

Роль Селена И Селенопротеинов При Заболеваниях Головного Мозга

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

А B S T R A C T

Селенопротеины важны для нормального функционирования мозга, а снижение функции селенопротеинов может привести к нарушению когнитивной функции и неврологическим расстройствам. В этом обзоре рассматривается возможная роль селенопротеинов при болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона (БХ) и эпилепсии. Дефицит селена связан со снижением когнитивных функций, а селенопротеины могут быть полезны для предотвращения нейродегенерации при БА. Болезнь Паркинсона связана с нарушением функции селеноферментов глутатионпероксидазы. При БХ селен сдерживает перекисное окисление липидов, повышая активность специфических глутатионпероксидаз. Дефицит селена увеличивает риск судорог при эпилепсии, в то время как добавки могут помочь облегчить судороги. Дальнейшие исследования механизмов действия селенопротеинов расширят наше понимание того, как селен и селенопротеины можно использовать для лечения и профилактики заболеваний головного мозга.

Элемент селен играет важную роль в различных физиологических реакциях и поступает в организм человека в виде селенита, селената, селеноцистеина и селенометионина. Было показано, что биодоступность селенометионина выше, чем у селенита и селената в исследованиях на мышах и людях, и, вероятно, он является основным источником селена для живых организмов. Содержание селена в пищевых продуктах значительно варьируется. Фрукты и овощи содержат следовые количества этого элемента, а злаки, бобовые и мясо являются богатыми источниками селена в форме селенометионина. Содержание селена в пище часто зависит от регионального содержания селена в почве. Это может варьироваться от уровней, токсичных для домашнего скота, до богатых селеном регионов, где люди страдают от проблем со здоровьем из-за дефицита селена.

Допустимый уровень потребления (UL) составляет 400 мкг/день, при этом селеноз является побочной реакцией при более высоких уровнях. Баланс селена в организме имеет решающее значение, поскольку его дефицит может привести к неврологическим, сердечно-сосудистым проблемам, раку и иммунологической недостаточности, в то время как более высокие уровни приводят к токсичности.

A R T I C L E I N F O

Received: 6th January 2023

Revised: 6th February 2023

Accepted: 14th March 2023

K E Y W O R D S:

нейродегенеративные заболевания, селенопротеины, болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона (БХ), эпилепсия

Синтез селенопротеина

Поступление с пищей органических и неорганических форм селена преобразуется в селеноцистеин (Sec), 21-ю аминокислоту. Селенит и другие неорганические селенсодержащие формы селена превращаются в селенид посредством путей глутатион-глутаредоксин и тиоредоксин, в то время как селеноцистеин, селенометионин и другие органические формы могут нуждаться в модификации посредством активности β -лиазы (например, Sec-лиазы) или транс-селенирования (аналогичного к транссульфурации). Sec необычен, поскольку его тРНК кодируется кодоном UGA, который обычно является стоп-кодоном. Специфическая вторичная структура «стебель-петля» на 3'-конце нетранслируемой области всех селенопротеиновых мРНК, называемая элементом последовательности вставки селеноцистеина (SECIS), способствует прочтению и вставке Sec в кодон UGA. Selenophosphate synthetase 2 (SPS2) превращает селенид в моноселенофосфат, который затем используется для модификации серин-конъюгированной тРНК с образованием Sec-tRNA, используемой в продукции селенопротеинов. Существует также множество других факторов, участвующих в синтезе селенопротеинов, в том числе селеноцистеин-специфическая элонгация (EFsec), SECIS-взаимодействующий белок 2 (SBP2), secP43 и O-фосфосерил-тРНК: селеноцистеинил-тРНК-синтетаза (SepSecS).

Типы селенопротеинов

В настоящее время известно 25 селенопротеинов в протеоме человека. Три хорошо изученных подсемейства селенопротеинов включают тиоредоксинредуктазу (TrxR), глутатионпероксидазу (GPx) и йодтирониндейодиназу (DIO). Тиоредоксинредуктазы являются членами семейства пиридиннуклеотид-дисульфид-оксидоредуктаз. Три из этих селенопротеинов были идентифицированы у млекопитающих. Эти селенопротеины включают TrxR1, который функционирует в цитозоле и ядре, TrxR2, который функционирует в митохондриях, и TrxR3, который функционирует в семенниках. TrxR также являются важными компонентами механизма восстановления пероксида. Эта группа селенопротеинов необходима для восстановления thioredoxin (Trx), который использует цистеиновый тиол-дисульфидный обмен для восстановления тиоловых групп в белковых остатках. Системы Trx-TrxR также важны для восстановления белков, содержащих цистеин в ДНК-связывающих доменах, которые включают NF-kB, AP-1, p53 и глюкокортикоидные рецепторы. Trx может ингибировать передачу сигналов апоптоза, регулируемую киназу 1 (ASK1) и предотвращать апоптоз, чтобы контролировать клеточное деление, долголетие и гибель клеток.

У человека есть пять белков GPx, которые являются селенопротеинами. Они включают вездесущие цитозольные GPx (GPx1), желудочно-кишечные GPx (GPx2), плазменные GPx (GPx3), фосфолипидные гидропероксиды глутатионпероксидазы (GPx4) и GPx обонятельного эпителия и эмбриональной ткани (GPx6). GPxs используют антиоксидант глутатион для уменьшения пероксидов и других активных форм кислорода (АФК), которые потенциально могут разрушать клетки и ткани. GPx1-3 участвуют в восстановлении перекиси водорода и органических гидропероксидов, в то время как GPx4 непосредственно восстанавливает фосфолипиды и гидропероксиды холестерина. GPx4 играет дополнительную структурную роль в созревании сперматозоидов как важный компонент спиральной митохондриальной капсулы сперматозоидов, который отвечает за подвижность сперматозоидов.

Дейодиназы участвуют в синтезе и метаболизме гормонов щитовидной железы. Deiodinase 1 (DIO1) находится в щитовидной железе, печени и почках. DIO2 находится в щитовидной железе, головном мозге, гипофизе, сердце и скелетных мышцах, а также в бурой жировой ткани. DIO3 расположен в коре головного мозга и коже. DIO1 и DIO2 удаляют один из четырех йодов из T4, чтобы преобразовать его в активный T3, в то время как DIO1 и DIO3 могут преобразовывать активный T3 в неактивный T2, а также могут превращать T4 в неактивный обратный T3.

Selenoprotein P человека (Sepp1, или иногда SelP) имеет 10 Sec остатков и действует как переносчик селена. Plasma Sepp1 транспортирует селен из печени в другие ткани, особенно в мозг и яички. Кроме того, N-концевой домен Sepp1 имеет тиоредоксиновый домен для антиоксидантной функции.

Другие селенопротеины играют разнообразные биологические роли. Некоторые селенопротеины специфичны для эндоплазматического ретикулума (ER). К ним относятся SelK, SelM, SelN, SelS, SelT и Sep15, а также DIO2. Селенопротеины ER SelK, SelS и Sep15 являются частью ответа на развернутые белки (UPR) и могут играть роль в снижении стресса ER. SelH является локализованным в ядре ДНК-связывающим белком, который играет роль в регуляции генов. SelI представляет собой этаноламинфосфотрансферазу, ответственную за продукцию мембранных липидов фосфэтаноламина и последующих сфингомиелинов. Фермент methionine-R-sulfoxidreductase B (MSRB), также обозначаемый как SelR или SelX, ответственен за восстановление стереоизомера R methionine sulfoxide. Функции SelO и обогащённого семенниками SelV остаются неясными.

Участие селена и селенопротеинов в нормальной работе мозга

Исследования на людях демонстрируют важность синтеза селена и селенопротеинов для нормальной работы мозга. Дефицит селена коррелирует с более низкой когнитивной функцией и нарушением двигательной функции. Нарушение синтеза селенопротеинов из-за мутаций в гене SepSecS приводит к прогрессирующей церебро-мозжечковой атрофии (PCCA), аутосомно-рецессивному заболеванию, приводящему к тяжелым мозговым аномалиям. PCCA характеризуется прогрессирующей микроцефалией, вызывающей умственную отсталость и тяжелую спастичность. SepSecS отвечает за этап синтеза селеноцистеина на Sec-тРНК и необходим для синтеза селенопротеина. Это подчеркивает важность потребления селена с пищей для поддержания синтеза селенопротеина, необходимого для нормальной работы мозга.

Se имеет общее распределение в организме, но хорошо сохраняется в головном мозге. Исследование крыс, которых кормили диетой с дефицитом Se в течение 13 недель, продемонстрировало задержку Se в мозге, когда концентрация Se в плазме была истощена. Это также было замечено в исследовании шести поколений крыс с дефицитом Se, у которых более 99% концентрации Se было снижено в печени, крови, скелетной ткани и мышцах, но мозг сохранил 60% Se. Сохранение селена в головном мозге может объяснить, почему дефицит селена не вызывает таких серьезных аномалий, как те, которые связаны с нарушением синтеза селенопротеинов при РПЖ.

Sepp1 играет жизненно важную роль в гомеостазе Se в головном мозге. У мышей с нокаутом по Sepp1 (KO) снижен уровень Se в мозге, который аналогичен таковому у животных дикого типа, выращенных на диете с 0 Se, а у мышей с нокаутом по Sepp1 (KO) наблюдается аналогичное снижение Se в коре, среднем мозге, стволе мозга и мозжечке, в то время как Se в гиппокампе снижается делецией гена Sepp1, но не диетой с 0 Se. Таким образом, Sepp1 важен для удержания Se в головном мозге. Изменения в Sepp1 могут быть связаны с нейродегенеративными расстройствами, такими как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

GPx 1 и 4 являются основными формами GPx в головном мозге. GPx1 является поглотителем АФК, который экспрессируется как в нейронах, так и в астроцитах. GPx4 функционирует в различных местах нейрона, включая цитозоль, митохондрии и ядро. Он разрушает гидропероксиды фосфолипидов и может работать с витамином E для подавления перекисного окисления липидов в различных клеточных мембранах и липопротеинах. Семейство GPx играет потенциальную роль в таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсия и болезнь Хантингтона.

TxR, участвующие в функционировании мозга, в первую очередь представляют собой TxR1 и TxR2. Они уменьшают перекись водорода и окислительный стресс, а также регулируют окислительно-восстановительные факторы транскрипции, которые контролируют клеточные механизмы транскрипции. Это семейство белков может иметь защитный эффект при болезни Альцгеймера и эпилепсии.

У двух членов семейства DIO есть функции мозга. DIO2 в основном находится в глиальных клетках и дейодирует T4 и T3. DIO3 функционирует в нейронных клетках и вызывает дейодирование T4, чтобы обратить T3 и T3 в T2. Роль этого семейства селенопротеинов в нейродегенеративных заболеваниях в настоящее время неизвестна.

Было показано, что SelW защищает глиальные клетки от окислительного стресса, вызванного тяжелыми металлами и 2,2'-Azobis (2-amidinopropanel dihydrochloride [AAPH]) на крысиных моделях.

Исследования показали, что этот селенопротеин участвует в уменьшении болезни Альцгеймера и патологии эпилепсии. SelH является ядерным ДНК-связывающим белком, который может активировать антиоксидантные пути.

Необходимы дальнейшие исследования для определения аспектов участия Se и селенопротеинов в старении мозга.

Болезнь Альцгеймера

Патофизиология болезни Альцгеймера

Существуют различные генетические и экологические факторы риска развития болезни Альцгеймера (БА). Болезнь Альцгеймера с ранним началом может быть вызвана несколькими аутосомно-доминантными мутациями в гене белка-предшественника амилоида (APP) и в генах пресенилина (PS) 1 и 2. Генетические варианты других генов, особенно аполипопротеина E (ApoE), могут повышать риск развития поздней или спорадической БА. Определенные факторы окружающей среды также могут играть роль в патогенезе и патофизиологии БА, включая определенные металлы, травмы головного мозга, дефицит диеты, пестициды и инфекции.

БА представляет собой прогрессирующую деменцию, определяемую наличием внеклеточных бляшек бета-амилоида ($A\beta$) и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (NFT), наблюдаемых при гистологическом исследовании аутопсии головного мозга. $A\beta$ отщепляется от белка-предшественника амилоида (APP). APP может быть расщеплен гамма-секретазой (γ -секретазой) и альфа-секретазой (α -секретазой) с образованием растворимого неамилогенного пептида. Однако при БА γ -секретаза и бета-секретаза (β -секретаза) расщепляют APP с образованием нерастворимых пептидов $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$, основной формы амилоида в нейритных бляшках. Бляшки $A\beta$ в первую очередь обнаруживаются в коре головного мозга и гиппокампе при AD и в конечном итоге распространяются по всему мозгу по мере прогрессирования заболевания.

NFTs являются результатом гиперфосфорилирования тау-белков. Тау-белки тесно связаны с микротрубочками аксонов. При AD гиперфосфорилированный тау агрегирует в сомато-дендритной части нейрона, в конечном итоге образуя NFTs. Обращение вспять прогрессирования бляшек $A\beta$ и NFT было центральным в недавних исследованиях лечения AD.

Селен и селенопротеин в связи с болезнью Альцгеймера

Дефицит селена коррелирует с нарушением когнитивной функции. У жителей сельских районов Китая с дефицитом селена в почве снижен уровень селена в организме, что коррелирует со снижением когнитивных способностей. Исследования показали снижение уровня селена у людей с болезнью Альцгеймера. Несколько исследований показали, что селен может помочь предотвратить патологию Альцгеймера. Seleno-l-methionine в сочетании с витамином E защищает от окислительного стресса и токсичности β -амилоида в клеточной культуре. Это также было эффективно для уменьшения патологии в модели грызунов с мутантным APP и пресенилином Альцгеймера. Инъекции трициклодекан-9-ил-ксантогената (D609), соединения, имитирующего глутатион (GSH), уменьшали окислительный стресс и токсичность $A\beta$ за счет увеличения активности GPx. Селенит натрия может ингибировать продукцию амилоида за счет снижения активности гамма-секретазы. Селенит также смягчает патологию и когнитивные нарушения в модели AD у грызунов, индуцированной стрептозотоцином. Альтернативно, дефицит селена увеличивает патологию AD у грызунов, модели AD, а также за счет снижения фосфолипидгидропероксидазы GPx4. Селенат натрия уменьшал образование нейрофибриллярных клубков, как сообщается, действуя как агонист протеинфосфатазы 2A (PP2A).

В посмертном мозге человека с БА *Sepp1* ассоциирован как с $A\beta$ бляшками, так и с NFTs. Нокадаун *Sepp1* с использованием siRNA в клетках N2A увеличивает апоптоз и снижает жизнеспособность как в необработанных клетках, так и в клетках, подвергшихся амилоидной токсичности. Мыши с нокаутом по *Sepp1* имели нарушенное обучение и недостаточную долгосрочную потенциацию (LTP), физиологическую модель памяти, демонстрируя, что *Sepp1* важен для когнитивной функции. Роль *Sepp1* в мозге при БА не понятна. Было показано, что селенопротеин защищает астроциты от вредного воздействия трет-бутилгидропероксида (t-BHP), включая цитотоксичность. *Sepp1* может играть непосредственную роль в общем ответе на окислительный

стресс. Исследования показывают, что *Sepp1* может также снижать агрегацию бета-амилоида за счет хелатирования цинка и меди, что способствует образованию амилоидных фибрилл.

В другом исследовании посмертного мозга при БА уровни белка *Trx* снижаются, но активность *TrxR* увеличивается. Увеличение активности *TrxR* может быть компенсаторным механизмом повышенного окислительного стресса. Несколько исследований предполагают роль *SelM* в 108-110 годах нашей эры. Делеция *SelM* не приводила к ухудшению памяти в возрасте 3-5 мес, хотя к 5-8 мес самцы мышей *SelM KO* имели значительно повышенный уровень инсулина, указывая на предрасположенность к диабету, который является фактором риска АД.

Болезнь Паркинсона

Патофизиология болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся потерей контроля над движениями. БП характеризуется резкой потерей дофаминовых (DA) нейронов в черной субстанции среднего мозга (SN). Тельца Леви представляют собой внутриклеточные включения нерастворимого белка, особенно альфа-синуклеина (AS), образующиеся в этих нейронах перед потерей клеток. Большинство случаев БП являются спорадическими, вызванными неизвестными факторами окружающей среды и/или генетическими факторами, или, что более вероятно, комбинацией этих двух факторов, хотя были идентифицированы семейные мутации, вызывающие болезнь Паркинсона. Хотя происхождение БП недостаточно изучено, все еще существует множество факторов, способствующих БП, особенно те, которые усиливают нейродегенерацию ЧС. Эти факторы включают митохондриальную дисфункцию и истощение аденозинтрифосфата (АТФ), проблемы с нейротрофическими факторами, увеличение ROS, которое может вызывать окислительный стресс, эксайтотоксичность из-за избыточной глутаматергической передачи и большее, чем обычно, количество железа, связанное с нейромеланином (NM). Образование телец Леви и нейродегенерация, возможно, обусловлены неправильным процессингом белков, аномальной функцией системы убиквитинирования и UPR. Нейродегенерация дофаминовой системы приводит к замедлению движений (брадикинезии). DA-нейроны очень чувствительны к окислительному стрессу, возможно, из-за склонности DA к самоокислению. Потеря DA нейронов является непрерывным процессом, который происходит до появления симптомов и продолжается по мере прогрессирования заболевания.

Селен и селенопротеины и болезнь Паркинсона

Селен может играть важную роль при БП, облегчая окислительный стресс посредством селенопротеинов. Уровни селена в плазме снижаются у субъектов с БП. Это может быть связано с более широким использованием селена для производства селенопротеинов в головном мозге, возможно, для предотвращения дальнейшего окислительного повреждения. Хотя *Sepp1* снижается в SN мозга после смерти БП, учет потери клеток показывает, что *Sepp1* увеличивается по сравнению с плотностью выживших нейронов SN. *Sepp1* также колокализуется с пресинаптическими окончаниями в стриатуме. Уровни глутатиона в среднем мозге снижаются до появления клинических симптомов заболевания, нарушая функцию GPx и способствуя усилению окисления. Как и в случае с *Sepp1*, GPx4 также снижается при PD SN, но увеличивается относительно плотности клеток. GPx4 колокализуется с пигментом NM в нейронах DA и может способствовать образованию NM в отсутствие глутатиона. DJ-1, который ассоциирован с рецессивной формой PD, регулирует трансляцию GPx4, а окисление DJ-1 увеличивает синтез GPx4. Окисление dopamine до dopamine quinone, наоборот, уменьшает GPx4 после модификации хиноновыми остатками. Это также может объяснить снижение GPx1 и GPx4 под действием метамфетамина в модели дофаминергических клеток. Rotenone, ингибитор комплекса I цепи переноса электронов (ETC) в митохондриях нейронов, который используется для моделирования PD, снижает экспрессию GPx1, экспрессию мРНК и общий глутатион в нейрональных клетках HT22.

Болезнь Хантингтона

Патофизиология болезни Хантингтона

Болезнь Хантингтона (HD) является аутосомно-доминантным заболеванием, вызываемым экспансией CAG-повторов гена *HAP1* на четвертой хромосоме. Ген обычно кодирует белок хантингтин, но мутация приводит к образованию избытка полиглутаминов на конце аминоконца

белка. Начало заболевания определяется наличием как минимум 39-42 повторов CAG. Из-за этого избытка повторов это вызывает полиглутаминовую экспансию белка hunttin, который затем агрегирует во внутриклеточные тельца включения, предшествующие гибели нейронов. Нейродегенерация происходит в первую очередь в стриатуме с потерей средних шипиковых нейронов (MSN) в базальных ганглиях. Ранние стадии HD характеризуются прежде всего потерей нейронов полосатого тела и астроцитов. На более поздних стадиях заболевания патология может распространяться по бледному шару, таламусу, гипоталамусу, субталамическому ядру, черной субстанции и мозжечку. Выжившие нейрональные клетки HD характеризуются потерей дендритов, дендритных шипов и синаптических соединений. На ранних стадиях заболевания патология в первую очередь поражает непрямой путь базальных ганглиев, который является тормозным и включает дофаминовые рецепторы D2-типа, которые распространяются на наружный бледный шар (GPe). Уменьшение синаптического торможения приводит к нарушению контроля над движениями, особенно к резким непроизвольным движениям, характерным для хореи Гентингтона. На более поздних стадиях заболевания MSN прямого пути возбуждения, который соединяется с внутренним сегментом бледного шара (GPi), также утрачиваются, что приводит к таким симптомам, как акинезия и дистония.

Селен и селенопротеины в связи с болезнью Гентингтона

Окислительному стрессу при HD противостоит увеличение GPxs. Активность GPx в головном мозге была значительно увеличена при БХ, особенно GPx1 в стриатуме и коре головного мозга и GPx6 в стриатуме. Активность GPx также увеличивалась в крысиной модели БХ с использованием хинолиновой кислоты для индукции нейродегенерации. Добавка селена уменьшала окислительный стресс и перекисное окисление липидов в этой модели. Кроме того, добавление *бис*-селенида предотвращало потерю двигательной функции, снижение массы тела и метаболические нарушения, вызванные моделью HD с 3-нитропропионовой кислотой.

Эпилепсия

Патология эпилепсии

Эпилепсия определяется периодическими эпизодами аномальной электрической активности (припадками), которые приводят к временному нарушению нормальной функции мозга. Типы припадков различаются, но в целом их можно разделить на синдромы парциальной эпилепсии, которые имеют специфическую локализацию, или синдромы генерализованной эпилепсии, которые распространяются по всему мозгу. При синдромах генерализованной эпилепсии приступы обычно возникают одновременно в обоих полушариях головного мозга. При парциальных эпилепсиях приступы возникают в одном или нескольких очагах, но могут распространяться по всему мозгу. Эпилепсия также может быть классифицирована по этиологии как идиопатическая эпилепсия или симптоматическая эпилепсия. Идиопатические эпилепсии развиваются из-за повторяющихся неспровоцированных припадков с неизвестной причиной и при отсутствии явных неврологических проблем, и на них могут влиять генетические факторы. Симптоматические эпилепсии являются спорадическими и характеризуются множественными припадками и имеют несколько причин, включая клеточные и анатомические повреждения головного мозга, необычные метаболические процессы и врожденные аномалии головного мозга.

Селен и селенопротеины и эпилепсия

Различные исследования продемонстрировали обратную корреляцию между уровнями селена в сыворотке и эпилептическими приступами. Фебрильные судороги, которые не являются ненормальными или опасными для детского развития, но если они часты, могут способствовать развитию эпилепсии, обратно пропорциональны уровням селена в сыворотке крови. Это говорит о том, что селен может играть профилактическую роль против определенных типов эпилепсии. Дефицит селена увеличивает риск судорог при эпилепсии у детей. Хотя дефицит селена из-за недоедания может быть фактором риска развития эпилепсии, недавнее исследование продемонстрировало снижение уровней селена и цинка в сыворотке у пациентов с идиопатической трудноизлечимой эпилепсией, которые не зависели от питания. Следовательно, эпилепсия может увеличить использование селена даже при адекватном потреблении селена, возможно, для антиоксиданта GPx и других белков, которые могут быть необходимы для предотвращения эксайтотоксичности при судорогах. Эта гипотеза

подтверждается увеличением селенопротеинов SelW, GPx1 и TrxR1, наблюдаемым в иссеченной ткани головного мозга у субъектов с тяжелой эпилепсией, нуждающихся в хирургическом вмешательстве. Добавка селена уменьшала судороги, которые возвращались после прекращения приема.

В животных моделях эпилепсии дефицит селена способствует приступам, в то время как добавление селена может уменьшать приступы. Нокаут селенового транспортного белка Sepp1 увеличивает судорожную активность в условиях низкого содержания селена, в то время как мозг-специфический нокаут всех селенопротеинов приводит к тяжелым судорогам. Мозг-специфические мыши с нокаутом GPx4 также склонны к судорогам, начинающимся примерно на 12 день после рождения. Добавка селена может уменьшить судороги у животных с моделями эпилепсии. Селенит натрия и селено-DL-метионин могут предотвращать индуцированные пентилентетразолом эпилептические припадки на моделях мышей, возможно, за счет механизма, связанного с рецептором простагландина E1. Таким образом, добавка селена может быть важной терапией для пациентов с эпилепсией и адекватным диетическим содержанием селена.

Заключительные замечания

Селен и селенопротеины могут замедлять прогрессирование патологии при некоторых нейродегенеративных заболеваниях. Селен может быть важен для предотвращения окислительного стресса и других вредных факторов при болезнях Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона. Исследования болезни Альцгеймера показывают, что селен и селенопротеины могут быть потенциально полезны для уменьшения их патологии. Однако механистическое действие недостаточно изучено и требует дальнейшего изучения. Исследования болезни Хантингтона показывают, что активность GPx играет большую роль в предотвращении болезни. Уровни GPx1 и 6 были повышены в стриатуме у пациентов с БХ, возможно, из-за более высокого уровня окислительного стресса, связанного с окончанием дофамина стриарного тела при БХ. Дальнейшее исследование механизма было бы полезно для понимания этого явления. Исследования БП дали интересное представление о том, как производство селенопротеинов контролируется при окислительном стрессе. Трансляционные механизмы облегчают активацию селенопротеинов, таких как GPx4. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как регуляция продукции селенопротеина может помочь в борьбе с болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями. Исследования эпилепсии показали прогресс в добавлении селена против болезни, в то время как адекватные уровни селена могут дополнительно помочь предотвратить развитие судорог. Однако роль селенопротеинов при эпилепсии изучена недостаточно. Эти знания могут быть полезны для предотвращения эпилепсии и лечения расстройства. Исследования БП дали интересное представление о том, как производство селенопротеинов контролируется при окислительном стрессе. Трансляционные механизмы облегчают активацию селенопротеинов, таких как GPx4. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как регуляция продукции селенопротеина может помочь в борьбе с болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями. Исследования эпилепсии показали прогресс в добавлении селена против болезни, в то время как адекватные уровни селена могут дополнительно помочь предотвратить развитие судорог. Однако роль селенопротеинов при эпилепсии изучена недостаточно. Эти знания могут быть полезны для предотвращения эпилепсии и лечения расстройства. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как регуляция продукции селенопротеина может помочь в борьбе с болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями. Исследования эпилепсии показали прогресс в

добавлении селена против болезни, в то время как адекватные уровни селена могут дополнительно помочь предотвратить развитие судорог. Однако роль селенопротеинов при эпилепсии изучена недостаточно. Эти знания могут быть полезны для предотвращения эпилепсии и лечения расстройства. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как регуляция продукции селенопротеина может помочь в борьбе с болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями. Исследования эпилепсии показали прогресс в добавлении селена против болезни, в то время как адекватные уровни селена могут дополнительно помочь предотвратить развитие судорог. Однако роль селенопротеинов при эпилепсии изучена недостаточно. Эти знания могут быть полезны для предотвращения эпилепсии и лечения расстройства.

Хотя исследования свидетельствуют о полезных свойствах селена и защитных действиях селенопротеинов, необходимы дополнительные знания, чтобы понять их роль в разработке терапевтических приложений. Возможно ограничение поглощения селена нейронами и синтеза селенопротеинов. Кроме того, высокие уровни селена токсичны для нейронов. Необходимы исследования, чтобы обойти токсические эффекты селена для разработки методов лечения с использованием селена. Селенат менее токсичен, чем другие формы селена, и может быть предпочтительной формой пищевых добавок. Кроме того, селенометилселеноцистеин (SeMeSeCys) обладает высокой полезностью и низкой токсичностью для стимуляции синтеза селенопротеинов. Недавно открытое соединение селенонейн также может быть эффективным источником селена. Методы транспортировки селена в определенные области и клетки и регуляции экспрессии определенных селенопротеинов также могут облегчить лечение. В целом исследования селенопротеинов имеют большой потенциал для разработки важных терапевтических подходов к заболеваниям головного мозга.

Использованная литература

1. Bellinger, F. P., Raman, A. V., Reeves, M. A., and Berry, M. J. (2009) Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem. J.* **422**, 11– 22.
2. Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A., and Gladyshev, V. N. (2014) Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem. Sci.* **39**, 112– 120.
3. Reeves, M. A., Bellinger, F. P., and Berry, M. J. (2010) The neuroprotective functions of selenoprotein M and its role in cytosolic calcium regulation. *Antioxid. Redox Signal.* **12**, 809– 818.
4. Kieliszek, M. and Blazejak, S. (2013) Selenium: significance, and outlook for supplementation. *Nutrition* **29**, 713– 718.
5. Rayman, M. P., Infante, H. G., and Sargent, M. (2008) Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *Br. J. Nutr.* **100**, 238– 253.
6. Schomburg, L., Schweizer, U., and Kohrle, J. (2004) Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol. Life Sci.* **61**, 1988– 1995.
7. Navarro-Alarcon, M. and Cabrera-Vique, C. (2008) Selenium in food and the human body: a review. *Sci. Total Environ.* **400**, 115– 141.
8. Rayman, M. P. (2008) Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br. J. Nutr.* **100**, 254– 268.
9. Rayman, M. P. (2004) The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br. J. Nutr.* **92**, 557– 573.
10. Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids: a report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press, 2000. Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.
11. Rayman, M. P. (2012) Selenium and human health. *Lancet* **379**, 1256– 1268.

12. Hargreaves, M. K., Liu, J., Buchowski, M. S., Patel, K. A., Larson, C. O., et al. (2014) Plasma selenium biomarkers in low income black and white Americans from the southeastern United States. *PLoS One* **9**, e84972.
13. Berry, M. J., Banu, L., Harney, J. W., and Larsen, P. R. (1993) Functional characterization of the eukaryotic SECIS elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons. *EMBO J.* **12**, 3315–3322.
14. Small-Howard, A., Morozova, N., Stoytcheva, Z., Forry, E. P., Mansell, J. B., et al. (2006) Supramolecular complexes mediate selenocysteine incorporation in vivo. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 2337–2346.
15. Howard, M. T., Aggarwal, G., Anderson, C. B., Khatri, S., Flanigan, K. M., et al. (2005) Recoding elements located adjacent to a subset of eukaryal selenocysteine-specifying UGA codons. *EMBO J.* **24**, 1596– 1607.
16. Kryukov, G. V., Castellano, S., Novoselov, S. V., Lobanov, A. V., Zehtab, O., et al. (2003) Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* **300**, 1439– 1443.
17. Prast-Nielsen, S., Huang, H. H., and Williams, D. L. (2011) Thioredoxin glutathione reductase: its role in redox biology and potential as a target for drugs against neglected diseases. *Biochim. Biophys. Acta* **1810**, 1262– 1271.
18. Tamura, T. and Stadtman, T. C. (2002) Mammalian thioredoxin reductases. *Methods Enzymol.* **347**, 297– 306.
19. Arner, E. S. and Holmgren, A. (2000) Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase [In Process Citation]. *Eur. J. Biochem.* **267**, 6102– 6109.
20. Selenius, M., Rundlof, A. K., Olm, E., Fernandes, A. P., and Bjornstedt, M. (2010) Selenium and the selenoprotein thioredoxin reductase in the prevention, treatment and diagnostics of cancer. *Antioxid. Redox Signal.* **12**, 867– 880.
21. Zhang, S., Rocourt, C., and Cheng, W. H. (2010) Selenoproteins and the aging brain. *Mech. Ageing Dev.* **131**, 253– 260.
22. Ansari, M. A., Joshi, G., Huang, Q., Opii, W. O., Abdul, H. M., et al. (2006) In vivo administration of D609 leads to protection of subsequently isolated gerbil brain mitochondria subjected to in vitro oxidative stress induced by amyloid beta-peptide and other oxidative stressors: relevance to Alzheimer's disease and other oxidative stress-related neurodegenerative disorders. *Free Radic. Biol. Med.* **41**, 1694– 1703.
23. Chen, L., Na, R., Gu, M., Richardson, A., and Ran, Q. (2008) Lipid peroxidation up-regulates BACE1 expression in vivo: a possible early event of amyloidogenesis in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* **107**, 197– 207.
24. Bellinger, F. P., Bellinger, M. T., Seale, L. A., Takemoto, A. S., Raman, A. V., et al. (2011) Glutathione peroxidase 4 is associated with neuromelanin in substantia nigra and dystrophic axons in putamen of Parkinson's brain. *Mol. Neurodegener.* **6**, 8.
25. Blackinton, J., Kumaran, R., van der Brug, M. P., Ahmad, R., Olson, L., et al. (2009) Post-transcriptional regulation of mRNA associated with DJ-1 in sporadic Parkinson disease. *Neurosci. Lett.* **452**, 8– 11.
26. Panee, J., Liu, W., Nakamura, K., and Berry, M. J. (2007) The responses of HT22 cells to the blockade of mitochondrial complexes and potential protective effect of selenium supplementation. *Int. J. Biol. Sci.* **3**, 335– 341.
27. van der Brug, M. P., Blackinton, J., Chandran, J., Hao, L. Y., Lal, A., et al. (2008) RNA binding activity of the recessive parkinsonism protein DJ-1 supports involvement in multiple cellular pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 10244– 10249.
28. Yuzbasioglu, A., Karatas, H., Gursoy-Ozdemir, Y., Saygi, S., Akalan, N., et al. (2009) Changes in the expression of selenoproteins in mesial temporal lobe epilepsy patients. *Cell Mol. Neurobiol.* **29**, 1223– 1231.
29. Sorolla, M. A., Reverter-Branchat, G., Tamarit, J., Ferrer, I., Ros, J., et al. (2008) Proteomic and oxidative stress analysis in human brain samples of Huntington disease. *Free Radic. Biol. Med.* **45**, 667– 678.

30. Sreekala, S. and Indira, M. (2009) Impact of co administration of selenium and quinolinic acid in the rat's brain. *Brain Res.* **1281**, 101– 107.
31. Ursini, F., Maiorino, M., and Gregolin, C. (1985) The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim. Biophys. Acta* **839**, 62– 70.
32. Schweizer, U., Brauer, A. U., Kohrle, J., Nitsch, R., and Savaskan, N. E. (2004) Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **45**, 164– 178.
33. Lovell, M. A., Xie, C., Gabbita, S. P., and Markesbery, W. R. (2000) Decreased thioredoxin and increased thioredoxin reductase levels in Alzheimer's disease brain. *Free Radic. Biol. Med.* **28**, 418– 427.
34. Bates, J. M., St. Germain, D. L., and Galton, V. A. (1999) Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat. *Endocrinology* **140**, 844– 851.
35. Novoselov, S. V., Kryukov, G. V., Xu, X. M., Carlson, B. A., Hatfield, D. L., et al. (2007) Selenoprotein H is a nucleolar thioredoxin-like protein with a unique expression pattern. *J. Biol. Chem.* **282**, 11960– 11968.
36. Panee, J., Stoytcheva, Z. R., Liu, W., and Berry, M. J. (2007) Selenoprotein H is a redox-sensing HMG family DNA-binding protein that upregulates genes involved in glutathione synthesis and phase II detoxification. *J. Biol. Chem.* **282**, 23759– 23765.
37. Shchedrina, V. A., Everley, R. A., Zhang, Y., Gygi, S. P., Hatfield, D. L., et al. (2011) Selenoprotein K binds multiprotein complexes and is involved in the regulation of endoplasmic reticulum homeostasis. *J. Biol. Chem.* **286**, 42937– 42948.
38. Meiler, S., Baumer, Y., Huang, Z., Hoffmann, F. W., Fredericks, G. J., et al. (2013) Selenoprotein K is required for palmitoylation of CD36 in macrophages: implications in foam cell formation and atherogenesis. *J. Leukoc. Biol.* **93**, 771– 780.
39. Huang, Z., Hoffmann, F. W., Fay, J. D., Hashimoto, A. C., Chapagain, M. L., et al. (2012) Stimulation of unprimed macrophages with immune complexes triggers a low output of nitric oxide by calcium-dependent neuronal nitric-oxide synthase. *J. Biol. Chem.* **287**, 4492– 4502.
40. Yim, S. Y., Chae, K. R., Shim, S. B., Hong, J. T., Park, J. Y., et al. (2009) ERK activation induced by selenium treatment significantly downregulates beta/gamma-secretase activity and Tau phosphorylation in the transgenic rat overexpressing human selenoprotein M. *Int. J. Mol. Med.* **24**, 91– 96.
41. Du, X., Li, H., Wang, Z., Qiu, S., Liu, Q., et al. (2013) Selenoprotein P and selenoprotein M block Zn²⁺-mediated Abeta42 aggregation and toxicity. *Metallomics* **5**, 861– 870.
42. Chen, P., Wang, R. R., Ma, X. J., Liu, Q., and Ni, J. Z. (2013) Different forms of selenoprotein M differentially affect abeta aggregation and ROS generation. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 4385– 4399.
43. Hwang, D. Y., Cho, J. S., Oh, J. H., Shim, S. B., Jee, S. W., et al. (2005) Differentially expressed genes in transgenic mice carrying human mutant presenilin-2 (N141I): correlation of selenoprotein M with Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* **30**, 1009– 1019.
44. Nakayama, A., Hill, K. E., Austin, L. M., Motley, A. K., and Burk, R. F. (2007) All regions of mouse brain are dependent on selenoprotein P for maintenance of selenium. *J. Nutr.* **137**, 690– 693.
45. Bellinger, F. P., He, Q. P., Bellinger, M. T., Lin, Y., Raman, A. V., et al. (2008) Association of selenoprotein p with Alzheimer's pathology in human cortex. *J. Alzheimers Dis.* **15**, 465– 472.
46. Peters, M. M., Hill, K. E., Burk, R. F., and Weeber, E. J. (2006) Altered hippocampus synaptic function in selenoprotein P deficient mice. *Mol. Neurodegener.* **1**, 12.
47. Takemoto, A. S., Berry, M. J., and Bellinger, F. P. (2010) Role of selenoprotein P in Alzheimer's disease. *Ethn. Dis.* **20**, S1– 92.
48. Bellinger, F. P., Raman, A. V., Rueli, R. H., Bellinger, M. T., Dewing, A. S., et al. (2012) Changes in Selenoprotein P in substantia nigra and Putamen in Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* **2**, 115– 126.
49. Perry, T. L., Godin, D. V., and Hansen, S. (1982) Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency? *Neurosci. Lett.* **33**, 305– 310.
50. Perry, T. L. and Yong, V. W. (1986) Idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and glutathione metabolism in the substantia nigra of patients. *Neurosci. Lett.* **67**, 269– 274.

51. Fradejas, N., Pastor, M. D., Mora-Lee, S., Tranque, P., and Calvo, S. (2008) SEPS1 gene is activated during astrocyte ischemia and shows prominent antiapoptotic effects. *J. Mol. Neurosci.* **35**, 259– 265.
52. Grumolato, L., Ghzili, H., Montero-Hadjadje, M., Gasman, S., Lesage, J., et al. (2008) Selenoprotein T is a PACAP-regulated gene involved in intracellular Ca²⁺ mobilization and neuroendocrine secretion. *FASEB J.* **22**, 1756– 1768.
53. Stefaniuk, M. and Lukasiuk, K. (2010) Cloning of expressed sequence tags (ESTs) representing putative epileptogenesis-related genes and the localization of their expression in the normal brain. *Neurosci. Lett.* **482**, 230– 234.
54. Raman, A. V., Pitts, M. W., Seyedali, A., Hashimoto, A. C., Bellinger, F. P., et al. (2013) Selenoprotein W expression and regulation in mouse brain and neurons. *Brain Behav.* **3**, 562– 574.
55. Lee, B. C., Peterfi, Z., Hoffmann, F. W., Moore, R. E., Kaya, A., et al. (2013) MsrB1 and MICALs regulate actin assembly and macrophage function via reversible stereoselective methionine oxidation. *Mol. Cell* **51**, 397– 404.
56. Moskovitz, J., Maiti, P., Lopes, D. H., Oien, D. B., Attar, A., et al. (2011) Induction of methionine-sulfoxide reductases protects neurons from amyloid beta-protein insults in vitro and in vivo. *Biochemistry* **50**, 10687– 10697.
57. Lu, J. and Holmgren, A. (2009) Selenoproteins. *J. Biol. Chem.* **284**, 723– 727.
58. Holben, D. H. and Smith, A. M. (1999) The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J. Am. Diet Assoc.* **99**, 836– 843.
59. Ursini, F., Heim, S., Kiess, M., Maiorino, M., Roveri, A., et al. (1999) Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* **285**, 1393– 1396.
60. Larsen, P. R. and Berry, M. J. (1995) Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases. *Annu. Rev. Nutr.* **15**, 323– 352.
61. Beckett, G. J. and Arthur, J. R. (2005) Selenium and endocrine systems. *J. Endocrinol.* **184**, 455– 465.
62. St. Germain, D. L. and Galton, V. A. (1997) The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid* **7**, 655– 668.
63. Burk, R. F. and Hill, K. E. (2009) Selenoprotein P-expression, functions, and roles in mammals. *Biochim. Biophys. Acta* **1790**, 1441– 1447.
64. Shchedrina, V. A., Zhang, Y., Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2010) Structure-function relations, physiological roles, and evolution of mammalian ER-resident selenoproteins. *Antioxid. Redox Signal.* **12**, 839– 849.
65. Xia, L., Nordman, T., Olsson, J. M., Damdimopoulos, A., Bjorkhem-Bergman, L., et al. (2003) The mammalian cytosolic selenoenzyme thioredoxin reductase reduces ubiquinone. A novel mechanism for defense against oxidative stress. *J. Biol. Chem.* **278**, 2141– 2146.
66. Labunskyy, V. M., Yoo, M. H., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2009) Sep15, a thioredoxin-like selenoprotein, is involved in the unfolded protein response and differentially regulated by adaptive and acute ER stresses. *Biochemistry* **48**, 8458– 8465.
67. Horibata, Y. and Hirabayashi, Y. (2007) Identification and characterization of human ethanolaminephosphotransferase1. *J. Lipid Res.* **48**, 503– 508.
68. Novoselov, S. V., Kim, H. Y., Hua, D., Lee, B. C., Astle, C. M., et al. (2010) Regulation of selenoproteins and methionine sulfoxide reductases A and B1 by age, calorie restriction, and dietary selenium in mice. *Antioxid. Redox Signal.* **12**, 829– 838.
69. Akbaraly, T. N., Hininger-Favier, I., Carriere, I., Arnaud, J., Gourlet, V., et al. (2007) Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology* **18**, 52– 58.
70. Berr, C., Balansard, B., Arnaud, J., Roussel, A. M., and Alperovitch, A. (2000) Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillissement Arteriel. *J. Am. Geriatr. Soc.* **48**, 1285– 1291.
71. Gao, S., Jin, Y., Hall, K. S., Liang, C., Unverzagt, F. W., et al. (2007) Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *Am. J. Epidemiol.* **165**, 955– 965.

72. Shahar, A., Patel, K. V., Semba, R. D., Bandinelli, S., Shahar, D. R., et al. (2010) Plasma selenium is positively related to performance in neurological tasks assessing coordination and motor speed. *Mov. Disord.* **25**, 1909– 1915.
73. Agamy, O., Ben Zeev, B., Lev, D., Marcus, B., Fine, D., et al. (2010) Mutations disrupting selenocysteine formation cause progressive cerebello-cerebral atrophy. *Am. J. Hum. Genet.* **87**, 538– 544.
74. Ben-Zeev, B., Hoffman, C., Lev, D., Waternberg, N., Malinger, G., et al. (2003) Progressive cerebellocerebral atrophy: a new syndrome with microcephaly, mental retardation, and spastic quadriplegia. *J. Med. Genet.* **40**, e96.
75. Palioura, S., Sherrer, R. L., Steitz, T. A., Soll, D., and Simonovic, M. (2009) The human SepSecS-tRNA^{Sec} complex reveals the mechanism of selenocysteine formation. *Science* **325**, 321– 325.
76. Prohaska, J. R. and Ganther, H. E. (1976) Selenium and glutathione peroxidase in developing rat brain. *J. Neurochem.* **27**, 1379– 1387.
77. Kyriakopoulos, A., Rothlein, D., Pfeifer, H., Bertelsmann, H., Kappler, S., et al. (2000) Detection of small selenium-containing proteins in tissues of the rat. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **14**, 179– 183.
78. Ursini, F. and Bindoli, A. (1987) The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes. *Chem. Phys. Lipids* **44**, 255– 276.
79. Sun, Y., Gu, Q. P., and Whanger, P. D. (2001) Selenoprotein W in overexpressed and underexpressed rat glial cells in culture. *J. Inorg. Biochem.* **84**, 151– 156.
80. Chen, J. and Berry, M. J. (2003) Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J. Neurochem.* **86**, 1– 12.
81. Ellison, D., Love, S., Chimelli, L., Harding, B. N., Lowe, J. S., Vinters, H. V., Brandner, S., Yong, W.H. (2013) *Neuropathology: a reference text of CNS pathology*. pp. 567 – 628. Mosby, Edinburgh.
82. Small, S.A., Mayeux, R. (2010). Alzheimer disease. In *Merritt's Neurology*, 12th ed. (Rowland, L.P. and Pedley, T.A. eds.) pp. 713 – 718. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
83. Fahn, S. and Przedborski, S. (2010) Parkinson disease. In *Merritt's Neurology* (L.P. Rowland and T.A. Pedley, eds.). pp. 751 – 769. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
84. Fahn, S. and Jankovic. J. (2010) Huntington disease. In *Merritt's Neurology*, ed. (L.P. Rowland and T.A. Pedley, eds.). pp. 723 – 726. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
85. Bazil, C. W. and Pedley, T. A. (2010) Epilepsy. In *Merritt's Neurology*, 12th ed. (L.P. Rowland and T.A. Pedley, eds.). pp. 927 – 948. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
86. Miller, D. C. (2009) *Modern surgical neuropathology*. pp. 467 – 506. Cambridge University Press, Cambridge.
87. Barral, S., Bird, T., Goate, A., Farlow, M. R., Diaz-Arrastia, R., et al. (2012) Genotype patterns at PICALM, CR1, BIN1, CLU, and APOE genes are associated with episodic memory. *Neurology* **78**, 1464– 1471.
88. Govert, F. and Schneider, S. A. (2013) Huntington's disease and Huntington's disease-like syndromes: an overview. *Curr. Opin. Neurol.* **26**, 420– 427.
89. Helbig, I. and Lowenstein, D. H. (2013) Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr. Opin. Neurol.* **26**, 179– 185.
90. Lesage, S. and Brice, A. (2009) Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum. Mol. Genet.* **18**, R48– R59.
91. Bellinger, F. P. and Weeber, E. J. (2012) *Selenium in Alzheimer's disease. In Selenium—Its Molecular Biology and Role in Human Health* (D. L. Hatfield, M. J. Berry, and V.N. Gladyshev, eds.). pp. 433 – 442, Springer, New York.
92. Chouliaras, L., Sierksma, A. S., Kenis, G., Prickaerts, J., Lemmens, M. A., et al. (2010) Gene-environment interaction research and transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2010.
93. Huse, J. T. and Doms, R.W. (2001) Neurotoxic traffic: uncovering the mechanics of amyloid production in Alzheimer's disease. *Traffic* **2**, 75– 81.

94. Butterfield, D. A., Perluigi, M., and Sultana, R. (2006) Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *Eur. J. Pharmacol.* **545**, 39– 50.
95. Spires-Jones, T. L., Stoothoff, W. H., de Calignon, A., Jones, P. B., and Hyman, B. T. (2009) Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangled issue. *Trends Neurosci.* **32**, 150– 159.
96. Vural, H., Demirin, H., Kara, Y., Eren, I., and Delibas, N. (2010) Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **24**, 169– 173.
97. Cardoso, B. R., Ong, T. P., Jacob-Filho, W., Jaluul, O., Freitas, M. I., et al. (2010) Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *Br. J. Nutr.* **103**, 803– 806.
98. Xiong, S., Markesbery, W. R., Shao, C., and Lovell, M. A. (2007) Seleno-L-methionine protects against beta-amyloid and iron/hydrogen peroxide-mediated neuron death. *Antioxid. Redox Signal.* **9**, 457– 467.
99. Lovell, M. A., Xiong, S., Lyubartseva, G., and Markesbery, W. R. (2009) Organoselenium (Sel-Plex diet) decreases amyloid burden and RNA and DNA oxidative damage in APP/PS1 mice. *Free Radic. Biol. Med.* **46**, 1527– 1533.
100. Tung, Y. T., Hsu, W. M., Wang, B. J., Wu, S. Y., Yen, C. T., et al. (2008) Sodium selenite inhibits gamma-secretase activity through activation of ERK. *Neurosci. Lett.* **440**, 38– 43.
101. Ishrat, T., Parveen, K., Khan, M. M., Khuwaja, G., Khan, M. B., et al. (2009) Selenium prevents cognitive decline and oxidative damage in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Brain Res.* **1281**, 117– 127.
102. Haratake, M., Yoshida, S., Mandai, M., Fuchigami, T., and Nakayama, M. (2013) Elevated amyloid-beta plaque deposition in dietary selenium-deficient Tg2576 transgenic mice. *Metallomics* **5**, 479– 483.
103. Corcoran, N. M., Martin, D., Hutter-Paier, B., Windisch, M., Nguyen, T., et al. (2010) Sodium selenate specifically activates PP2A phosphatase, dephosphorylates tau and reverses memory deficits in an Alzheimer's disease model. *J. Clin. Neurosci.* **17**, 1025– 1033.
104. van Eersel, J., Ke, Y. D., Liu, X., Delerue, F., Kril, J. J., et al. (2010) Sodium selenate mitigates tau pathology, neurodegeneration, and functional deficits in Alzheimer's disease models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 13888– 13893.
105. Steinbrenner, H., Alili, L., Bilgic, E., Sies, H., and Brenneisen, P. (2006) Involvement of selenoprotein P in protection of human astrocytes from oxidative damage. *Free Radic. Biol. Med.* **40**, 1513– 1523.
106. Arteel, G. E., Mostert, V., Oubrahim, H., Briviba, K., Abel, J., et al. (1998) Protection by selenoprotein P in human plasma against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration. *Biol. Chem.* **379**, 1201– 1205.
107. Du, X., Wang, Z., Zheng, Y., Li, H., Ni, J., et al. (2014) Inhibitory effect of selenoprotein P on Cu/Cu-induced abeta aggregation and toxicity. *Inorg Chem.* **53**, 1672– 1678.
108. Hwang, D. Y., Sin, J. S., Kim, M. S., Yim, S. Y., Kim, Y. K., et al. (2008) Overexpression of human selenoprotein M differentially regulates the concentrations of antioxidants and H₂O₂, the activity of antioxidant enzymes, and the composition of white blood cells in a transgenic rat. *Int. J. Mol. Med.* **21**, 169– 179.
109. Korotkov, K. V., Novoselov, S. V., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2002) Mammalian selenoprotein in which selenocysteine (Sec) incorporation is supported by a new form of Sec insertion sequence element. *Mol. Cell. Biol.* **22**, 1402– 1411.
110. Qiao, X., Tian, J., Chen, P., Wang, C., Ni, J., et al. (2013) Galectin-1 is an interactive protein of selenoprotein M in the brain. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 22233– 22245.
111. Manolopoulos, K. N., Klotz, L. O., Korsten, P., Bornstein, S. R., and Barthel, A. (2010) Linking Alzheimer's disease to insulin resistance: the FoxO response to oxidative stress. *Mol. Psychiatry* **15**, 1046– 1052.
112. Pitts, M. W., Reeves, M. A., Hashimoto, A. C., Ogawa, A., Kremer, P., et al. (2013) Deletion of selenoprotein M leads to obesity without cognitive deficits. *J. Biol. Chem.* **288**, 26121– 26134.
113. Fahn, S. (2003) Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **991**, 1– 14.
114. Chinta, S. J. and Andersen, J. K. (2005) Dopaminergic neurons. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **37**, 942– 946.

115. Galvin, J. E., Lee, V. M., Schmidt, M. L., Tu, P. H., et al. (1999) Pathobiology of the Lewy body. *Adv. Neurol.* **80**, 313– 324.
116. Greenamyre, J. T. and Hastings, T. G. (2004) Biomedicine. Parkinson's—divergent causes, convergent mechanisms. *Science* **304**, 1120– 1122.
117. Gandhi, S. and Wood, N. W. (2005) Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* **14**, 2749– 2755.
118. Alladi, P. A., Mahadevan, A., Vijayalakshmi, K., Muthane, U., Shankar, S. K. et al. (2010) Ageing enhances alpha-synuclein, ubiquitin and endoplasmic reticular stress protein expression in the nigral neurons of Asian Indians. *Neurochem. Int.* **57**, 530– 539.
119. Licker, V., Kovari, E., Hochstrasser, D. F., and Burkhard P. R. (2009) Proteomics in human Parkinson's disease research. *J. Proteomics* **73**, 10– 29.
120. Thobois, S., Guillouet, S., and Broussolle, E. (2001) Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurophysiol. Clin.* **31**, 321– 340.
121. Hauser, D. N., Dukes, A. A., Mortimer, A. D., and Hastings, T. G. (2013) Dopamine quinone modifies and decreases the abundance of the mitochondrial selenoprotein glutathione peroxidase 4. *Free Radic. Biol. Med.* **65**, 419– 427.
122. Barayuga, S. M., Pang, X., Andres, M. A., Panee, J., and Bellinger, F. P. (2013) Methamphetamine decreases levels of glutathione peroxidases 1 and 4 in SH-SY5Y neuronal cells: protective effects of selenium. *Neurotoxicology* **37**, 240– 246.
123. Raymond, L. A., Andre, V. M., Cepeda, C., Gladding, C. M., Milnerwood, A. J., et al. (2011) Pathophysiology of Huntington's disease: time-dependent alterations in synaptic and receptor function. *Neuroscience* **198**, 252– 273.
124. Hickey, M. A. and Chesselet, M.-F. (2003) Apoptosis in Huntington's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **27**, 255– 265.
125. Levine, M. S., Cepeda, C., Hickey, M. A., Fleming, S. M., and Chesselet, M. F. (2004) Genetic mouse models of Huntington's and Parkinson's diseases: illuminating but imperfect. *Trends Neurosci.* **27**, 691– 697.
126. Hoffner, G. and Djian, P. (2002) Protein aggregation in Huntington's disease. *Biochimie* **84**, 273– 278.
127. Bortolatto, C. F., Jesse, C. R., Wilhelm, E. A., Chagas, P. M., and Nogueira, C. W. (2013) Organoselenium bis selenide attenuates 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats. *Neurotox. Res.* **23**, 214– 224.
128. Chang, B. S. and Lowenstein, D. H. (2003) Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1257– 1266.
129. Elger, C. E. and Schmidt, D. (2008) Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* **12**, 501– 539.
130. Ashrafi, M. R., Shams, S., Nouri, M., Mohseni, M., Shabani, R., et al. (2007) A probable causative factor for an old problem: selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. *Epilepsia* **48**, 1750– 1755.
131. Ashrafi, M. R., Shabani, R., Abbaskhanian, A., Nasirian, A., Ghofrani, M., et al. (2007) Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation? *Pediatr. Neurol.* **36**, 25– 29.
132. Mahyar, A., Ayazi, P., Fallahi, M., and Javadi, A. (2010) Correlation between serum selenium level and febrile seizures. *Pediatr. Neurol.* **43**, 331– 334.
133. Thiel, R. and Fowkes, S. W. (2007) Down syndrome and thyroid dysfunction: should nutritional support be the first-line treatment? *Med. Hypotheses* **69**, 809– 815.
134. Volpe, S. L., Schall, J. I., Gallagher, P. R., Stallings, V. A., and Bergqvist, A. G. (2007) Nutrient intake of children with intractable epilepsy compared with healthy children. *J. Am. Diet Assoc.* **107**, 1014– 1018.
135. Seven, M., Basaran, S. Y., Cengiz, M., Unal, S., and Yuksel, A. (2013) Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* **104**, 35– 39.
136. Ramaekers, V. T., Calomme, M., Vanden Berghe, D., and Makropoulos, W. (1994) Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* **25**, 217– 223.

137. Naziroglu, M., Kutluhan, S., and Yilmaz, M. (2008) Selenium and topiramate modulates brain microsomal oxidative stress values, Ca²⁺-ATPase activity, and EEG records in pentylentetrazol-induced seizures in rats. *J. Membr. Biol.* **225**, 39– 49.
138. Oztas, B., Kilic, S., Dural, E., and Ispir, T. (2001) Influence of antioxidants on the blood-brain barrier permeability during epileptic seizures. *J. Neurosci. Res.* **66**, 674– 678.
139. Rehni, A. K. and Singh, T. G. (2012) Selenium induced anticonvulsant effect: a potential role of prostaglandin E(1) receptor activation linked mechanism. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **27**, 31– 39.
140. Wirth, E. K., Conrad, M., Winterer, J., Wozny, C., Carlson, B. A., et al. (2010) Neuronal selenoprotein expression is required for interneuron development and prevents seizures and neurodegeneration. *FASEB J.* **24**, 844– 852.
141. Seiler, A., Schneider, M., Forster, H., Roth, S., Wirth, E. K., et al. (2008) Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death. *Cell Metab.* **8**, 237– 248.
142. Biswas, S., Talukder, G., and Sharma, A. (1999) Comparison of clastogenic effects of inorganic selenium salts in mice in vivo as related to concentrations and duration of exposure. *Biometals* **12**, 361– 368.
143. Hoefig, C. S., Renko, K., Kohrle, J., Birringer, M., and Schomburg, L. (2011) Comparison of different selenocompounds with respect to nutritional value vs. toxicity using liver cells in culture. *J. Nutr. Biochem.* **22**, 945– 955.
144. Yamashita, Y. and Yamashita, M. (2010) Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J. Biol. Chem.* **285**, 18134– 18138.
145. 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.
146. 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.
147. Тухтаназарова Ш. И., Маллаходжаев А. А., and Бозорова Шахризода Жахонгир кизи. РОЛЬ СЕЛЕНА В КЛЕТОЧНОМ ЦИКЛЕ И АПОПТОЗЕ. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development* 10 (December 26, 2022): 335–350.