

**МЕТАБОЛИЗМ И МЕХАНИЗМ ТОКСИЧНОСТИ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ
ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА
МИКРОЭЛЕМЕНТА СЕЛЕНА**

П.А. Подубояринов^{1,@}, Д.Г. Елистратов², В.И. Швец³

¹Пензенский государственный университет архитектуры и строительства, г. Пенза, 440028, Россия

²ООО «Парафарм», г. Пенза 440033, Россия

³МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва 119571, Россия

@ Автор для переписки, e-mail: poluboyarinov Pavel@yandex.ru

Приведены обзор литературы и результаты собственных исследований, посвященных метаболизму и механизму токсичности селеносодержащих препаратов: элементного селена, селенита натрия, диацетофенонилселенида, селенопирана, эбселена, диметилдипиразоллилселенида и селеносодержащих аминокислот, используемых для коррекции дефицита селена. Элементный селен обладает труднорегулируемой и труднопрогнозируемой биодоступностью, проникая через клеточные стенки, а не по транспортным каналам клетки. Селенит натрия является наиболее токсичным, плохо совместимым с компонентами пищи и малоуправляемым соединением селена. Ксенобиотик диацетофенонилселенид, в целом, имеет схожий с селенитом натрия механизм метаболизма, взаимодействуя с тиолами, например с восстановленным глутатионом, с образованием селеноводорода. Эбселен не является биодоступным источником селена и поэтому малотоксичен. Считается, что ксенобиотик селенопиран может элиминировать селен только в процессах ксенобиотического обмена печени, однако, как показано в наших исследованиях – частично и в процессе кислотно-катализируемого гидролиза. Отмечается малое число исследований, посвященных метаболизму малотоксичного ксенобиотика диметилдипиразоллилселенида.

Токсичность избытка селенометионина определяется в первую очередь некорректным включением в белки и жизненно важные ферменты, т.е. связана с изменением пространственной структуры белка. Токсичность избытка метилселеноцистеина определяется, по-видимому, отсутствием обменного пула в организме и быстрой генерацией селеноводорода из метилселенола, который образуется при ферментативном расщеплении аминокислоты.

Также рассматривается концепция выбора оптимального донора микроэлемента селена. По совокупности таких свойств, как полная физиологическая совместимость, низкая токсичность, наличие обменного пула в организме, антиоксидантных свойств и простота производства, определен оптимальный донор селена – аминокислота селеноцистин.

Ключевые слова: селен, селенодефицит, метаболизм, токсичность, селеноцистин, элементный селен, селенит натрия, селенометионин, диацетофенонилселенид, эбселен, селенопиран, диметилдипиразоллилселенид, метилселеноцистеин.

METABOLISM AND MECHANISM OF TOXICITY OF SELENIUM-CONTAINING SUPPLEMENTS USED FOR OPTIMIZING HUMAN SELENIUM STATUS

P.A. Poluboyarinov^{1, @}, D.G. Elistratov², V.I. Shvets³

¹Penza State University of Architecture and Construction, Penza 440028, Russia

²"Parafarm" Ltd, Penza 440033, Russia

³MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow 119571 Russia

@Corresponding author e-mail: poluboyarinovpavel@yandex.ru

The work presents a review devoted to the metabolism and the mechanism of toxicity of selenium-containing supplements: elemental selenium, sodium selenite, diacetophenonyl selenide, selenopyrane, ebselen, dimethyl dipyrasolyl selenide and selenium-containing amino acids used for correction of selenium deficiency.

Elemental selenium penetrating through cell walls, but not through transport channels demonstrates poorly predicted and difficultly regulated bioavailability. Sodium selenate is known to be the most toxic form of selenium in food. The metabolism of xenobiotic diacetophenonyl selenide resembles that of sodium selenide. The xenobiotic reacts with thiols, for instance, with the reduced form of glutathione leading to the formation of hydrogen selenide. Ebselen is not considered to be a well bioavailable form of selenium and thus possesses low toxicity. Xenobiotic selenopyrane eliminates selenium only in processes of xenobiotic liver exchange, and in our investigations – partially in acid-catalyzed hydrolysis. The metabolism of xenobiotic dimethyl dipyrasolyl selenide having low toxicity is poorly investigated. The toxicity of high doses of selenomethionine is determined by the possibility of incorporation in proteins and vitally important enzymes with dramatic changes of protein quaternary structure. The toxicity of high doses of methylselenocysteine seems to be caused by the lack of an exchange pool in the body and quick regeneration of hydrogen selenide from methylselenol which is formed as a result of enzymatic destruction of this amino acid.

Also the issue of the most prospect selenium donor is discussed. The physiological compatibility, the low toxicity, the presence of an exchangeable pool in the organism, the antioxidant properties and the simplicity of production indicate selenocystine as an optimal selenium donor.

Keywords: selenium, selenium deficiency, metabolism, toxicity, selenocystine, elemental selenium, sodium selenite, selenomethionine, diacetophenonyl selenide, ebselen, selenopyrane, dimethyl dipyrasolyl selenide, methylselenocysteine.

Селен – это микроэлемент с ярко выраженными каталитическими свойствами, формирующий активные селенольные центры и входящий в состав примерно 30 белков эукариотов [1]. На основе соотношения в геноме часто и редко встречающихся генов протеинов выдвигается предположение о существовании до 100 селеносодержащих белков [2]. В настоящее время установлено, что селен входит в состав глутатионпероксидаз четырех типов, трех йодтирониндейодиназ [3] и трех тиоредоксинредуктаз [4].

Селен участвует в регуляции функций иммунной системы: стимулирует активность естественных киллеров (ЕКК), повышает продукцию интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2), усиливает клеточный и гуморальный иммунные ответы, стимулирует фагоцитарную функцию лейкоцитов и повышает реакцию лимфоцитов на различные митогены [5].

Выявлены антимуtagenная и антиканцерогенная активность селена в отношении ряда органических

веществ и таких металлов, как кадмий, ртуть, свинец и др. [5–7].

Высокая биологическая активность органических форм селена – аминокислот, их уникальная антиоксидантная активность, способность защиты от онкологических, кардиологических и нейрогенных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) определяют важность исследования данных соединений [8–10].

Содержание селена в растительной пище и в первую очередь в хлебопродуктах варьирует в зависимости от содержания селена в почве той местности, где это растение произрастает. Поэтому дефицит селена в пище человека, прежде всего, вызван низким содержанием данного микроэлемента в почве. Очень низкое содержание селена в почве и зерне отмечается для некоторых провинций Китая [11]. Низким геохимическим уровнем селена также отличаются Швеция и Финляндия. В Российской Федера-

ции крайне низкие концентрации селена отмечаются в почвах Читинской области, Бурятии и Хабаровского края, а для многих областей страны характерен «субоптимальный» уровень селена в почвах и, как следствие, в пище человека [12, 13]. В целом, по данным Института питания РАМН, в России не менее чем у 80% населения обеспеченность селеном ниже оптимальной. Поэтому коррекция селенового статуса населения нашей страны представляется жизненно необходимой.

Сегодня очевидным фактом является то, что метаболизм органических и минеральных форм селена в организме животных и человека тесно связан с их биологической активностью и доступностью. Самым сложным и не решенным до сих пор вопросом является выбор оптимальной формы селена, используемой для коррекции селенового статуса человека, которая бы сочетала целый ряд параметров:

- полная физиологическая совместимость (должна проходить естественный путь от поступления в организм с пищей, являясь ее природным компонентом, всасывания и дальнейшего метаболизма);
- низкая токсичность;
- наличие обменного пула в организме, не приводящего к изменению пространственной структуры белков организма;
- наличие антиоксидантных свойств;
- совместимость с витаминами и другими компонентами пищи.

Также важным является возможность широкого внедрения и простота промышленного получения оптимального носителя селена.

Целью нашей работы является определение оптимального носителя селена из тех, которые применяются для коррекции селенового статуса человека или являются перспективными, с учетом выше перечисленных требований.

Все основные, используемые сегодня для коррекции селенодефицита селеносодержащие вещества можно разделить на группы:

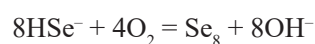
- неорганические соединения селена – элементарный селен, соли селеновой и селенистой кислоты – селенит и селенат натрия (Na_2SeO_3 , Na_2SeO_4);
- продукты биотрансформации неорганических соединений селена культурами дрожжей, водорослей, растений (в основном содержат аминокислоты селенометионин и селеноцистин в составе белков);
- селеносодержащие ксенобиотики (эбселен, селенопиран, диацетофенонилселенид);
- индивидуальные аминокислоты, селенометионин и селеноцистин, полученные путем химического синтеза.

Во всех обобщающих схемах метаболических путей микроэлемента селена [14, 15] центральным метаболитом является селеноводород. При этом он

может быть образован как из неорганических соединений селена: элементарного селена, селената и селенита натрия (Na_2SeO_4 , Na_2SeO_3) и восстановленного глутатиона, так и ферментативно из селеносодержащих аминокислот.

Селеноводород – наиболее токсичное соединение селена. В клетках присутствующий селеноводород находится в основном в виде гидроселенид-аниона (HSe^-).

Механизм токсичности избытка селеноводорода, как и сероводорода, по литературным данным, следующий: инактивация металлосодержащих ферментов, в первую очередь оксидаз (цитохромоксидазы, каталазы, пероксидазы) [16, 17], и повреждение молекул ДНК за счет активных форм кислорода (АФК) [18]. Считается, что реакция окисления селеноводорода имеет сложную кинетику, которая указывает на механизм образования свободнорадикальной цепи:



Предполагаемые промежуточные продукты реакции включают супероксид-ион, пероксид водорода и полиселениды [19].

Образовавшийся селеноводород (гидроселенид-анион HSe^-) может выделяться из организма (катаболический путь), последовательно ферментативно метилируясь с участием S-аденозилметионина (SAM) до триметилселенония-иона – конечного продукта метаболизма всех селеносодержащих соединений [20]. Этот путь обратим только на первой стадии метилирования селена (метилселенол). Триметилселеноний выводится из организма через почки с мочой. Диметилселенид может выводиться с потом и через легкие, придавая выделениям запах чеснока, что обычно служит качественным критерием избытка селена. Во втором случае (анаболический путь) селеноводород претерпевает последовательные ферментативные превращения. Происходит его активация (фосфорилирование) селенофосфатсинтетазой с образованием селенофосфата. Аминокислота серин присоединяется к своей специфической транспортной рибонуклеиновой кислоте с образованием соответствующего комплекса – серино-ацил-тРНК-аденилата. Затем селенофосфат ферментативно присоединяется к комплексу серин-тРНК. Реакцию катализирует фермент селеноцистеинсинтетаза. В результате этой реакции образуется селеноцистеин [21] (см. схему 3 на стр. 13).

Элементарный (элементарный) селен. Элементарный селен, как и сера, существует в нескольких аллотропных модификациях: красный селен, состоящий из молекул Se_8 ; аморфный селен – коричневый порошок; стеклообразный селен, тоже аморфный, и, наконец, серый (или металлический) селен, не имеющий аналогов среди аллотропных модификаций

серы. Металлический селен – самая термодинамически устойчивая форма.

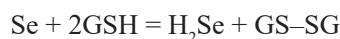
Наиболее химически активной считается красная модификация элементарного селена, она же, по-видимому, является и самой биологически активной.

Элементарный селен уже давно считается биологически инертным. Биологическая доступность (в процентах от биодоступности Na_2SeO_3) у крыс составляет 0.7% [22], у цыплят 7% [23], в первом случае регистрируемый эффект – защита от некроза печени, во втором – защита от экссудативного диатеза. Также следует отметить, что элементарный селен – одна из наименее токсичных форм элемента (см. табл. 2 в конце обзора, стр. 16).

Метаболизм элементарного селена с учетом его полной нерастворимости в биологических средах может проходить только гетерофазно, т. е., по сути, это прямой синтез селеноводорода из элементов:



При определенных условиях тиолы, такие, как восстановленный глутатион (GSH), дитиотреитол (DTT), могут восстанавливать коллоидный селен с генерацией селеноводорода [24]:



Также известно о восстановлении элементарного селена до селеноводорода (селенида) у бактерий [25].

Очевидно, что скорость данной гетерофазной реакции напрямую будет зависеть от площади поверхности твердой фазы элементарного селена. Поэтому сегодня, для восполнения дефицита селена, применяется коллоидный элементарный селен с размером частиц до 100 нм – это так называемый наноселен (нанокрасный элементарный селен). Размер частиц влияет на клеточное потребление наноселена – поглощение *in vitro* частиц размером 100 нм было в 2.5 и 6 раз выше по сравнению с поглощением частиц размером 1000 и 10000 нм, соответственно [26].

Отмечается способность наноселена связывать свободные радикалы *in vitro* и повышать активность селензависимых ферментов, таких, как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза и S-трансфераза глутатиона [27].

В другом исследовании [28] наноселен влиял на содержание IgM, глутатиона и малонового диальдегида в сыворотке, ингибирование свободных радикалов в печени и активность глутатионперок-

сидазы в мышцах у цыплят-бройлеров, получавших 0.20 мг/кг селена.

Ожидается, что из-за большей поверхности фазы у наноселена, а, как следствие, большей скорости реакции генерации селеноводорода, его токсичность значительно выше, чем у простого элементарного селена [26] (см. табл. 2). С другой стороны, антиоксидантная, антирадикальная активность и влияние наноселена на активность селензависимых ферментов, на наш взгляд, связана с образованием сильного восстановителя – селеноводорода, но никак не собственно элементарного селена.

Вероятнее всего, что частицы наноселена могут проникать в клетки трансцеллюлярным транспортом (через клеточные стенки). Трансцеллюлярный транспорт начинается с эндоцитоза (пиноцитоза или макропиноцитоза). Поскольку клеточная мембрана состоит из липидов, то липофильные частицы наноселена будут иметь высокую эффективность поглощения.

Поведение и трансформация наночастиц селена в живых системах, таких, как микроорганизмы, описаны в работе [30]. Отмечается, что 90% элементарного селена были метаболически трансформированы в органические соединения селена, в основном в селеноцистин и в меньшей степени в селенометионин. Стабилизаторы суспензии элементарного селена также оказывали влияние как на эффективность поглощения, так и на метаболизм элементарного селена.

Проблема применения данной формы селена заключается в его труднорегулируемой и труднопрогнозируемой биодоступности, которая зависит от размера частиц, поскольку элементарный селен проникает в клетки, растворяясь в липидах клеточной мембраны, а не через транспортные каналы клетки, что является характерным для ионов и аминокислот.

Селенит и селенат натрия. Неорганические соединения – селенат, селенит натрия вступают в неферментативную реакцию с восстановленным глутатионом (GSH) с образованием селенодиглутатиона (GS-Se-SG) [31, 32]:



Согласно общей схеме окислительно-восстановительной реакции, при избытке GSH селенодиглутатион легко восстанавливается с образованием селеноперсульфида (GSSeH), селеноводорода. Селеноводород окисляется до элементарного селена [33]:



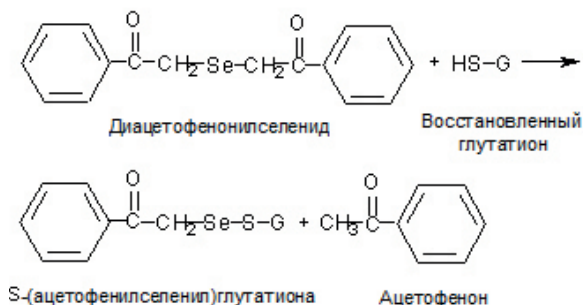
Наши исследования показали, что интермедиат селенодиглутатион присутствует в реакционной смеси в незначительных количествах [34], нестабилен [35] и не может служить полноценным обменным пулом (буфером) для организма.

При избыточном поступлении в организм селенита натрия образуется высокотоксичный селеноводород (гидроселенид-анион), а перечисленные выше пути его утилизации ограничены [36]. Также селенит натрия является прооксидантом и не совместим с витаминами-антиоксидантами, например, с аскорбиновой кислотой [37], что может вызывать оксидативный стресс.

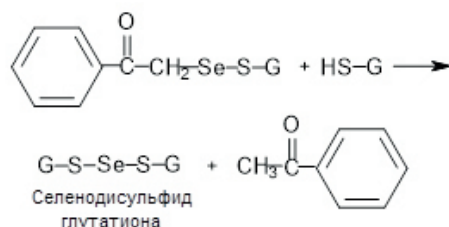
Таким образом, селенит натрия является наиболее токсичным (см. табл. 2), малоправляемым соединением селена, который используется для коррекции селенодефицита.

Диацетофенилселенид (ДАФС-25, Селено-бел, 1,5-дифенил-3-селенапентадион-1,5), по нашим исследованиям [38, 39], в целом, имеет схожий с селенитом натрия механизм метаболизма, взаимодействуя с тиолами, например, с восстановленным глутатионом (GSH).

На первом этапе образуются следующие полупродукты – ацетофенон и S-(ацетофенилселенил)-глутатион:



Следующим этапом является образование еще одной молекулы ацетофенона и селенодисульфида глутатиона:



Далее из селенодисульфида при избытке восстановленного глутатиона образуется селеноперсульфид глутатиона и дисульфид глутатиона. Конечной стадией является образование селеноводорода:



Образовавшийся селеноводород, являясь сильным восстановителем, может быть окислен как кислородом воздуха, так и дисульфидом глутатиона до элементарного селена.

Подобная реакция с образованием элементарного селена идет и в клетках растений [40] (рис. 1).

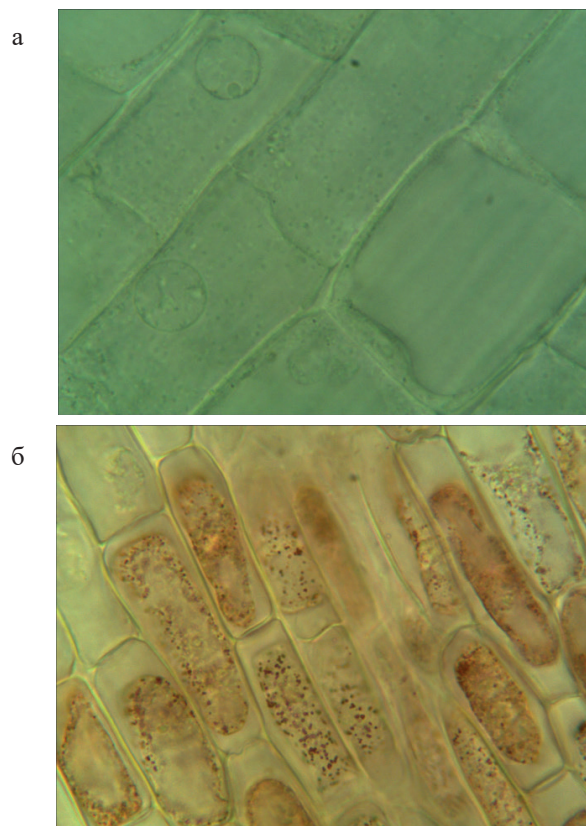


Рис. 1. Образование гранул элементарного селена в клетках корней проростков кукурузы (увеличение 100×): а – контроль; б – после добавления диацетофенилселенида в питательную среду.

При добавлении в раствор Кнопа с диацетофенилселенидом восстановленного глутатиона или цистеина образование элементарного селена происходит в растворе, а не в клетках.

В качестве тест-объекта для изучения механизма взаимодействия диацетофенилселенида с сульфгидрильными группами был выбран гриб-микробицет *Aspergillus niger*. Отфильтрованные конидии гриба в отличие от мицелия содержат малое количество сульфгидрильных групп и более чувствительны к действию препаратов, которые их ингибируют (рис. 2).

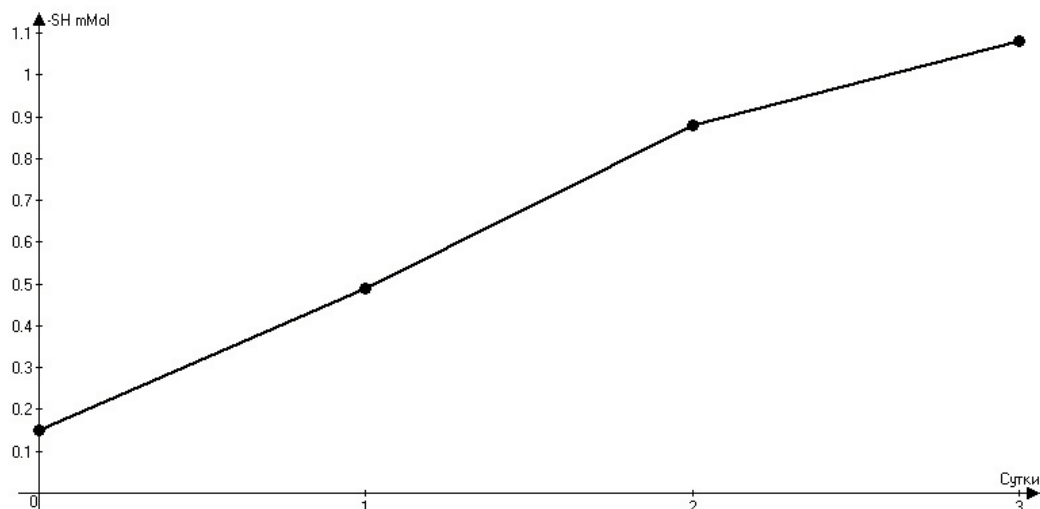


Рис. 2. Концентрация сульфгидрильных групп (мМоль) в конидиях (на начало опыта – "нулевые" сутки) и растущем мицелии гриба *A. niger*.

Таким образом, концентрация в культуре *A. niger* сульфгидрильных групп в течение 3 суток возрастает в 7.2 раза, а, следовательно, также возрастает и устойчивость к диацетофенонилселениду.

Диацетофенонилселенид в концентрации 10^{-2} г/л полностью подавляет прорастание конидий, при этом добавление в питательную среду цистеина снимает эффект ингибирования (рис. 3).

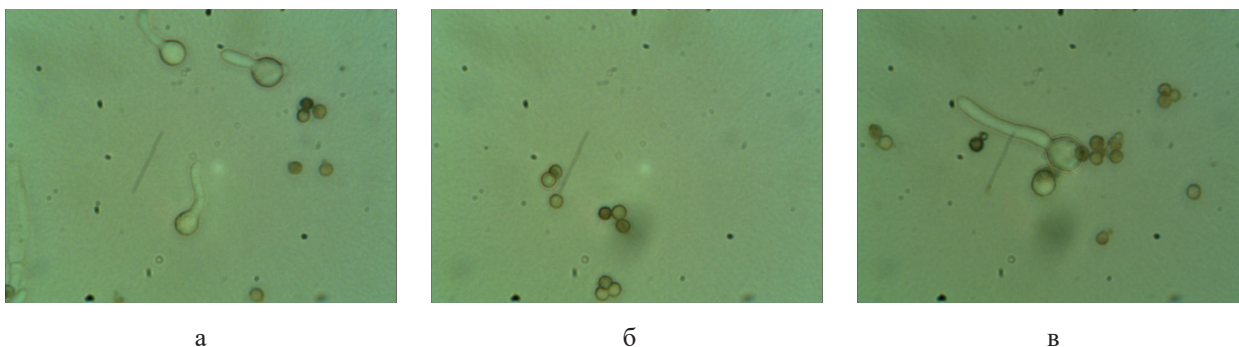


Рис. 3. Прорастание конидий гриба *A. niger* в сахарозной питательной среде:

а – контроль; б – отсутствие прорастания конидий *A. niger* в среде с диацетофенонилселенидом (10^{-2} г/л); в – прорастание конидий в питательной среде с диацетофенонилселенидом (10^{-2} г/л) и цистеином (0.1%).

Взаимодействие диацетофенонилселенида с восстановленным глутатионом представляет собой классический пример обезвреживания ксенобиотика путем нуклеофильного замещения, в результате которого образуется селеноводород и ацетофенон. Промежуточными продуктами реакции являются как S-(ацетофенилселенил)глутатион, так и селенодисульфид глутатиона [38], что дает возможность сделать предположение о наличии некоторого обменного пула для диацетофенонилселенида в биологических средах.

Токсичность диацетофенонилселенида намного ниже, чем у селенита натрия (см. табл. 2), несмотря на сходный механизм образования селеноводорода. По-видимому, это связано с меньшим содержанием селена в молекуле диацетофенонилселенида по сравнению с селенитом и наличием обменного пула в виде промежуточных продуктов реакции.

Эбселен (2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-он) – соединение, копирующее работу фермента глутатионпероксидазы в присутствии восстановленного глутатиона [41].

Эбселен является фармакологическим препаратом, не зарегистрированным в РФ, используется в качестве лекарственного средства в Германии.

В работе [42] было проведено исследование, которое показало, что реакции фермента глутатионпероксидазы и эбселена с тиолами, пероксидами идентичны.

Эбселен (а) вступает в реакцию с восстановленным глутатионом (GSH) с образованием селенилсульфида (б) (схема 1). Селенилсульфид взаимодействует со второй молекулой восстановленного глутатиона с образованием селенола (с). И, наконец, селенол реагирует с H_2O_2 или органическими пероксидами (ROOH) с образованием H_2O и селеновой кислоты эбселена (d), которая, после отщепления молекулы H_2O , превращается в эбселен [43].

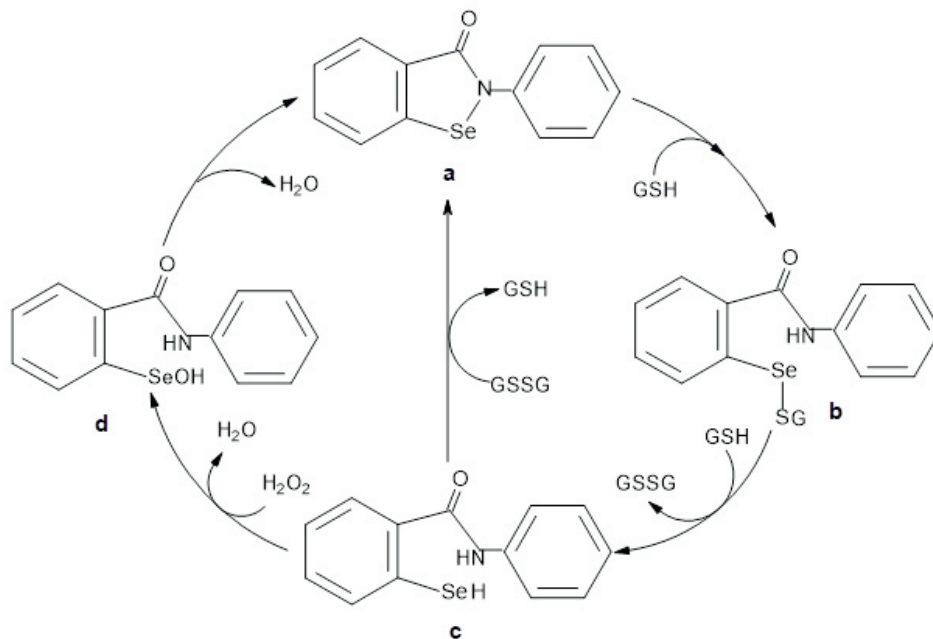


Схема 1. Антиоксидантная активность эбселена.

Возможность реакции между эбселеном и сульфгидрильными группами белков делает его мощным модулятором ферментов, которым для нормального функционирования требуются остатки цистеина.

Избыток эбселена ингибирует активность множества ферментов, участвующих в различных биологических процессах, – таких, как алкогольдегидрогеназа, липоксигеназы и многие другие (табл. 1).

Таблица 1. Ферменты, ингибируемые эбселеном

Ферменты	Действие эбселена	Литература
Алкогольдегидрогеназа и металлотрионин	Разрывает участок белка, удерживающий цинк	[44]
Липоксигеназы	Изменение формы лигандов атома железа	[45, 46]
NO-Синтазы	Реагирует с критически важной сульфгидрильной группой	[47]
НАДФН-оксидаза (NOX)	Замедляет сборку регуляторных субъединиц NOX2	[48]
Натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза	Реагирует с критически важными сульфгидрильными группами	[49]
Лактатдегидрогеназа	Реагирует с сульфгидрильными группами	[50]
Пероксидаза хрена	Реагирует с сульфгидрильными группами	[51]

В большинстве случаев эбселен реагирует с сульфгидрильными группами ферментов, но ингибирование может быть полностью нивелировано добавлением восстановителей, таких, как дитиотреитол (DTT) [52–54].

Эбселен так же, как и диацетофенонилселенид, ингибирует прорастание конидий *A. niger*, а ингибирование снимается избытком тиолов.

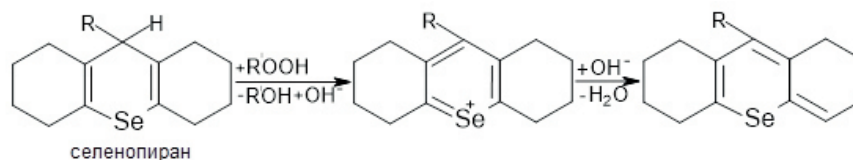
В то же время эбселен не является биодоступным источником селена [55], а в жировых тканях он присутствует в виде метаболитов, которые при действии GSH легко восстанавливаются до исходного эбселена [56].

Таким образом, ксенобиотик эбселен обратимо взаимодействует с тиолами, с чем связана его актив-

ность как модулятора ферментов, без образования селеноводорода, и является наименее токсичным соединением из-за биологической недоступности селена, вследствие чего эбселен не может служить его источником для организма.

Селенопиран (СП-1, 9-фенил-сим-нонагидро-10-селенаантрацен) – широко применяется в качестве малотоксичного источника селена в биологически активных добавках (Селен-Актив, Селен ЕС и др.).

Выраженная антиоксидантная активность селенопирана в отношении свободных радикалов, активных форм кислорода и в разрушении гидроперекисей была показана в исследовании [54]:



Считается, что селенопиран может элиминировать селен только в процессах ксенобиотического обмена печени. Электрофоретическое исследование белков микросомальной фракции позволило установить, что препарат специфически индуцирует изоформу цитохрома Р-450, находящуюся в области белков с молекулярной массой 49 кДа [58]. Именно данная форма цитохрома, как полагают авторы, ответственна за метаболизацию 9-фенил-сим-нона-гидро-10-селенаантрацена. В работе [59] установлено что 2,4,6-трифенил-4Н-селенопиран вследствие

индукции цитохрома Р-450 увеличивает токсичность и иммунотоксичность тетрахлорметана и снижает данные свойства карбофоса.

В наших исследованиях показано, что кислотно-катализируемый процесс гидролиза селенопирана до селеноводорода идет лишь частично (схема 2) [60]. А количество выделившегося селеноводорода (элементного селена) находится в прямой зависимости от рН раствора, то есть кислая среда, в сравнении со щелочной, способствует несколько лучшему прохождению гидролиза селенопирана.

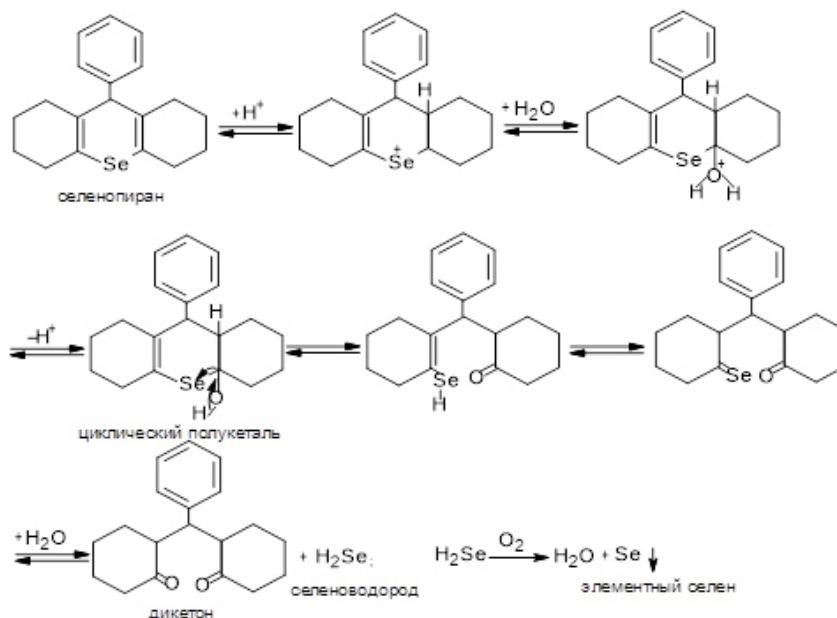


Схема 2. Кислотно-катализируемый гидролиз селенопирана.

В целом, селенопиран не имеет установленных путей метаболизма, что требует дальнейших исследований, а малая токсичность ксенобиотика и его ценность как источника селена, на наш взгляд, напрямую связана с затруднением элиминирования микроэлемента из молекулы гетероцикла. Это косвенно подтверждает исследование [61], где показано отсутствие быстрого изменения селенового статуса в эритроцитах и сыворотке крови у спортсменов, принимавших селенопиран.

Диметилдипиразолилселенид (Селекор, Селедант, ДМДПС, 4,4-ди[3-(5-метилпиразолил)]-селенид) – представляет собой органическую форму селена с содержанием действующего вещества 34.7%.

Диметилдипиразолилселенид относится к малоопасным (см. табл. 2), слабокумулярующим веществам, его коэффициент кумуляции равен 5.42, он не

обладает кожно-раздражающим, аллергенным и мутагенным действием [62].

Диметилдипиразолилселенид обладает антиоксидантными свойствами – при его введении проявляется тенденция к снижению концентрации малонового диальдегида (МДА) и стабилизация активности глутатионпероксидазы, снижается содержание общих липидов и холестерина в крови [63]. Также отмечается иммуномодулирующее действие и нейропротекторный эффект ДМДПС.

К сожалению, в литературе отсутствуют данные о механизме метаболизма диметилдипиразолилселенида и накоплении селена в сыворотке крови и тканях животных после введения препарата. Можно лишь предположить, что, по аналогии с эбселеном, очень низкая токсичность диметилдипиразолилселенида связана с отсутствием биодо-

ступного для организма селена, т. е. с отсутствием механизма, позволяющего элиминировать селен из молекулы вещества.

Таким образом, из всех ксенобиотиков только диацетофенилселенид имеет основной путь метаболиз-

ма, механизм которого мало отличается от взаимодействия селенита натрия с тиолами. Но и более высокая токсичность диацетофенилселенида, в отличие от эбселена, селенопирана и диметилдипиразолилселенида, связана с генерацией селеноводорода (схема 3).

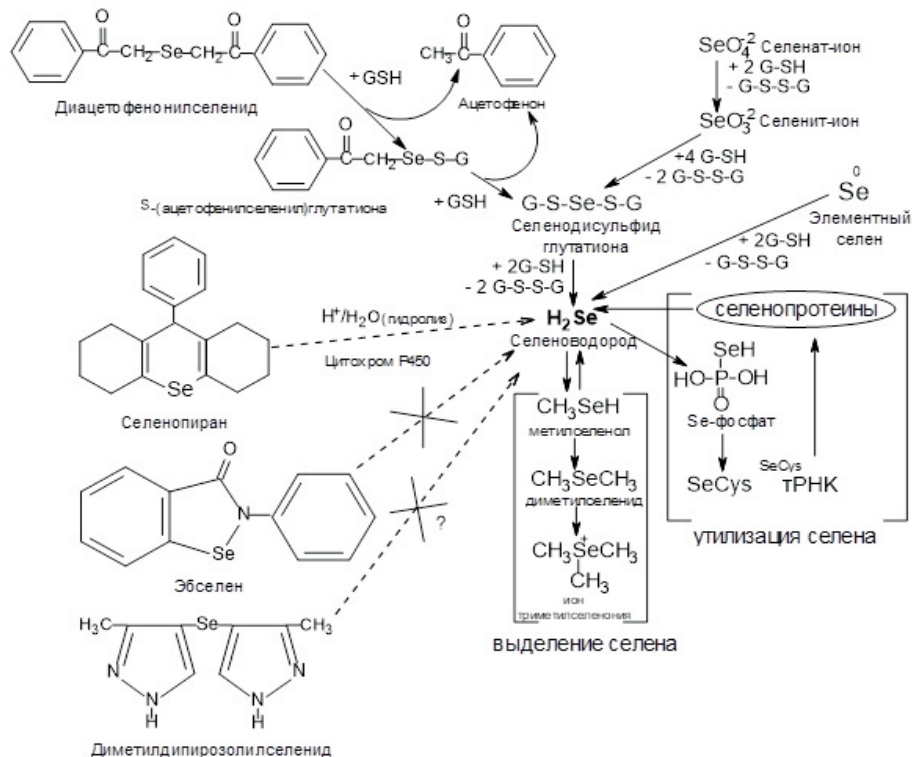


Схема 3. Общая схема метаболизма селенсодержащих ксенобиотиков и селенит- и селенат-ионов.

Таким образом, применение селенсодержащих ксенобиотиков – эбселена, диметилдипиразолилселенида, селенопирана оправдано, в первую очередь, в качестве биологически активных веществ – обладающих антимикробным действием, антиоксидантов, иммуномодуляторов. Непригодны как источник селена эбселен и, вероятно, диметилдипиразолилселенид. Частично пригоден как источник селена, при длительном приеме вещества, селенопиран, но наиболее доступен селен из диацетофенилселенида.

Селенометионин (Sem) – селеносодержащая аминокислота, является важным пищевым источником селена. Метаболизм аминокислоты селенометионина в гомогенатах печени крыс проходит через транссульфирующий путь в селеноцистеин [64], а уже селеноцистеин расщепляется ферментом селеноцистеин-β-лиазой в селеноводород, или, точнее, в гидроселенид-анион (HSe⁻) [65, 66]. Другой путь метаболизма селенометионина заключается в его расщеплении γ-лиазой до метилселенола (MeSeH), хотя эффективность этого пути не определена [67–69] (схема 4).

Селенометионин у дрожжей неконтролируемо включается в белки вместо метионина, минуя ге-

нетическую регуляцию [70]. Некорректное включение селенометионина в белки и жизненно важные ферменты может изменять пространственную структуру белка [71, 72] и сопровождаться токсикозом [73, 74].

По всей видимости, именно некорректное включение селенометионина в белки определяет его токсичность (см. табл. 2).

Метаболический путь ферментативного образования метилселенола из селенометионина, по-видимому, лимитирован, а реакции транссульфирования идут с образованием менее токсичного селеноцистеина/селеноцистина (см. табл. 2).

Селеноцистеин/селеноцистин (Sec/Sec-Sec) – 21-ая протеиногенная аминокислота, которую на матричной РНК кодирует терминирующий кодон UGA при условии, что за ним следует особая стимулирующая последовательность нуклеотидов [75]. Это самое значимое природное соединение селена, а все остальные – найденные в природных источниках – либо лежат на пути его биосинтеза (интермедиаты), либо являются его метаболитами.

Основной путь метаболизма селеноцистина представлен на схеме 5 [76].

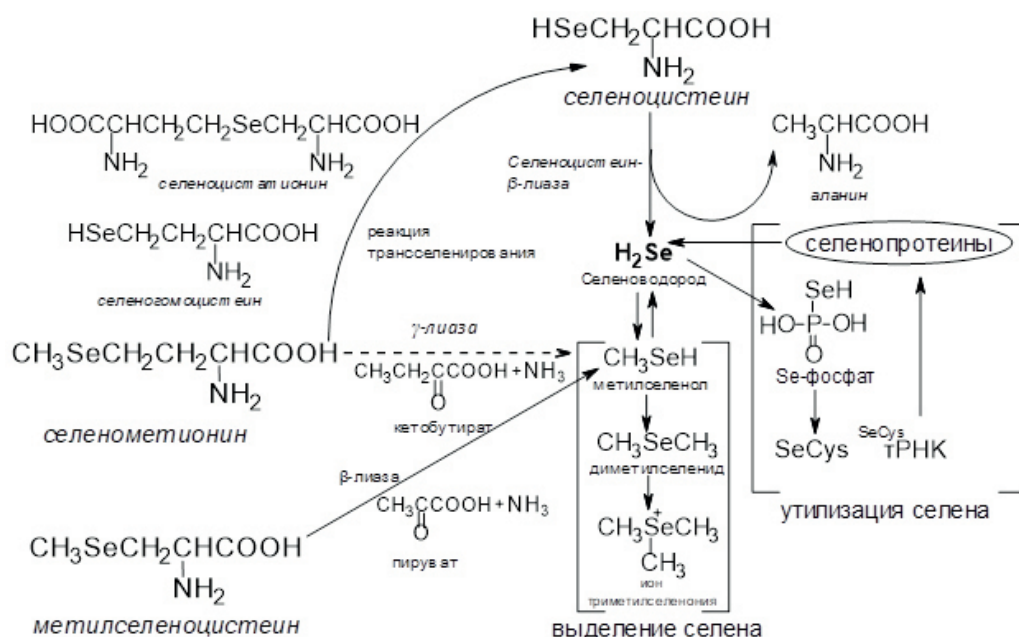


Схема 4. Общая схема метаболизма селеносодержащих аминокислот.

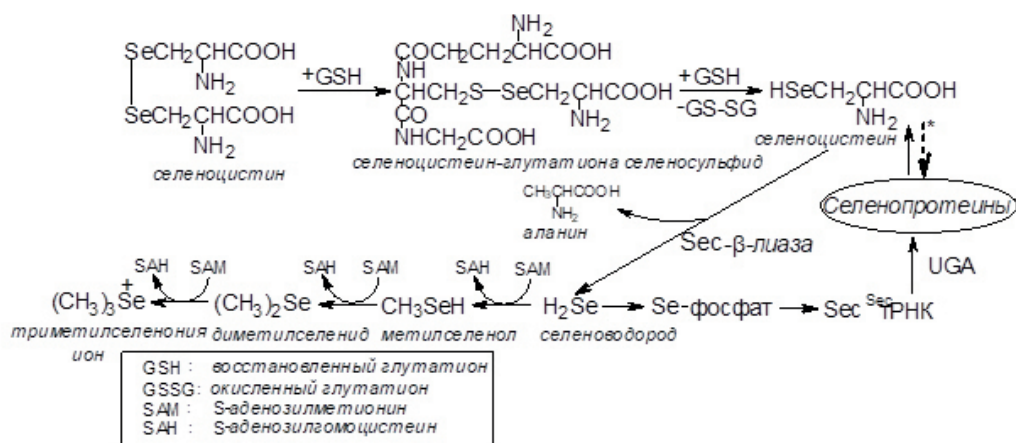


Схема 5. Путь метаболизма аминокислоты селеноцистеина.

После перорального введения животным селеноцистин (Sec-Sec) взаимодействует с восстановленным глутатионом с образованием селеноцистеин-глутатиона селеносульфида (Sec-SG). Отмечается, что данная реакция проходит в тонком кишечнике [77, 78]. Наличие Sec-SG определяется хроматографически [34].

На втором этапе Sec-SG неферментативно восстанавливается до селеноцистеина (Sec) избытком GSH в печени. Было также признано, что Sec-SG может ферментативно метаболизирован в Sec с участием глутатионредуктазы в присутствии НАДФН. И только на третьем этапе L-селеноцистеин расщепляется селеноцистеин-β-лиазой (классификационный номер фермента 4.4.1.16) до селеноводорода и аминокислоты аланина [79]. Таким образом, в отличие от неорганических форм селена, у L-селеноцистеина присутствует обменный пул в виде Sec-SG, а про-

цесс образования гидроселенид-аниона происходит только ферментативно.

Считается, что только полученный из селеноводорода и серина селеноцистеин способен включаться в селеносодержащие белки у позвоночных [80], однако имеются данные о возможности прямого включения селеноцистеина в белки эритроцитов без разложения до селеноводорода [81].

Селеноцистин – один из самых мощных эндогенных антиоксидантов и может существовать как в окисленной (диселенидной), так и в восстановленной (селенильной) формах (схема 6).

Реакция селеноцистеина с тиолами также имитирует работу глутатионпероксидазы, как и аналогичная реакция эбселена. Важным отличием является возможность ферментативного расщепления аминокислоты и реутилизация селена в биологических средах.

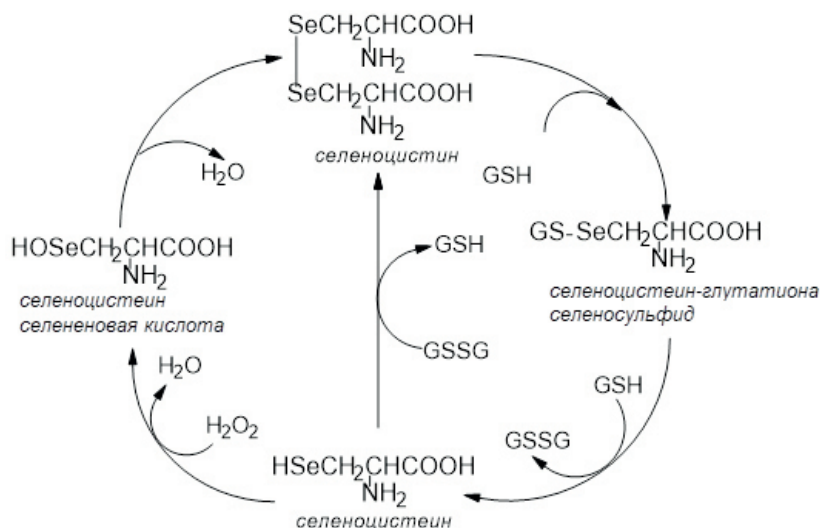


Схема 6. Антиоксидантная активность селеноцистина.

Токсичность рацематической смеси D- и L-селеноцистина составила 35.8 мг/кг (LD_{50} 35.8 мг/кг, мыши, перорально), что существенно ниже, чем у селенометионина (LD_{50} 4.3 мг/кг) и селенита натрия (LD_{50} 3.5 мг/кг) [82]. По другим данным, LD_{50} селеноцистина составила 76 мг/кг (мыши, перорально) [83]. Для крыс при внутрибрюшинном и подкожном

способе введения токсичность аминокислоты существенно выше: 8.46 и 13 мг/кг соответственно [84].

В наших исследованиях острую токсичность L-селеноцистина изучали на лабораторных белых мышах, на основании вычисленного по «накопленным частотам» процента смертельных исходов была построена характеристическая кривая по методу Беренса [85] (рис. 4).

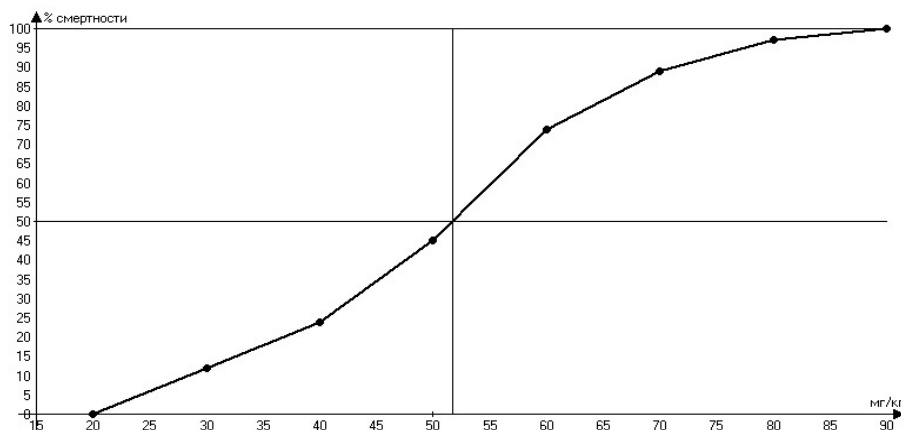


Рис. 4. Характеристическая кривая токсичности L-селеноцистина.

Исходя из данной характеристической кривой, LD_{50} L-селеноцистина = 51.7 мг/кг. Полученные результаты исследования острой токсичности синтезированного L-селеноцистина входят в диапазон значений LD_{50} , ранее приведенных в литературе: 35.8–76 мг/кг. Согласно ГОСТ 12.1.007-76, L-селеноцистин относится ко 2-му классу опасности, он в 12-15 раз менее токсичен, чем селенометионин и селенит натрия.

Низкая токсичность L-селеноцистина, по-видимому, связана с наличием обменного пула, который образует эта аминокислота с восстановленным глутатионом, тиолами и ферментативно контролируемого селеноцистеин- β -лиазой образования гидроселенид-аниона.

Метилселеноцистеин (MeSec, Se-метил-L-селеноцистеин) – является метильным производным аминокислоты селеноцистеина, но, однако, имеет метаболический путь, отличный от метаболизма селенометионина и селеноцистеина, поскольку его основным метаболитом является метилселенол (CH_3SeH), который образуется при расщеплении ферментом β -лиазой [86, 87].

Метилселеноцистеин обладает выраженной противоопухолевой активностью благодаря основному метаболиту – метилселенолу, который индуцирует апоптоз раковых клеток [88, 89].

Длительный прием метилселеноцистеина крысами приводит к накоплению селена в почках, печени

и семенниках, синтезу селенопротеинов и экскреции иона триметилселенония в моче, в соответствии с преобладающей моделью метаболизма аминокислоты (см. схему 4) [90].

Метилселеноцистеин обладает относительно высокой токсичностью (табл. 2), несмотря на образование малотоксичного метилселенола ($LD_{50} > 2000$ мг/кг)

[91], который, однако, может ферментативно деметилироваться до селеноводорода. В целом, анализируя данные таблицы 2, можно сделать вывод о том, что токсичность метилселеноцистеина обусловлена генерацией селеноводорода и отсутствием возможности образовывать промежуточные соединения с тиолами, формируя «обменный пул» аминокислоты.

Таблица 2. Основные характеристики селеносодержащих препаратов

Название вещества	Класс	Неферментативное взаимодействие с GSH и др. тиолами с образованием H_2Se	Ферментативное образование H_2Se	Ферментативное образование CH_3SeH	Образование промежуточных продуктов с GSH и др. тиолами («тиоловый буфер»)	Антиоксидантная активность	Прямое встраивание молекулы в белки организма	Токсичность, мг/кг	Объект (способ введения – орально)
Элементный селен	Элементная форма	±	-	-	-	-	-	6700 [92]	крысы
Элементный наноселен	Элементная форма	+	-	-	-	-	-	113 [27]	мыши
Селенит натрия	Неорганическая соль	+	-	-	±	-	-	3.50 [82]	мыши
Диацетофенонилселенид	Ксенобиотик	+	-	-	+	-	-	44.85 [93]	крысы
Эбселен	Ксенобиотик	-	-	-	+	+	-	6810 [94]	мыши
Селенопиран	Ксенобиотик	-	-	-	-	+	-	1337 [57]	мыши
Диметилдипиразолилселенид	Ксенобиотик	-	-	-	-	+	-	5800 [62]	мыши
Селеноцистин	Аминокислота	-	+	-	+	+	-	35–76 [82, 83]	мыши
Метилселеноцистеин	Аминокислота	-	-	+	-	+	-	9.26–12.6 [90]	мыши
Селенометионин	Аминокислота	-	-	±	-	+	+	4.3 [82]	мыши

Обозначения: (-) – данные по взаимодействию, активности отсутствуют; (±) – взаимодействие слабое, активность частичная, слабо выражена или лимитирована; (+) – взаимодействие, активность ярко выражены.

Выводы

Анализ литературных данных и наших исследований позволяет сделать следующие выводы:

- низкая токсичность ксенобиотиков – селенопирана, эбселена и диметилдипиразолилселенида связана с отсутствием в организме прямого пути образования селеноводорода (за исключением диацетофенонилселенида, намного более токсичного);

- обменный пул в организме у селеносодержащих аминокислот может быть образован за счет ошибочного встраивания в белки как у селенометионина (что увеличивает токсичность), так и за счет образования селено-сульфидных связей, как, например, у селеноцистина (снижает токсичность). Наличие обменного пула снижает токсичность вещества и, наоборот, повышает токсичность при его отсутствии, как, например, у метилселеноцистеина, селенита натрия;

- полной физиологической совместимостью обладают только L-аминокислоты: селенометионин и селеноцистеин / метилселеноцистеин, так как они проходят естественный путь от поступления в организм, всасывания, дальнейшего ферментативного метаболизма и являются биодоступным источником селена;

- частично физиологически совместимы элементный селен, его неорганические соли и ксенобиотик диацетофенонилселенид, их метаболизм неферментативный (обусловлен взаимодействием с тиолами) и слабо регулируется организмом;

- малосовместимы ксенобиотики эбселен и диметилдипиразолилселенид, не являющиеся источниками биодоступного селена, в меньшей степени селенопиран, имеющий гидролизный и/или цитохромный путь метаболизма.

В целом, совокупность таких свойств, как полная физиологическая совместимость, низкая токсичность, наличие обменного пула в организме и антиоксидантные свойства, делает аминокислоту L-селеноцистин самым перспективным средством восполнения дефицита селена в пище человека и рационов животных.

К достоинствам аминокислоты L-селеноцистина можно отнести доступность и крупнотоннажное про-

изводство исходных веществ, доступность и низкую стоимость реагентов, низкую энергоёмкость процесса, высокие выходы, возможность получения только L-изомера селеноцистина, простоту выделения (фильтрация), стабильность при хранении и низкую токсичность целевого продукта, несложное аппаратное оформление процесса – всё это позволяет обосновать целесообразность и возможность промышленной реализации процесса.

Список литературы:

1. Behn D., Weiss-Nowak C., Kalcklösch M., Westphal C., Gessner H., Kyriakopoulos A. Studies on the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins // *Analyst*. 1995. V. 120. № 3. P. 823–825.
2. Burk R.F., Hill K.E. Regulation of selenoproteins // *Annu. Rev. Nutr.* 1993. № 13. P. 65–81.
3. Berry M.J., Larsen P.R. The role of selenium in thyroid hormone action // *Endocr Rev.* 1992. V. 13. № 2. P. 207–219.
4. Sun Q.A., Wu Y., Zappacosta F., Jeang K.T., Lee B.J., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 35. P. 24522–24530.
5. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. М.: Изд-во КМК, 2000. 537 с.
6. Andersen O., Nielsen J.B. Effects of simultaneous low-level dietary supplementation with inorganic and organic selenium on whole-body, blood, and organ levels of toxic metals in mice // *Environ. Health Perspect.* 1994. V. 102. № 3. P. 321–324.
7. Selamoglu Z. Selenium compounds for fish health: An update // *J. Survey in Fisheries Sci.* 2018. V. 4. № 2. P. 1–4.
8. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011. V. 14. № 7. P. 1337–1383.
9. Zhao M., Hou Y., Fu X., Li D., Sun J., Fu X., Wei Z. Selenocystine inhibits JEG-3 cell growth in vitro and in vivo by triggering oxidative damage-mediated S-phase arrest and apoptosis // *J. Can. Res. Ther.* 2018. V. 14. № 7. P. 1540–1548.
10. Hori E., Yoshida S., Fuchigami T., Haratake M., Nakayama M. Cardiac myoglobin participates in the metabolic pathway of selenium in rats // *Metallomics*. 2018. V. 10. № 4. P. 614–622.
11. Bedwal R.S., Nair N., Sharma M.P., Mathur R.S. Selenium – Its biological perspectives // *Med. Hypotheses*. 1993. № 41. P. 150–159.
12. Голубкина Н.А., Парфенова Е.О., Решетник Л.А. Потребление селена населением Иркутской области // *Вопросы питания*. 1998. № 4. С. 24–26.

References:

1. Behn D., Weiss-Nowak C., Kalcklösch M., Westphal C., Gessner H., Kyriakopoulos A. Studies on the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins. *Analyst*. 1995; 120(3): 823-825.
2. Burk R.F., Hill K.E. Regulation of selenoproteins. *Annu. Rev. Nutr.* 1993; 13: 65-81.
3. Berry M.J., Larsen P.R. The role of selenium in thyroid hormone action. *Endocr. Rev.* 1992; 13(2): 207-219.
4. Sun Q.A., Wu Y., Zappacosta F., Jeang K.T., Lee B.J., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(35): 24522-24530.
5. Kudrin A.V., Skalnyj A.V., Zhavoronkov A.A., Skalnaya M.G., Gromova O.A. Immunopharmacology of trace elements. Moscow: KMK Publ., 2000. 537 p. (in Russ.)
6. Andersen O., Nielsen J. B. Effects of simultaneous low-level dietary supplementation with inorganic and organic selenium on whole-body, blood, and organ levels of toxic metals in mice. *Environ. Health Perspect.* 1994; 102(3): 321-324.
7. Selamoglu Z. Selenium compounds for fish health: An update. *J. Survey in Fisheries Sciences*. 2018; 4(2): 1-4.
8. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011; 14(7): 1337-1383.
9. Zhao M., Hou Y., Fu X., Li D., Sun J., Fu X., Wei Z. Selenocystine inhibits JEG-3 cell growth in vitro and in vivo by triggering oxidative damage-mediated S-phase arrest and apoptosis. *J. Can. Res. Ther.* 2018; 14(7): 1540-1548.
10. Hori E., Yoshida S., Fuchigami T., Haratake M., Nakayama M. Cardiac myoglobin participates in the metabolic pathway of selenium in rats. *Metallomics*. 2018; 10(4): 614-622.
11. Bedwal R.S., Nair N., Sharma M.P., Mathur R.S. Selenium – Its biological perspectives. *Med. Hypotheses*. 1993; 41: 150-159.
12. Golubkina N.A., Parfenova E.O., Reshetnik L.A. Selenium consumption by the population of the Irkutsk

13. Голубкина Н.А., Синдирева А.В., Зайцев В.Ф. Внутрорегиональная вариабельность селенового статуса населения // Юг России: экология, развитие. 2017. Т. 12. № 1. С. 107–127.
14. Sunde R.A. Selenium / In: Present Knowledge in Nutrition / Eds. B.A. Bowman, R.M. Russell. 9th Ed. Washington, DC, USA: ILSI Press, 2006. P. 480–497.
15. Swanson C.A., Patterson B.H., Levander O.A. Human ⁷⁵Se selenomethionine metabolism: A kinetic model // Am. J. Clin. Nutr. 1991. V. 54. № 5. P. 917–926.
16. Cooper C.E., Brown G.C. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: Chemical mechanism and physiological significance // J. Bioenerg. Biomembr. 2008. V. 40. № 5. P. 533–539.
17. Dorman D.C., Moulin F.J., McManus B.E., Mahle K.C., James R.A., Struve M.F. Cytochrome oxidase inhibition induced by acute hydrogen sulfide inhalation: correlation with tissue sulfide concentrations in the rat brain, liver, lung, and nasal epithelium // Toxicol. Sci. 2002. V. 65. № 1. P. 18–25.
18. Peyroche G., Saveanu C., Dauplais M., Lazard M., Beuneu F., Decourty L., Malabat C., Jacquier A., Blanquet S., Plateau P. Sodium selenide toxicity is mediated by O₂-dependent DNA breaks // PLoS ONE. 2012. V. 7. № 5. P. 1–10.
19. Nuttall K.L., Allen F.S. Kinetics of the reaction between hydrogen selenide ion and oxygen // Inorg. Chim. Acta. 1984. № 91. P. 243–246.
20. Nakamuro K., Okuno T., Hasegawa T. Metabolism of selenoamino acids and contribution of selenium methylation to their toxicity // J. Health Sci. 2000. V. 46. № 6. P. 418–421.
21. Suzuki K.T. Metabolomics of selenium: Se metabolites based on speciation studies // J. Health Sci. 2005. V. 51. № 2. P. 107–114.
22. Cantor A.H., Seott M.F., Noguehi T. Biological availability of selenium in feedstuffs and selenium compounds for prevention of exudative diathesis in chicks // J. Nutr. 1975. V. 105. P. 96–105.
23. Schwarz K., Foltz C.M. Factor 3 activity of selenium compounds // J. Biol. Chem. 1958. V. 233. P. 245–251.
24. Nuttall K.L., Fritz S.A. Hydrogen selenide ion and colloidal selenium in the catalytic oxidation of thiols // Inorg. Chim. Acta. 1984. V. 93. № 2. P. 85–88.
25. Herbel M.J., Blum J.S., Oremland R.S., Borglin S.E. Reduction of elemental selenium to selenide: Experiments with anoxic sediments and bacteria that respire Se-oxyanions // Geomicrobiology J. 2003. V. 20. P. 587–602.
26. Desai M.P., Labhasetwar V., Walter E., Levy R.J., Amidon G.L. The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependent // Pharm. region. *Voprosy pitaniya (Nutrition Issues)*. 1998; 4: 24–26. (in Russ.)
13. Golubkina N.A., Sindireva A.V., Zaitsev V.F. Intraregional variability of population selenium status. *Yug Rossii: ekologiya, razvitie (South of Russia: Ecology, Development)*. 2017; 12(1): 107-127. (in Russ.)
14. Sunde R.A., Bowman B.A., Russell R.M. Selenium. In: Present Knowledge in Nutrition, 9th Ed.: Washington, DC, USA: ILSI Press, 2006: 480-497.
15. Swanson C.A., Patterson B.H., Levander O.A. Human ⁷⁵Se selenomethionine metabolism: A kinetic model. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54(5): 917-926.
16. Cooper C.E., Brown G.C. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: Chemical mechanism and physiological significance. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2008; 40(5): 533-539.
17. Dorman D.C., Moulin F.J., McManus B.E., Mahle K.C., James R.A., Struve M.F. Cytochrome oxidase inhibition induced by acute hydrogen sulfide inhalation: Correlation with tissue sulfide concentrations in the rat brain, liver, lung, and nasal epithelium. *Toxicol. Sci.* 2002; 65(1): 18-25.
18. Peyroche G., Saveanu C., Dauplais M., Lazard M., Beuneu F., Decourty L., Malabat C., Jacquier A., Blanquet S., Plateau P. Sodium selenide toxicity is mediated by O₂-dependent DNA breaks. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): 1-10.
19. Nuttall K.L., Allen F.S. Kinetics of the reaction between hydrogen selenide ion and oxygenю. *Inorg. Chim. Acta.* 1984; 91: 243-246.
20. Nakamuro K., Okuno T., Hasegawa T. Metabolism of selenoamino acids and contribution of selenium methylation to their toxicity. *J. Health Sci.* 2000; 46(6): 418-421.
21. Suzuki K.T. Metabolomics of selenium: Se metabolites based on speciation studies. *J. Health Sci.* 2005; 51(2): 107-114.
22. Cantor A.H., Seott M.F., Noguehi T. Biological availability of selenium in feedstuffs and selenium compounds for prevention of exudative diathesis in chicks. *J. Nutr.* 1975; 105: 96-105.
23. Schwarz K., Foltz C.M. Factor 3 activity of selenium compounds. *J. Biol. Chem.* 1958; 233: 245-251.
24. Nuttall K.L., Fritz S.A. Hydrogen selenide ion and colloidal selenium in the catalytic oxidation of thiols. *Inorg. Chim. Acta.* 1984; 93(2): 85-88.
25. Herbel M.J., Blum J.S., Oremland R.S., Borglin S.E. Reduction of elemental selenium to selenide: Experiments with anoxic sediments and bacteria that respire Se-oxyanions. *Geomicrobiology J.* 2003; 20: 587-602.
26. Desai M.P., Labhasetwar V., Walter E., Levy R.J., Amidon G.L. The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependent. *Pharm.*

Res. 1997. V. 14. № 11. P. 1568–1573.

27. Zhang J., Wang X., Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with Se-methylselenocysteine in mice // *Toxicol. Sci.* 2008. V. 101. № 1. P. 22–31.

28. Zhou X., Wang Y. Influence of dietary nano elemental selenium on growth performance, tissue selenium distribution, meat quality, and glutathione peroxidase activity in Guangxi Yellow chicken // *Poult. Sci.* 2011. V. 90 № 3. P. 680–686.

29. Zhang J.S., Gao X.Y., Zhang L.D., Bao Y.P. Biological effects of a nano red elemental selenium // *Biofactors.* 2001. V. 15. № 1. P. 27–38.

30. Palomo-Siguero M., Madrid Y. Exploring the behavior and metabolic transformations of SeNPs in exposed lactic acid bacteria. effect of nanoparticles coating agent // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 8. P. 1712. doi.org/10.3390/ijms18081712.

31. Gather H.E. Selenotrisulfides. Formation by reaction of thiols with selenious acid // *Biochemistry.* 1968. V. 7. P. 2898–2905.

32. Gather H.E. Reduction of the selenotrisulfide derivative of glutathione to a persulfide analog by glutathione reductase // *Biochemistry.* 1971. V. 10. P. 4089–4098.

33. Seko Y., Saito Y., Kitahara J., Imura N. Active oxygen generation by the reaction of selenite with reduced glutathione *in vitro* / In: *Selenium in biology and medicine* / Ed. A. Wendel. Berlin: Springer-Verlag, 1989. P. 70–73.

34. Полубояринов П.А., Моисеева И.Я., Глебова Н.Н. Определение продуктов взаимодействия селенита натрия и аминокислоты селеноцистина с восстановленным глутатионом методом ВЭЖХ // *Известия ВУЗов. Поволжский регион. Естественные науки.* 2016. Т. 16. № 4. С. 77–87.

35. Czauderna M., Samochocka K. Selenium incorporation into sulphur amino acids and glutathione and the stability of the incorporation products // *J. Labelled Comp. and Radiopharmaceut.* 1981. V. 18. № 6. P. 829–854.

36. Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности // *Экология моря.* 2000. Т. 54. С. 5–19.

37. Pallud S., Lennon A.M., Ramauge M., Gavaret J.M., Croteau W., Pierre M., Courtin F., Germain D.L. Expression of the type II iodothyronine deiodinase in cultured rat astrocytes is selenium-dependent // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272 № 29. P. 18104–18110.

38. Полубояринов П.А., Лещенко П.П., Моисеева И.Я., Колесникова С.Г., Эпштейн Н.Б. Механизм реакции элиминирования селена в ди-ацетофенонилселениде под действием восстанов-

Res. 1997; 14(11): 1568-1573.

27. Zhang J., Wang X., Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: Comparison with Se-methylselenocysteine in mice. *Toxicol. Sci.* 2008; 101(1): 22-31.

28. Zhou X., Wang Y. Influence of dietary nano elemental selenium on growth performance, tissue selenium distribution, meat quality, and glutathione peroxidase activity in Guangxi Yellow chicken. *Poult. Sci.* 2011; 90(3): 680-686.

29. Zhang J.S., Gao X.Y., Zhang L.D., Bao Y.P. Biological effects of a nano red elemental selenium. *Biofactors.* 2001; 15(1): 27-38.

30. Palomo-Siguero M., Madrid Y. Exploring the behavior and metabolic transformations of SeNPs in exposed lactic acid bacteria. Effect of nanoparticles coating agent. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(8): 1712. doi.org/10.3390/ijms18081712.

31. Gather H.E. Selenotrisulfides. Formation by reaction of thiols with selenious acid. *Biochemistry.* 1968; 7: 2898-2905.

32. Gather H.E. Reduction of the selenotrisulfide derivative of glutathione to a persulfide analog by glutathione reductase. *Biochemistry.* 1971; 10: 4089-4098.

33. Seko Y., Saito Y., Kitahara J., Imura N. Active oxygen generation by the reaction of selenite with reduced glutathione *in vitro*. In: *Selenium in biology and medicine*. Ed. A. Wendel. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 70-73.

34. Poluboyarinov P.A., Moiseeva I.Ya., Glebova N.N. Determination of the interaction products of sodium selenite and the amino acid selenocystine with reduced glutathione by HPLC. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Estestvennye nauki.* (University Proceedings. Volga region. Natural Sciences). 2016; 16(4): 77-87. (in Russ.)

35. Czauderna M., Samochocka K. Selenium incorporation into sulphur amino acids and glutathione and the stability of the incorporation products. *J. Labelled Compounds and Radiopharmaceut.* 1981; 18(6): 829-854.

36. Gmshinski I.V., Mazo V.K., Tutelyan V.A., Khotimchenko S.A. Selenium microelement: Its role in vitality processes. *Ekologiya morya* (Ecology of the Sea). 2000; 54: 5-19. (in Russ.)

37. Pallud S., Lennon A.M., Ramauge M., Gavaret J.M., Croteau W., Pierre M., Courtin F., Germain D.L. Expression of the type II iodothyronine deiodinase in cultured rat astrocytes is selenium-dependent. *J. Biol. Chem.* 1997; 272(29): 18104-18110.

38. Poluboyarinov P.A., Leshchenko P.P., Moiseeva I.Ya., Kolesnikova S.G., Epshtein N.B. The mechanism of selenium elimination reaction in diacetophenonyl

ленного глутатиона // Журн. аналит. химии. 2017. Т. 72. № 7. С. 633–638.

39. Полуобояринов П.А., Лещенко П.П. Качественная реакция на цистеин, восстановленный глутатион и диацетофенонилселенид // Журн. аналит. химии. 2013. Т. 68. № 11. С. 1063–1066.

40. Полуобояринов П.А., Голубкина Н.А. Изучение биохимической функции селена и его влияние на содержание белковых фракций и активность пероксидазы в проростках кукурузы // Физиология растений. 2015. Т. 62. № 3. С. 396–403.

41. Sies H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic // *Free Radic. Biol. Med.* 1993. V. 14. № 3. P. 313–323.

42. Maiorino M., Roveri A., Coassin M., Ursini F. Kinetic mechanism and substrate specificity of glutathione peroxidase activity of ebselen (PZ51) // *Biochem Pharmacol.* 1988. V. 37. № 11. P. 2267–2271.

43. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J.B. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology // *Chem. Rev.* 2004. V. 104. № 12. P. 6255–6285.

44. Jacob C., Maret W., Vallee B.L. Ebselen, a selenium containing redox drug, releases zinc from metallothionein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. V. 248. № 3. P. 569–573.

45. Xu K.H., Zhang Y., Tang B., Laskin J., Roach P.J., Chen H. Study of highly selective and efficient thiol derivatization using selenium reagents by mass spectrometry // *Anal. Chem.* 2010. V. 82. № 16. P. 6926–6932.

46. Schewe C., Schewe T., Wendel A. Strong inhibition of mammalian lipoxygenases by the antiinflammatory selenoorganic compound ebselen in the absence of glutathione // *Biochem. Pharmacol.* 1994. V. 48. № 1. P. 65–74.

47. Walther M., Holzhutter H.G., Kuban R.J., Wiesner R., Rathmann J., Kuhn H. The inhibition of mammalian 15-lipoxygenases by the anti-inflammatory drug ebselen: Dual-type mechanism involving covalent linkage and alteration of the iron ligand sphere // *Mol. Pharmacol.* 1999. V. 56. № 1. P. 196–203.

48. Hattori R., Yui Y., Shinoda E., Inoue R., Aoyama T., Masayasu H., Kawai C., Sasayama S. Effect of ebselen on bovine and rat nitric oxide synthase activity is modified by thiols // *Jpn. J. Pharmacol.* 1996. V. 72. № 2. P. 191–193.

49. Smith S.M., Min J., Ganesh T., Diebold B., Kawahara T., Zhu Y., McCoy J., Sun A., Snyder J.P., Fu H., Du Y., Lewis I., Lambeth J.D. Ebselen and congeners inhibit NADPH oxidase 2-dependent superoxide generation by interrupting the binding of regulatory subunits // *Chem. Biol.* 2012. V. 19. № 6. P. 752–763.

50. Mishra B., Priyadarsini K.I., Mohan H., Mugesh G. Horseradish peroxidase inhibition and antioxidant

selenide under the action of reduced glutathione. *Zhurnal analiticheskoy khimii* (Russian Journal of Analytical Chemistry). 2017; 72(7): 633-638. (in Russ.)

39. Poluboyarinov P.A., Leshchenko P.P. Qualitative reaction to cysteine, reduced glutathione and diacetophenonyl selenide. *Zhurnal analiticheskoy khimii* (Russian Journal of Analytical Chemistry). 2013; 68(11): 1063-1066. (in Russ.)

40. Poluboyarinov P.A., Golubkina N.A. The study of the biochemical function of selenium and its effect on the content of protein fractions and the activity of peroxidase in corn seedlings. *Fiziologiya rasteniy* (Plant Physiology). 2015; 62(3): 396-403. (in Russ.)

41. Sies H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. *Free Radic. Biol. Med.* 1993; 14(3): 313-323.

42. Maiorino M., Roveri A., Coassin M., Ursini F. Kinetic mechanism and substrate specificity of glutathione peroxidase activity of ebselen (PZ51). *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37(11): 2267-2271.

43. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J.B. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. *Chem. Rev.* 2004; 104(12): 6255-6285.

44. Jacob C., Maret W., Vallee B.L. Ebselen, a selenium containing redox drug, releases zinc from metallothionein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 248(3): 569-573.

45. Xu K.H., Zhang Y., Tang B., Laskin J., Roach P.J., Chen H. Study of highly selective and efficient thiol derivatization using selenium reagents by mass spectrometry. *Anal. Chem.* 2010; 82(16): 6926-6932.

46. Schewe C., Schewe T., Wendel A. Strong inhibition of mammalian lipoxygenases by the antiinflammatory selenoorganic compound ebselen in the absence of glutathione. *Biochem. Pharmacol.* 1994; 48(1): 65-74.

47. Walther M., Holzhutter H.G., Kuban R.J., Wiesner R., Rathmann J., Kuhn H. The inhibition of mammalian 15-lipoxygenases by the anti-inflammatory drug ebselen: Dual-type mechanism involving covalent linkage and alteration of the iron ligand sphere. *Mol. Pharmacol.* 1999; 56(1): 196-203.

48. Hattori R., Yui Y., Shinoda E., Inoue R., Aoyama T., Masayasu H., Kawai C., Sasayama S. Effect of ebselen on bovine and rat nitric oxide synthase activity is modified by thiols. *Jpn. J. Pharmacol.* 1996; 72(2): 191-193.

49. Smith S.M., Min J., Ganesh T., Diebold B., Kawahara T., Zhu Y., McCoy J., Sun A., Snyder J.P., Fu H., Du Y., Lewis I., Lambeth J.D. Ebselen and congeners inhibit NADPH oxidase 2-dependent superoxide generation by interrupting the binding of regulatory subunits. *Chem. Biol.* 2012; 19(6): 752-763.

50. Mishra B., Priyadarsini K.I., Mohan H., Mugesh

- activity of ebselen and related organoselenium compounds // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16. № 20. P. 5334–5338.
51. Tabuchi Y., Ogasawara T., Furuhamu K. Mechanism of the inhibition of hog gastric H⁺, K⁺-ATPase by the selenoorganic compound ebselen // *Arzneimittelforschung.* 1994. V. 44. № 1. P. 51–54.
52. Borges V.C., Rocha J.B., Nogueira C.W. Effect of diphenyldiselenide, diphenyl ditelluride and ebselen on cerebral H⁺, K⁺-ATPase activity in rats // *Toxicology.* 2005. V. 215. № 3. P. 191–197.
53. Terentis A.C., Freewan M., Sempertegui Plaza T.S., Raftery M.J., Stocker R., Thomas S.R. The selenazal drug ebselen potently inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase by targeting enzyme cysteine residues // *Biochemistry.* 2010. V. 49. № 3. P. 591–600.
54. Xia R., Ganther H.E., Egge A., Abramson J.J. Selenium compounds modulate the calcium release channel/ryanodine receptor of rabbit skeletal muscle by oxidizing functional thiols // *Biochem. Pharmacol.* 2004. V. 67. № 11. P. 2071–2079.
55. Parnham M.J., Sies H. The early research and development of ebselen // *Biochem. Pharmacol.* 2013. V. 86. № 9. P. 1248–1253.
56. Masumoto H., Hashimoto K., Nakaoka M., Hakusui H. Metabolism of ebselen (DR-3305) // Relation to the Antioxidant Activity. 1995. V. 10. P. 158–161.
57. Блинохватов А.Ф. 9-R-сим-нонагидро-10-окса(халькогена) антрацены и соли 9-R-сим-октагидро-10-оксония (халькогенония) антрацена: дис. ... д-ра хим. наук. Саратов: СГУ, 1993. 378 с.
58. Боряев Г.И. Использование кленбутерола в комплексе с органическими соединениями цинка и селена с целью повышения продуктивности и резистентности цыплят-бройлеров: дис. ... канд. биол. наук. Боровск, 1992. 128 с.
59. Забродский П.Ф., Древки Б.И., Мандыч В.Г., Германчук В.Г., Балашов С.В., Кузьмин А.В. Изменение токсичности и иммунотоксичности тетрахлорметана и карбофоса под влиянием 2,4,6-трифенил-4Н-селенопирана и их связь с Р-450 зависимой монооксигеназной системой // *Эксперим. и клинич. фармакология.* 2008. Т. 71. № 6. С. 42–44.
60. Полубояринов П.А., Лещенко П.П., Ариповский А.В. Кислотно-катализируемый гидролиз селенопирана // *Башкирский химический журнал.* 2016. Т. 23. № 1. С. 22–29.
61. Голубкина Н.А., Соколов Я.А., Хотимченко С.А., Тихонов В.П., Цыб А.Ф. Оценка селенового статуса организма при приеме селенопирана // *Микроэлементы в медицине.* 2005. № 6. С. 33–36.
62. Саноцкий И.В. Селекор. Биологическое действие. М.: Mageric, 2006. 206 с.
63. Korb M., O'Donoghue J.L., Watson G.E., Pickering I.J., Singh S.P., Myers G.J., Clarkson T.W., G. Horseradish peroxidase inhibition and antioxidant activity of ebselen and related organoselenium compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; 16(20): 5334-5338.
51. Tabuchi Y., Ogasawara T., Furuhamu K. Mechanism of the inhibition of hog gastric H⁺, K⁺-ATPase by the selenoorganic compound ebselen. *Arzneimittelforschung.* 1994; 44(1): 51-54.
52. Borges V.C., Rocha J.B., Nogueira C.W. Effect of diphenyldiselenide, diphenyl ditelluride and ebselen on cerebral H⁺, K⁺-ATPase activity in rats. *Toxicology.* 2005; 215(3): 191-197.
53. Terentis A.C., Freewan M., Sempertegui Plaza T.S., Raftery M.J., Stocker R., Thomas S.R. The selenazal drug ebselen potently inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase by targeting enzyme cysteine residues. *Biochemistry.* 2010; 49(3): 591-600.
54. Xia R., Ganther H.E., Egge A., Abramson J.J. Selenium compounds modulate the calcium release channel/ryanodine receptor of rabbit skeletal muscle by oxidizing functional thiols. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67(11): 2071-2079.
55. Parnham M.J., Sies H. The early research and development of ebselen. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 86(9): 1248-1253.
56. Masumoto H., Hashimoto K., Nakaoka M., Hakusui H. Metabolism of ebselen (DR-3305). *Relation to the Antioxidant Activity.* 1995; 10: 158-161.
57. Blinokhvatov A.F. 9-R-sim-nonahydro-10-oxa(chalcogen) anthracenes and salts of 9-R-sim-octahydro-10-oxonia (chalcogenonia) anthracene: D.Sc. (Chem.) thesis. Saratov: SGU, 1993. 378 p. (in Russ.)
58. Boryaev G.I. The use of clenbuterol in combination with organic compounds of zinc and selenium in order to increase the productivity and resistance of broiler chickens: Ph.D. (Biol.) thesis. Borovsk, 1992. 128 p. (in Russ.)
59. Zabrodskiy P.F., Drevko B.I., Mandych V.G., Germanchuk V.G., Balashov S.V., Kuzmin A.V. The change of toxicity of carbon tetrachloride and malathion under the influence of 2,4,6-triphenyl-4H-selenopyran and their relationship with P-450 dependent monooxygenase system. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* (Experimental and Clinical Pharmacology). 2008; 71(6): 42-44. (in Russ.)
60. Poluboyarinov P.A., Leshchenko P.P., Aripovsky A.V. Acid-catalyzed hydrolysis of selenopyran. *Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal* (Bashkir Chemical Journal). 2016; 23(1): 22-29. (in Russ.)
61. Golubkina N.A., Sokolov Ya.A., Khotimchenko S.A., Tikhonov V.P., Tsib A.F. Evaluation of the selenium status in persons consuming selenopyran. *Mikroelementy v meditsine* (Trace Elements in Medicine). 2005; 6: 33-36. (in Russ.)

George G.N. The chemical nature of mercury in human brain following poisoning or environmental exposure // *ACS Chem. Neurosci.* 2010. № 1. P. 810–818.

64. Esaki N., Nakamura T., Tanaka H., Soda K. Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. Mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme // *J. Biol. Chem.* 1982. № 257. P. 4386–4391.

65. Ortega R., Carmona A., Llorens I., Solari P.L. X-ray absorption spectroscopy of biological samples. A tutorial // *J. Anal. At. Spectrom.* 2012. № 27. P. 2054–2065.

66. Okuno T., Kubota T., Kuroda T., Ueno H., Nakamuro K. Contribution of enzymic alpha, gamma-elimination reaction in detoxification pathway of selenomethionine in mouse liver // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001. № 176. P. 18–23.

67. Suzuki K.T., Kurasaki K., Suzuki N. Selenocysteine beta-lyase and methylselenol demethylase in the metabolism of Se-methylated selenocompounds into selenide // *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 2007. № 1770. P. 1053–1061.

68. Aitken J.B., Levina A., Lay P.A. Studies on the biotransformations and biodistributions of metal-containing drugs using X-ray absorption spectroscopy // *Curr. Top. Med. Chem.* 2011. № 11. P. 553–571.

69. Combs G.F. Biomarkers of selenium status // *Nutrients.* 2015. V. 7. № 4. P. 2209–2236.

70. Diplock A.T. Metabolic aspects of selenium action and toxicity // *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 1976. V. 4. № 3. P. 271–329.

71. Maier K.J., Knight A.W. Ecotoxicology of selenium in freshwater systems // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 1994. V. 134. P. 31–48.

72. Hatfield D.L., Gladyshev V.N. How selenium has altered our understanding of the genetic code // *Mol. Cell Biol.* 2002. V. 22. P. 3565–3576.

73. Rayman M.P. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: How does it measure up? // *Br. J. Nutr.* 2004. V. 92. P. 557–573.

74. Berry M.J., Banu L., Harney J.W., Larsen P.R. Functional characterization of the eukaryotic SECIS elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons // *EMBO J.* 1993. V. 12. № 8. P. 3315–3322.

75. Nakamuro K., Okuno T., Hasegawa T. Metabolism of selenoamino acids and contribution of selenium methylation to their toxicity // *J. Health Sci.* 2000. V. 46. № 6. P. 418–421.

76. Hasegawa T., Mihara M., Okuno T., Nakamuro K., Sayato Y. Chemical form of selenium-containing metabolite in small intestine and liver of mice following orally administered selenocystine // *Arch. Toxicol.* 1995. № 69. P. 312–317.

77. Hasegawa T., Okuno T., Nakamuro K., Sayato Y. Identification and metabolism of selenocysteine-

62. Sanotsky I.V. Selecor. Biological action. Moscow: Mageric Publ., 2006. 206 p. (in Russ.)

63. Korbas M., O'Donoghue J.L., Watson G.E., Pickering I.J., Singh S.P., Myers G.J., Clarkson T.W., George G.N. The chemical nature of mercury in human brain following poisoning or environmental exposure. *ACS Chem. Neurosci.* 2010; 1: 810-818.

64. Esaki N., Nakamura T., Tanaka H., Soda K. Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. Mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme. *J. Biol. Chem.* 1982; 257: 4386-4391.

65. Ortega R., Carmona A., Lorens I., Solari P.L. X-ray absorption spectroscopy of biological samples. *J. Anal. At. Spectrom.* 2012; 27: 2054-2065.

66. Okuno T., Kubota T., Kuroda T., Ueno H., Nakamuro K. Contribution of enzymic alpha, gamma-elimination reaction in detoxification pathway of selenomethionine in mouse liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001; 176: 18-23.

67. Suzuki K.T., Kurasaki K., Suzuki N. Selenocysteine beta-lyase and methylselenol demethylase in the metabolism of Se-methylated selenocompounds into selenide. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 2007; 1770: 1053-1061.

68. Aitken J.B., Levina A., Lay P.A. Studies on the biotransformations and biodistributions of metal-containing drugs using X-ray absorption spectroscopy. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011; 11: 553-571.

69. Combs G.F. Biomarkers of selenium status. *Nutrients.* 2015; 7(4): 2209-2236.

70. Diplock A.T. Metabolic aspects of selenium action and toxicity. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 1976; 4: 271-329.

71. Maier K.J., Knight A.W. Ecotoxicology of selenium in freshwater systems. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 1994; 134: 31-48.

72. Hatfield D.L., Gladyshev V.N. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol. Cell Biol.* 2002; 22: 3565-3576.

73. Rayman M.P. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: How does it measure up? *Br. J. Nutr.* 2004; 92: 557-573.

74. Berry M.J., Banu L., Harney J.W., Larsen P.R. Functional characterization of the eukaryotic SECIS elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons. *EMBO J.* 1993; 12(8): 3315-3322.

75. Nakamuro K., Okuno T., Hasegawa T. Metabolism of selenoamino acids and contribution of selenium methylation to their toxicity. *J. Health Sci.* 2000; 46(6): 418-421.

76. Hasegawa T., Mihara M., Okuno T., Nakamuro K., Sayato Y. Chemical form of selenium-containing metabolite in small intestine and liver of mice following orally administered selenocystine. *Arch. Toxicol.* 1995; 69: 312-317.

glutathione selenenyl sulfide (CySeSG) in small intestine of mice orally exposed to selenocystine // *Arch. Toxicol.* 1996. V. 71. P. 39–44.

78. Chen T., Wong Y.S. Selenocystine induces apoptosis of A375 human melanoma cells by activating ROS-mediated mitochondrial pathway and p53 phosphorylation // *Cell Mol. Life Sci.* 2008. V. 65. № 17. P. 2763–2775.

79. Chen T., Wong Y.S. Selenocystine induces reactive oxygen species-mediated apoptosis in human cancer cells // *Biomed. Pharmacother.* 2009. V. 63 № 2. P. 105–113.

80. Галочкин В.А., Галочкина В.П. Органические и минеральные формы селена, их метаболизм, биологическая доступность и роль в организме // *Сельскохозяйственная биология.* 2011. № 4. С. 3–15.

81. Imai T., Mihara H., Kurihara T., Esaki N. Selenocystine is selectively taken up by red blood cells // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009. V. 73. № 12. P. 2746–2748.

82. Sayato Y., Hasegawa T., Taniguchi S., Maeda H., Ozaki K., Narama I., Nakamuro K. Acute and subacute oral toxicity of selenocystine in mice // *Jap. J. Toxicol. Environ. Health.* 1993. V. 39. № 4. P. 289–296.

83. Klug H.L., Moxon A.L., Petersen D.F., Painter E.P. Inhibition of rat liver succinic dehydrogenase by selenium compounds // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1953. V. 108. № 4. P. 437–441.

84. Ostadalova I., Babitcky A. Toxic effect of various selenium compounds on the rat in the early postnatal period // *Arch. Toxicol.* 1980. V. 45. № 3. P. 207–211.

85. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 152 с.

86. Ganther H.E.; Lawrence J.R. Chemical transformations of selenium in living organisms. Improved forms of selenium for cancer prevention // *Tetrahedron.* 1997. № 53. P. 12299–12310.

87. George G.N., Pickering I.J., Pushie M.J., Nienaber K., Hackett M.J., Ascone I., Hedman B., Hodgson K.O., Aitken J.B., Levina A. X-ray-induced photo-chemistry and X-ray absorption spectroscopy of biological samples // *J. Synchrotron Radiat.* 2012. № 19. P. 875–886.

88. Kim T., Jung U., Cho D., Chung A. Selenomethylselenocysteine induces apoptosis through caspase activation in HL-60 cells // *Carcinogenesis.* 2001. V. 22. № 4. P. 559–565.

89. Weekley C. M., Aitken J. B., Finney L., Vogt S., Witting P.K., Harris H.H. Selenium metabolism in cancer cells: The combined application of XAS and XFM techniques to the problem of selenium speciation in biological systems // *Nutrients.* 2013. V. 5. № 5. P. 1734–1756.

77. Hasegawa T., Okuno T., Nakamuro K., Sayato Y. Identification and metabolism of selenocysteine-glutathione selenenyl sulfide (CySeSG) in small intestine of mice orally exposed to selenocystine. *Arch. Toxicol.* 1996; 71: 39-44.

78. Chen T., Wong Y.S. Selenocystine induces apoptosis of A375 human melanoma cells by activating ROS-mediated mitochondrial pathway and p53 phosphorylation. *Cell Mol. Life Sci.* 2008; 65(17): 2763-2775.

79. Chen T., Wong Y.S. Selenocystine induces reactive oxygen species-mediated apoptosis in human cancer cells. *Biomed. Pharmacother.* 2009; 63(2): 105-113.

80. Galochkin V.A., Galochkina V.P. Organic and mineral forms of selenium, metabolism, biological availability and role. *Selskokhozyajstvennaya biologiya* (Agricultural Biology). 2011; 4: 3-15. (in Russ.)

81. Imai T., Mihara H., Kurihara T., Esaki N. Selenocystine is selectively taken up by red blood cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009; 73(12): 2746-2748.

82. Sayato Y., Hasegawa T., Taniguchi S., Maeda H., Ozaki K., Narama I., Nakamuro K. Acute and subacute oral toxicity of selenocystine in mice. *Jap. J. Toxicol. Environ. Health.* 1993; 39(4): 289-296.

83. Klug H.L., Moxon A.L., Petersen D.F., Painter E.P. Inhibition of rat liver succinic dehydrogenase by selenium compounds. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1953; 108(4): 437-441.

84. Ostadalova I., Babitcky A. Toxic effect of various selenium compounds on the rat in the early postnatal period. *Arch. Toxicol.* 1980; 45(3): 207-211.

85. Belenky M.L. Elements of quantitative evaluation of the pharmacological effect. Leningrad: Medgiz Publ., 1963. 152 p. (in Russ.)

86. Ganther H.E., Lawrence J.R. Chemical transformations of selenium in living organisms. Improved forms of selenium for cancer prevention. *Tetrahedron.* 1997; 53: 12299-12310.

87. George G.N., Pickering I.J., Pushie M.J., Nienaber K., Hackett M.J., Ascone I., Hedman B., Hodgson K.O., Aitken J.B., Levina A. X-ray-induced photo-chemistry and X-ray absorption spectroscopy of biological samples. *J. Synchrotron Radiat.* 2012; 19: 875-886.

88. Kim T., Jung U., Cho D., Chung A. Selenomethylselenocysteine induces apoptosis through caspase activation in HL-60 cells. *Carcinogenesis.* 2001; 22(4): 559-565.

89. Weekley C. M., Aitken J. B., Finney L., Vogt S., Witting P.K., Harris H.H. Selenium metabolism in cancer cells: The combined application of XAS and XFM techniques to the problem of selenium speciation in biological systems. *Nutrients.* 2013; 5(5): 1734-1756.

90. Yang H., Jia X. Safety evaluation of Se-

90. Yang H., Jia X. Safety evaluation of Se-methylselenocysteine as nutritional selenium supplement: Acute toxicity, genotoxicity and subchronic toxicity // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014. V. 70. № 3. P. 720–727.

91. Connell K.P., Portman O.W. Toxicity of dimethyl selenide in the rat and mouse // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1952. V. 79. № 2. P. 230–231.

92. Cummins L.M., Kimura E.T. Safety evaluation of selenium sulfide antidan-druff shampoos // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971. V. 20. № 1. P. 89–90.

93. Родионова Т.Н. Фармакодинамика селеноорганических препаратов и их применение в животноводстве: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Краснодар: Кубан. гос. аграр. ун-т, 2004. 45 с.

94. <https://www.alfa.com/ru/content/msds/USA/J63190.pdf>

methylselenocysteine as nutritional selenium supplement: acute toxicity, genotoxicity and subchronic toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014; 70(3): 720-727.

91. Connell K.P., Portman O.W. Toxicity of dimethyl selenide in the rat and mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1952; 79(2): 230-231.

92. Cummins L.M., Kimura E.T. Safety evaluation of selenium sulfide antidan-druff shampoos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971; 20(1): 89-90.

93. Родионова Т.Н. Фармакодинамика селеноорганических препаратов и их применение в животноводстве: abstract of dissertation ... D.Sc. (Biol.). Krasnodar: Kuban State Agrarian Univ., 2004. 45 p. (in Russ.)

94. <https://www.alfa.com/ru/content/msds/USA/J63190.pdf>

Об авторах:

Полубояринов Павел Аркадьевич, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, заведующий кафедрой «Инженерная экология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет архитектуры и строительства» (Россия, 440028, г. Пенза, ул. Германа Титова, 28).

Елистратов Дмитрий Геннадьевич, директор ООО «Парафарм» (Россия, 440033, г. Пенза, ул. Калинина, 116-а).

Швец Виталий Иванович, доктор химических наук, академик РАН, профессор кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86).

About the authors:

Pavel A. Poluboyarinov, Ph.D. (Agriculture), Associate Professor, Head of the Chair “Engineering Ecology”, Penza State University of Architecture and Construction (28, Germana Titova st., Penza, 440028, Russia).

Dmitry G. Elistratov, Director of Parafarm Ltd (116a, Kalinina st., Penza, 440033, Russia).

Vitaly I. Shvets, D.Sc. (Chemistry), Academician of the RAS, Professor of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia).

Для цитирования: Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швец В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена // Тонкие химические технологии / *Fine Chemical Technologies*. 2019. Т. 14. № 1. С. 5–24. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24

For citation: Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium containing supplements used for optimizing the human selenium status. *Tonkie khimicheskie tekhnologii / Fine Chemical Technologies*. 2019; 14(1): 5-24. (in Russ.). DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24