DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-328-332

Селен как функциональный компонент женской репродуктивной системы и его роль в генезе осложнений беременности

Г.К. Садыкова[1], А.А. Олина[1,2]

[1]ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия
[2]Минздрав России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ
Статья представляет собой обзор исследований, посвященных изучению роли селена (Se) в репродукции человека. Установлена связь низкого потребления Se с развитием гестационных гипертензивных состояний, а также невынашиванием, недонашиванием беременности, задержкой внутриутробного развития плода, нарушениями функции щитовидной железы. Большой интерес представляют работы, посвященные изучению связи дефицита Se с нарушением фолликулогенеза и стероидогенеза у женщин, а также с инфертильностью. Авторы отмечают, что работы, посвященные этому вопросу, немногочисленны и проблема требует дальнейшего изучения. Благодаря выраженной антиоксидантной активности селеносодержащих ферментов представляется возможным минимизировать риски акушерских осложнений, ассоциированных с плацентарной недостаточностью. Таким образом, показана важная роль Se в реализации репродуктивной функции женского организма. Однако, даже учитывая возможные риски при недостаточном потреблении селеносодержащих продуктов, авторы считают недопустимым рекомендовать дотацию Se в популяции, поскольку недостаточно изученным остается вопрос о токсических эффектах переизбытка Se. Дальнейшее изучение биологических эффектов Se позволит расширить сферу его применения в акушерско-гинекологической практике с позиции превентивного подхода.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: селен, плацентарная недостаточность, фолликулогенез, стероидогенез, антиоксидант, невынашивание беременности, недонашивание беременности, задержка внутриутробного развития плода.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Садыкова Г.К., Олина А.А. Селен как функциональный компонент женской репродуктивной системы и его роль в генезе осложнений беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(4):328–332. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-328-332.*

Selenium is a functional component of the female reproductive system. Its role in pregnancy complications

G.K. Sadykova[1], A.A. Olina[1,2]

[1]Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation
[2]Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT
This paper reviews studies on selenium (Se) in human reproduction. Low Se intake is associated with the development of gestational hypertension, miscarriage, premature birth, intrauterine growth restriction, and thyroid gland dysfunction. Therefore, studies on the association between Se deficiency and impaired folliculogenesis, steroidogenesis, and infertility in women are of great interest. Unfortunately, these studies are scarce, and further studies are needed. A significant antioxidant activity of Se-containing enzymes allows for minimizing risks of obstetrical complications associated with placental insufficiency. Therefore, selenium is vital for realizing female reproductive function. However, even given potential risks of insufficient Se-containing product intake, the authors find it unacceptable to recommend Se dotation in the population since toxic effects of Se excess are yet to be fully explored. Further studies on Se biological effects will extend the scope of its use in obstetrics and gynecology in terms of a preventive approach.
KEYWORDS: selenium, placental insufficiency, folliculogenesis, steroidogenesis, antioxidant, miscarriage, premature birth, intrauterine growth restriction.
FOR CITATION: *Sadykova G.K., Olina A.A. Selenium is a functional component of the female reproductive system. Its role in pregnancy complications. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(4):328–332 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-328-332.*

Введение

Селен (Se) известен как незаменимый микроэлемент, биологическая роль которого в организме человека реализуется посредством селенопротеинов (селеносодержащие белки). Селенопротеины выполняют структурную и ферментативную роль за счет каталитической и антиоксидантной активности [1]. К наиболее значимым из них относятся антиоксидантные ферменты глутатионпероксидазы (glutathione peroxidase), тиоредоксинредуктазы (thioredoxin reductases, TrxRs) и селенопротеин P (SELENOP). Эти ферменты защищают ткани от повреждающего действия активных форм кислорода и других эндогенных

продуктов клеточного метаболизма, вовлеченных в повреждение ДНК и потенциально приводящих к мутагенезу, гибели клеток и канцерогенезу [2–4]. Механизмы антиоксидантной защиты играют центральную роль в модулировании процессов, опосредованных окислительным стрессом, который нередко наблюдается при осложненном течении беременности [5–7].

Роль селена в развитии осложнений беременности

Следует подчеркнуть, что роль Se в генезе развития осложнений беременности полностью не изучена. Тем не менее предполагается связь между низким уровнем потребления Se и появлением неблагоприятных результатов для плода. Большинство доступных исследований либо являются поперечными, либо проведены методом «случай-контроль», и их результаты не подходят для оценки причинно-следственных связей. Следовательно, можно предположить, что низкий уровень Se в сыворотке крови либо связан с причинным процессом развития осложнений беременности и последующих исходов, либо просто указывает на физиологический ответ матери на состояния повышенного окислительного стресса [8].

M.P. Rayman et al. [9] выдвинули гипотезу о том, что «недостаток Se до наступления беременности представляет больший риск для формирования гестационных гипертонических состояний, чем дефицитное состояние во время беременности». Однако это мнение в настоящее время остается предметом дискуссии. С одной стороны, именно преконцепционный период определяет качество ооцитов и последующие за зачатием процессы имплантации [10]. С другой стороны, потенциально опасные дефициты могут воздействовать и на процессы инвазии цитотрофобласта, оказав тем самым влияние на формирование плацентарной недостаточности и, соответственно, на риск развития поздних осложнений гестации [11–14]. В 2017 г. M.A.C. Mamon et al. [12] провели исследование на мышах, посвященное определению оптимальных сроков дотации Se (3 мкг/сут) на разных стадиях периода преконцепции и во время беременности. Улучшение качества бластоцист и снижение предимплантационных потерь наблюдалось у животных, получавших Se до беременности или только во время беременности, по сравнению с показателями у животных, которые получали Se до и во время беременности или не получали Se [12]. Эти данные подчеркивают важность проведения прегравидарной подготовки для создания наилучших условий для наступления беременности.

Исследования с дизайном хорошего качества, посвященные роли дефицита Se в гестационном периоде, немногочисленны [9, 15–17]. U. Ambroziak et al. [15] описали корреляцию между сывороточными уровнями Se и SELENOP в популяциях с низким уровнем потребления Se и невынашиванием беременности. Кроме того, было показано, что даже во время неосложненной гестации концентрации Se в цельной крови значительно снижаются [17–19]. Вероятно, это связано с увеличением объема плазмы крови во II и III триместрах, а также с трансплацентарным переносом Se посредством SELENOP, который экспрессируется в тканях плаценты [20, 21]. И наоборот, более высокий уровень Se в сыворотке крови был связан с более низким риском выкидышей и преждевременных родов. Как предполагают авторы, это связано со способностью Se подавлять окислительный стресс, эндотелиоз, регулировать выработку эйкозаноидов, модулировать тонус сосудов и оказывать противовоспалительное действие [22].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном M.P. Rayman et al. [17], 230 первородящих беременных женщин были рандомизированы в две группы: в основной группе женщины принимали Se (60 мкг/сут) с 12–14-й недели беременности и до родов, в контрольной группе женщины получали плацебо. Первичной конечной точкой был сывороточный уровень растворимого рецептора 1 сосудистого эндотелиального фактора роста (soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, sFlt-1), антиангиогенного фактора, связанного с риском развития преэклампсии. Концентрация Se в цельной крови в период с 12-й по 35-ю неделю значительно увеличилась у женщин из основной группы, но существенно снизилась у женщин из группы плацебо. Аналогичным образом после 35-й недели в группе с добавлением Se были зарегистрированы значительно более высокие уровни Se в цельной крови и SELENOP в плазме по сравнению с группой плацебо [17]. Кроме того, в этом исследовании была продемонстрирована обратная связь между уровнем Se и sFlt-1, что позволяет предположить, что дополнительный прием Se был полезен для ограничения выработки sFlt-1 [17].

M.P. Rayman et al. [9] провели также сравнительное популяционное исследование, посвященное выявлению частоты дефицита Se в I триместре, в 16 и 35 нед. беременности у женщин, проживающих в Великобритании и южных штатах США. Оказалось, что более выраженный дефицит прослеживается в 16-недельном сроке у жительниц Великобритании. По результатам оценки исходов в этой группе достоверно чаще встречались гипертензивные осложнения. Можно предположить, что данные результаты обусловлены не только монодефицитным статусом по Se. Учитывая климатогеографические особенности регионов проживания респондентов, можно также предположить и дефицит витамина D_3 у жительниц северных регионов. В таком случае интерес представляет взаимодействие Se и D_3 и их сочетанное влияние на функционирование репродуктивной системы.

Международный коллектив авторов из Великобритании и Канады (2014) провел исследование, посвященное оценке микронутриентного статуса женщин с преждевременными родами [23]. Оказалось, что чаще всего эти пациентки имели дефицит Se, магния и цинка во время беременности. Причем установлено, что наиболее выраженный дефицит этих элементов имели курящие женщины, что позволяет предполагать, что повышение уровня солей тяжелых металлов (например, кадмия) у женщин с никотиновой зависимостью усугубляет влияние дефицитных состояний на организм.

E. Mesdaghinia et al. [24] представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, целью которого была оценка влияния дополнительного приема Se на риск развития синдрома задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) у беременных женщин (n=60). Участницы, распределенные случайным образом, принимали либо 100 мкг Se в таблетированной форме (n=30), либо плацебо (n=30) в течение полных 10 нед. (с 17-й по 27-ю неделю беременности). По окончании терапии проводилась допплерометрия арте-

рий пуповины. В основной группе были зарегистрированы существенно более низкие показатели пульсационного индекса по сравнению с показателями у пациенток из группы плацебо. Кроме того, уровни TrxRs и С-реактивного белка в плазме также были значительно ниже у беременных, получавших дополнительно Se [24].

Уместно упомянуть, что дефицит Se наблюдается и при других осложнениях беременности, таких как привычное невынашивание [25–27], преждевременные роды, ЗВУР [8, 27], а также послеродовая дисфункция щитовидной железы [28]. В некоторых рандомизированных контролируемых и обсервационных исследованиях получены доказательства того, что Se (вероятно, как компонент селенопротеинов) может снижать уровень антител к тиреопероксидазе (ат-ТПО), вызывая гипотиреоз и заболевания щитовидной железы после родов [29]. Беременные женщины с дефицитом Se, имеющие высокий уровень ат-ТПО, характеризуются более высоким риском развития послеродового гипотиреоза. Se также участвует в снижении воспалительной активности щитовидной железы у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом [28]. R. Negro et al. [28] в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором принимали участие беременные женщины с высоким титром ат-ТПО, показали, что добавка Se (селенометионина в дозе 200 мкг/сут) значительно снижала титр ат-ТПО, частоту тиреоидита и послеродового гипотиреоза по сравнению с группой плацебо.

Как известно, дисфункция щитовидной железы и развитие гипотиреоза нередко наблюдаются у соматически здоровых женщин во время беременности и являются физиологически обоснованным процессом, учитывая потребности плода в тиреоидных гормонах. Однако гипотиреоз может стать причиной невынашивания беременности, соответственно дотация Se на ранних сроках гестации, возможно, позволит снизить риск развития этого осложнения. В релевантных литературных источниках мы не нашли публикаций, посвященных изучению связи дефицита Se и гипотиреоза у пациенток с невынашиванием беременности.

Несмотря на то, что большинство исследований, посвященных влиянию дефицита Se на женскую репродуктивную систему, касаются гестационных осложнений [23, 30–33], сравнительно недавно появились публикации о его потенциальной роли в развитии ооцитов и физиологии яичников [10, 34, 35]. В экспериментах на животных продемонстрировано, что Se участвует в регуляции роста клеток гранулезы и биосинтеза 17β-эстрадиола в яичниках [36].

Регуляторная роль, которую, как предполагают некоторые ученые, играет Se в функции и развитии яичников у плода, остается недостаточно изученной [37, 38], и мнения исследователей в этом вопросе разнятся. A.T. Grazul-Bilska et al. [37] сообщили, что избыточное содержание Se (80 мкг/кг массы тела) в рационе матери подавляло рост фолликулов в яичниках плода овец по сравнению с группой с адекватным потреблением Se (6 мкг/кг массы тела). Другие ученые полагают, что селенит натрия (неорганический Se) не только улучшает рост ооцитов, но также увеличивает скорость пролиферации в клетках теки и гранулезы. В подтверждение этой гипотезы G. Basini et al. [36] в исследовании *in vitro* показали, что добавление селенита натрия (5 нг/мл) запускает пролиферацию клеток гранулезы и оказывает некоторые стимулирующие эффекты на синтез эстрогенов. Кроме того, существует также вероятность, что на эти эффекты могут влиять неидентифицированные Se-зависимые антиоксидантные ферменты в клетках гранулезы [37]. M. Grabek et al. [38] продемонстрировали, что выраженный дефицит Se вызывает дегенерацию яичников и атрезию фолликулов у крыс. X. Yao et al. [35] провели исследование *in vitro*, чтобы выяснить основные механизмы, посредством которых Se оказывает влияние на пролиферацию и биосинтез стероидных гормонов в клетках лютеинизированной гранулезы у коз. Биомаркеры, такие как ядерный антиген пролиферирующих клеток (Proliferating cell nuclear antigen, PCNA), Akt и фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), были в основном экспрессированы в клетках яичников и гранулезе [35], а пролиферация клеток лютеинизированной гранулезы была значительно стимулирована после обработки Se в концентрации 5 нг/мл [35]. Эта пролиферация может быть вызвана повышенной экспрессией биомаркеров, таких как PCNA, циклин-зависимая киназа 1 (CDK1), фосфорилированная аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (p-AMPK; Thr172) и фосфорилированная Akt (p-Akt; Ser473). Также было отмечено, что после обработки яичников Se значительно усилилась выработка эстрадиола и экспрессия антиоксидантных (*GSH-Px* и *SOD2*) и связанных со стероидогенезом (*3β-HSD* и *StAR*) генов [35].

Интерес представляют исследования, посвященные вопросам биоаккумуляции Se в организме человека, в частности в ткани яичника. M.J. Ceko et al. [10] с помощью рентгеновской флуоресцентной визуализации обнаружили скопление ионов Se в гранулезных клетках. Кроме того, среди генов селенопротеина (*GPX1, GPX3, VIMP* и *SELM*) в клетках гранулезы животных только *GPX1* был значительно активирован в больших фолликулах по сравнению с маленькими или атретическими [10]. Эти наблюдения также предполагают потенциальную роль данного селенопротеина в доминировании фолликулов.

Число исследований, посвященных связи между фертильностью женщины, уровнем Se и Se-зависимой (каталитической) активностью ферментов, ограниченно [39, 40]. В 1995 г. T. Paszkowski et al. [40] впервые сообщили, что в фолликулярной жидкости человека имеются заметные следы Se и проявление Se-зависимой ферментативной активности. Были оценены 135 образцов фолликулярной жидкости, полученных от 112 пациенток во время трансвагинальной пункции яйцеклеток. Авторы обнаружили, что у женщин с идиопатическим бесплодием был значительно снижен уровень фолликулярного Se по сравнению с таковым у пациенток с известными причинами бесплодия, такими как трубное бесплодие или мужской фактор [40]. M.O. Özkaya et al. [39] получили сходные результаты. Они установили, что относительно низкие уровни Se в сыворотке крови и фолликулярной жидкости наблюдались в популяциях с более высоким уровнем бесплодия. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что антиоксидантная активность селеноферментного белка в микроокружении фолликулов может играть значительную роль в гаметогенезе и оплодотворении.

Подходы к коррекции дефицита Se

Вместе с тем остается дискутабельным вопрос о нормах потребления Se. Несмотря на то, что официальное руководство по использованию Se в качестве по-

лезной добавки у пациентов еще не разработано, было предпринято много усилий для определения необходимого уровня потребления селена в здоровой популяции. Питание является главным источником Se, и поступление этого элемента в организм зависит от его концентрации в пищевых продуктах. Всемирная организация здравоохранения рекомендует суточное потребление селена для взрослых 30–40 мкг/сут, но обозначается, что ежедневное потребление до 400 мкг селена следует считать безопасным [41].

В США и Канаде рекомендуемый уровень ежедневного потребления Se составляет 55 мкг/сут с необходимостью его увеличения во время беременности до 60 мкг/сут у здоровых женщин [42]. Согласно методическим рекомендациям «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации МР 2.3.1.2432–08» установленный уровень потребности Se составляет 30–75 мкг/сут, верхний допустимый уровень — 300 мкг/сут при физиологической потребности для взрослых 55 мкг/сут для женщин и 70 мкг/сут для мужчин [43].

Однако в настоящее время отсутствуют конкретные рекомендации относительно оптимальной дозы потребления Se у пациентов с дефицитным состоянием, в том числе во время беременности. Анализируя представленные данные и рекомендуемые нормы потребления, мы полагаем, что в период преконцепции и во время гестации полезно проводить пищевую оценку потребления Se и в случае выявления дефицита рекомендовать дотацию в виде пищевых добавок не менее 200 мкг/сут.

Заключение

Представленные в обзоре литературы данные свидетельствуют о важной роли Se в репродукции человека. Было показано, что посредством выраженной антиоксидантной активности селеносодержащих ферментов можно минимизировать риски акушерских осложнений, ассоциированных с плацентарной недостаточностью. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о связи низкого потребления Se с развитием гестационных гипертензивных состояний, а также невынашиванием, недонашиванием беременности и ЗВУР. Большой интерес представляют работы, посвященные изучению связи дефицита Se с нарушением фолликулогенеза и стероидогенеза у женщин, а также с инфертильностью. Следует отметить, что работы, посвященные этому вопросу, немногочисленны, и проблема требует дальнейшего изучения. Однако, даже учитывая возможные риски при недостаточном потреблении селеносодержащих продуктов, мы считаем недопустимым рекомендовать дотацию Se популяционно, ввиду того что недостаточно изученным остается вопрос о токсических эффектах его переизбытка. В литературе встречаются отдельные публикации о возможном негативном влиянии на организм высоких доз Se, в том числе на репродуктивную систему. Таким образом, проведенный анализ показал несомненно важную роль Se в реализации репродуктивной функции женского организма. Мы предполагаем, что дальнейшее изучение его биологических эффектов позволит расширить сферу его применения в акушерско-гинекологической практике с позиции превентивного подхода.

Литература/References

1. Rayman M.P. The importance of selenium to human health. The Lancet. 2000;356:233–241. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9.
2. Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V. et al. N. Characterization of mammalian selenoproteomes. Science. 2003;300:1439–1443. DOI: 10.1126/science.1083516.
3. Gladyshev V.N., Arnér E.S., Berry M.J. et al. Selenoprotein gene nomenclature. J Biol Chem. 2016;291:24036–24040. DOI: 10.1074/jbc.M116.756155.
4. Papp L.V., Lu J., Holmgren A., Khanna K.K. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. Antioxid Redox Signal. 2007;9:775–806. DOI: 10.1089/ars.2007.1528.
5. Orhan H., Önderoglu L., Yücel A., Sahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. Arch Gynecol Obst. 2003;267:189–195. DOI: 10.1007/s00404-002-0319-2.
6. Karowicz-Bilinska A., Kędziora-Kornatowska K., Bartosz G. Indices of oxidative stress in pregnancy with fetal growth restriction. Free Radical Res. 2007;41:870–873. DOI: 10.1080/10715760701291647.
7. Hracsko Z., Orvos H., Novak Z. et al. Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation. Redox Rep. 2008;13:11–16. DOI: 10.1179/135100008X259097.
8. Mariath A.B., Bergamaschi D.P., Rondó P.H. et al. The possible role of selenium status in adverse pregnancy outcomes. Br J Nutr. 2011;105:1418–1428. DOI: 10.1017/S0007114510005866.
9. Rayman M.P., Bath S.C., Westaway J. et al. Selenium status in UK pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy. Br J Nutr. 2015;113:249–258. DOI: 10.1017/S000711451400364X.
10. Ceko M.J., Hummitzsch K., Hatzirodos N. et al. X-Ray fluorescence imaging and other analyses identify selenium and GPX1 as important in female reproductive function. Metallomics. 2015;7:71–82. DOI: 10.1039/C4MT00228H.
11. Richard K., Holland O., Landers K. et al. Effects of maternal micronutrient supplementation on placental function. Placenta. 2017;54:38–44. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.12.022.
12. Mamon M.A.C., Ramos G.B. Maternal selenium-supplementation at various stages of periconception period: influence on murine blastocyst morphology and implantation status. J Anim Sci Technol. 2017;59:7. DOI: 10.1186/s40781-017-0132-x.
13. Cetin I., Berti C., Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. Hum Reprod Update. 2009;16:80–95. DOI: 10.1093/humupd/dmp025.
14. Berti C., Biesalski H., Gärtner R. et al. Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions. Clin Nutr. 2011;30:689–701. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.08.
15. Ambroziak U., Hybsier S., Shahnazaryan U. et al. Severe selenium deficits in pregnant women irrespective of autoimmune thyroid disease in an area with marginal selenium intake. J Trace Elem Med Biol. 2017;44:186–191. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.08.005.
16. Polanska K., Krol A., Sobala W. et al. Selenium status during pregnancy and child psychomotor development — Polish Mother and Child Cohort study. Pediatr Res. 2016;79:863. DOI: 10.1038/pr.2016.32.
17. Rayman M.P., Searle E., Kelly L. et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. Br J Nutr. 2014;112:99–111. DOI: 10.1017/S0007114514000531.
18. Butler J.A., Whanger P.D., Tripp M.J. Blood selenium and glutathione peroxidase activity in pregnant women: comparative assays in primates and other animals. Am J Clin Nutr. 19821982;36:15–23. DOI: 10.1093/ajcn/36.1.15.
19. Zachara B., Wardak C., Didkowski W. et al. Changes in blood selenium and glutathione concentrations and glutathione peroxidase activity in human pregnancy. Gynecol Obst Invest. 1993;35:12–17. DOI: 10.1159/000292655.
20. Burk R.F., Hill K.E. Regulation of selenium metabolism and transport. Annu Rev Nutr. 2015;35:109–134. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034250.
21. Kasik J., Rice E. Selenoprotein P expression in liver, uterus and placenta during late pregnancy. Placenta. 1995;16:67–74. DOI: 10.1016/0143-4004(95)90082-9.
22. Rayman M.P. Selenium and Adverse Health Conditions of Human Pregnancy. In: Hatfield D., Berry M., Gladyshev V., eds. Selenium. New York: Springer; 2011:531-544. DOI: 10.1007/978-1-4614-1025-6_42.

23. Mistry H.D., Kurlak L.O., Young S.D. et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants. Mat Child Nutr. 2014;10:327–334. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2012.00430.x.
24. Mesdaghinia E., Rahavi A., Bahmani F. et al. Clinical and Metabolic Response to Selenium Supplementation in Pregnant Women at Risk for Intrauterine Growth Restriction: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Biol Trace Elem Res. 2017;178:14–21. DOI: 10.1007/s12011-016-0911-0.
25. Al-Kunani A., Knight R., Haswell S. et al. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. BJOG: An Int J Obstet Gynaecol. 2001;108:1094–1097. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2001.00253.x.
26. Barrington J., Lindsay P., James D. et al. Selenium deficiency and miscarriage: A possible link? Int J Obstet Gynaecol. 1996;103:130–132. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09663.x.
27. Koçak İ., Aksoy E., Üstün C. Recurrent spontaneous abortion and selenium deficiency. Int J Obstet Gynaecol. 1999;65:79–80. DOI: 10.1016/S0020-7292(99)00022-3.
28. Negro R., Greco G., Mangieri T. et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. J Clin End Metab. 2007;92:121268. DOI: 10.1210/jc.2006-1821.
29. Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. Proc Nutr Soc. 2019;78(1):34-44. DOI: 10.1017/S0029665118001192.
30. Güvenç M., Güven H., Karataş F. et al. Low levels of selenium in miscarriage. J Trace Elements Exp Med. 2002;15:97–101. DOI: 10.1002/jtra.10004.
31. Rumiris D., Purwosunu Y., Wibowo N. et al. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. Hypertens Pregnancy. 2006;25:241–253. DOI: 10.1080/10641950600913016.
32. Watson M., Van Leer L., Vanderlelie J., Perkins A. Selenium supplementation protects trophoblast cells from oxidative stress. Placenta. 2012;33:1012–1019. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.09.014.
33. Tsuzuki S., Morimoto N., Hosokawa S., Matsushita T. Associations of maternal and neonatal serum trace element concentrations with neonatal birth weight. PLoS ONE. 2013;8:e75627. DOI: 10.1371/journal.pone.0075627.
34. Xiong X., Lan D., Li J. et al. Selenium supplementation during in vitro maturation enhances meiosis and developmental capacity of yak oocytes. Anim Sci J. 2018;89:298–306. DOI: 10.1111/asj.12894.
35. Yao X., Ei-Samahy M., Fan L. et al. In vitro influence of selenium on the proliferation of and steroidogenesis in goat luteinized granulosa cells. Theriogenology. 2018;114:70–80. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.03.014.
36. Basini G., Tamanini C. Selenium stimulates estradiol production in bovine granulosa cells: possible involvement of nitric oxide. Domest Anim Endocrinol. 2000;18:1–17. DOI: 10.1016/S0739-7240(99)00059-4.
37. Grazul-Bilska A.T., Caton J.S., Arndt W. et al. Cellular proliferation and vascularization in ovine fetal ovaries: Effects of undernutrition and selenium in maternal diet. Reproduction. 2009;137:699–707. DOI: 10.1530/REP-08-0375.
38. Grabek M., Swies Z., Borzecki A. The influence of selenium on the reproduction of rats. Eur PMC. 1991;46:103–105.
39. Özkaya M.O., Nazıroğlu M., Barak C., Berkkanoglu M. Effects of multivitamin/mineral supplementation on trace element levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization (IVF). Biol. Trace Elem Res. 2011;139:1–9. DOI: 10.1007/s12011-010-8637-x.
40. Paszkowski T., Traub A., Robinson S., McMaster D. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. Clin Chim Acta. 1995;236:173–180. DOI: 10.1016/0009-8981(95)98130-9.
41. Kieliszek M, Błażejak S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. Molecules. 2016;21(5):609. DOI: 10.3390/molecules21050609.
42. Rayman M.P. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? Br J Nutr. 2004;92:557–573. DOI: 10.1079/BJN20041251.
43. Методические рекомендации «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», 2008. (Электронный ресурс.) URL: https://docs.cntd.ru/document/1200076084 (дата обращения: 10.08.2021). [Methodical recommendations "Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation", 2008. (Electronic resource.) URL: https://docs.cntd.ru/document/1200076084 (access date: 10.08.2021) (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Садыкова Гульнара Камильевна — *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; ORCID iD 0000-0003-1868-8336.*
Олина Анна Александровна — *д.м.н., заместитель директора департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127994, Россия, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; ORCID iD 0000-0001-9101-7569.*
Контактная информация: *Олина Анна Александровна, e-mail: olina29@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *04.10.2021.*
Поступила **после рецензирования** *27.10.2021.*
Принята в печать *23.11.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:
Gulnara K. Sadykova — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1868-8336.*
Anna A. Olina — *Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Department of Medical Care for Children and Delivery Service of the Ministry of Health of Russian Federation; 3, Rakhmanovskiy lane, Moscow, 127994, Russian Federation; professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9101-7569.*
Contact information: *Anna A. Olina, e-mail: olina29@mail.ru.*
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *04.10.2021.*
Revised *27.10.2021.*
Accepted *23.11.2021.*