

РОЛЬ СЕЛЕНА В КЛЕТОЧНОМ ЦИКЛЕ И АПОПТОЗЕ

Тухтаназарова Ш. И.

доцент кафедры оперативной хирургии и
топографической анатомии СамГМУ

Маллаходжаев А. А.

студент четвертого курса факультета
медицинской педагогики СамГМУ

Бозорова Шахризода Жахонгир кизи

студентка второго курса педиатрического
факультета СамГМУ

Аннотация:

Селен является важным микроэлементом для людей и животных, а дефицит селена связан с некоторыми болезненными состояниями, такими как, например, ослабление иммунитета. Кроме того, потребление селена, превышающее рекомендуемую суточную норму (RDA), по-видимому, защищает от некоторых видов рака. У людей и животных пролиферация и гибель клеток должны регулироваться для поддержания тканевого гомеостаза и хорошо известно, что многочисленные заболевания человека напрямую связаны с контролем прогрессирования клеточного цикла и апоптоза. Выяснение механизмов с помощью которых селен регулирует клеточный цикл и апоптоз может привести к лучшему пониманию природы селена и его роли в профилактике заболеваний.

Ключевые слова: селен, клеточная пролиферация, клеточный цикл, апоптоз, рак.

Введение:

Селен (Se) был открыт Берцелиусом в 1817 году и признан важным микроэлементом для животных, включая человека. В 1957 году было продемонстрировано, что следовые количества селена защищают от некроза печени у крыс с дефицитом витамина Е и, следовательно, установили его питательную ценность. Суточная потребность в селене у взрослых (55 мкг) удовлетворяется большинством американцев, однако некоторые группы населения в Европе, Азии и некоторых частях Африки потребляют значительно меньше 55 мкг/сутки, а дефицит селена связан с болезненными состояниями. В некоторых частях Китая очень низкое потребление (<25 мкг/сутки) может

способствовать развитию ювенильной кардиомиопатии (болезни Кешана), которую можно предотвратить с помощью добавок селена.

Известно, что Se поддерживает экспрессию множества селенопротеинов посредством ТРНК-опосредованного включения селеноцистеина. Эти селенопротеины включают глутатионпероксидазы (GPX) и тиоредоксинредуктазы (TrxR), которые выполняют важные антиоксидантные и дезинтоксикационные функции. Кроме того, потребление Se, превышающее RDA, оказывается полезным. В конце 1960-х впервые было высказано предположение, что Se может быть также антиканцерогенным, на основании обратной зависимости статуса Se и риска некоторых видов рака. С тех пор накопилось значительное количество убедительных доказательств того, что Se действительно может играть роль в профилактике рака, включая эпидемиологические данные, исследования клеток и животных, а также результаты вмешательства человека. Интерес к этой области был вызван знаменательным открытием, что добавление к свободноживущим (без ограничений по диете и образу жизни) людям обогащенных Se пивных дрожжей, содержащих преимущественно селенометионин (SeMet), а также следовые количества других форм Se (т.е. Se- метилселеноцистеин, γ -глутамил-Se-метилселеноцистеин, Se-аденозилселеногомоцистеин) снизили общую заболеваемость раком почти на 50%. Это открытие было получено в результате исследования Nutritional Prevention of Cancer (NPC) — проспективного, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования с участием 1312 пациентов, набранных из-за наличия в анамнезе немеланомного рака кожи, т. е. базально-клеточного и/или плоскоклеточного рака. Данные недавнего исследования по предотвращению рака селеном и витамином E (SELECT) показали, что селен не помогает предотвратить рак предстательной железы. Это несколько неожиданно, поскольку большинство предыдущих исследований продемонстрировали противораковый потенциал селена. Было высказано предположение, что L - SeMet, введенный в исследовании SELECT, мог быть менее активным, чем химические формы Se (дрожжи с высоким содержанием Se), использованные в исследовании NPC, что могло, по крайней мере частично, способствовать неудаче L -SeMet для предотвращения рака предстательной железы в исследовании SELECT. Тот факт, что 200 мкг Se/день дрожжей L -SeMet, но не дрожжей с высоким содержанием Se, вызвали проблему безопасности для здоровья в исследовании SELECT, также указывает на значительную разницу химических форм Se между L-SeMet и дрожжей с высоким содержанием Se. Это подчеркивает неотложность понимания химических форм Se, доз и их молекулярных мишеней.

Хорошо известно, что Se играет ключевую роль в клеточном цикле и апоптозе, но механизмы действия Se до конца не изучены. У людей и животных необходимо регулировать пролиферацию и гибель клеток для поддержания тканевого гомеостаза. Эукариотический клеточный цикл делится на четыре основные фазы следующим образом: фаза G1 перед репликацией ДНК, периоды синтеза ДНК (фаза S), фаза G2 перед клеточным делением и клеточным делением (фаза M). Клеточный цикл является консервативным механизмом, с помощью которого эукариотические клетки размножаются, а апоптоз также является высококонсервативным механизмом, с помощью которого эукариотические клетки совершают запрограммированную

клеточную смерть. Апоптоз позволяет организму устранять нежелательные и дефектные клетки во время нормального развития, обновления и патологических состояний. Недавние исследования показали, что эффективность соединений селена в качестве микроэлементов и химиопрофилактических средств коррелирует с химической формой и дозами селена. Существует несколько предложенных механизмов для объяснения влияния селена на клеточный цикл и апоптоз, и эти механические аспекты могут пролить свет на то, как селен действует как микронутриент/химиопрофилактический агент.

Биохимия/метаболизм Se

Пищевые продукты содержат различные количества и химические формы селена, а селен ковалентно связан с несколькими органическими молекулами. Химические и физические свойства Se очень похожи на серу; Se биологически активен в различных ковалентных соединениях, включая неорганические соли, аминокислоты и метилированные соединения. Соединения, доступные для использования в качестве Se-добавок, включают неорганические формы: селенит натрия, селенат натрия; органические формы: SeMet, Se-метилселеноцистеин (SeMSC) и дрожжи с высоким содержанием Se. Эти формы Se не метаболизируются одинаково. Хотя метаболизм как органических, так и неорганических форм Se обнаруживает определенное сходство, было обнаружено, что люди лучше усваивают и сохраняют Se из SeMet и Se-дрожжей, чем из неорганических солей Se. Органические формы содержат Se в восстановленном состоянии (селенид: Se(-II)), тогда как неорганические соли содержат Se в окисленной форме (селенит: Se(IV); селенат: Se(VI)). При абсорбции этих соединений Se формы с более высокой валентностью восстанавливаются до состояния селенида с использованием восстанавливающих эквивалентов восстановленного глутатиона и НАДФН, а органические формы, такие как SeMet, селеноцистеин (SeCys), высвобождают Se в состоянии селенида в результате катаболизма. Таким образом, Se из SeMet, потребляемый в виде пищевых белков и/или пищевых добавок, метаболизируется с образованием SeCys. В качестве альтернативы SeMet также может быть неспецифически включен в белки, поскольку он свободно заменяет метионин в синтезе белка. Отмечено, что интактный SeCys из рациона человека не сразу используется для синтеза белка, а расщепляется с образованием селенида (H_2Se).

Селенид является точкой разветвления двух метаболических путей. Первый путь отвечает за продукцию селенопротеинов, который включает котрансляционный биосинтез SeCys и его включение в специфические селенопротеины. Этот процесс включает загрузку специфической тРНК сериновой аминокислотой с помощью серил-тРНК-синтазы с последующей катализируемой SeCys-синтазой заменой серинилгидроксила на селеноловую группу (-SeH) из селенофосфата с образованием связанного с тРНК SeCys. С элементами последовательности вставки SeCys (SECIS) процесс уникален тем, что участвующая тРНК перекодируется таким образом, что UGA, обычно терминирующий кодон, определяет котрансляционную вставку SeCys. Поскольку экспрессия селенопротеинов жестко регулируется, второй путь состоит в том, что Se в избытке, необходимом для этих потребностей, поступает в

эксреторный путь, а метилирование и образование сахаров из селенидов образуют основные продукты эксреторной функции.

Предполагают, что метилселенол, продуцируемый эксреторным путем, является ключевым антиканцерогенным метаболитом *in vivo*. Когда мышьяк использовали для блокирования Se-метилирования, он снижал способность метаболитических предшественников метилселенола поддерживать экспрессию селенопротеина, но усиливал противоопухолевую активность таких предшественников на животных моделях, и эти исследования показали, что Se-антиопухолевый генезис зависит от метаболитических процессов производства метилселенола.

Известно, что Se-обогащенные дрожжи содержат SeMet и следовые количества других форм Se. Существуют ли синергетические эффекты SeMet и других форм Se на биологические функции, такие как клеточный цикл и апоптоз? Как SeMet и эти следовые количества других форм Se регулируют клеточный сигнальный путь инсулина? Эти будущие исследования могут способствовать нашему пониманию результатов результатов SELECT в отношении отсутствия противоракового эффекта L-SeMet и увеличения числа случаев диабета.

Влияние Se на клеточный цикл и апоптоз в пищевых дозах

Потребление Se, которое колеблется от явно дефицитных до питательных доз, играет жизненно важную роль во многих метаболитических функциях. Наш диетический рацион в основном состоит из потребления хлеба, круп, рыбы, птицы и мяса. Селенопротеины необходимы для нормального здоровья и лучшими примерами являются антиоксидантные ферменты GPX и регуляторы окислительно-восстановительного потенциала в клетках млекопитающих. Эти ферменты GPX устраняют перекись водорода и повреждающие гидроперекиси липидов и фосфолипидов, образующиеся *in vivo* под действием свободных радикалов и других производных кислорода. Важность селена была дополнительно продемонстрирована, когда в районах Китая с особенно низким содержанием селена в почве была обнаружена чувствительность к селену болезни Кешана, эндемической фатальной кардиомиопатии. Кроме того, дефицит селена у человека был зарегистрирован у пациентов, находящихся на длительном парентеральном питании, а у недоношенных детей наблюдалось значительное истощение селена. Селен является мощным эффектором клеточного роста с относительно узким окном толерантности. В форме селенита, SeMet или SeCys он действует как незаменимый микроэлемент при уровнях $\sim 0,1-0,2$ мкг/г в рационах экспериментальных животных и домашнего скота, но становится токсичным при уровнях, превышающих 5 мкг/г. Рекомендуемая суточная доза Se составляет 55 мкг/день как для мужчин, так и для женщин. Дозы 100-200 мкг Se/день подавляют генетические повреждения и развитие рака у людей, а около 400 мкг Se/день считается верхним безопасным пределом. На пищевом уровне Se является определяющим компонентом SeCys-содержащих селенопротеинов, семейства, члены которого проявляют широкий спектр функций, включая роли в клеточной антиоксидантной защите, окислительно-восстановительной регуляции, мужской фертильности и функции щитовидной железы. Предполагается, что селен опосредует ряд инсулиноподобных действий,

включая стимуляцию поглощения глюкозы и регуляцию гликолиза, глюконеогенеза, синтеза жирных кислот и пентозофосфатного пути. Однако недавно было задокументировано, что развитие резистентности к инсулину у млекопитающих было связано с повышенной экспрессией антиоксидантного фермента, такого как GPX1 и эти данные свидетельствуют о том, что повышенная активность GPX1 может нарушать функцию инсулина, подавляя внутриклеточные активные формы кислорода, необходимые для сенсбилизации инсулина. Это наблюдение согласуется с данными об увеличении случаев диабета, о которых сообщали сами пациенты в исследовании SELECT.

Было задокументировано, что противоопухолевое действие селена связано с иммунологически обоснованными клеточными реакциями, а статус селена может влиять на иммунные функции. В пищевых дозах для человека Se необходим для оптимального иммунного ответа и влияет как на врожденную, так и на приобретенную иммунную систему. Например, Se-дефицитные лимфоциты менее способны к пролиферации в ответ на митоген, но ответ может быть улучшен добавлением Se. Хотя влияние Se на иммунный ответ может быть напрямую связано с ролью Se в клеточном цикле и апоптозе, механизмы участия Se в пролиферации иммунных клеток *in vivo* до конца не изучены и большинство данных получены в исследованиях *in vitro*.

Селен в концентрациях нмоль/л также необходим для роста некоторых клеток в культуре. Было показано, что селенит в концентрации 50 нмоль/л, но не > 1 мкмоль/л, необходим для роста диплоидных фибробластов человека WI-38, клеток китайского хомячка и усиливает рост других клеточных линий человека. Исследование показало, что, когда клетки HL-60 (полученные из клеток лимфоцитов человека) были оптимизированы в условиях культивирования без сыворотки, чтобы максимизировать влияние Se на рост клеток, Se (нмоль/л) в виде селенита или SeMet был важным питательным веществом для пролиферации клеток. Фактически открытие того, что Se усиливает рост клеток в культуре хорошо узнаваем: до 100 нмоль/л селенита добавляют в некоторые коммерческие среды для культивирования клеток, такие как среда IMDM (Invitrogen, CA), для оптимального роста определенных клеточных линий млекопитающих. Цитометрический анализ дает предположение, что Se (нмоль/л) либо селенит, либо SeMet играли критическую роль в динамике прогрессирования клеточного цикла, когда распределение фаз G1, S и G2 клеток, дополненных нмоль/л селенита или SeMet, сравнивали с распределением Se-дефицитных клеток с течением времени. Хотя распределение клеток в фазе G1 как в клетках с дефицитом Se, так и в клетках, дополненных селенитом или SeMet, уменьшалось в течение периода инкубации до 10 дней, снижение было более значительным в клетках с дефицитом Se. С другой стороны, распределение клеток в фазе G2 постепенно накапливалось на четвертый и шестой дни и значительно увеличивалось на восьмой и 10-й день в клетках с дефицитом Se. Кроме того, скорость апоптоза Se-дефицитных клеток оказалась выше, чем у клеток, дополненных нмоль/л селенита или SeMet.

Развитие эукариотического клеточного цикла управляется циклин-зависимыми киназами (cdks), которые модулируются посредством ассоциации с их регуляторными

субъединицами - циклинами. Наши данные свидетельствуют о том, что как селенит, так и SeMet усиливают экспрессию многочисленных генов, связанных с клеточным циклом и эти гены включают с-Мус, циклин С, ядерный антиген пролиферирующих клеток, циклинзависимую киназу (cdk)1, cdk2, cdk4, мРНК циклина В и циклина D2. Кроме того, Se увеличивал общее количество клеточных фосфорилированных белков. Se-индуцированная повышающая регуляция уровней мРНК с-Мус и циклина С согласуется с наблюдением, что циклин С может взаимодействовать с с-Мус в стимулировании клеточной пролиферации. Считается, что циклин/cdk1 является основной киназой, инициирующей начало митоза, а cdk2 и циклин В необходимы для перехода фаз S/G2, инициации синтеза ДНК, активации cdk1 и вступления в митоз у высших эукариот. Сообщалось, что в ответ на митогенные стимулы в фазе G1 cdk4 связывается с циклинами D-типа, которые контролируют прогрессирование клеточного цикла путем фосфорилирования белка-супрессора опухолей, pRb. Таким образом, активация cdk1, cdk2, cdk4, циклина В и циклина D2 приводила к ускорению прогрессирования клеточного цикла, особенно к переходу G2/M и/или снижению апоптоза, **in vivo** и **in vitro**. Сходным образом, при выращивании в среде с дефицитом сыворотки клетки с дефицитом TlxR1 теряют самодостаточность роста, проявляют дефектную прогрессию в своей S фазе и сниженную экспрессию ДНК-полимеразы α , фермента, важного для репликации ДНК. В соответствии с этими данными было обнаружено, что дефицит селена вызывает значительное увеличение количества активных форм кислорода (АФК), особенно гидропероксидов липидов внутри клеток. Когда клетки Jurkat культивировали в бессывороточной (Se-дефицитной) среде, активность селеноферментов, таких как GPX и TlxR, значительно снижалась внутри клеток и впоследствии индуцировала гибель клеток. Интересно, что жирорастворимый антиоксидант, поглощающий радикалы (витамин Е), но не водорастворимые антиоксиданты (аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин и глутатион), полностью блокировал вызванную дефицитом Se гибель клеток, хотя витамин Е не мог восстановить активность Se-зависимого фермента. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что клеточные АФК, особенно гидропероксиды липидов, непосредственно вовлечены в остановку клеточного цикла и апоптоз, вызванный депривацией селена. Кроме того, соединения Se могут модулировать различные клеточные активности, включая выживаемость и гибель клеток. В пищевых дозах Se, вероятно, предотвращает стимуляцию активности каспаза-3-подобной протеазы и расщепление PARP, которое происходит в результате гибели клеток, вызванной окислительным стрессом.

Как уже упоминалось, в нормальных физиологических условиях клетки человека не могут переносить дефицит селена, потому что селен является важным питательным веществом. Однако большинство клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы (10 из 13) переносят дефицит Se и избегают последующей гибели клеток, вызванной этим. Наши последние данные также показали, что дефицит селена не влиял на ход клеточного цикла и апоптоз в клетках Caco-2 толстой кишки человека, хотя активность GPX в клетках с дефицитом селена составляла 11 мЕд/мг белка по сравнению со 140 мЕд/мг белка в клетках, обогащенных селеном. Дальнейшие исследования показывают, что хотя клетки Caco-2 устойчивы к депривации Se, Se может проявлять свои

противораковые свойства за счет увеличения экспрессии гена гуморальной защиты (A2M) и генов, связанных с супрессорами опухоли (IGFBP3, HNP), при одновременном снижении экспрессии провоспалительных генов (CXC L9, HSPB2). Таким образом, пролиферация некоторых типов клеток, таких как иммунные клетки, чрезвычайно чувствительна к Se-депривации, в то время как другие нет. Однако Se все же может модулировать экспрессию генов в тех клетках, которые переносят дефицит Se.

Хотя считается, что Se в пищевых дозах играет ключевую роль в клеточном цикле и апоптозе в определенных типах культивируемых клеток, эффективные уровни Se в плазме до сих пор неизвестны и нужны исследования *in vivo*. Кроме того, в будущих исследованиях следует использовать больше различных типов культивируемых клеток, химических форм Se и другие экспериментальные подходы, такие как определение скорости включения BrdU и высвобождение двойного тимидинового блока. Эти данные и характеристика влияния селена на сигнальный путь клеточного инсулина будут способствовать нашему пониманию роли селена в питании и его противоракового потенциала.

Влияние селена на клеточный цикл и апоптоз в сверхпитательных дозах

Совокупность данных указывает на то, что возможный механизм, с помощью которого Se снижает риск рака, заключается в его влиянии на клеточный цикл и апоптоз. Работа со стратегией генной терапии показала, что экспрессия L-метионин-гамма-лиазы (METазы) в опухолевых клетках превращает SeMet в метаболит Se, метилселенол, который активирует каспазный каскад и апоптоз в опухолевых клетках. Кроме того, обработка SeMet *in vivo* мышей, несущих опухолевые клетки, которые экспрессируют METазу, значительно ингибировала рост асцитной опухоли и продлевала выживаемость хозяина. Кроме того, субмикромольный метилселенол вызывал остановку клеточного цикла и приводил к увеличению фракций G1 и G2 с сопутствующим падением S-фазы. Существует несколько важных факторов, которые следует учитывать в отношении Se и клеточного цикла/апоптоза. В большинстве случаев органические соединения Se менее токсичны, но более эффективны, чем неорганические соединения Se. Обычно считается, что противораковые эффекты селена связаны с нарушением метаболизма опухолевых клеток. Как неорганические, так и органические соединения селена могут быть противоопухолевыми в «сверхпитательных» дозах, но пути их молекулярного ответа различны. Ранние исследования показали наличие двух типов клеточных ответов: (1) ингибирование роста, вызванное одноцепочечными разрывами ДНК и генотоксическими эффектами, что сопровождается снижением клеточной пролиферации и увеличением гибели клеток вследствие некроза и апоптоза; (2) ингибирование роста было вызвано специфическим ингибированием белка, регулирующего клеточный цикл, и апоптозом, который является ключевым механизмом с небольшим участием одноцепочечных разрывов ДНК. Например, культивированные раковые клетки, подвергшиеся воздействию высоких уровней неорганического селена (селенита) *in vitro* проявляют преимущественно неспецифические генотоксические эффекты, которые проявляются одно- и двухцепочечными разрывами ДНК и снижением общего синтеза ДНК, РНК и белка. Гибели клеток, апоптотической фрагментации ДНК

и двухцепочечных разрывов ДНК предшествовало появление одноцепочечных разрывов ДНК, обнаруженных с помощью анализа элюирования на фильтре. Известно, что ход клеточного цикла регулируется протеинкиназами, циклинзависимыми киназами (cdks), которые активируются на определенных стадиях клеточного цикла. Cdk2 действует в S-фазе и связывается с циклинами D и E в ранней и поздней стадии G1. Клетки, подвергшиеся воздействию неорганического селена (селенита), останавливались на фазах S/G2-M с увеличением активности киназы cdk2 и гена gadd, индуцируемого повреждением ДНК. Кроме того, было обнаружено, что обработка селенитом увеличивает продолжительность различных фаз клеточного цикла, подавляя рост клеток. **In vivo** кормление крыс высоким содержанием диетического селенита увеличивало концентрацию как восстановленного глутатиона (GSH), так и окисленного глутатиона (GSSG) с уменьшением отношения GSH:GSSG. Более высокие концентрации селенита могут вызывать перепроизводство селенодиглутатиона (SDG), исходного метаболита Se, который ингибирует рост клеток и вызывает апоптоз. Эти наблюдения согласуются с тем фактом, что химиопрофилактическая эффективность соединений Se различается. Селеноводород (H_2Se) и CH_3SeH являются основными пулами метаболитов Se, которые вызывают различные типы биохимических и клеточных реакций. Предшественники H_2Se , селенит и $SeCys$ индуцировали одноцепочечные разрывы ДНК (генотоксичность), а селенит в концентрации 5-10 мкмоль/л вызывал обширную цитоплазматическую вакуолизацию клеток, отслоение клеток и утечку клеточной мембраны. Тот факт, что миметик супероксиддисмутазы (СОД) (дипропилсалицилат меди/ Cu^{++}) блокировал одноцепочечные разрывы ДНК и апоптоз предположил, что эти эффекты напрямую связаны с окислительно-восстановительными эффектами селенита. В дальнейшем роль генерации супероксида пулом H_2Se была подтверждена с использованием СОД или СОД-миметиков, а генерация АФК обнаружена на моделях **in vitro** по реакции селенита с GSH и другими тиоловыми соединениями. В соответствии с приведенными выше выводами, селенит (предшественник H_2Se) вызывало остановку клеток S-фазы, индуцировало одноцепочечные разрывы ДНК и вызывало активацию p53, индуцированную АФК, что приводило к опосредованной супероксидом/p53/Вах активации митохондриального пути. Кроме того, селенит опосредует независимую от каспазы апоптозную фрагментацию ДНК со сниженной экспрессией p27kip1 и p21cip1 и повышенным фосфорилированием АКТ, JNK1/2 и p38MAPK. Несколько исследований также продемонстрировали индуцированный селенитом апоптоз ДНК в p53-мутантных раковых клетках без расщепления поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP, т.е. каспазо-независимый апоптоз); тогда как CH_3SeH и его метаболитические предшественники индуцировали каспазо-опосредованный апоптоз в этих клетках. В раковых клетках p53 дикого типа селенит также активировал опосредованный каспазой апоптоз, включающий пути как каспазы-8, так и каспазы-9. Дальнейшие исследования показали, что селенит индуцирует быстрый всплеск супероксида и активацию p53, что приводит к активации Вах и его транслокации в митохондрии, что восстанавливает перекрестные помехи с остановленным лигандом, индуцирующим апоптоз, связанным с фактором

некроза опухоли (TRAIL), передающим сигнал для синергетического каспазно-каскадно-опосредованного выполнения апоптоза .

Напротив, метаболические предшественники CH_3SeH (метилселеноцианат, SeMSC) оказывали умеренное антипролиферативное действие, о чем свидетельствовало включение ^3H -тимидина в ДНК клеток в фазе G1 клеточного цикла, тогда как селенит быстро блокировал синтез ДНК и блокировал клетки в S-фазе. Клетки, подвергшиеся воздействию органического Se (MSC ; метилселеноцианат, MSeCN), останавливались в фазе G1 клеточного цикла, так как наблюдалось снижение активности киназы cdk2 , сопровождающееся снижением содержания циклина E- cdk2 . Точно так же воздействие на клетки рака предстательной железы человека DU145 метилселениновой кислоты (MSeA), предшественника CH_3SeH приводил к глубокой остановке G1 и увеличению соотношения Bax/Bcl-2 , фрагментации ДНК и каспаз-опосредованному расщеплению PARP. Апоптоз в клетках рака предстательной железы сопровождался дозозависимым снижением фосфорилирования протеинкиназы АКТ и киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK1/2), но фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38MAPK) и c-Jun NH₂-терминальная киназа (JNK1/2) не изменилась. Хотя активация p53 не является абсолютно необходимой, фосфорилированный p53 играет критическую роль в апоптозе, индуцированном CH_3SeH . Более свежие данные показали, что MSeA активирует ингибиторы cdk (cdkis), такие как P16/INK4a, P21/CIP1 и P27/KIP1. Эти cdki связываются с соответствующими комплексами циклин/ cdk и ингибируют киназную активность cdk4 , cdk6 и cdk2 . Следовательно, это вызвало остановку клеточного цикла G1 в эндотелиальных клетках сосудов. Напротив, предыдущие данные показали, что MSeA индуцирует остановку клеточного цикла G1 за счет снижения общего клеточного уровня циклина D1 и белка cdk4 . Хотя метилселенол индуцирует ту же остановку клеточного цикла G1, большинство результатов, связанных с молекулярными мишенями, связанными с метилселенолом, вероятно, зависят от типа клеток или тканей, и они включают различные пути передачи сигналов циклин/ cdk/cdki и восходящие митогенные сигнальные пути.

Селен также играет несколько других ключевых ролей в противоопухолевой клеточной передаче сигналов и транскрипции генов и были задокументированы биохимические реакции селена с тиолами белка. Протеинкиназа C (PKC) представляет собой семейство фосфолипид-зависимых серин/треониновых киназ, которые участвуют в различных путях, регулирующих рост, гибель клеток и реакцию на стресс. Таким образом, PKC является логической молекулярной мишенью для окислительно-восстановительной модификации соединениями Se, что может частично определять их противораковую активность. Из-за высокой реакционной способности анионных $\text{CH}_3\text{Se-}$, он может разрушать дисульфидные связи в богатых цистеином участках белков. Редокс-опосредованная инактивация PKC может быть ответственна, по крайней мере частично, за вызванное антиоксидантами ингибирование роста опухоли и роста клеток, а также за индукцию гибели клеток. Метилселеноцистеин и MSeA , которые могут образовываться локально в результате реакции мембранного CH_3SeH с PKC-связанными гидропероксидами жирных кислот, способствующими развитию опухоли, селективно

инактивируют РКС. Более новые данные показали, что MSeA-индуцированное ингибирование роста и апоптоз снижались при условной сверхэкспрессии РКСε и усиливались при ее нокауте малой интерферирующей РНК. Эти данные свидетельствуют о том, что когда MSeA генерируется вблизи РКС, он специфически инактивирует изоферменты РКС, что вызывает ингибирование роста и апоптоз. Несколько исследований также показали ингибирующие эффекты MSeA на другие пути протеинкиназы, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и киназу, регулируемую фосфо-внеклеточным сигналом (ERK) 1/2 и фосфо-JNK. Активация p38 MAPK также может быть вовлечена в апоптотические реакции эндотелия сосудов в фармакологическом или терапевтическом контексте воздействия MSeA.

Результаты анализа профилей микрочипов показали, что обработка Se может изменять несколько генов, связанных с клеточным циклом/апоптозом, таким образом, что это связано с профилактикой рака. Обработка Se приводила к активации генов, участвующих в ферментах детоксикации фазы II, в некоторых Se-связывающих белках и в некоторых апоптотических генах. Лечение селеном также приводило к подавлению генов, связанных с ферментами, активирующими фазу I и пролиферацией клеток. Во всех протестированных тканях обработка Se останавливала клетки в фазе G1 клеточного цикла, ингибировала экспрессию генов циклина A, циклина D1, CDC25A, CDK4, PCNA и E2F, одновременно индуцируя экспрессию P19, P21, P53, GST, SOD, NQO1, GADD153 и некоторые гены каспаз. В клетках молочной железы человека Se влияет на гены, относящиеся к трем категориям: контролеры контрольных точек клеточного цикла (например, циклины, cdcs, cdk, белки семейства E2F и серин/треонинкиназы), гены, регулирующие апоптоз (например, Apo-3, c-jun, и cdk5/циклин D1) и сигнальные молекулы [например, гены каскада митоген-активированного белка (MAP)/протеинкиназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK) и фосфатидилинозитол-3'-киназы (PI3k)]. Более новые данные также предполагают, что Se индуцирует апоптоз клеток рака предстательной железы и ингибирование роста посредством взаимодействия сигнальных путей АКТ, AR и TGFβ.

Выводы: Селен является важным питательным микроэлементом. Доминирующими формами Se, обнаруженными в пищевых продуктах, являются SeMet и SeCys с меньшим количеством метилированных селенидов. Пищевые добавки могут включать неорганические соли Se, такие как селенит и селенат. В пищевых дозах Se является важным компонентом SeCys в селенопротеинах, способствует прогрессированию клеточного цикла и предотвращает гибель клеток. Напротив, в сверхпитательных дозах, которые превышают потребности в питании, но не являются токсичными, Se вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз. Se-модуляция клеточного цикла и апоптоза является ключевым механизмом, с помощью которого Se выполняет свои биологические функции. К ним относятся антиканцерогенная активность, защита от окислительного повреждения или старения и даже роль в репродукции и детоксикации.

Использованная литература:

1. Hatfield D.L., Berry M.J., Gladyshev V.N. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 2nd ed. Springer; New York, USA: 2006.

2. Stadtman T.C. Selenocysteine. *Annu. Rev. Biochem.* 1996;65:83–100. doi: 10.1146/annurev.bi.65.070196.000503.
3. Schwarz K., Moltz C.M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Am. Chem. Soc.* 1957;70:3292–3293. doi: 10.1021/ja01569a087.
4. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes*. National Academy Press; Washington, DC, USA: 2000.
5. Chen A., Yang F., Chen J., Chen X., Wen Z., Ge K. Studies on the relation of selenium and Keshan disease. *Biol. Tr. Elem. Res.* 1980;2:91–107. doi: 10.1007/BF02798589.
6. Allan B.C., Lacourciere G.M., Stadtman T.C. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annu. Rev. Nutr.* 1999;19:1–6. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.1.
7. Shamberger R.J., Frost D.V. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can. Med. Assoc. J.* 1969;100:682.
8. Schrauzer G.N., Rhead W.J. Interpretation of the methylene blue reduction test of human plasma and the possible cancer-protecting effect of selenium. *Experientia.* 1971;27:1069–1071. doi: 10.1007/BF02138885.
9. Combs G.F., Jr. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J. Nutr.* 2005;135:343–347.
10. Whanger P.D. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br. J. Nutr.* 2004;91:11–28. doi: 10.1079/BJN20031015.
11. Ip C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *J. Nutr.* 1998;128:1845–1854.
12. Zeng H., Combs G.F., Jr. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J. Nutr. Biochem.* 2008;19:1–7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.005.
13. Rayman M.P. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc. Nutr. Soc.* 2005;64:527–542. doi: 10.1079/PNS2005467.
14. Combs G.F., Jr. Status of selenium in prostate cancer prevention. *Br. J. Cancer.* 2004;91:195–199.
15. Clark L.C., Combs G.F., Jr., Turnbull B.W., Slate E.H., Chalker D.K., Chow J., Davis L.S., Glover R.A., Graham G.F., Gross E.G., et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA.* 1996;276:1957–1963. doi: 10.1001/jama.1996.03540240035027.
16. Ip C., Birringer M., Block E., Kotrebai M., Tyson J.F., Uden P.C., Lisk D.J. Chemical speciation influences comparative activity of selenium-enriched garlic and yeast in mammary cancer prevention. *J. Agric. Food Chem.* 2000;48:2062–2070. doi: 10.1021/jf000051f.
17. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J., Lucia M.S., Thompson I.M., Ford L.G., Parnes H.L., Minasian L.M., Gaziano J.M., Hartline J.A., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers. *JAMA.* 2009;301:39–51.
18. Pucci B., Kasten M., Giordano A. Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia.* 2000;2:291–299.
19. Schrauzer G.N. Nutritional selenium supplements: Product types, quality, and safety. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20:1–4. doi: 10.1080/07315724.2001.10719007.

20. Thomson C.D., Robinson M.F., Butler J.A., Whanger P.D. Long-term supplementation with selenate and selenomethionine: selenium and glutathione peroxidase (EC1.11.1.9) in blood components of New Zealand women. *Br. J. Nutr.* 1993;63:577–588.
21. Bogy G., Alfthan G., Machay T. Bioavailability of enteral yeast-selenium in preterm infants. *Biol. Tr. Elem. Res.* 1998;65:143–151. doi: 10.1007/BF02784266.
22. Finley J.W. Bioavailability of selenium from foods. *Nutr. Rev.* 2006;64:146–151. doi: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00198.x.
23. Gladyshev V.N., Hatfield D.L. Selenocysteine-containing proteins in mammals. *J. Biomed. Sci.* 1999;6:151–160. doi: 10.1007/BF02255899.
24. Sunde R.A. Selenium. In: Bowman B.A., Russell R.M., editors. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. ILSI Press Inc; Washington, DC, USA: 2006. pp. 480–497.
25. Kobayashi Y., Ogra Y., Ishiwata K., Takayama H., Aimi N., Suzuki K.T. Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99:15932–15936.
26. Ganther H.E. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention. *Carcinogenesis.* 1999;20:1657–1666. doi: 10.1093/carcin/20.9.1657.
27. Ip C., Ganther H. Efficacy of trimethylselenonium versus selenite in cancer chemoprevention and its modulation by arsenite. *Carcinogenesis.* 1988;9:1481–1484. doi: 10.1093/carcin/9.8.1481.
28. Ip C., Ganther H. Biological activities of trimethylselenonium as influenced by arsenite. *J. Inorg. Biochem.* 1992;46:215–222. doi: 10.1016/0162-0134(92)80031-P.
29. Sunde R.A. Molecular biology of selenoproteins. *Annu. Rev. Nutr.* 1990;10:451–474. doi: 10.1146/annurev.nu.10.070190.002315.
30. Daniels L.A. Selenium Metabolism and Bioavailability. *Biol. Tr. Elem. Res.* 1996;54:185–199. doi: 10.1007/BF02784430.
31. Jacobs M., Frost C. Toxicological effects of sodium selenite in Sprague-Dawley rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1981;8:575–585. doi: 10.1080/15287398109530092.
32. Hatfield D.L. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. Kluwer Academic Publishers; Norwood, Massachusetts, USA: 2001.
33. Stapleton S.R. Selenium: an insulin-mimetic. *Cell Mol. Life Sci.* 2000;57:1874–1879. doi: 10.1007/PL00000669.
34. McClung J.P., Roneker C.A., Mu W., Lisk D.J., Langlais P., Liu F., Lei X.G. Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101:8852–8857. doi: 10.1073/pnas.0308096101.
35. Wang X.D., Vatamaniuk M.Z., Wang S.K., Roneker C.A., Simmons R.A., Lei X.G. Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice. *Diabetologia.* 2008;51:1515–1524. doi: 10.1007/s00125-008-1055-3.
36. Combs G.F., Jr, Gray W.P. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol. Ther.* 1998;79:179–192. doi: 10.1016/S0163-7258(98)00014-X.
37. Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. Selenium in the immune system. *J. Nutr.* 2003;133:1457S–1459S.

38. McKeehan W.L., Hamilton W.G., Ham R.G. Selenium is an essential trace nutrient for growth of WI-38 diploid human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976;73:2023–2027. doi: 10.1073/pnas.73.6.2023.
39. Guilbert L.J., Iscove N.N. Partial replacement of serum by selenite, transferrin, albumin and lecithin in haemopoietic cell cultures. *Nature.* 1976;263:594–595. doi: 10.1038/263594a0.
40. Zeng H. Selenite and selenomethionine promote HL-60 cell cycle progression. *J. Nutr.* 2002;132:674–679.
41. Pines J. Cyclins, CDKs and cancer. *Semin. Cancer Biol.* 1995;6:63–72. doi: 10.1006/scbi.1995.0009.
42. Blagosklonny M.V., Pardee A.B. Exploiting cancer cell cycling for selective protection of normal cells. *Cancer Res.* 2001;61:4301–4305.
43. Liu Z., Ueda T., Miyazaki T., Tanaka N., Mine S., Tanaka Y., Taniguchi T., Yamamura H., Minami Y. *Mol. Cell Biol.* 1998;18:3445–3454.
44. Hu B., Mitra J., van den Heuvel S., Enders G.H. S and G2 Phase roles for Cdk2 revealed by inducible expression of a dominant-negative mutant in human cells. *Mol. Cell Biol.* 2001;21:2755–2766. doi: 10.1128/MCB.21.8.2755-2766.2001.
45. Gille H., Downward J. Multiple ras effector pathway contribute to G1 cell cycle progression. *J. Biol. Chem.* 1999;274:22033–22040. doi: 10.1074/jbc.274.31.22033.
46. Kaushal N., Bansal M.P. Dietary selenium variation-induced oxidative stress modulates CDC2/cyclin B1 expression and apoptosis of germ cells in mice testis. *J. Nutr. Biochem.* 2007;18:553–564. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.003.
47. Yoo M.H., Xu X.M., Carlson B.A., Patterson A.D., Gladyshev V.N., Hatfield D.L. Targeting thioredoxin reductase 1 reduction in cancer cells inhibits self-sufficient growth and DNA replication. *PLoS ONE.* 2007;2(10):e1112. doi: 10.1371/journal.pone.0001112.
48. Saito Y., Yoshida Y., Akazawa T., Takahashi K., Niki E. Cell death caused by selenium deficiency and protective effect of antioxidants. *J. Biol. Chem.* 2003;278:39428–39434.
49. Trigona W.L., Mullarky I.K., Cao Y., Sordillo L.M. Thioredoxin reductase regulates the induction of haem oxygenase-1 expression in aortic endothelial cells. *Biochem. J.* 2006;394:207–216. doi: 10.1042/BJ20050712.
50. Irmak M.B., Ince G., Ozturk M., Cetin-Atalay R. Acquired tolerance of hepatocellular carcinoma cells to selenium deficiency: A selective survival mechanism? *Cancer Res.* 2003;63:6707–6715.
51. Zeng H., Botnen J.H. Selenium is critical for cancer-signaling gene expression but not cell proliferation in human colon Caco-2 cells. *BioFactors.* 2007;31:155–164. doi: 10.1002/biof.5520310302.
52. Ip C., Dong Y. Methylselenocysteine modulates proliferation and apoptosis biomarkers in premalignant lesions of rat mammary gland. *Anticancer Res.* 2001;21:863–867.
53. Zeng H., Davis C.D., Finley J.W. Effect of selenium-enriched broccoli diet on differential gene expression in Min mouse liver. *J. Nutr. Biochem.* 2003;14:227–231. doi: 10.1016/S0955-2863(03)00005-6.

54. Miki K., Xu M., Gupta A., Ba Y., Tan Y., Al-Refaie W., Bouvet M., Makuuchi M., Moossa A.R., Hoffman R.M. Methioninase cancer gene therapy with selenomethionine as suicide prodrug substrate. *Cancer Res.* 2001;61:6805–6810.
55. Wang Z., Jiang C., Lu J. Induction of caspase-mediated apoptosis and cell-cycle G1 arrest by selenium metabolite methylselenol. *Mol. Carcinog.* 2002;34:113–120. doi: 10.1002/mc.10056.
56. Zeng H., Briske-Anderson M., Idso J.P., Hunt C.D. The selenium metabolite methylselenol inhibits the migration and invasion potential of HT1080 tumor cells. *J. Nutr.* 2006;136:1528–1532.
57. Sinha R., Said T.K., Medina D. Organic and inorganic selenium compounds inhibit mouse mammary cell growth *in vitro* by different cellular pathways. *Cancer Lett.* 1996;107:277–284. doi: 10.1016/0304-3835(96)04373-X.
58. Kaeck M., Lu J., Strange R., Ip C., Ganther H.E., Thompson H.J. Differential induction of growth arrest inducible genes by selenium compounds. *Biochem. Pharmacol.* 1997;53:921–926. doi: 10.1016/S0006-2952(97)00103-2.
59. Lu J., Kaeck M.R., Jiang C., Garcia G., Tompson H.J. A filter elution assay for the simultaneous detection of DNA double and single strand breaks. *Anal. Biochem.* 1996;235:227–233. doi: 10.1006/abio.1996.0116.
60. Zeng H., Davis C.D. Down-regulation of proliferating cell nuclear antigen gene expression occurs during cell cycle arrest induced by human fecal water in colonic HT-29 cells. *J. Nutr.* 2003;133:2682–2687.
61. Le Boeuf R.A., Hoekstra W.G. Adaptive changes in hepatic glutathione metabolism in response to excess dietary selenium. *J. Nutr.* 1983;113:845–854.
62. Lu J., Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells. *Antioxid. Redox. Signal.* 2005;7:1715–1727. doi: 10.1089/ars.2005.7.1715.
63. Lu J., Jiang C. Antiangiogenic activity of selenium in cancer chemoprevention: metabolite-specific effects. *Nutr. Cancer.* 2001;40:64–73. doi: 10.1207/S15327914NC401_12.
64. Lu J. Apoptosis and angiogenesis in cancer prevention by selenium. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001;492:131–145. doi: 10.1007/978-1-4615-1283-7_11.
65. Snyder R.D. Effects of sodium selenite on DNA and carcinogen-induced DNA repair in human diploid fibroblasts. *Cancer Lett.* 1987;34:73–81. doi: 10.1016/0304-3835(87)90076-0.
66. Garberg P., Stahl A., Warholm M., Hogberg J. Studies of the role of DNA fragmentation in selenium toxicity. *Biochem. Pharmacol.* 1988;37:3401–3406. doi: 10.1016/0006-2952(88)90688-0.
67. Wilson A.C., Thompson H.J., Schedin P.J., Gibson N.W., Ganther H.E. Effect of methylated forms of selenium on cell viability and the induction of DNA strand breakage. *Biochem. Pharmacol.* 1992;43:1137–1141. doi: 10.1016/0006-2952(92)90622-P.
68. Zeng H., Botnen J.H. Copper may interact with selenite extracellularly in cultured HT-29 cells. *J. Nutr. Biochem.* 2004;15:179–184. doi: 10.1016/j.jnutbio.2003.11.002.
69. Jiang C., Wang Z., Ganther H., Lu J. Distinct effects of methylseleninic acid versus selenite on apoptosis, cell cycle, and protein kinase pathways in DU145 human prostate cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2002;1:1059–1066.

70. Zhong W., Oberley T.D. Redox-mediated effects of selenium on apoptosis and cell cycle in the LNCaP human prostate cancer cell line. *Cancer Res.* 2001;61:7071–7078.
71. Seko Y., Saito Y., Kitahara J., Imura N. Active oxygen generation by the reaction of selenite with reduced glutathione **in vitro**. In: Wendel A., editor. Proceedings of the 4th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine; Heidelberg, Germany: Springer; 1989. pp. 70–73.
72. Yan L., Spallholz J.E. Generation of reactive oxygen species from the reaction of selenium compounds with thiols and mammary tumor cells. *Biochem. Pharmacol.* 1993;45:429–437.
73. Li G.X., Hu H., Jiang C., Schuster T., Lu J. Differential involvement of reactive oxygen species in apoptosis induced by two class of selenium compounds in human prostate cancer cells. *Int. J. Cancer.* 2007;120:2034–2043. doi: 10.1002/ijc.22480.
74. Hu H., Jiang C., Schuster T., Li G.X., Daniel P.T., Lu J. Inorganic selenium sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis through superoxide/p53/Bax-mediated activation of mitochondrial pathway. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5:1873–1882.
75. Jiang C., Wang Z., Ganther H., Lu J. Distinct effects of methylseleninic acid versus selenite on apoptosis, cell cycle, and protein kinase pathways in DU145 human prostate cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2002;1:1059–1066.
76. Kim T., Jung U., Cho D.Y., Chung A.S. Se-methylselenocysteine induces apoptosis through caspase activation in HL-60 cells. *Carcinogenesis.* 2001;22:559–565. doi: 10.1093/carcin/22.4.559.
77. Kim A., Oh J.H., Park J.M., Chung A.S. Methylselenol generated from selenomethionine by methioninase downregulates integrin expression and induces caspase-mediated apoptosis of B16F10 melanoma cells. *J. Cell. Physiol.* 2007;212:386–400. doi: 10.1002/jcp.21038.
78. Jiang C., Hu H., Malewicz B., Wang Z., Lu J. Selenite-induced p53 Ser-15 phosphorylation and caspase-mediated apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2004;3:877–884.
79. Hu H., Jiang C., Schuster T., Li G.X., Daniel P.T., Lu J. Inorganic selenium sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis through superoxide/p53/Bax-mediated activation of mitochondrial pathway. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5:1873–1882. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0063.
80. Zhu Z., Jiang W., Ganther H.E., Thompson H.J. Mechanisms of cell cycle arrest by methylseleninic acid. *Cancer Res.* 2002;62:156–164.
81. Reagan-Show S., Nihal M., Ahsan H., Mukhtar H., Ahmad N. Combination of vitamin E and selenium causes an induction of apoptosis of human prostate cancer cells by enhancing Bax/Bcl-2 ratio. *Prostate.* 2008;68:1624–1634. doi: 10.1002/pros.20824.
82. Zhao R., Domann F.E., Zhong W. Apoptosis induced by selenomethionine and methioninase is superoxide mediated and p53 dependent in human prostate cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5:3275–3284. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0400.
83. Wang Z., Hu H., Li G.;Lee, H-J., Jiang C., Kim S-H., Lu J. Methylseleninic acid inhibits microvascular endothelial G1 cell cycle progression and decrease tumor microvessel density. *Int. J. Cancer.* 2008;122:15–24. doi: 10.1002/ijc.23077.
84. Gopalakrishna R., Jaken S. Protein kinase C signaling and oxidative stress. *Free. Radic. Biol. Med.* 2000;28:1349–1361. doi: 10.1016/S0891-5849(00)00221-5.

85. Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*. 1992;258:607–614.
86. Gopalakrishna R., Gundimeda U. Antioxidant regulation of protein kinase C in cancer prevention. *J. Nutr.* 2002;132:3819S–3823S.
87. Sinha R., Kiley S.C., Lu J.X., Thompson H.J., Moraes R., Jaken S., Medina D. Effects of methylselenocysteine on PKC activity, cdk2 phosphorylation and gadd gene expression in synchronized mouse mammary epithelial tumor cells. *Cancer Lett.* 1999;146:135–145. doi: 10.1016/S0304-3835(99)00250-5.
88. Gundimeda U., Schiffman J.E., Chhabra D., Wong J., Wu A., Gopalakrishna R. Locally generated methylseleninic acid induces specific inactivation of protein kinase C isoenzymes: relevance to selenium-induced apoptosis in prostate cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2008;283:34519–34531. doi: 10.1074/jbc.M807007200.
89. Jiang C., Kim K.H., Wang Z., Lu J. Methyl selenium-induced vascular endothelial apoptosis is executed by caspases and principally mediated by p38 MAPK pathway. *Nutr. Cancer*. 2004;49:174–83. doi: 10.1207/s15327914nc4902_9.
90. Unni E., Koul D., Yung W.K., Sinha R. Se-methylselenocysteine inhibits phosphatidylinositol 3-kinase activity of mouse mammary epithelial tumor cells **in vitro**. *BreastCancer Res.* 2005;7:R699–R707.
91. El-Bayoumy K., Sinha R. Molecular chemoprevention by selenium: A genomic approach. *Mutat. Res.* 2005;591:224–236. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.04.021.
92. Dong Y., Ganther H.E., Stewart C., Ip C. Identification of molecular targets associated with selenium-induced growth inhibition in human breast cells using cDNA microarrays. *Cancer Res.* 2002;62:708–714.
93. Zhang H., Dong Y., Zhao H., Brooks J.D., Hawthorn L., Nowak N., Marshall J.R., Gao A.C., Ip C. Microarray data mining for potential selenium targets in chemoprevention of prostate cancer. *Cancer Genom. Proteom.* 2005;2:97–114.
94. Маллаходжаев А., Юсупов Б., Саидмуродов М., and Жамалова Ф. А. “Селен И Его Соединения, Метаболизм И Участие В Функциях Организма”. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 3, no. 2 (April 15, 2022): 351-364.
95. Тухтаназарова Ш. И., Маллаходжаев А. А., and Нурмурадов И. И. “РОЛЬ СЕЛЕНА В СТИМУЛЯЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА”. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development* 8 (October 23, 2022): 135–148.