

## ГИПОТЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ МЕТАБОЛИЗМОМ СЕЛЕНА И УГЛЕВОДНЫМ ОБМЕНОМ

Русецкая Н.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

В обзорной статье содержатся результаты анализа отечественной и зарубежной научной литературы за последние 15 лет в отношении органических и неорганических соединений селена, которые применяются в ветеринарии и сельском хозяйстве в качестве кормовых добавок. Органические соединения селена (диацетофенонилселенид, ДАФС-25 и селенопиран) оказывают влияние на показатели углеводного и липидного обмена животных и увеличивают прирост живой массы животных в большей степени, чем неорганический селенит натрия. В статье обсуждается гипотетическая связь между метаболизмом селена и углеводным обменом, высказывается предположение о возможном гормоноподобном действии селеноорганических соединений ДАФС-25 и селенопирана, поскольку эти препараты имеют черты сходства с пространственной структурой гормоноподобных веществ нестероидной природы, способных взаимодействовать с рецепторами стероидных гормонов и через них оказывать гормоноподобное действие на клетки животных.

Ключевые слова: селеноорганические соединения, ДАФС-25, селенопиран, метаболизм селена, углеводный обмен.

## HYPOTHETICAL INTERRELATION BETWEEN THE METABOLISM OF SELENIUM AND THE CARBOHYDRATES

Rusetskaya N.Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

The review contains the results of the analysis of the domestic and foreign scientific literature for last 15 years concerning organic and inorganic compounds of selenium which are applied in veterinary science and agriculture as fodder additives. Organic compounds of selenium (diacetophenonylselenide, DAPS-25 and selenopirane) have an effect on carbohydrate and lipid metabolism of animals and increase live weight of animals in a stronger form, than inorganic sodium selenite. The article discuss the hypothetical interrelation between a metabolism of selenium and carbohydrates, the assumption about possible hormonal similar action of selenoorganic compounds DAPS-25 and selenopirane as these preparations have lines of similarity to spatial structure of hormonal similar substances of not steroid nature, capable to co-operate with receptors of steroid hormones and through them to render of hormonal similar action on animal cells.

Keywords: selenoorganic compounds, DAPS-25, selenopirane, selenium metabolism, carbohydrate metabolism.

В современных условиях здоровье человека во многом определяется качеством продуктов питания, содержащих все необходимые микроэлементы, в том числе и селен. Учитывая, что до 80% населения России имеет недостаточную обеспеченность селеном [4; 12; 16], в настоящее время проводится синтез и использование органических форм селена для профилактики селенодефицита и ряда заболеваний (беломышечной болезни, некроза и жирового перерождения печени, экссудативного диатеза, энцефаломалиции, расстройства сперматогенеза и др.) [1; 6; 15].

Интерес к селену и его соединениям связан с перспективами их использования в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве. Основной функцией селена и селенсодержащих соединений является их участие в синтезе селенопротеинов и

селеноферментов, защищающих клетки от действия активных форм кислорода, ионов тяжелых металлов и других токсикантов.

Главным антиоксидантным селенозависимым ферментом является глутатионпероксидаза (ГПО), способная разлагать токсичную перекись водорода до двух молекул воды.

Однако исследования последних лет показывают [21; 22; 26; 27], что перекись водорода является важной регуляторной молекулой и участвует в передаче рецептор-опосредованного сигнала в клетки.

Основная часть перекиси водорода в клетках образуется в процессе дисмутации супероксид-анион радикала ( $O_2^- \cdot$ ). Последний образуется в процессе функционирования дыхательной цепи переноса электронов (ЦПЭ) путем одноэлектронного восстановления кислорода ферментами комплексов I и III ЦПЭ, а также глицерол-3-фосфатдегидрогеназы. Большая часть супероксида обезвреживается с образованием перекиси водорода под действием Mn-зависимой супероксиддисмутазы (Mn-SOD) в матриксе митохондрий или под действием Cu/Zn-SOD в цитозоле.

Другим важным источником  $H_2O_2$  является НАДФН-оксидаза (Nox), участвующая в работе фагоцитирующих иммунных клеток за счет выработки большого количества супероксида, необходимого для уничтожения поглощенных патогенных клеток. НАДФН-оксидаза обнаружена на внутренней поверхности плазматической мембраны нефагоцитирующих клеток, где она связана с цитоплазматическими доменами рецепторов. Известны 7 НАДФН-оксидаз: Nox1-Nox5 и двойные оксидазы 1 и 2. При связывании специфического лиганда с рецептором НАДФН-оксидаза активируется и вырабатывает супероксид, который затем превращается в пероксид водорода под действием СОД. Недавние исследования показали [20], что перекись водорода может вырабатываться непосредственно при образовании лиганд-рецепторного комплекса. Образованный супероксид и/или перекись водорода вызывают активацию киназной активности комплекса, который запускает серию реакций фосфорилирования белков, специфичных для этого рецептора.

Например, связывание инсулина с рецептором инициирует каскадный механизм передачи сигнала в клетку. Участниками этого процесса являются субстрат инсулинового рецептора (IRS-ИРС), протеин-тирозин-фосфатаза (РТР-ПТФ) и протеинкиназа В (серин/треонинкиназаAkt), а также транскрипционный фактор O1a (Fox) и его пероксисомальный пролифератор - активированный рецепторный гамма-коактиватор (PGC)-1 $\alpha$  (рис. 1).

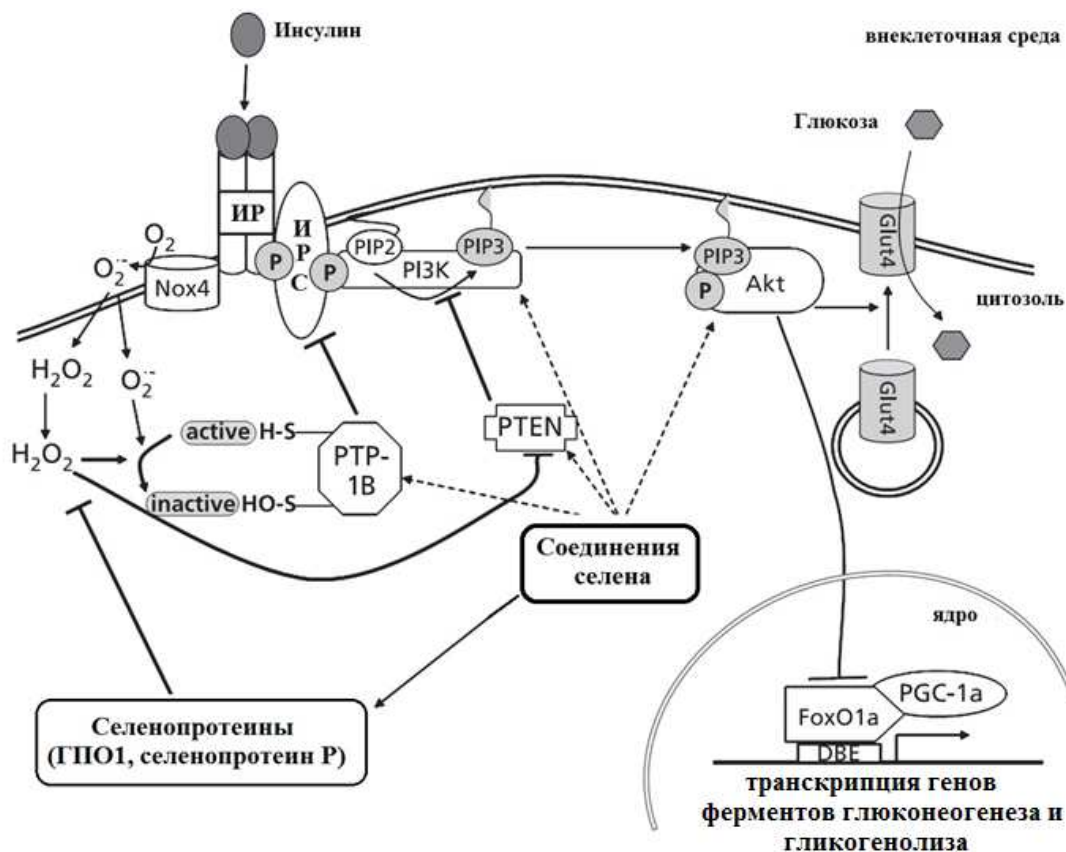


Рис. 1. Схема потенциальной активности селена на компоненты инсулинового каскада передачи сигнала. Селенопротеины и низкомолекулярные соединения селена могут вмешиваться в различные стадии инсулин-индуцированной трансдукции сигнала, в конечном счете приводя к разлаживанию углеводного метаболизма (адаптировано на русский язык по [29]). **Обозначения:** ИР – инсулиновый рецептор; ИРС – субстрат инсулинового рецептора, Nox4 – НАДФН-оксидаза; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; PIP3 – фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат; Akt – протеинкиназа В (серин/треонинкиназа); GLUT4 – белок-транспортер глюкозы; PTEN – протеинфосфатаза с двойной специфичностью; PTP-1B – протеин тирозинфосфатаза; DBE – девятящий фермент; FoxO1a – «вилкоголовый» бокс; PGC-1a – пероксисомальный пролифератор - активированный рецепторный гамма-коактиватор.

При связывании инсулина со своим рецептором на плазматической мембране адипоцита инсулин стимулирует кратковременный «взрыв» активных форм кислорода (АФК): супероксида и перекиси водорода. Это происходит благодаря тому, что инсулин активирует НАДФН-оксидазу (Nox4) для выработки супероксида, который затем превращается в перекись водорода. Это небольшое количество перекиси водорода служит вторичным посредником, который уменьшает активность фосфатаз с редокс-

чувствительными остатками цистеина и таким образом увеличивает фосфорилирование компонентов сигнального каскада инсулина (рис. 1).

Поверхностные клеточные рецепторы, вырабатывающие АФК после активации, включаются эпидермальным фактором роста, фактором роста тромбоцитов, инсулиноподобным фактором роста, фактором роста сосудов и различными цитокинами.

АФК регулируют аутофагию, проникновение кальция в митохондрии и освобождение кальция из эндоплазматического ретикулума, который необходим для проведения кальциевого сигнала к митохондриям. АФК, образованные в митохондриальной ЦПЭ, выходят в цитоплазму, где они могут реагировать с молекулами-мишенями, чтобы запустить клеточный ответ.

Благодаря такому участию перекиси водорода в жизни клетки можно назвать ее новым вторичным посредником.

Концентрация перекиси водорода зависит от активности ГПО в различных тканях. Вместе с тем синтез ГПО напрямую зависит от поступления в организм селена и от метаболизма главного селен-транспортного белка селенопротеина Р (М=57кД, в его составе 10 или 11 атомов селена), который синтезируется, главным образом, в печени и обеспечивает периферические ткани селеном [29]. Селенопротеин Р представляет собой биомаркер селенового статуса, поскольку его концентрация в плазме повышается в ответ на различные пищевые формы и дозы селена.

У человека промотор селенопротеина Р состоит из связывающего участка для транскрипционного фактора FoxO 1a, локализованного в непосредственной близости от связывающего участка для ядерного фактора 4α (HNF-4α) гепатоцитов. Этот участок обнаружен в промоторах селенопротеина Р человека, крыс, мышей; он обуславливает высокий уровень экспрессии селенопротеина Р в печени и гормональную регуляцию транскрипции печеночного селенопротеина Р. Транскрипционный фактор FoxO 1a также участвует в регуляции экспрессии генов ферментов глюконеогенеза и гликогенолиза (рис. 2). Оба транскрипционных фактора (FoxO 1a и HNF-4α) коактивируются PGC-1α (пероксисомный пролифератор - активированный рецепторный гамма-коактиватор), который действует как «молекулярный переключатель» в ответ на гормоны, такие как инсулин, глюкагон и глюкокортикоиды. Хорошо известно контролирующее влияние этих гормонов на продукцию глюкозы печенью и уровень глюкозы крови. Инсулин ингибирует транскрипцию гена селенопротеина Р через ось PI3K/Akt/FoxO 1a, тогда как PGC-1α-индукция глюкокортикоида дексаметазона значительно увеличивает уровни мРНК селенопротеина Р в культуре гепатоцитов крысы [28]. Введение глюкокортикоидного препарата дексаметазона *per os* приводит к перераспределению селена у мышей, вызывая уменьшение активности

печеночной ГПО в пользу повышения уровня селена в составе селенопротеина Р в плазме крови.

Следовательно, комплекс между FoxO1a и его коактиватором PGC-1 $\alpha$  играет чрезвычайно важную роль для транскрипционной регуляции как ферментов глюконеогенеза – глюкозо-6-фосфатазы (Г6Фаза) и фосфоенолпируваткарбоксикиназы (ФЕПКК) [23; 32], так и селенопротеина Р [28], обеспечивая гипотетическую связь между метаболизмом селена и углеводным обменом.

Можно предположить, что селенопротеин Р и низкомолекулярные соединения селена могут затрагивать инсулин-индуцированные сигнальные пути, регулирующие углеводный и липидный обмены.

Кроме того, следует отметить, что повышение печеночного PGC-1 $\alpha$  приводит не только к развитию гипергликемии, но и к нарушению гомеостаза селена. Например, антигипергликемическое средство метформин широко применяется для лечения сахарного диабета 2 типа, поскольку он подавляет выработку печенью глюкозы и повышает чувствительность к инсулину периферических тканей. Параллельно с глюконеогенезом метформин ослабляет биосинтез и секрецию селенопротеина Р *in vitro*, а также снижает биодоступность селена во внепеченочных тканях и за счет этого ослабляет экспрессию и активность селеноферментов *in vivo* [29].

Глюкокортикоидный препарат дексаметазон, напротив, приводит к увеличению секреции селенопротеина Р печенью и развитию гипергликемии. Гипергликемический эффект дексаметазона можно объяснить его индуцирующим действием на экспрессию гена киназы пируватдегидрогеназы [25], следствием чего является снижение активности этого мультиферментного комплекса, замедление процесса окисления глюкозы и накопление пирувата и глюкозы в цитозоле клеток. Кроме того, дексаметазон уменьшает фосфорилирование фермента гликогенсинтазы, что приводит к восстановлению ее активности. Избыток глюкозы (при наличии активной гликогенсинтазы) используется для синтеза гликогена в печени, скелетных мышцах и миокарде [24; 25]. Также следует отметить, что глюкокортикоиды увеличивают экспрессию ферментов глюконеогенеза - глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы [31], что влечет за собой усиление реакций глюконеогенеза в печени, выход свободной глюкозы в кровь и развитие гипергликемии. Глюкокортикоиды усиливают гипергликемию также за счет снижения поступления глюкозы в клетки периферических тканей [18; 19; 30].

Подводя итог, можно заключить, что поступление селена с пищей и/или в составе синтетических селенсодержащих препаратов приведет к усилению синтеза селенопротеина Р и ферментов глюконеогенеза в печени.

Действительно, в исследованиях с применением различных неорганических (селенит и селенат натрия) и органических соединений селена (диацетофенонилселенид и селенопиран), проведенных на различных животных и птицах (коровы, быки, свиноматки, овцы, утки, гуси и пр.), показано увеличение концентрации глюкозы в крови [2; 5; 7; 9; 10].

Однако наиболее выраженное увеличение содержания глюкозы в плазме крови демонстрировали только селеноорганические препараты. Вместе с тем применение препарата диацетофенонилселенид (ДАФС-25) также приводило к изменению ряда других показателей углеводного обмена: повышению содержания гликогена в печени и крови, снижению концентрации пирувата в крови, а также увеличению активности глюкозо-6-фосфатазы в печени белых беспородных мышей [2]. Большинство из вышперечисленных биохимических изменений свидетельствуют об усилении реакций глюконеогенеза в печени и снижении поступления глюкозы в клетки периферических тканей, что согласуется с литературными данными, приведенными выше.

Как известно, соединения селена участвуют в синтезе ГПО, разрушающей перекись водорода, в результате чего снижается концентрация  $H_2O_2$ , что приводит к активации фосфатаз (PTP-1B и PTEN) и, как следствие, к дезорганизации внутриклеточной передачи инсулинового сигнала (рис. 2). Результатом этого является, с одной стороны, снижение концентрации инозитол-1,4,5-трисфосфата в цитоплазме клетки и нарушение включения транспортера глюкозы (GLUT4) в цитоплазматическую мембрану клеток жировой и мышечной тканей, а, с другой, изменение экспрессии генов ферментов углеводного обмена. Такое действие соединений селена сравнимо с действием природных и синтетических глюкокортикоидов, что позволяет рассматривать соединения селена как потенциальные гормоноподобные препараты.

Подробное изучение отечественной литературы, касающейся биологической активности органических и неорганических соединений селена, демонстрирует интересные закономерности: органические соединения селена (ДАФС-25 и селенопиран) оказывают большее влияние на показатели углеводного и липидного обменов животных, чем неорганические (селенит натрия).

Результаты по применению препарата ДАФС-25 [5; 7; 9; 10] демонстрируют достоверное увеличение концентрации глюкозы в плазме крови от 26% [10] до 55% [7] по сравнению с контрольными группами животных. Во всех перечисленных выше работах также показано увеличение в крови концентрации общих липидов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -липопротеинов, а также фосфолипидов. Кроме того, обращает на себя внимание значительное увеличение концентрации общего белка и его фракций в сыворотке крови животных, принимавших препарат ДАФС-25, от 50% [10] до 73% [9].

Применение неорганического селенита натрия [11] сопровождалось увеличением концентрации глюкозы (на 18,2%), общего белка (на 6,8%) и общих липидов (на 32%).

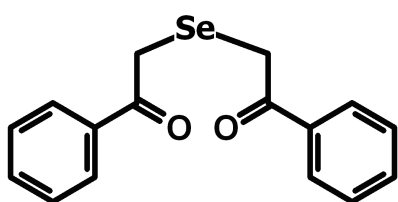
Помимо этого, в большинстве работ, проведенных на сельскохозяйственных животных, обращает на себя внимание достоверное увеличение ежесуточного и общего прироста живой массы. Причем прирост живой массы животных, получавших селенит натрия, колебался в пределах от 4% [8; 11] до 5,4% [10], а принимавших ДАФС-25 - от 6% [17] до 10-13% [8; 10] у свиней; 12,4% у цыплят [13], до 39,3% у кроликов [10].

В работах [3; 8; 10; 13; 17] проводился сравнительный анализ влияния соединений селенита натрия и/или ДАФС-25 и/или селенопирана, показавших достоверное увеличение прироста живой массы в направлении селенопиран > ДАФС > селенит натрия по сравнению с контролем.

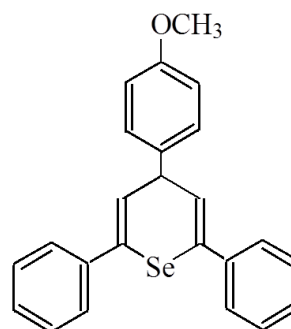
Особый интерес представляет работа Трошиной Т.А. [14], посвященная фармакокоррекции селенодефицита у животных препаратом ДАФС-25 и его влиянию на продуктивные качества, результаты которой показывают более высокий уровень активности гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы сельскохозяйственных животных и пушных зверей и полученного от них молодняка, а также активацию анаболических процессов и увеличение андрогенного статуса у жеребцов, обуславливающих их интенсивный рост. Кроме того, полученные результаты доказывают повышение адаптационных возможностей организма, стимулирование роста, активацию глюконеогенеза, за счет которого организм обеспечивался глюкозой на 85- 90% [14].

Таким образом, добавление в корма селеноорганических препаратов ДАФС-25 и селенопирана приводит к более значительному усилению роста животных по сравнению с селенатом натрия и контрольными животными.

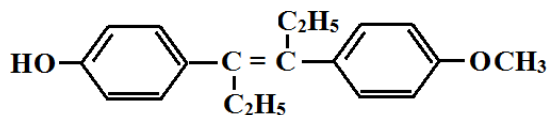
Все вышеизложенное позволяет высказать предположение о возможном гормоноподобном действии препаратов ДАФС-25 и селенопирана. Анаболический эффект этих селеноорганических соединений, вероятно, обусловлен определенными чертами сходства препаратов с пространственной структурой нестероидных веществ, обладающих гормоноподобной активностью:



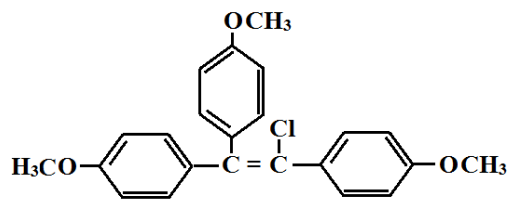
Диацетофенонилселенид (ДАФС-25)



Селенопиран



Метилстильбол



Хлортрианизен (тейс)

Вероятно, диацетофенонилселенид и селенопиран в оптимизированных конформациях способны взаимодействовать с рецепторами стероидных гормонов и через них оказывать гормоноподобное действие на клетки животных.

Подводя итог, можно сделать вывод о возможности взаимодействия различных по строению нестероидных соединений с лиганд-связывающими доменами рецепторов стероидных гормонов (андрогенов, эстрогенов и глюкокортикоидов). Дальнейшие исследования в этой области помогут выявить потенциальные гормоноподобные вещества нестероидной природы, обладающие анаболическим, андроген/эстроген-модулирующим и противовоспалительным действием, что позволит правильно оценить их биологическую активность и корректно использовать в медицине, ветеринарии, животноводстве, птицеводстве и других областях народного хозяйства.

### Список литературы

1. Бикчантаев И.Т., Шакиров Ш.К. Мясная продуктивность и экономическая эффективность использования препарата «Сел-Плекс» в рационах бычков на откорме // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2013. - Т. 213. - С. 31-36.
2. Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю. Рактопамин, преднизолон и диацетофенонилселенид: структурное сходство и биологическая активность // Фундаментальные исследования. – 2013. - № 4. – С. 1124-1127.
3. Брускова О.Б. Влияние различных соединений селена на морфофункциональное состояние эндокринных желез, органов иммунной системы и скелетных мышц свиней : дис. ... канд. биол. наук. – Боровск, 2002. - 133 с.
4. Давыденко Н.И., Нестерова В.А., Карчевная А.И. Обоснование необходимости комплексного обогащения при разработке функциональных хлебобулочных изделий // Ползуновский вестник. - 2012. - № 2/2. - С. 201-206.
5. Иванова И.В. Влияние различного уровня селена в рационе бычков при откорме на их продуктивность и обмен веществ : дис. ... канд. с/х наук. - Дубровицы, 2009. - 100 с.



6. Комзалова А.В., Ошкина Л.Л., Трифонов Г.А. Влияние селеносодержащих препаратов на морфологические показатели крови быков-производителей // Нива Поволжья. - 2012. - № 4. - С. 75-78.
7. Кузнецов Ю.А. Эффективность использования селеноорганического препарата ДАФС-25 в комбикормах-концентратах для высокопродуктивных коров : дис. ... канд. с/х наук. - Дубровицы, 2002. - 123 с.
8. Перунова Е.В. Физиолого-биохимические и продуктивные показатели свиней в зависимости от доз и способов введения в организм селена : дис. ... канд. биол. наук. - Пенза, 2000. - 141 с.
9. Поперечнева Т.Ю. Приспособительные реакции организма теплокровных животных (крыс) на диацетофенонилселенид : дис. ... канд. биол. наук. - Саратов, 2009. - 119 с.
10. Родионова Т.Н. Фармакодинамика селеноорганических препаратов и их применение в животноводстве : дис. ... докт. биол. наук. – Краснодар, 2004. – 296 с.
11. Сайфульмулюков Э.Р. Токсикологическая оценка и фармакологическое обоснование применения препарата е-селен при интенсивном выращивании и откорме бычков : дис. ... канд. вет. наук. - Троицк, 2006. - 138 с.
12. Сенькевич О.А., Голубкина Н.А., Ковальский Ю.Г. Диагностика обеспеченности человека селеном и оценка степени его дефицита // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 4. - С. 78-80.
13. Сотников Д.А. Продуктивность, морфофункциональное состояние внутренних органов и биохимические показатели крови мясных кур в зависимости от уровня и методов воздействия на них селеносодержащими соединениями : дис. ... канд. с/х наук. - Пенза, 2002. - 105 с.
14. Трошина Т.А. Фармакокоррекция селенодефицита у животных препаратом ДАФС-25 и его влияние на продуктивные качества : дис. ... докт. вет. наук. - Ижевск, 2010. - 292 с.
15. Фроловичев А.С., Трошин А.Н. Применение диацетофенонилселенида в свиноводстве // Ветеринария Кубани. - 2013. - № 3. - С. 9-11.
16. Ширшова Т.И., Голубкина Н.А., Бешлей И.В., Матистов Н.В. Селенодефицит и возможности его сокращения. Аккумулирующие свойства некоторых представителей рода *Allium L.* по отношению к селену // Известия Коми научного центра УрО РАН. - 2011. - Вып. 3. - № 7. - С. 48-54.
17. Шперов А.С. Мясная продуктивность и качество мяса свиней при использовании в рационах селеноорганических препаратов : дис. ... канд. с/х наук. - Волгоград, 2009. - 164 с.
18. Andrews R.C., Walker B.R. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets // *Clinical Science*. - 1999. - V. 96. - P. 513–523.

19. Baxter J.D. Glucocorticoid hormone action // *Pharmacol Ther.* - 1976. - V. 2. - P. 605–669.
20. DeYulia G.J., Carcamo J.M., Borquez-Ojeda O., Shelton C.C. Hydrogen peroxide generated extracellularly by receptor–ligand interaction facilitates cell signaling // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2005. - V. 102. - P. 5044–5049.
21. Jiang Y., Cheng F., Zhou Y., Xia X., Mao W., Shi K., Chen Z., Yu J. Hydrogen peroxide functions as a secondary messenger for brassinosteroids-induced CO<sub>2</sub> assimilation and carbohydrate metabolism in *Cucumis sativus* // *Biomed. & Biotechnol.* - 2012. - V. 13. - N 10. - P. 811-823.
22. Koziel R., Pircher H., Kratochwil M., Lener B., Hermann M., Dencher N.A., Jansen-Dürr P. Mitochondrial respiratory chain complex I is inactivated by NADPH oxidase Nox4 // *Biochem. J.* - 2013. - V. 452. - N 2. - P. 231–239.
23. Puigserver P., Rhee J., Donovan J., Walkey C.J., Yoon J.C., Oriente F., Kitamura Y., Altomonte J., Dong H., Accili D., Spiegelman B.M. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction // *Nature.* - 2003. - V. 423. - P. 550–555.
24. Puthanveetil P., Wang F., Kewalramani G., Kim M.S., Hosseini-Beheshti E., Ng N., Lau W., Pulinilkunnil T., Allard M., Abrahani A., Rodrigues B. Cardiac glycogen accumulation after dexamethasone is regulated by AMPK // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2008. - V. 295. - P. H1753–H1762. doi:10.1152/ajpheart.518.2008.
25. Qi D., Pulinilkunnil T., An D., Ghosh S., Abrahani A., Pospisilik J.A., Brownsey R., Wambolt R., Allard M., Rodrigues B. Single-dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism // *Diabetes.* - 2004. - V. 53. - P. 1790–1797.
26. Sartoretto J.L., Kalwa H., Shiroto T., Sartoretto S.M., Pluth M.D., Lippard S.J., Michel T. Role of Ca<sup>2+</sup> in the control of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-modulated phosphorylation pathways leading to eNOS activation in cardiac myocytes // *PLOS ONE.* - 2012. - V. 7. - Issue 9. e44627. - 14 p.
27. Shibata A., Tanabe E., Inoue S., Kitayoshi M., Okimoto S., Hirane M., Araki M., Fukushima N., Tsujiuchi T. Hydrogen peroxide stimulates cell motile activity through LPA receptor-3 in liver epithelial WB-F344 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2013. - V. 433. - N 3. - P. 317-321.
28. Speckmann B., Walter P.L., Alili L., Reinehr R., Sies H., Klotz L.O., Steinbrenner H. Selenoprotein P expression is controlled through interaction of the coactivator PGC-1alpha with FoxO1a and hepatocyte nuclear factor 4alpha transcription factors // *Hepatology.* - 2008. - V. 48. - P. 1998–2006.
29. Steinbrenner H., Speckmann B., Pinto A., Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism // *J. Clin. Biochem. Nutr.* - 2011. - V. 48. - N. 1. - P. 40–45.

30. Vila G., Krebs M., Riedl M., Baumgartner-Parzer S.M., Clodi M., Maier C., Pacini G., Luger A. Acute effects of hydrocortisone on the metabolic response to a glucose load: increase in the first-phase insulin secretion // *Eur. J. Endocrinol.* - 2010. - V. 163 (2). - P. 225-231. doi: 10.1530/EJE-10-0282.
31. Yabaluri N., Bashyam M.D. Hormonal regulation of gluconeogenic gene transcription in the liver // *J. Biosci.* - 2010. - V. 35 (3). - P. 473-484.
32. Yoon J.C., Puigserver P., Chen G., Donovan J., Wu Z., Rhee J., Adelmant G., Stafford J., Kahn C.R., Granner D.K., Newgard C.B., Spiegelman B.M. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1 // *Nature.* - 2001. - V. 413. - P. 131–138.

**Рецензенты:**

Горошинская И.А., д.б.н., профессор, руководитель биохимической лаборатории ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону.

Коннова С.А., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и биофизики ФГБУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России, г. Саратов.