

# ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА И СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ СЕЛЕНА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ SARS-CoV-2

## Е.В. Окладникова

к.м.н., доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия)

## Т.В. Потупчик

к.м.н., доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия)

E-mail: potupchik\_tatyana@mail.ru

## Л.С. Эверт

д.м.н., гл. науч. сотрудник, клиническое отделение соматического и психического здоровья детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение (г. Красноярск, Россия); профессор, кафедра общепрофессиональных дисциплин, Медико-психолого-социальный институт, ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова» (г. Абакан, Республика Хакасия, Россия)

## О.Ф. Веселова

к.м.н., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия)

## Я.Е. Ширококов

аспирант, кафедра управления и экономики фармации, Самарский государственный медицинский университет (г. Самара, Россия)

Представлен литературный обзор отечественных и зарубежных источников, отражающих распространенность селена (Se) в окружающей среде, его метаболизм в организме человека. Показано, что дефицит Se ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями в эндокринной и репродуктивной системах. Представлена роль Se в системе антиоксидантной защиты, поддерживающей окислительно-восстановительный гомеостаз клетки и организма, например в случае вирусных инфекций, одной из причин которых является окислительный стресс. В приведенных источниках отражена также положительная роль Se при вирусных инфекциях, в том числе при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, поскольку Se необходим для дифференцировки и пролиферации ряда иммунных клеток, участвующих в процессах врожденного и адаптивного иммунитета. Доказано, что в умеренных дозах добавка Se увеличивает пролиферацию Т-клеток и активность естественных клеток-киллеров. В связи с этим можно рекомендовать прием пищевых добавок, содержащих Se, в зонах высокого риска и/или вскоре после подозрения на инфицирование SARS-CoV-2. Положительные результаты исследований, а также хороший профиль безопасности свидетельствуют о возможности применения в комплексной терапии биологически активных пищевых добавок, содержащих Se, в частности препарат «SELENBIO for women» при нарушениях сердечно-сосудистой, эндокринной, репродуктивной систем, а также при инфекционных заболеваниях.

**Ключевые слова:** селен, метаболизм, вирусные инфекции, COVID-19, SELENBIO for women.

**Для цитирования:** Окладникова Е.В., Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Веселова О.Ф., Ширококов Я.Е. Особенности метаболизма и спектра действия селена, возможности применения селенсодержащих пищевых добавок в условиях пандемии SARS-CoV-2. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(3):23–33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-04>

## ВВЕДЕНИЕ

Селен (Se) представляет собой металлоид с промежуточными свойствами между металлом и неметаллом. При обычной температуре это твердое

вещество, которое существует в двух формах: неорганической (селенат и селенит) и органической (селенометионин и селеноцистеин). В земной коре Se встречается в виде селенита, селената и соединений

селена – селенидов, связанных с сульфидными минералами в концентрациях от 0,05 до 0,09 мг/кг. Селен может быть обнаружен в широком спектре экологических матриц, включая почву, воздух, воду, растения и продукты питания [1].

Содержание Se в почве зависит от типа и структуры почвы, количества органического вещества, количества осадков и обычно колеблется от 0,01 до 2 мг/кг при среднем значении 0,4 мг/кг. Почвенный Se в основном неорганический, но он также может быть связан или включен в органическое вещество коллоидного размера [2, 3]. Из почвы поглощение Se в виде селената или селенита происходит растениями, причем на этот процесс оказывают влияние pH почвы, содержание глины, ионный состав, микробный состав почвы, климатические условия и использования обогащенных селеном удобрений [4, 5]. Растения могут испарять значительные количества Se в виде диметилселенида (неаккумуляторы) и диметилдиселенида (аккумуляторы) [6]. Зерновые растения являются основным источником Se для человека в большинстве стран, поскольку они, как правило, потребляются в больших количествах, за ними следуют орехи, крупы, мясо, рыба, яйца и молочные продукты [7].

В организм человека Se поступает в основном в виде селеноцистеина (SeCys) и селенометионина (SeMet) и в меньших количествах – в виде неорганических соединений селената и селенита. SeMet преобладает в хлебе и злаках, таких как пшеница, другие злаки и соя, где концентрация Se колеблется от 0,001 до 30 мкг/г, а также в бразильских орехах, которые занимают первое место в десятке самых богатых пищевых продуктов, содержащих Se (диапазон 0,03–512 мкг/г) [8].

Основными селеноаминокислотами, обнаруженными в растениях семейств *Allium* (чеснок, лук, лук-порей и дикий лук-порей) и *Brassica* (рапс, брокколи, капуста), являются *Se*-метилселеноцистеин и  $\gamma$ -глутамил-*Se*-метилселеноцистеин. Последние два соединения характерны для видов Se, продуцируемых растениями – аккумуляторами Se, которые избегают токсических эффектов включения избыточных количеств SeCys и SeMet в свои белки за счет накопления небелковых селеноаминокислот или их  $\gamma$ -глутамильных производных. Другими небелковыми селеноаминокислотами, которые были идентифицированы в растениях – накопителях Se, являются селеноцистеин, *Se*-метилселенометионин,  $\gamma$ -глутамил-

селеноцистеин, селенопептиды и селеногомоцистеин, хотя из них только селеноцистеин был полностью идентифицирован в пищевых продуктах. Другие овощи (например, морковь, горох, фасоль, картофель, помидоры) содержат максимум 6 мкг/г Se; у фруктов содержание Se редко превышает 10 мкг/г [9].

Plateau P. с соавт. (2017) установили, что обе органические формы Se могут неправильно включаться в белки вместо метионина и цистеина соответственно, что будет приводить к появлению потенциально токсичных продуктов [10].

Содержание Se в продуктах животного происхождения варьируется в зависимости от используемого корма и того, дополняется ли он неорганическим или органическим Se. У всеядных людей наибольшую долю потребления Se составляют мясо и рыба. Концентрация Se относительно высока в субпродуктах, сердце, почках и печени, говядине (0,55–4,5 мкг/г), а в рыбе – в треске и консервированном тунце (1,5, 2,0 и 5,6 мкг/г соответственно) [11].

Однако в ряде исследований показано, что Se из морепродуктов менее биодоступен, чем из других пищевых источников, то есть он не может быть использован для синтеза селенопротеина. Так, Huang W. (1995), исследуя содержание селена, глутатионпероксидазы и селенопротеина P в плазме крови шведов, обнаружил, что при употреблении рыбы уровень Se незначительно повышался, однако роста концентрации глутатионпероксидазы и селенопротеина P в плазме не наблюдалось. Более того, не было обнаружено корреляции между Se в плазме и глутатионпероксидазой или селенопротеином P [12].

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ

Большинство полезных биологических эффектов Se связано с его включением в форме селеноцистеина в группу белков, называемых селенопротеинами. Селеноцистеин является структурным и функциональным аналогом цистеина, в котором атом Se заменяет серу, что придает ему повышенную каталитическую активность. Селеноцистеин является 21-й протеиногенной аминокислотой и кодируется кодоном UGA, который в норме считается сигналом прекращения синтеза белка. Среди двадцати пяти типов селенопротеинов, идентифицированных на сегодняшний день,

несколько имеют важные клеточные функции в антиоксидантной защите, передаче клеточных сигналов и окислительно-восстановительном гомеостазе [13, 14].

*Селенопротеин P (SelP)* – единственный селенопротеин млекопитающих с более чем одним остатком селеноцистеина; SelP является специфичным для печени секретируемым белком, который, как было показано, играет главную роль в доставке Se в различные ткани, включая мозг [15]. Отсутствие SelP не считается жизнеугрожающим, но в эксперименте на мышах приводит к нарушению пространственного обучения и памяти, в отличие от животных, получавших стандартную диету [16].

*Селенопротеин S (SelS)* в высокой степени экспрессируется во многих тканях крыс, включая аорту, где было обнаружено, что его функция как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках сосудов является защитной. В эксперименте на мышах было обнаружено, что диета с высоким содержанием жиров повышает экспрессию SelS в сосудах [17]. Активация SelS в ответ на воспаление является частью защитного антиатеросклеротического ответа. Вероятно, SelS может опосредовать некоторые из своих функций, регулируя накопление активных форм кислорода (АФК) в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [18].

Биологическая роль других селенопротеинов (H, I, F, K, M, N и других) связана с участием в окислительно-восстановительных процессах, однако механизмы этой регуляции изучены недостаточно [19].

*Селенопротеин K (SelK)* – трансмембранный белок, который, вероятно, регулирует поток кальция, участвует в иммунных реакциях, играет важную роль в защите клеток от апоптоза, вызванного стрессом [20]. SelK и SelS являются компонентами комплекса деградации белков, который удаляет развернутые и неправильно свернутые белки из эндоплазматического ретикула (ЭПР) в цитозоль клетки для протеасомной деградации [21].

*Селенопротеин T (SelT)* прикреплен к мембране ЭПР и связан с комплексом олигосахарилтрансферазы, что позволяет предположить его участие в регуляции ранних стадий N-гликозилирования [22]. Изучается роль SelT в качестве кардиопротектора при сердечно-сосудистых заболеваниях [24], однако точная физиологическая роль окислительно-восстановительной активности SelT до конца не изучена [23].

*Селенопротеин I (SelI)*, в отличие от других представителей этой группы, не катализирует окислительно-восстановительные реакции, а является этаноламинфосфотрансферазой. Данный фермент обратимо катализирует перенос фосфоэтанолamina с цитидиндифосфатэтанолamina на диацилглицерин с образованием ЦМФ и фосфатидилэтанолamina. Последний является предшественником фосфатидилхолина, который участвует в липидном обмене, формировании и поддержании структуры клеточных мембран. Изучается также роль SelI в активации, пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов [24].

*Селенопротеин R (SelR)* защищает клетку от окислительного повреждения, восстанавливая метионин-R-сульфоксид обратно до метионина.

*Селенопротеин O (SelO)* регулирует окислительно-восстановительный гомеостаз с каталитической активностью амплирования белка [19].

*Селенопротеин W (SelW)* обеспечивает физиологическое ремоделирование кости, предотвращая повышенную активность остеокластов [25].

## ОСНОВНЫЕ ФЕРМЕНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕЛЕН

Среди известных ферментов, имеющих в своей структуре Se, наиболее хорошо изучены глутатионпероксидаза (GPX), тиоредоксинредуктаза (TXNRD1–TXNRD3), метионинсульфоксидредуктаза (MSRB1) [26].

*Глутатионпероксидазы (GPX)* являются основными компонентами антиоксидантной защиты млекопитающих. Она осуществляется благодаря способности GPX восстанавливать гидропероксиды водорода и липидов (ROOH) до соответствующего спирта (ROH) и воды, используя глутатион в качестве восстановителя, что приводит к образованию окисленного глутатиона. Такое свойство GPX имеет важное значение для обоснования применения селена в лечении различных заболеваний [27].

У человека идентифицировано восемь изоферментов GPX, пять из которых – GPX1–GPX4, GPX6 – являются Se-зависимыми (Se входит в состав активного центра). Среди селеноферментов GPX1 и GPX4 повсеместно экспрессируются и представляют собой два наиболее распространенных селенопротеина у млекопитающих. GPX1 экспрессируется и обнаруживается внутриклеточно как в цитоплазме, так и в митохондриях. GPX2 первоначально был описан как специфичный для желудочно-кишечного тракта фермент, но он при-

существует и в других эпителиальных тканях (легкие, кожа, печень). GPX3 представляет собой гликозилированный белок, секретируемый в плазму в основном почками, и его ферментативная активность обычно используется для оценки статуса Se в организме, поскольку его уровень колеблется в зависимости от потребления Se. GPX4 локализована в цитоплазматических, митохондриальных и ядерных структурах клетки. Экспрессия GPX6 определяется в обонятельной системе и эмбриональных тканях [28].

Роль GPX заключается в снижении содержания пероксидов водорода и органических гидропероксидов до того, как они вызовут окислительное повреждение клеток. Все GPX используют глутатион в качестве кофактора, который впоследствии перерабатывается глутатионредуктазами. GPX способны восстанавливать широкий спектр субстратов, включая  $H_2O_2$ , трет-бутилгидропероксид, гидропероксид кумола, гидропероксид этила, гидропероксид линолевой кислоты, гидропероксид параментана, гидропероксид фосфатидилхолина и гидропероксид холестерина. Возможно, различные GPX имеют субстратную специфичность. Например, GPX4 специализируется на восстановлении гидропероксидов липидов, в то время как GPX1 участвует в регуляции метаболизма  $H_2O_2$  [29].

*Тиоредоксинредуктазы (TXNRD)* представляют собой селенопротеины с остатком селеноцистеина в предпоследнем положении C-конца белка. TXNRD1 присутствует в цитоплазме клеток, а TXNRD2 в митохондриях клеток; экспрессия TXNRD3 ограничена специфическими тканями. Субстратами TXNRD1 и TXNRD2 являются тиоредуксин 1 и тиоредуксин 2 соответственно [28]. TXNRD катализируют NADPH-зависимое восстановление окисленного тиоредоксина и дисульфидов белка, таких как рибонуклеотидредуктаза, пероксиредоксины, MSR1, протеин-дисульфид изомеразу, а следовательно, имеют решающее значение для синтеза ДНК, защиты от окислительного стресса и образования дисульфидов в ЭПР [30]. Интересна роль митохондриальной TXNRD3 в развитии опухоли и лекарственной устойчивости, которую определили Liu X. С соавт. (2020) в клетках лекарственно-устойчивого лейкоза и гепатоцеллюлярной карциномы [31].

*Метионинсульфоксидредуктаза* участвует в трансдукции сигнала, ассоциированного с внутриклеточной генерацией активных форм кислорода.

Экспрессия этого фермента регулируется поступлением Se [32].

Таким образом, Se в составе селенопротеинов является важным компонентом систем антиоксидантной защиты, поддерживающих окислительно-восстановительный гомеостаз клетки и организма.

## **ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА СЕЛЕНА В РАЗВИТИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Дефицит Se у людей возникает, когда потребление его с пищей составляет менее 40 мкг/день, тогда как токсичность может наблюдаться при уровне дневного потребления выше 400 мкг. Индивидуальное потребление Se сильно различается по странам, от 3 до 7000 мкг/день, причем самые высокие значения наблюдаются в Венесуэле, а также в некоторых частях Китая и Северной Америки. В США потребление Se колеблется в пределах 60–220 мкг/день, а в Западной и Центральной Европе было зарегистрировано потребление Se 30–90 мкг/день [33]. Для России характерна высокая внутрорегиональная вариабельность показателей селенового статуса населения [34, 35].

Рекомендуемое ВОЗ потребление Se с пищей составляет 26 мкг/сутки для женщин и 34 мкг/сутки для мужчин, в обоих случаях в возрасте от 19 до 65 лет, учитывая, что две трети активности насыщения плазмы GPX будут достигаться после приема 27 мкг/день у мужчин массой 65 кг [36].

Можно использовать различные биомаркеры содержания Se в организме человека, такие как уровень Se в плазме/сыворотке или селенопротеинов в плазме. Среди последних в первую очередь предпочтительно определять содержание Se-зависимой GPX1 и SelP, обладающих выраженным антиоксидантным действием. Добавление Se в виде поливитаминных/мультиминеральных добавок, отдельного продукта или обогащенных Se дрожжей может представлять собой ценное средство в регионах с дефицитом Se, обеспечивающее среднее дополнительное потребление 5–30 мкг/день [1].

Дефицит Se ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и атеросклероз [37, 38]. Селен обладает канцеропротекторным действием из-за избирательного накопления в опухолевых клетках, где оказывает непосредственное токсическое действие не только на пролиферирующие, но и на интерфазные клетки. Предполагается, что допол-

нительное применение Se в селендефицитном регионе способствует профилактике онкологических заболеваний, а при лечении больных некоторыми противоопухолевыми препаратами уменьшает их нефротоксический эффект и угнетающее действие на костный мозг [39].

Кроме этого, приводятся данные об участии Se в репродуктивной функции, в частности, в имплантации эмбриона, повышении фертильности посредством увеличения подвижности сперматозоидов, синтеза тестостерона и спермы [41]. Многочисленные исследования, изучающие применение Se во время беременности, показали его благоприятное влияние на ее течение и исход [40].

Актуальным вопросом остается применение Se для профилактики и лечения различных заболеваний у детей и подростков, так как ранняя коррекция селенового дефицита позволяет уберечь организм ребенка от перспективы развития селендефицитных заболеваний. Биологически активные добавки, содержащие Se, повышают концентрацию Se в крови и молоке лактирующих женщин и потребление Se младенцами, находящимися на грудном вскармливании [41].

### **РОЛЬ СЕЛЕНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Исследования, проведенные в последние годы, показали прямую связь между содержанием Se в организме и восприимчивостью к РНК-вирусным инфекциям. Впервые это было продемонстрировано в Китае открытием того факта, что этиология болезни Кешана связана не только с вирусом Коксаки, но и с низким потреблением селена [42].

Вирусные инфекции приводят к заболеваниям, характеризующимся многообразием клинических симптомов, одним из причин которых является окислительный стресс. Окислительный стресс развивается при избытке АФК, таких как супероксидный анион-радикал, перекись водорода и гидроксильный радикал, и приводит к прямому или косвенному повреждению нуклеиновых кислот, белков и липидов клеток. К вирусам, вызывающим повышенную продукцию АФК, относят вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса типа 1, вирус варицелла зостер, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа и COVID-19 [43].

Положительная роль Se при вирусных инфекциях обусловлена включением его в структуру селенопротеинов, обладающих антиоксидантной активностью. Уровень содержания Se является ключевым фактором, определяющим реакцию хозяина на вирусные инфекции [28]. Так, при исследовании патогенности вируса гриппа выявлено, что этот вирус вызывает легкий пневмонит у мышей с адекватным содержанием Se и тяжелую патологию легких у животных с дефицитом Se [44].

Селен участвует в регуляции функций иммунной системы: стимулирует активность естественных киллеров, повышает продукцию интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2), усиливает клеточный и гуморальный иммунные ответы, стимулирует фагоцитарную функцию лейкоцитов [45].

Данные по поводу эффективности применения Se при ВИЧ-инфекции у больных вирусным гепатитом В и С остаются спорными [28].

В связи с активным распространением новой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, актуальным стало исследование роли Se и его соединений в профилактике и лечении коронавирусной инфекции. Исследования на животных показали, что у мышей диета с низким содержанием Se приводила к повышению активности *гамма*-интерферона и интерлейкина-6 – основных участников цитокинового шторма при COVID-19 [46, 47].

Показано, что адекватные уровни Se необходимы для дифференцировки и пролиферации ряда иммунных клеток, участвующих в процессах врожденного и адаптивного иммунитета. В частности, в умеренных дозах добавка Se увеличивает пролиферацию Т-клеток и активность естественных клеток-киллеров [48, 49].

В исследовании пациентов с COVID-19 в Германии было обнаружено, что концентрации Se и SeP в сыворотке крови обратно коррелируют с тяжестью заболевания и смертностью [50]. Внутривенное ежедневное введение 1 мг селена пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным COVID-19, позволило снизить уровни интерлейкина-6, интерлейкина-10 и интерлейкина-1 $\beta$  и повысить содержание CD8<sup>+</sup> Т-клеток и NK-клеток [51].

В другом исследовании у 42% госпитализированных пациентов с COVID-19 в Корее был обнаружен дефицит Se [52]. Китайские ученые, проанализировав уровень смертности в разных провинциях страны, пришли к выводу о значительно

более высоком уровне излечения от коронавирусной инфекции в регионе с высоким содержанием Se в популяции [53].

Alexander J. C соавт. (2020) провели исследование, предоставляющее прямые доказательства связи между содержанием цинка, селена, витамина D в организме и течением COVID-19. Авторы предполагают, что применение пищевых добавок, содержащих эти вещества, может защитить от нового коронавируса SARS-CoV-2 и смягчить течение COVID-19. Рекомендуются начать прием таких пищевых добавок до назначения специфических и поддерживающих медицинских мер [54].

### **ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА СЕЛЕНА – БАД «SELENBIO FOR WOMEN»**

Одним из способов профилактики дефицита Se может быть применение биологически активной добавки к пище «SELENBIO for women», которая была разработана специалистами кафедры «Физика и химия» Пензенского ГУАС совместно с ООО «Парафарм». Они применили метод биофортификации (биообогащение в процессе возделывания) астрагала шерстистоцветкового L-селеноцистином. Это позволило добиться повышенного содержания Se в растении – до 70 мкг на 100 мг сухой массы растительного сырья вместо 0,1 мкг у дикорастущего астрагала [55].

Селен в форме аминокислоты L-селеноцистина характеризуется полной физиологической совместимостью с организмом человека, высокой биодоступностью и низким риском развития токсических эффектов, в отличие от других форм Se, таких как селенит и селенат натрия, эбселен, селенопиран, селенометионин [56]. В организме человека он восстанавливается до аминокислоты L-селеноцистеина; 80% селена в организме человека представлено именно L-селеноцистеином. В частности, эта протеиногенная аминокислота входит в состав грудного молока и служит источником Se для младенцев.

В состав витаминно-минерального комплекса «SELENBIO for women» входят: трава астрагала шерстистоцветкового (криопорошок); кислота аскорбиновая (витамин С);  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е); цинка цитрат.

Витамины С и Е в синергетическом дуэте обеспечивают мощную антиоксидантную защиту. Токоферол предотвращает окислительное повре-

ждение фосфолипидов, холестерина, жирных кислот и играет ключевую роль в обмене Se [57].

Аскорбиновая кислота способна быстро взаимодействовать с кислород- и азотсодержащими свободными радикалами и предотвращать повреждение других структурных компонентов организма. Показано, что аскорбиновая кислота необходима для образования коллагена и профилактики гиперпластических процессов соединительной ткани в молочной железе [58].

Цинк является компонентом более 300 ферментов и участвует во всех видах обмена. Так, присутствие цинка в составе супероксиддисмутазы делает фермент ведущим антиоксидантным энзимом. Цинк необходим для роста и деления клеток, при этом он принимает участие в процессах регенерации, регуляции эстрогензависимых процессов, а также входит в структуру рецепторов эстрогенов. Показано, что защитные свойства цинка существенно усиливаются при его одновременном приеме с витаминами А, С, Е [1]. Вместе с тем недостаток цинка у женщин может стать причиной нарушения выработки фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, аномального развития яичников, сбоя в менструальном цикле, повторных выкидышей, переносимости беременности, тератогенности, мертворождения, трудностей при родах, преэклампсии, токсикоза и рождения маловесных детей [59].

Таким образом, препарат «SELENBIO for women» может быть рекомендован для профилактики различных нарушений репродуктивной системы у женщин, гипозлементоза Se при беременности и лактации. Кроме того, препарат может быть полезен при коморбидной патологии у женщин: при заболеваниях сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной систем. Применяется внутрь по 1 таблетке (505 мг) 1 раз в день во время еды. Продолжительность приема не менее 1 месяца, возможны повторные курсы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Селен является жизненно важным веществом. Биологические эффекты Se связаны с его включением в форме селеноцистеина в группу белков – селенопротеинов. Среди известных ферментов, имеющих в своей структуре Se, наиболее хорошо изучены глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, метионинсульфоксидредуктаза, которые

являются основными компонентами антиоксидантной защиты.

Дефицит Se ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями в эндокринной и репродуктивной системе. Показана также положительная роль Se при вирусных инфекциях, в том числе при новой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, поскольку Se необходим для дифференцировки и пролиферации ряда иммунных клеток, участвующих в процессах врожденного и адаптивного иммунитета. Доказано, что в умеренных дозах добавка Se увеличивает пролиферацию Т-клеток и активность естественных клеток-киллеров. В связи с этим, можно рекомендовать прием пищевых добавок, содержащих Se, в зонах высокого риска и/или вскоре после подозрения на инфицирование SARS-CoV-2.

Положительные результаты исследований, а также хороший профиль безопасности свидетельствуют о возможности применения в комплексной терапии биологически активных пищевых добавок, содержащих селен, в частности препарата «SELENBIO for women», при нарушениях сердечно-сосудистой, эндокринной, репродуктивной системы, а также при инфекционных заболеваниях, в том числе вызванных SARS-CoV-2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Варламова Е.Г. Микроэлемент селен: уникальные свойства, встречаемость в природе, ключевые функции селеносодержащих соединений, роль в здоровье: Монография. М.: Русайнс, 2018.
2. Weng L., Vega F.A., Supriatin S., Bussink W., Van Riemsdijk W.H. Speciation of Se and DOC in soil solution and their relation to Se bioavailability. *Environ. Sci. Technol.* 2011; 45: 262–267. DOI:10.1021/es1016119.
3. Winkel L.H., Vriens B., Jones G.D., Schneider L.S., Pilon-Smits E., Bañuelos G.S. Selenium cycling across soil-plant-atmosphere interfaces: A critical review. *Nutrients.* 2015; 7: 4199–4239. DOI:10.3390/nu7064199.
4. Raina M., Sharma A., Nazir M., Kumari P., Rustagi A., Hami A., Bhau B.S., Zargar S.M., Kumar D. Exploring the new dimensions of selenium research to understand the underlying mechanism of its uptake, translocation, and accumulation. *Physiol Plant.* 2021; 171(4): 882–895. doi:10.1111/ppl.13275.
5. Mehdi Y., Hornick J.L., Istasse L., Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules.* 2013; 18: 3292–3311. DOI:10.3390/molecules18033292.
6. Terry N., Zayed A.M., De Souza M.P., Tarun A.S. SELENIUM IN HIGHER PLANTS. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* 2000; 51: 401–432. DOI: 10.1146/annurev.arplant.51.1.401.
7. Filippini T., Michalke B., Wise L.A., Malagoli C., Malavolti M., Vescovi L., Salvia C., Bargellini A., Sieri S., Krogh V., Ferrante M., Vinceti M. Diet composition and serum levels of selenium species: A cross-sectional study. *Food Chem Toxicol.* 2018; 115: 482–490. doi:10.1016/j.fct.2018.03.048.
8. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 14(7): 1337–1383. DOI:10.1089/ars.2010.3275. Epub 2011 Jan 6. PMID: 20812787.
9. Rayman M.P., Infante H.G., Sargent M. Food-chain selenium and human health: Spotlight on speciation. *Br. J. Nutr.* 2008 Aug; 100(2): 238–253. DOI: 10.1017/S0007114508922522.
10. Plateau P., Saveanu C., Lestini R., Dauplais M., Decourty L., Jacquier A., Blanquet S., Lazard M. Exposure to selenomethionine causes selenocysteine misincorporation and protein aggregation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44761. DOI:10.1038/srep44761.
11. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 14(7): 1337–1383. DOI:10.1089/ars.2010.3275.
12. Huang W., Akesson B., Svensson B.G., Schütz A., Burk R.F., Skerfving S. Selenoprotein P and glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) in plasma as indices of selenium status in relation to the intake of fish. *Br. J. Nutr.* 1995; 73(3): 455–461. DOI:10.1079/bjn19950047.
13. Bulteau A.L., Chavatte L. Update on selenoprotein biosynthesis. *Antioxid Redox Signal.* 2015; 23(10): 775–794. DOI: 10.1089/ars.2015.6391.
14. Carlson B.A., Lee B.J., Tsuji P.A., Tobe R., Park J.M., Schweizer U., Gladyshev V.N., Hatfield D.L. Selenocystein et RNA [Ser]Sec: From Nonsense Suppressor tRNA to the Quintessential Constituent in Selenoprotein Biosynthesis. In: Hatfield D.L., Tsuji P.A., Gladyshev V.N., editors. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 4th ed. Springer Science+Business Media, LLC; New York, NY, USA, 2016.
15. Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Atkins J.F., Gesteland R.F., Burk R.F. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(16): 13640–13646. DOI: 10.1074/jbc.M300755200.
16. Raman A.V., Pitts M.W., Seyedali A., Hashimoto A.C., Seale L.A., Bellinger F.P., Berry M.J. Absence of selenoprotein P but not selenocysteine lyase results in severe neurological dysfunction. *Genes. Brain. Behav.* 2012; 11(5): 601–613. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2012.00794.x.
17. Cui S., Men L., Li Y., Zhong Y., Yu S., Li F., Du J. Selenoprotein S Attenuates Tumor Necrosis Factor-alpha-Induced Dysfunction in Endothelial Cells. *Mediat. Inflamm.* 2018; 2018: 1625414. DOI: 10.1155/2018/1625414.
18. Ye Y., Fu F., Li X., Yang J., Liu H. Selenoprotein S Is Highly Expressed in the Blood Vessels and Prevents Vascular Smooth Muscle Cells From Apoptosis. *J. Cell Biochem.* 2016; 117(1): 106–117. DOI: 10.1002/jcb.25254.
19. Zhang Y., Roh Y.J., Han S.J., Park I., Lee H.M., Ok Y.S., Lee B.C., Lee S.R. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(5): 383. DOI: 10.3390/antiox9050383.
20. Marciel M.P., Hoffmann P.R. Molecular Mechanisms by Which Selenoprotein K Regulates Immunity and Cancer. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 192 (1): 60–68. DOI: 10.1007/s12011-019-01774-8).
21. Lee J.H., Park K.J., Jang J.K., Jeon Y.H., Ko K.Y., Kwon J.H., Lee S.R., Kim I.Y. Selenoprotein S-dependent Selenoprotein K Binding to p97(VCP) Protein Is Essential for Endoplasmic Reticulum-associated Degradation. *J. Biol.*

- Chem. 2015; 290(50): 29941–29952. DOI: 10.1074/jbc.M115.680215
22. Pothion H., Jehan C., Tostivint H., Cartier D., Bucharles C., Falluel-Morel A., Boukhar L., Anouar Y., Lihmann I. Selenoprotein T: An Essential Oxidoreductase Serving as a Guardian of Endoplasmic Reticulum Homeostasis. *Antioxid Redox Signal.* 2020; 33(17): 1257–1275. DOI: 10.1089/ars.2019.7931.
  23. Rocca C., Pasqua T., Boukhar L., Anouar Y., Angelone T. Progress in the emerging role of selenoproteins in cardiovascular disease: Focus on endoplasmic reticulum-resident selenoproteins. *Cell Mol. Life Sci.* 2019; 76(20): 3969–3985. DOI: 10.1007/s00018-019-03195-1.
  24. Merk D., Ptok J., Jakobs P., von Ameln F., Greulich J., Kluge P., Semperowitsch K., Eckermann O., Schaal H., Ale-Agha N., Altschmid J., Haendeler J. Selenoprotein T Protects Endothelial Cells against Lipopolysaccharide-Induced Activation and Apoptosis. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(9): 1427. DOI: 10.3390/antiox10091427.
  25. Ma C., Martinez-Rodriguez V., Hoffmann P.R. Roles for Selenoprotein I and Ethanolamine Phospholipid Synthesis in T Cell Activation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(20): 11174. DOI: 10.3390/ijms222011174.
  26. Kim H., Lee K., Kim J.M., Kim M.Y., Kim J.R., Lee H.W., Chung Y.W., Shin H.I., Kim T., Park E.S., Rho J., Lee S.H., Kim N., Lee S.Y., Choi Y., Jeong D. Selenoprotein W ensures physiological bone remodeling by preventing hyperactivity of osteoclasts. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 2258. DOI: 10.1038/s41467-021-22565-7.
  27. Панина И.С., Филатова Л.Ю., Кабанов А.В., Клячко Н.Л. Исследование физико-химических свойств фермента глутатионпероксидазы типа I и его комплексов с полиэлектронтами как перспективных агентов для лечения заболеваний центральной нервной системы. *Вестник Московского университета.* 2014; 55(3): 153–157.
  28. Guillin O.M., Vindry C., Ohlmann T., Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients.* 2019; 11(9): 2101. DOI: 10.3390/nu11092101.
  29. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1830(5): 3289–3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
  30. Arner E.S.J. Selective Evaluation of Thioredoxin Reductase Enzymatic Activities. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1661: 301–309. DOI: 10.1007/978-1-4939-7258-6\_21.
  31. Liu X., Zhang Y., Lu W., Han Y., Yang J., Jiang W., You X., Luo Y., Wen S., Hu Y., Huang P. Mitochondrial TXNRD3 confers drug resistance via redox-mediated mechanism and is a potential therapeutic target in vivo. *Redox. Biol.* 2020; 36: 101652. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101652.
  32. Tarrago L., Oheix E., Péterfi Z., Gladyshev V.N. Monitoring of Methionine Sulfoxide Content and Methionine Sulfoxide Reductase Activity. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1661: 285–299. DOI: 10.1007/978-1-4939-7258-6\_20.
  33. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 14(7): 1337–1383. DOI: 10.1089/ars.2010.3275.
  34. Голубкина Н.А., Синдирева А.В., Зайцев В.Ф. Внутрирегиональная вариабельность селенового статуса населения. *Юг России: экология, развитие.* 2017; 12(1): 107–127.
  35. Сенькевич О.А., Ковальский Ю.Г., Голубкина Н.А. Мониторинг содержания селена в некоторых пищевых продуктах Хабаровска. *Вопросы питания.* 2018; 87(6): 89–94. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10070.
  36. World Health Organization. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition.* 2nd ed. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2005. [(accessed on 15 September 2021)]. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>.
  37. Gać P., Czerwińska K., Macek P., Jaremków A., Mazur G., Pawlas K., Poreba R. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021; 82: 103553. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103553.
  38. Shimada B.K., Alfulaj N., Seale L.A. The Impact of Selenium Deficiency on Cardiovascular Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(19): 10713. DOI: 10.3390/ijms221910713.
  39. Flohe L. Selenium in peroxide metabolism. *Med. Klin.* 1997; 92(3): 5–7. DOI: 10.1007/BF03041948.
  40. Mirnamniha M., Faroughi F., Tahmasbpour E., Ebrahimi P., Harchegani A.B. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process. *Rev. Environ. Health.* 2019; 34(4): 339–348. DOI: 10.1515/reveh-2019-0008.
  41. Mistry H.D., Pipkin F.B., Redman C.W.G., Poston L. Selenium in reproductive health. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(1): 21–30. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.034.
  42. Nikniaz L., Mahavi R., Ostadrahimi A., Nikniaz Z., Taghipour S. Synbiotic supplementation is not effective on breast milk selenium concentrations and growth of exclusively breast fed infants: a pilot study. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2019; 89(1–2): 73–79. DOI: 10.1024/0300-9831/a000549.
  43. Loscalzo J. Keshandisease, seleniumdeficiency, andtheselenoproteome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(18): 1756–1560. DOI: 10.1056/NEJMcibr1402199.
  44. Molteni C.G., Principi N., Esposito S. Reactive oxygen and nitrogen species during viral infections. *Free Radic. Res.* 2014; 48(10): 1163–1169. DOI: 10.3109/10715762.2014.945443.
  45. Полубояринов П.А., Елустратов Д.Г., Швец В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. *Тонкие химические технологии.* 2019; 14(1): 5–24.
  46. Gorham J., Moreau A., Corazza F., Peluso L., Ponthieux F., Talamonti M., Izzi A., Nagant C., Ndieugnou Djangang N., Garufi A., Creteur J., Taccone F.S. Interleukine-6 in critically ill COVID-19 patients: A retrospective analysis. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0244628. DOI: 10.1371/journal.pone.0244628.
  47. Bermano G., Méplan C., Mercer D.K., Hesketh J.E. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br. J. Nutr.* 2021; 125(6): 618–627. DOI: 10.1017/S0007114520003128.
  48. Steinbrenner H., Al-Quraishy S., Dkhil M.A., Wunderlich F., Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv. Nutr.* 2015; 6(1): 73–82. DOI: 10.3945/an.114.007575.
  49. Notz Q., Herrmann J., Schlesinger T., Helmer P., Sudowe S., Sun Q., Hackler J., Roeder D., Lotz C., Meybohm P., Kranke P., Schomburg L., Stoppe C. Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS. *Nutrients.* 2021; 13(6): 2113. DOI: 10.3390/nu13062113.
  50. Moghaddam A., Heller R.A., Sun Q., Seelig J., Cherkezov A., Seibert L., Hackler J., Seemann P., Diegmann J., Pilz M., Bachmann M., Minich W.B., Schomburg L. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients.* 2020; 12(7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098.
  51. Notz Q., Herrmann J., Schlesinger T., Helmer P., Sudowe S., Sun Q., Hackler J., Roeder D., Lotz C., Meybohm P., Kranke P., Schomburg L., Stoppe C. Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS. *Nutrients.* 2021; 13(6): 2113. DOI: 10.3390/nu13062113.



52. *Im J.H., Je Y.S., Baek J., Chung M.H., Kwon H.Y., Lee J.S.* Nutritional status of patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 100:390–393. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018.
53. *Zhang J., Taylor E.W., Bennett K., Saad R., Rayman M.P.* Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 111(6): 1297–1299. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095.
54. *Alexander J., Tinkov A., Strand T.A., Alehagen U., Skalny A.* Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Aaseth J. Nutrients.* 2020; 12(8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358.
55. *Полубояринов П.А.* Биофортификация растений астрагала Астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus* Pall.) аминокислотой L-селеноцистеином. URL: <https://www.seret-dolgolet.ru/biofortifikatsiya-rasteniy-astragalasherstistotsvetkovogo-astragalus-dasyanthus-pall-amino-kislotoy-lselenotsistinom/> (дата обращения 13.12.2021).
56. *Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швец В.И.* Метаболизм и механизм токсичности селенсодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. Тонкие химические технологии. 2019; 14(1): 5–24.
57. *Shahidi F., De Camargo A.C.* Tocopherols and tocotrienols in common and emerging dietary sources: Occurrence, applications, and health benefits. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(10): 1745. DOI: 10.3390/ijms17101745.
58. *Борисов В.В.* Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum.* 2018; 20(7): 63–68.
59. *Дедов Д.В.* Селен и селенсодержащие препараты: значение для организма и профилактики различных заболеваний. *Фармация.* 2021; 70(8): 54–57. DOI: 10.29296/25419218-2021-08-09.

Поступила 6 января 2022 г.

## FEATURES OF METABOLISM AND SPECTRUM OF ACTION OF SELENIUM, POSSIBILITIES OF APPLICATION OF SELENE-CONTAINING FOOD SUPPLEMENTS UNDER SARS-COV-2 PANDEMIC CONDITIONS

© Authors, 2022

### **E.V. Okladnikova**

Ph.D. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia)

### **T.V. Potupchik**

Ph.D. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia)  
E-mail: potupchik\_tatyana@mail.ru

### **L.S. Evert**

Dr.Sc. (Med.), Chief Researcher, the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North – a Separate Division (Krasnoyarsk, Russia); Professor, the Department of General Professional Disciplines, Medical, Psychological and Social Institute, N.F. Katanov Khakass State University named after (Abakan, Republic of Khakassia, Russia)

### **O.F. Veselova**

Ph.D. (Med.), Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia)

### **Ya.E. Shirobokov**

Post-graduate Student, Department of Management and Economics of Pharmacy, Samara State Medical University (Samara, Russia)

This article provides a literary review of domestic and foreign sources reflecting the prevalence of selenium (Se) in the environment, its metabolism in the human body. It has been shown that Se deficiency is associated with cardiovascular diseases, disorders in the endocrine and reproductive system. The role of Se in the antioxidant defense system that supports the redox homeostasis of the cell and the body, for example, in viral infections, one of the causes of which is oxidative stress, is presented. The above sources also reflect the positive role of Se in viral infections, including, with a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus, since Se is necessary for the differentiation and proliferation of a number of immune cells involved in the processes of innate and adaptive immunity. It has been proven that in moderate doses, the Se supplement increases the proliferation of T cells and the activity of natural killer cells. In this regard, it is possible to recommend taking dietary supplements containing Se in high-risk areas and /or shortly after suspected infection with SARS-CoV-2. Positive research results, as well as a good safety profile, indicate the possibility of using biologically active food additives containing Se in complex therapy, in particular SELENBIO for women in disorders of the cardiovascular, endocrine, reproductive system, as well as in infectious diseases.

**Key words:** selenium, metabolism, viral infections, COVID-19, SELENBIO for women.

**For citation:** Okladnikova E.V., Potupchik T.V., Evert L.S., Veselova O.F., Shirobokov Ya.E. Features of metabolism and spectrum of action of selenium, possibilities of application of selen-containing food supplements under SARS-CoV-2 pandemic conditions. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2022;25(3):23–33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-04>

## REFERENCES

- Varlamova E.G. Mikrojelement selen: unikal'nye svoystva, vstrechaemost' v prirode, kljuchevye funkcii selen-soderzhashhih soedinenij, rol' v zdorov'e: Monografija. M.: Rusajns, 2018.
- Weng L., Vega F.A., Supriatin S., Bussink W., Van Riemsdijk W.H. Speciation of Se and DOC in soil solution and their relation to Se bioavailability. *Environ. Sci. Technol.* 2011; 45: 262–267. DOI:10.1021/es1016119.
- Winkel L.H., Vriens B., Jones G.D., Schneider L.S., Pilon-Smits E., Bañuelos G.S. Selenium cycling across soil-plant-atmosphere interfaces: A critical review. *Nutrients.* 2015; 7: 4199–4239. DOI:10.3390/nu7064199.
- Raina M., Sharma A., Nazir M., Kumari P., Rustagi A., Hami A., Bhat B.S., Zargar S.M., Kumar D. Exploring the new di-mensions of selenium research to understand the underlying mechanism of its uptake, translocation, and accumulation. *Physiol Plant.* 2021; 171(4): 882–895. doi:10.1111/ppl.13275.
- Mehdi Y., Hornick J.L., Istasse L., Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules.* 2013; 18: 3292–3311. doi:10.3390/molecules18033292.
- Terry N., Zayed A.M., De Souza M.P., Tarun A.S. SELENIUM IN HIGHER PLANTS. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* 2000; 51: 401–432. DOI: 10.1146/annurev.arplant.51.1.401.
- Filippini T., Michalke B., Wise L.A., Malagoli C., Malavolti M., Vescovi L., Salvia C., Bargellini A., Sieri S., Krogh V., Ferrante M., Vinceti M. Diet composition and serum levels of selenium species: A cross-sectional study. *Food Chem Toxicol.* 2018; 115: 482–490. DOI:10.1016/j.fct.2018.03.048.
- Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 14(7): 1337–1383. DOI:10.1089/ars.2010.3275. Epub 2011 Jan 6. PMID: 20812787.
- Rayman M.P., Infante H.G., Sargent M. Food-chain selenium and human health: Spotlight on speciation. *Br. J. Nutr.* 2008 Aug; 100(2): 238–253. DOI: 10.1017/S0007114508922522.
- Plateau P., Saveanu C., Lestini R., Dauplais M., Decourty L., Jacquier A., Blanquet S., Lazard M. Exposure to selenomethionine causes selenocysteine misincorporation and protein aggregation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44761. DOI:10.1038/srep44761.
- Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 14(7): 1337–1383. doi:10.1089/ars.2010.3275.
- Huang W., Akesson B., Svensson B.G., Schütz A., Burk R.F., Skerfving S. Selenoprotein P and glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) in plasma as indices of selenium status in relation to the intake of fish. *Br. J. Nutr.* 1995; 73(3): 455–461. DOI:10.1079/bjn19950047.
- Bulteau A.L., Chavatte L. Update on selenoprotein biosynthesis. *Antioxid Redox Signal.* 2015; 23(10): 775–794. DOI: 10.1089/ars.2015.6391.
- Carlson B.A., Lee B.J., Tsuji P.A., Tobe R., Park J.M., Schweizer U., Gladyshev V.N., Hatfield D.L. Selenocysteinyl tRNA [Ser]<sup>Sec</sup>: From Nonsense Suppressor tRNA to the Quintessential Constituent in Selenoprotein Biosynthesis. In: Hatfield D.L., Tsuji P.A., Gladyshev V.N., editors. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health.* 4th ed. Springer Science+Business Media, LLC; New York, NY, USA, 2016.
- Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Atkins J.F., Gesteland R.F., Burk R.F. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(16): 13640–13646. DOI: 10.1074/jbc.M300755200.
- Raman A.V., Pitts M.W., Seyedali A., Hashimoto A.C., Seale L.A., Bellinger F.P., Berry M.J. Absence of selenoprotein P but not selenocysteine lyase results in severe neurological dysfunction. *Genes. Brain. Behav.* 2012; 11(5): 601–613. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2012.00794.x.
- Cui S., Men L., Li Y., Zhong Y., Yu S., Li F., Du J. Selenoprotein S Attenuates Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Dysfunction in Endothelial Cells. *Mediat. Inflamm.* 2018; 2018: 1625414. DOI: 10.1155/2018/1625414.
- Ye Y., Fu F., Li X., Yang J., Liu H. Selenoprotein S Is Highly Expressed in the Blood Vessels and Prevents Vascular Smooth Muscle Cells From Apoptosis. *J. Cell Biochem.* 2016; 117(1): 106–117. DOI: 10.1002/jcb.25254.
- Zhang Y., Roh Y.J., Han S.J., Park I., Lee H.M., Ok Y.S., Lee B.C., Lee S.R. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(5): 383. DOI: 10.3390/antiox9050383.
- Marciel M.P., Hoffmann P.R. Molecular Mechanisms by Which Selenoprotein K Regulates Immunity and Cancer. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 192 (1): 60–68. DOI: 10.1007/s12011-019-01774-8).
- Lee J.H., Park K.J., Jang J.K., Jeon Y.H., Ko K.Y., Kwon J.H., Lee S.R., Kim I.Y. Selenoprotein S-dependent Selenoprotein K Binding to p97(VCP) Protein Is Essential for Endoplasmic Reticulum-associated Degradation. *J. Biol. Chem.* 2015; 290(50): 29941–29952. DOI: 10.1074/jbc.M115.680215
- Pothion H., Jehan C., Tostivint H., Cartier D., Bucharies C., Falluel-Morel A., Boukhar L., Anouar Y., Lihmann I. Selenoprotein T: An Essential Oxidoreductase Serving as a Guardian of Endoplasmic Reticulum Homeostasis. *Antioxid Redox Signal.* 2020; 33(17): 1257–1275. DOI: 10.1089/ars.2019.7931.
- Rocca C., Pasqua T., Boukhar L., Anouar Y., Angelone T. Progress in the emerging role of selenoproteins in cardiovascular disease: Focus on endoplasmic reticulum-resident selenoproteins. *Cell Mol. Life Sci.* 2019; 76(20): 3969–3985. DOI: 10.1007/s00018-019-03195-1.
- Merk D., Ptok J., Jakobs P., von Arnim F., Greulich J., Kluge P., Semperowitsch K., Eckermann O., Schaal H., Ale-Agha N., Altschmied J., Haendeler J. Selenoprotein T Protects Endothelial Cells against Lipopolysaccharide-Induced Activation and Apoptosis. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(9): 1427. DOI: 10.3390/antiox10091427.
- Ma C., Martinez-Rodriguez V., Hoffmann P.R. Roles for Selenoprotein I and Ethanolamine Phospholipid Synthesis in T Cell Activation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(20): 11174. DOI: 10.3390/ijms222011174.
- Kim H., Lee K., Kim J.M., Kim M.Y., Kim J.R., Lee H.W., Chung Y.W., Shin H.I., Kim T., Park E.S., Rho J., Lee S.H., Kim N., Lee S.Y., Choi Y., Jeong D. Selenoprotein W ensures physiological bone remodeling by preventing hyperactivity of osteoclasts. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 2258. DOI: 10.1038/s41467-021-22565-7.
- Panina I.S., Filatova L.Ju., Kabanov A.V., Kljachko N.L. Issledovanie fiziko-himicheskikh svoystv fermenta glutationperoksidazy tipa 1 i ego kompleksov s polijelektrolitami kak perspektivnyh agentov dlja lechenija zabozevanij central'noj nervnoj sistemy. *Vestnik Moskovskogo universiteta.* 2014; 55(3): 153–157.
- Guillin O.M., Vindry C., Ohlmann T., Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients.* 2019; 11(9): 2101. DOI: 10.3390/nu11092101.
- Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1830(5): 3289–3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
- Arner E.S.J. Selective Evaluation of Thioredoxin Reductase Enzymatic Activities. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1661: 301–309. DOI: 10.1007/978-1-4939-7258-6\_21.
- Liu X., Zhang Y., Lu W., Han Y., Yang J., Jiang W., You X., Luo Y., Wen S., Hu Y., Huang P. Mitochondrial TXNRD3 confers drug resistance via redox-mediated

- mechanism and is a potential therapeutic target in vivo. *Redox. Biol.* 2020; 36: 101652. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101652.
32. Tarrago L., Oheix E., Péterfi Z., Gladyshev V.N. Monitoring of Methionine Sulfoxide Content and Methionine Sulfoxide Reductase Activity. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1661: 285–299. DOI: 10.1007/978-1-4939-7258-6\_20.
  33. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 14(7): 1337–1383. DOI: 10.1089/ars.2010.3275.
  34. Golubkina N.A., Sindireva A.V., Zajcev V.F. Vnutriregional'naja variabel'nost' selenovogo statusa naselenija. *Jug Rossii: jekologija, razvitie.* 2017; 12(1): 107–127.
  35. Sen'kevich O.A., Koval'skij Ju.G., Golubkina N.A. Monitoring sodержaniya selena v nekotoryh pishhevnyh produktah Habarovska. *Voprosy pitaniya.* 2018; 87(6): 89–94. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10070.
  36. World Health Organization. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition.* 2nd ed. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2005. [(accessed on 15 September 2021)]. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>.
  37. Gać P., Czerwińska K., Macek P., Jaremków A., Mazur G., Pawlas K., Poreba R. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021; 82: 103553. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103553.
  38. Shimada B.K., Alfulaj N., Seale L.A. The Impact of Selenium Deficiency on Cardiovascular Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(19): 10713. DOI: 10.3390/ijms221910713.
  39. Flohe L. Selenium in peroxide metabolism. *Med. Klin.* 1997; 92(3): 5–7. DOI: 10.1007/BF03041948.
  40. Mirnamniha M., Faroughi F., Tahmasbpour E., Ebrahimi P., Harchegani A.B. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process. *Rev. Environ. Health.* 2019; 34(4): 339–348. DOI: 10.1515/reveh-2019-0008.
  41. Mistry H.D., Pipkin F.B., Redman C.W.G., Poston L. Selenium in reproductive health. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(1): 21–30. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.034.
  42. Nikniaz L., Mahavi R., Ostadrahimi A., Nikniaz Z., Taghipour S. Synbiotic supplementation is not effective on breast milk selenium concentrations and growth of exclusively breast fed infants: a pilot study. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2019; 89(1–2): 73–79. DOI: 10.1024/0300-9831/a000549.
  43. Loscalzo J. Keshandisease, seleniumdeficiency, andtheselenoproteome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(18): 1756–1560. DOI: 10.1056/NEJMcibr1402199.
  44. Molteni C.G., Principi N., Esposito S. Reactive oxygen and nitrogen species during viral infections. *Free Radic. Res.* 2014; 48(10): 1163–1169. DOI: 10.3109/10715762.2014.945443.
  45. Polubojarinov P.A., Elistratov D.G., Shvec V.I. Metabolizm i mehanizm toksichnosti selenosoderzhashhikh preparatov, ispol'zuemykh dlja korrekcii deficita mikrojelementa selena. *Tonkie himicheskie tehnologii.* 2019; 14(1): 5–24.
  46. Gorham J., Moreau A., Corazza F., Peluso L., Ponthieux F., Talamonti M., Izzi A., Nagant C., Ndieugnou Djangang N., Garufi A., Creteur J., Taccone F.S. Interleukine-6 in critically ill COVID-19 patients: A retrospective analysis. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0244628. DOI: 10.1371/journal.pone.0244628.
  47. Bermanno G., Méplán C., Mercer D.K., Hesketh J.E. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br. J. Nutr.* 2021; 125(6): 618–627. DOI: 10.1017/S0007114520003128.
  48. Steinbrenner H., Al-Quraishy S., Dkhil M.A., Wunderlich F., Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv. Nutr.* 2015; 6(1): 73–82. DOI: 10.3945/an.114.007575.
  49. Notz Q., Herrmann J., Schlesinger T., Helmer P., Sudowe S., Sun Q., Hackler J., Roeder D., Lotz C., Meybohm P., Kranke P., Schomburg L., Stoppe C. Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS. *Nutrients.* 2021; 13(6): 2113. DOI: 10.3390/nu13062113.
  50. Moghaddam A., Heller R.A., Sun Q., Seelig J., Cherkezov A., Seibert L., Hackler J., Seemann P., Diegmann J., Pilz M., Bachmann M., Minich W.B., Schomburg L. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients.* 2020; 12(7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098.
  51. Notz Q., Herrmann J., Schlesinger T., Helmer P., Sudowe S., Sun Q., Hackler J., Roeder D., Lotz C., Meybohm P., Kranke P., Schomburg L., Stoppe C. Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS. *Nutrients.* 2021; 13(6): 2113. DOI: 10.3390/nu13062113.
  52. Im J.H., Je Y.S., Baek J., Chung M.H., Kwon H.Y., Lee J.S. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 100:390–393. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018.
  53. Zhang J., Taylor E.W., Bennett K., Saad R., Rayman M.P. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 111(6): 1297–1299. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095.
  54. Alexander J., Tinkov A., Strand T.A., Alehagen U., Skalny A. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Aaseth J. Nutrients.* 2020; 12(8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358.
  55. Polubojarinov P.A. Biofortifikacija rastenij astragala *Astragalus sherstistocvetkovogo* (*Astragalus dasyanthus* Pall.) aminokislotoj L-selenocisteinom. URL: <https://www.seret-dolgolet.ru/biofortifikatsiya-rasteniy-astragalus-galasherstistocvetkovogo-astragalus-dasyanthus-pall-amino-kislotoj-l-selenotsistinom/> (data obrashhenija 13.12.2021).
  56. Polubojarinov P.A., Elistratov D.G., Shvec V.I. Metabolizm i mehanizm toksichnosti selenosoderzhashhikh preparatov, ispol'zuemykh dlja korrekcii deficita mikrojelementa selena. *Tonkie himicheskie tehnologii.* 2019; 14(1): 5–24.
  57. Shahidi F., De Camargo A.C. Tocopherols and tocotrienols in common and emerging dietary sources: Occurrence, applications, and health benefits. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(10): 1745. DOI: 10.3390/ijms17101745.
  58. Borisov V.V. Mikrojelementy selen i cink v organizme zhenshhiny i muzhchiny: problemy i reshenija. *Consilium Medicum.* 2018; 20(7): 63–68.
  59. Dedov D.V. Celen i selenosoderzhashhie preparaty: zna-chenie dlja organizma i profilaktiki razlichnyh zabojevanij. *Farmacija.* 2021; 70(8): 54–57. DOI: 10.29296/25419218-2021-08-09.