредных свободных радикалов (выполняют антиоксидантную функцию). В процессе выработки тиреоидных гормонов выделяются свободные радикалы. Также Se входит в состав дейодиназ, которые нужны для превращения св. T_3 в св. T_4 [36]. Для исследования значения Se в функционировании ЩЖ, Q. Wu и соавт. [37] отобрали 6152 человека по региону проживания. Из них 3038 жили в регионе с адекватным

содержанием Se в питании, а 3114 — в регионе с дефицитом этого микроэлемента (в два раза меньше по сравнению с нормой). Авторы обнаружили, что в регионах с низким содержанием Se значительно чаще встречались манифестный и субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и зоб. В другом исследовании [38] также подтверждено, что у людей с дефицитом Se чаще развивались узлы в ЩЖ и зоб.

Селен и аутоиммунный тиреоидит (АИТ)

О пользе приема препаратов Se при АИТ в настоящее время однозначного мнения нет. На сегодняшний день достоверно известно, что прием Se помогает уменьшить титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО) и антител к тиреоглобулину (АТТГ), но непосредственно на функцию ЩЖ никак не влияет. Когда пациенты с АИТ принимали 200 мкг Se, у них снижался титр АТПО на 40% от начала приема препарата и на 55% через 6 месяцев. Для сравнения — у тех, кто не принимал препараты селена, уровень АТПО уменьшался только на 10-27% [39].

Некоторые авторы [40] показали, что прием препаратов Se по-разному снижает концентрацию АТПО у тех, кто принимает или не принимает левотироксин. Так, было выяснено, что у пациентов, принимающих левотироксин, уровень АТПО и сыворотке крови снижался на протяжении 12 месяцев, а у обследуемых, не принимающих левотироксин, снижение уровня АТПО наблюдалось только на протяжении 3 месяцев. В другом исследовании авторы отмечают, что у больных, принимающих препараты селена без левотироксина, не было выявлено никаких улучшений уровня ТТГ, качества жизни или структурных изменений ЩЖ по данным ультразвукового исследования [41].

Не рекомендуется принимать препараты Se лицам, не имеющим его дефицита. Но если у человека есть недостаток селена в организме, то его необходимо восполнять, несмотря на наличие или отсутствия у него АИТ [1].

По данным мета-анализа показано отсутствие влияния приема препаратов селена на функцию ЩЖ, улучшение общего самочувствия и качества жизни пациентов [42].

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса-Базедова

ДТЗ на сегодняшний день является единственным заболеванием, в случае которого

Огляди

Se помогает контролировать тиреотоксикоз при совместном приеме с тиреостатическими препаратами, правда в этом случае специалисты рекомендуют добавлять селен только тем, у кого есть документально подтвержденный дефицит Se. В настоящее время продолжается исследование GRASS, которое должно ответить на вопросы, позволит ли добавление селена к терапии болезни Грейвса ускорить достижение эутиреоза, снизить риск рецидива заболевания, улучшить качество жизни больных [43-47].

Имеется сообщение о том, что Se улучшает зрительную функцию при легкой и умеренно выраженной эндокринной офтальмопатии [48]. Хотя данных явно недостаточно, международная организация EUGOGO, опираясь на это исследование, включила селен в свои рекомендации по лечению эндокринной офтальмопатии легкой степени [49]. Это важно, т. к. для тяжелых форм офтальмопатии разработана схема лечения с применением глюкокортикоидов, а для легких форм, которые иногда значительно ухудшают качество жизни больного, ранее не предлагалось какого-либо лечения, а только наблюдение.

Согласно результатам крупного исследования, проведенного Европейской группой по изучению офтальмопатии при болезни Грейвса (European Group On Graves Orbitopathy — EUGOGO) [49], прием 200 мкг селена в сутки в течение 6 месяцев оказывал значительно более эффективное действие в лечении офтальмопатии, чем пентоксифиллин и плацебо. По результатам исследования, улучшение в состоянии глаз отмечалось у 61% принимавших селен, у 35% принимавших пентоксифиллин и у 36% принимавших плацебо.

Селен и иммунная система

Недостаток селена может непосредственно участвовать в иммунопатогенезе многих заболеваний, характеризующихся как иммунодефицитными, так иммунопрогрессивными явлениями. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) как неперенный атрибут экстремальных состояний может вызвать неблагоприятные метаболические, энергетические и пластические эффекты. Вместе с тем, усиление ПОЛ снижает потенциал иммунной реактивности. В связи с этим факторы, обеспечивающие нейтрализацию перекисной

дегидратации липидов, являются универсальными и надежными средствами повышения адаптационных возможностей организма. К одному из таких существенных факторов можно отнести достаточное содержание Se в организме [50].

Селен необходим для нормального функционирования иммунной системы — как клеточного, так и гуморального звена: он стимулирует функцию естественных киллеров, повышает продукцию интерлейкина-1 и интерлейкина-2, подавляет гиперчувствительность немедленного типа и гиперчувствительность замедленного типа, модулирует фагоцитарную функцию полиморфноядерных лейкоцитов, потенцирует функцию естественных киллеров и антителогенез [51], оказывает антиапоптогенный и радиопротекторный эффекты, блокирует транскрипцию вирусов, в том числе вируса СПИД [10].

Селен и беременность

Во время беременности прием селена может улучшать функцию ЩЖ. Так, в исследовании J. Мао и соавт. [52] женщины с легким или умеренно выраженным дефицитом йода принимали препараты селена по 60 мкг в день на 12-14-й неделе беременности. По итогам исследования, уровень АТПО у них не уменьшился, а функция ЩЖ по непонятной причине немного улучшилась.

В другом довольно крупном исследовании [53], в котором участвовали 2 143 беременные женщины с АИТ и нормальным уровнем гормонов ЩЖ, у 169 уровни АТПО в сыворотке крови были повышены. Этих женщин разделили на 2 группы: в первой (n=77) женщины принимали селенометионин по 200 мкг/сут., во второй (n=74) — плацебо. По итогам исследования у женщин, принимавших селен, отмечено уменьшение прогрессирования АИТ после родов. У них уменьшились титры АТПО, улучшилась структура ЩЖ по данным УЗИ, а также реже нарушалась функция ЩЖ после родов и реже встречался гипотиреоз.

Селен и рак

Концентрация селена в сыворотке крови ниже 45 мкг/л является предрасполагающим фактором развития онкозаболеваний. Селен обладает канцеропротекторным действием из-за избирательного накопления в опухолевых клетках, причем его концентрация в жиз-

неспособной опухоли в 5-10 раз выше, чем в некротизированной. Накапливаясь в опухолевых клетках, селен оказывает непосредственное токсическое действие на них. Дополнительный прием селена в селенодефицитном регионе способствует профилактике онкологических заболеваний, а при лечении больных некоторыми противоопухолевыми препаратами уменьшает их токсический эффект на почки и угнетающее действие на костный мозг [54]. Имеются данные, что Se вовлечен в процесс канцерогенеза, и его низкий уровень может повышать риск развития тиреоидного рака [36]. В нескольких исследованиях изучалась ассоциация рака и низкого уровня селена в крови и моче. Было выявлено, что частота рака при дефиците селена возрастает. Мета-анализ 8 исследований с участием более чем 1 200 пациентов, у которых изучали связь уровня некоторых микроэлементов (селена, меди и магния) с раком ЩЖ (РЩЖ), показал, что пациенты с РЩЖ имеют сниженный уровень селена, магния и повышенный уровень меди по сравнению со здоровыми людьми, составлявшими группу контроля [55]. J. Jonklaas и соавт. По результатам обследования 65 больных, подвергшихся тиреоидэктомии по поводу РЩЖ и узлового зоба, подтвердили, что недостаток селена ассоциируется с высокой степенью риска возникновения рака. Точные механизмы воздействия дефицита селена на развитие рака пока неизвестны, но предполагается, что недостаток селеноэнзимов приводит к увеличению количества свободных радикалов, принимающих участие в канцерогенезе и прогрессировании заболевания [56].

Слишком низкое употребление Se ассоциировалось с высокой заболеваемостью раком прямой кишки, толстой кишки, яичников, молочной железы, предстательной железы и легких [57]. Экспрессия нескольких селенопротеинов с противовоспалительными и антиоксидантными эффектами, индуцированными неорганическим Se, принимаемым в оптимальных дозах, может помочь предотвратить канцерогенез печени [54]. Если при раке печени к комплексному лечению добавить природный селен, продолжительность жизни больного увеличивается до 4-5 лет, в противном случае она составляет не больше 1 года [56, 58].

Селен и сердечнососудистые заболевания

Уровни Se широко используются в качестве биомаркера для заболеваний, связанных с окислительным стрессом [58].

Выявлена четкая взаимосвязь между уровнем селена в крови и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). У людей с низким показателем содержания селена эта болезнь проявляется в 70 раз чаще.

Дефицит селена является фактором риска развития коронарных заболеваний, особенно в случаях сочетания дефицита селена с дефицитом витамина E. Витамин E и селен снижают концентрацию холестерина в тканях сосудов, замедляя развитие атеросклероза [59, 60].

В присутствии оптимального количества селена в организме синтезируется важный кофермент Q10, который защищает сердечную мышцу от кислородной недостаточности и помогает мышце сердца восстановиться после инфаркта [60]. Отмечено, что возникновение сердечно-сосудистых заболеваний связано с низкими уровнями селена, которые приводят к неоптимальной активности GPx, и существует обратная связь между концентрациями селена и частотой ИБС. Однако проанализированные наблюдательные исследования имели неопределенную достоверность [61]. Поэтому нет четкой картины того, являются ли уровни селена в сыворотке крови надежным биомаркером в развитии или мониторинге сердечнососудистых заболеваний. Имеющиеся данные остаются неубедительными и отчасти противоречивыми.

Селен и сахарный диабет

Сложное соотношение и U-образная взаимосвязь между дозой Se и заболеванием также продемонстрированы при сахарном диабете 2-го типа. Эпидемиологические исследования показали, что у людей с более высоким уровнем Se в ногтях на пальцах ног снижается риск развития сахарного диабета 2-го типа [62]. Однако избыточная экспрессия селенопротеинов и селенометаболитов, участвующих в метаболизме углеводов на уровне избыточного питания, повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа [63].

В плацебо-контролируемом исследовании с участием более 1 200 человек показано, что препараты селена не снижают риска развития сахарного диабета 2-го типа, более того, способны даже увеличить его [32].

Огляди

Селен и функция мозга

На функцию мозга уровень селена влияет как положительно, так и отрицательно. Селен не только является антиоксидантом для клеток мозга, но и участвует в передаче сигналов нейронов [64]. Снижение активности селенопротеинов определяет неврологические расстройства и нарушение когнитивных функций [65]. Селен и селенопротеин Р защищают мозг от болезни Альцгеймера [66]. Однако избыток селена является нейротоксичным и может вызывать летаргию и боковой амиотрофический склероз [67, 68]. Неорганические формы селена участвуют в развитии легкого нарушения когнитивных функций при деменции при болезни Альцгеймера [69].

Выводы

Дефицит Se — не болезнь, а важный фактор потери здоровья, который уменьшает силу сопротивления организма заболеваниям, ухудшает качество жизни, снижает социальную и экономическую продуктивность, повышает риск заболеваемости сердечнососудистыми, онкологическими, аутоиммунными, инфекционными и другими заболеваниями.

Оптимальная концентрация Se, достигаемая с помощью сбалансированного питания или, в случае его недостатка в организме, приемом пищевых добавок, может быть хорошей предпосылкой не только для предотвращения заболеваний ЩЖ, но и поддержания общего состояния здоровья.

В проспективных исследованиях показано преимущество более высокого содержания селена над более низким у человека в отношении риска возникновения рака предстательной железы, легких, мочевого пузыря, колоректального рака.

На сегодняшний день добавление препаратов Se в терапию при легкой или умеренно выраженной эндокринной офтальмопатии является полезным, хотя научно обоснованных данных недостаточно. Предпочтение отдается назначению органического селена (селенометионина).

Авторы выражают благодарность врачу-терапевту центральной поликлиники ВМУ СБ Украины Раковой В.В. за поддержку и помощь в написании статьи.

Список использованной литературы

1. Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones (Athens)*. 2018 Jun;17(2):183-96.
2. Гончарова ОА. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований). *Эндокринология*. 2014;19(2):149-55.
3. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015 Apr;48(3):756-75.
4. Кравченко ВІ, Осадців ОІ, Андрусишина ІМ. Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області. *Ендокринологія*. 2012;17(3):7-12.
5. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients*. 2015 Feb;7(3):1494-537.
6. Alfthan G, Euroala M, Ekholm P, Venäläinen ER, Root T, Korkalainen K, et al. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:142-7.
7. Голубкина НФ, Скальный АВ, Соколов ЯА, Щелкунов ЛФ. Селен в медицине и экологии. М: Издательство КМК. 2002; 156 с.
8. Щелкунов ЛФ, Голубкина НА, Корзун ВН, Дудкин МС. Проблема микроэлемента селена в южном регионе Украины. *Гігієна населених місць*. 2002;40:223-31.
9. Tanguy S, Grauzam S, de Leiris J, Boucher F. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: experimental approaches and human studies. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Jul;56(7):1106-21.
10. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012 Mar;379(9822):1256-68.
11. Mills GC. Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem*. 1957 Nov;229(1):189-97.
12. Решетник ЛА, Парфенова ЕО. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 1999;18(3):16-22.
13. Решетник ЛА, Парфенова ЕО. Селен и здоровье человека. *Рос. Педиатр. журнал*. 2000;2:41-4.
14. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1297658.
15. Davis CD. Selenium supplementation and cancer prevention. *Curr Nutr Rep*. 2012 Mar;1(1):16-23.
16. Pallud S, Lennon AM, Ramauge M, Gavaret JM, Croteau W, Pierre M, et al. Expression of the type II iodothyronine deiodinase in cultured rat astrocytes is selenium-dependent. *J Biol Chem*. 1997 Jul;272(29):18104-10.
17. Janghorbani M, Mooers CS, Smith MA, Hazell T, Blanock K, Ting BT. Correlation between the size of the selenite-exchangeable metabolic pool and total body or liver selenium in rats. *J Nutr*. 1991 Mar;121(3):345-54.
18. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):233-41.
19. Birringer M, Pilawa S, Flohé L. Trends in selenium biochemistry. *Nat Prod Rep*. 2002 Dec;19(6):693-718.
20. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003 May;300(5624):1439-43.
21. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of the thyroid hormone action // *J Clin Invest*. 2006 Oct;116(10):2571-9.
22. Bates JM, Spate VL, Morris JS, ST. Germain DL, Galton VA. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development. *Endocrinology* 2000 Jul; 141(7):2490-500.
23. Гмошинский ИВ, Мазо ВК, Тутьельян ВА, Хотимченко СА. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности. *Экология моря*. 2000; 54:5-19.
24. Тутьельян ВА, Княжев ВА, Хотимченко СА, Голубкина НА, Кушлинский НЕ, Соколов ЯА. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: Издательство РАМН, 2002; 224 с.
25. Schrauzer GN. Selenomethionine and selenium yeast: appropriate

- forms of selenium for use in infant formulas and nutritional supplements. *J Med Foods*. 1998; 1:201-6.
26. Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN. (Eds.). Selenium: its molecular biology and role in human health. Springer Science + Business Media, 2012; 598 p.
 27. Deagen JT, Butler JA, Beilstein MA, Whanger PD. Effects of dietary selenite, selenocystine and selenomethionine on selenocysteine lyase and glutathione peroxidase activities and on selenium levels in rat tissues. *J Nutr*. 1987 Jan;117(1):91-8.
 28. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Apr;14(7):1337-83.
 29. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013 Mar;18(3):3292-311.
 30. Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, Gladyshev VN. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem Sci*. 2014 Mar;39(3):112-20.
 31. Гудков С.В., Брусков В.И., Куликов А.В., Шарапов М.Г., Куликов Д.А., Молочков А.В. БИОАНТИОКСИДАНТЫ (ЧАСТЬ 2). Альманах клинической медицины. 2014;1(31):65-9.
 32. Jablonska E, Vinceti M. Selenium and Human Health: Witnessing a Copernican Revolution? *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2015;33(3):328-68.
 33. Шабалина ЕА, Моргунова ТБ, Орлова СВ, Фадеев ВВ. Селен и щитовидная железа. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2010;7(2):7-18.
 34. Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1484-91.
 35. Skowrońska-Jóźwiak E. The effect of selenium on thyroid physiology and pathology. *Thyroid Res*. 2015; 8(Suppl 1): A23.
 36. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb;78(2):155-64.
 37. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4037-47.
 38. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hög A, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2011 Apr;164(4):585-90.
 39. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protapapadakis EE, Ganotakis ES. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):609-12.
 40. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016 Dec;26(12):1681-92.
 41. Winther KH, Wichman JEM, Bonnema SJ, Hegedüs L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017; 55(2): 376-85.
 42. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 2010 Oct;20(10):1163-73.
 43. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, Cramon P, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Apr 9;15:115.
 44. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. A 2016 Italian survey about the clinical use of selenium in thyroid disease. *Eur Thyroid J*. 2016 Sep;5(3):164-70.
 45. Marinò M, Dottore GR, Leo M, Marcocci C. Mechanistic Pathways of Selenium in the Treatment of Graves' Disease and Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res*. 2018 Dec;50(12):887-93.
 46. Marinò M, Marcocci C, Vitti P, Chiovato L, Bartalena L. Selenium in the treatment of thyroid diseases. *Eur Thyroid J*. 2017 Apr;6(2): 113-4.
 47. Watt T, Cramon P, Bjørner JB, Bonnema SJ, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, et al. Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013 Apr 30;14:119.
 48. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011 May;364(20):1920-31.
 49. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26.
 50. Собуров КА, Казыбекова АА, Захаров ГА. Влияние содержания селена на состояние иммунитета и окислительного гомеостаза у горных популяций центрального Тянь-Шаня. Вестник ТГУ. 2016;21(6): 2290-9.
 51. Krivosheeva EM, Fefelova E. Immunoprotective effects of pharmacological substances and plant selenium in experimental shortage of selenium. *Current advances in microbiology and immunology*. 2012;9(1):25.
 52. Mao J, Pop VJ, Bath SC, Vader HL, Redman CW, Rayman MP. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr*. 2016 Feb;55(1):55-61.
 53. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1263-8.
 54. Steinhilber H, Speckmann B, Sies H. Toward understanding success and failures in the use of selenium for cancer prevention. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jul; 19(2): 181-91.
 55. Shen F, Cai WS, Li JL, Feng Z, Cao J, Xu B. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2015 Oct;167(2):225-35.
 56. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentration in patient with thyroid cancer. *Thyroid*. 2013 Sep;23(9):1079-86.
 57. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 29;1: CD005195.
 58. Schomburg L, Hughes DJ. The missing link? The potential role of selenium in the development of liver cancer and significance for the general population. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;11(8):707-9.
 59. Jin RC, Mahoney CE, Anderson LC, Ottaviano F, Croce K, Leopold JA, et al. Glutathione peroxidase-3 deficiency promotes platelet-dependent thrombosis in vivo. *Circulation*. 2011 May;123(18):1963-73.
 60. Joseph J. Selenium and cardiometabolic health: Inconclusive yet intriguing evidence. *Am J Med Sci*. 2013 Sep;346(3):216-20.
 61. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1: CD009671.
 62. Park K, Rimm EB, Siscovick DS, Spiegelman D, Manson JE, Morris JS, et al. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1544-51.
 63. Rayman MP, Stranges S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: Can we make sense of it? *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:1557-64.
 64. Solovyev ND. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. *J Inorg Biochem*. 2015 Dec;153:1-12.
 65. Pillai R, Uyehara-Lock JH, Bellinger FP. Selenium and selenoprotein function in brain disorders. *IUBMB Life*. 2014 Apr;66(4):229-39.
 66. Solovyev N, Drobyshev E., Bjørklund G., Dubrovskiy Y., Lysiuk R., Rayman M.P. Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: Is there a link? *Free Radic Biol Med*. 2018 Nov1;127:124-33.
 67. Vinceti M, Mandrioli J., Borella P., Michalke B., Tsatsakis A., Finkelstein Y. Selenium neurotoxicity in humans: bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicol Lett*. 2014 Oct;230(2):295-303.
 68. Constantinescu-Aruxandei D, Frîncu RM, Capră L, Oancea F. Selenium Analysis and Speciation in Dietary Supplements Based on Next-Generation Selenium Ingredients. *Nutrients*. 2018;10(10):1466. *Nutrients*. 2018 Oct 9;10(10): E1466.

Огляди

69. Vinceti M, Chiari A, Eichmüller M, Rothman KJ, Filippini T, Malagoli C, et al. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Dec 19;9(1):100.

(Надійшла до редакції 06.05.2019 р.)

Селен і здоров'я людини

О.В. Раков, В.А. Музь

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В огляді охарактеризовано основні шляхи метаболізму селену в організмі людини. Показано, що основна біологічна роль селену в еукаріот — його участь у синтезі та регуляції активності низки ферментів (глутатіонпероксидаз, селенозалежної пероксидази, білків родини селенопротеїнів Р і W, 5'-йодотироніндейодиназ, тіоредоксинредуктази). Останніми роками ендокринологи України стали активно призначати препарати селену за будь-яких проблем зі щитоподібною залозою. Ми не є прихильниками такого лікування, а вважаємо за необхідне призначати препарати селену лише в разі початкового низького вмісту селену в організмі. Правильність цієї думки знаходить своє підтвердження і в низці статей зарубіжних авторів. Ми спробували узагальнити науково обґрунтовану інформацію про те, коли варто приймати селен, а коли не варто, і чому виникла така практика в принципі.

Ключові слова: селен, селенодефіцит, селенопротеїни, глутатіонпероксидази, дейодинази.

Celenium and human health

O.V. Rakov, V.A. Muz

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine»

The review provides a description of the main pathways for selenium metabolism in humans. It has been shown that the main biological role of selenium in eukaryotes is its participation in the synthesis and regulation of the activity of a number of enzymes (glutathione peroxidase, selenium dependent peroxidase, neutrophils, proteins of the family of selenoproteins P and W, 5'-iodo-thyronine deiodinase, thioredoxin reductase). In recent years, Ukraine's endocrinologists have been actively prescribing selenium supplements for any problems with thyroid gland. We are not advocates of such treatment, and we consider it necessary to prescribe selenium-containing drugs only in the case of initial low selenium content in the human body. The correctness of this view is confirmed by a number of articles by foreign authors. We tried to summarize scientifically based information about when to take selenium, and when not, and why there was this practice in principle.

Keywords: selenium, selenium deficiency, selenoproteins, glutathione peroxidase, deiodinase.