

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА СЕЛЕНА ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хальчицкий С.Е.¹, Буслов К.Г.¹, Ли А.О.¹, Комов Ю.В.², Батоцыренова Е.Г.²,

Кашуро В.А.^{2,3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

³ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

Резюме. Селен (Se) считается важным микроэлементом, поскольку он является структурным компонентом антиоксидантных ферментов; однако на его концентрацию могут влиять диета, лекарства и генетические полиморфизмы. Роль селена в основном играют селенопротеины, синтезируемые системой метаболизма селена. Селенопротеины выполняют широкий спектр клеточных функций, включая регуляцию транспорта селена, гормонов щитовидной железы, иммунитета и окислительно-восстановительного гомеостаза. Дефицит селена способствует развитию ортопедических заболеваний, таких как остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА) и др. В обзоре обсуждаются различные аспекты недостаточности селена, влияние на патологические процессы в организме, а также пищевые и фармакологические методы коррекции патологических состояний.

Ключевые слова: селен, селенопротеины, остеоартрит, ревматоидный артрит, пищевая и фармакологическая коррекция.

SELENIUM METABOLISM DISORDERS IN ORTHOPEDIC DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Khalchitsky S.E.¹, Buslov K.G.¹, Li A.O.¹, Komov Yu.V.², Batotsyrenova E.G.², Kashuro V.A.^{2,3,4}

¹H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Selenium (Se) is considered an essential micronutrient because it is a structural component of antioxidant enzymes; however, its concentration can be affected by diet, medications, and genetic polymorphisms. The role of selenium is mainly played by selenoproteins synthesized by the selenium

metabolism system. Selenoproteins perform a wide range of cellular functions, including the regulation of selenium transport, thyroid hormones, immunity, and redox homeostasis. Selenium deficiency contributes to the development of orthopedic diseases such as osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA), etc. The review discusses various aspects of selenium deficiency, the impact on pathological processes in the body, as well as nutritional and pharmacological methods for correcting pathological conditions.

Key words: selenium, selenoproteins, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, nutritional and pharmacological correction.

Введение. Селен (Se) является одним из необходимых микроэлементов для организма человека [1, 2]. Селен обычно поступает в организм через пищу или из других внешних источников. С пищей селен поступает в виде селенометионина (SeMet), селеноцистеина (Sec), селенита и селената. Эти соединения имеют важное значение для здоровья, т.к. играют существенную физиологическую роль в метаболизме гормонов щитовидной железы, иммунитете и антиоксидантной защите [2, 3]. Селен необходим для синтеза ферментов, метаболизирующих гормоны щитовидной железы, и считается, что добавки с селеном улучшают функцию тироцитов и иммунных клеток [4]. Добавки селена проявляют иммуностимулирующие эффекты, такие как усиление пролиферации активированных Т-клеток, активацию клеток-киллеров и опухолевой цитотоксичности, опосредованной цитотоксическими лимфоцитами [5, 6]. Напротив, дефицит селена ассоциируется с возникновением и прогрессированием вирусных инфекций [7].

Недостаток селена может приводить к различным серьезным патологиям, в первую очередь таким, как сердечно-сосудистые заболевания [8-12], рак [13-15], патологии печени [16, 17] и артропатии. Сердечно-сосудистые заболевания ассоциируются с недостатком и избытком селена, с высоким риском при концентрации селена в крови при <55 или >145 мкг/л [10]. Один из типов эндемической кардиомиопатии - болезнь Кешана, связана с дефицитом селена [8, 11]. Болезнь Кешана встречается в районах с низким содержанием селена в Китае и предотвращается добавлением селенита натрия [12]. Низкий уровень селена коррелирует со значительно увеличенным риском заболеваемости раком и ранней смертности [13-15]. Эпидемиологические исследования предоставили доказательства противоопухолевого действия селена [18-20]. Дефицит селена также характеризуется повышенным уровнем маркеров окислительного стресса в печени [21], что в значительной степени способствует повреждению печени [17]. Окислительный стресс, вызванный дефицитом селена, также играет существенную роль в развитии патологических изменений в суставах. Дефицит селена является основной причиной эндемической болезни Кашина-Бека (БКБ), которая в основном

регистрируется в районах с низким содержанием селена: в Китае, Северной Корее и сибирских регионах России. Более того, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что патогенез остеоартрита (ОА), наиболее распространенной формы артрита, может быть связан с дефицитом селена вследствие окислительного стресса [22-28]. Однако следует отметить, что чрезмерное потребление селена может вызывать селеноз [29, 30], который сопровождается неблагоприятными симптомами, включая утомляемость, диарею, тошноту, учащение пульса, некроз печени и почек и неврологические нарушения. Хронический селеноз в конечном итоге ставит под угрозу иммунную и репродуктивную системы человека.

ОА характеризуется прогрессирующей потерей хрящевого внеклеточного матрикса (ХВМ) и патологическими изменениями в других тканях суставов, такими как склероз субхондральной кости, образование остеофитов и синовиальное воспаление [31]. Разрушение хряща считается отличительной чертой ОА и является результатом повышенной продукции катаболических эффекторов [32-35] и снижения биосинтеза матрикса хондроцитами [36]. ОА связан с множественной этиологией, включающей системные факторы, такие как возраст [37], а также локальные факторы, такие как механический стресс [38] из-за чрезмерной нагрузки и нестабильности суставов. Было обнаружено, что оба эти фактора, вызывающие ОА, вызывают окислительный стресс в хондроцитах. Окислительный стресс возникает в результате аномальной выработки активных форм кислорода (АФК) и потери клеточной антиоксидантной способности. Многие доклинические и клинические исследования показали накопление окислительной нагрузки в хондроцитах, подвергшихся остеоартритным изменениям [39, 40]. Новые данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс связан с инициацией остеоартритных изменений в хондроцитах что характерно для процессов старения [36]. Следовательно, восстановление окислительно-восстановительного гомеостаза может служить рациональной терапевтической стратегией для замедления прогрессирования ОА. Далее рассматривается роль метаболизма селена в хрящах и костях и значение поддержания его гомеостаза в контексте заболеваний суставов, таких как БКБ и ОА.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное, хроническое воспалительное заболевание, поражающее около 1% мирового населения [41]. Характеризуется избыточной продукцией медиаторов воспаления, в том числе цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-17), хемокинов и аутоантител, что приводит к патологически усиленной активации клеток иммунной системы. Это заболевание, если его не лечить должным образом и своевременно, может привести к необратимому поражению суставов [41, 42]. Хотя этиология РА остается неизвестной, его рассматривают как многофакторное заболевание, возникающее в результате взаимодействия генетических, гормональных факторов и факторов окружающей среды, которые способствуют потере иммунной толерантности [43-45]. Сообщалось, что среди

факторов риска окружающей среды диета играет важную роль в регуляции активности заболевания РА, поскольку определенные продукты могут усугублять или ослаблять воспаление [46].

Недавно было установлено, что питание необходимо для правильного развития иммунной системы, что привело к изучению их взаимосвязи [47]. Таким образом, иммунопитание возникло как новая концепция, основанная на изучении модуляции активности иммунной системы за счет потребления определенных питательных веществ в количествах, превышающих нормальную диету [48]. Было идентифицировано несколько иммунонутриентов, включая аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), витамины и микроэлементы [47, 48]. В частности, важность адекватного потребления микроэлементов, таких как селен (Se), цинк, медь и железо, подтверждается их влиянием на активацию иммунной системы для защиты от инфекций, вызванных бактериями, вирусами и паразитами. Кроме того, эти питательные вещества являются кофакторами и структурными компонентами важных антиоксидантных ферментов, ограничивающих воспалительную активность [49, 50].

В этом контексте, несмотря на то, что в последнее время появилось больше данных о пользе диеты и иммунонутриентов при ревматоидном артрите, еще не разработано специальное руководство по питанию для этой группы населения, поэтому особый интерес представляет изучение влияния видов диеты и добавление отдельных нутриентов в рацион больных РА, в частности, микроэлементов. Актуальность надлежащего потребления микроэлементов, таких как Se, обусловлена его антиоксидантным и противовоспалительным действием, поскольку известно, что у больных РА наблюдается повышение физиологических концентраций активных форм кислорода (АФК), что может вызывать повреждение органических компонентов, включая белки, липиды и ДНК и способствует деструкции хрящевой и костной ткани [51-53].

Селен и селенопротеины

Se был открыт в 1817 году шведским химиком Йонсом Якобом Берцелиусом. В течение многих лет этот элемент считался вредным, поскольку чрезмерное потребление продуктов, богатых Se, вызывало заболевания у животных и людей [54]. Тем не менее, только в 1957 году появились данные о положительных биологических свойствах Se, что вызвало особый интерес к его изучению. В ходе исследований было выявлено, что Se является компонентом активного центра ферментов с антиоксидантными свойствами [54, 55]. В настоящее время Se отнесен к микроэлементам на основании его низкого содержания в земной коре (0,05 ppm). Несмотря на то, что его ежедневная потребность очень невелика, биологическая классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относит его к незаменимым микроэлементам

— это связано с тем, что его функция в живых организмах необходима для здоровья [54, 56]. Этот элемент можно найти как в органических, так и в неорганических соединениях. Органические соединения включают метиловые соединения, селеноцистеин (Sec), селенометионин (SeMet) и селенопротеины [54].

На сегодняшний день в геноме человека идентифицировано 25 селенопротеинов, которые являются основными молекулами, отвечающими за выполнение биологических функций; однако хорошо известны специфические функции только 14 из идентифицированных селенопротеинов [54, 57-59]. Белки, содержащие остатки Sec, называются селенопротеинами. Аналогично, селенопротеины, которые содержат остаток Sec в каталитическом центре, называются селеноферментами [54]. Sec считается 21-й встречающейся в природе аминокислотой после того, как было обнаружено, что эта аминокислота является основной формой Se в клетке и поскольку она кодируется кодоном UGA [58]. Среди наиболее известных функций, выполняемых семейством глутатионпероксидазы (GPx), является уменьшение содержания перекиси водорода (H_2O_2) и снижение повреждения липидными гидропероксидами и фосфолипидами путем их превращения в безвредные продукты, такие как вода и спирты, для защиты от окислительного повреждения, повреждения мембран и ДНК. Экспрессия некоторых из этих селенопротеинов, таких как GPx1 и метионин-R-сульфоксидредуктаза B1 (MsrB1), снижается при дефиците селена в пище. Точно так же дефицит Se отражается на некоторых тканях и органах, таких как иммунная система, печень и легкие [58, 60].

Биохимия, всасывание и метаболизм селена

Se считается природным полуметаллическим микроэлементом, встречающимся в неорганической (селенит и селенат) и органической формах. Органическая форма возникает, когда Se конкурирует с серой, содержащейся в некоторых аминокислотах, за их включение, образуя Sec и SeMet. Sec обнаружен в основном в животных белках, тогда как SeMet обнаружен в растительных белках [62, 63]. Se, как неорганический (за исключением селенита), так и органический, достигает абсорбции выше 80% при нормальном приеме и физиологических условиях и встречается в основном в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки [63].

Хотя механизмы всасывания селена с пищей остаются неясными, было обнаружено, что SeMet и Sec транспортируются кишечными переносчиками аминокислот, в частности, натрий-зависимым переносчиком нейтральных аминокислот (B(0)AT1), а также транспортером нейтральных и основных аминокислот (rBAT), соответственно. С другой стороны, селенат абсорбируется семейством многофункциональных анионообменников (SLC26) [64-66]. Упомянулось, что внутриклеточное перемещение селена, возможно,

аналогично перемещению аминокислот [66]. Как только эти селеноаминокислоты (SeMet и Sec) всасываются, печень способна улавливать их из кровотока. SeMet транспортируется в печень в форме Se-альбумина, тогда как Sec и его неорганические формы транспортируются в неизменном виде или по неизвестному механизму [64]. Гепатоциты могут включать SeMet вместо метионина в некоторые белки, такие как альбумин, тогда как оставшийся SeMet превращается в Sec в печени и других тканях путем транссульфирования. В этом контексте образованный и поступающий с пищей Sec превращается в селенид (HSe^-) под действием селеноцистеин- β -лиазы (СЦЛ). Селенит может быть восстановлен до HSe^- через тиоредоксинредуктазы (TRP) в печени. Кроме того, селенит может быть преобразован в HSe^- через глутатион-глутаредоксин. Селенит реагирует с глутатионом с образованием селенодиглутатиона. Затем селенодиглутатион участвует как субстрат при редукции до глутатиоселенола глутатионредуктазой. Наконец, глутатиоселенол реагирует с глутатионом с образованием HSe^- [65]. HSe^- обычно используется для синтеза Sec-тРНК (Sec-тРНК^{[Ser]Sec}), необходимых для образования необходимых организму селенопротеинов [65, 67].

Взаимодействия с абсорбцией селена

Одним из основных факторов, влияющих на биодоступность Se в организме человека, является химическая форма, в которой он находится. Sec, SeMet и селенат имеют эффективность поглощения от 70% до 90%, тогда как селенит не превышает 60%. Поглощение этого микроэлемента выше в его органической форме через диету с высоким содержанием белка [63, 64]. Его поглощение также улучшается, когда его потребление сопровождается источниками витаминов A, D и E [68]. Напротив, поглощение Sec и SeMet снижается при высоком потреблении серосодержащих аминокислот (цистеина и метионина), что вызвано структурным сходством с этими аминокислотами [69, 70]. Точно также другие элементы, такие как сера, свинец, мышьяк и ртуть, могут быть антагонистами Se, поэтому дефицит этого микроэлемента может вызвать токсическое накопление металлов [64].

С другой стороны, существуют также препараты, которые могут препятствовать адекватному всасыванию селена, такие как энтеросорбенты, например, деферипрон [71]. Хотя этот препарат показан для удаления избытка железа у пациентов с талассемией, после переливания крови, в некоторых исследованиях сообщалось об изменении концентрации селена в сыворотке, которое могло быть частично связано с введением деферипрона [72, 73]. Интересно, что талассемия может способствовать возникновению РА. Это может быть вызвано отложением железа в синовиальных тканях или действием хелаторов железа, таких как деферипрон, из-за образования свободных радикалов во время обмена железа [74].

Включение диетического селена в селенопротеины

Селенопротеины содержат 21-ю аминокислоту (Sec), которая встраивается во время синтеза белка. Синтез селенопротеинов инициируется, когда тРНК^{[Ser]Sec} заряжается серином с помощью серил-тРНК-синтетазы (CPC) с образованием Ser-тРНК^{[Ser]Sec}. Сериловый остаток Ser-тРНК^{[Ser]Sec} фосфорилируется фосфосерил-тРНК^{[Ser]Sec} киназой (ФСРК) для превращения в P-Ser-тРНК^{[Ser]Sec}. В этот момент HSe-, неорганический или органический из пищи, отдает моноселенофосфат, который вместе с O-фосфосерил-тРНК^{[Ser]Sec} селентрансферазой (ФССТ) превращает P-Ser-тРНК^{[Ser]Sec} в Sec-тРНК^{[Ser]Sec} [58, 59, 75].

Эта Sec-тРНК^{[Ser]Sec} отвечает за перенос Sec на селенопротеины. Для этого необходимо, чтобы Sec-тРНК^{[Ser]Sec} декодировала кодон UGA как кодон Sec вместо стоп-кодона. Для реализации этого механизма необходимо наличие *цис*-элемента – Sec-вставочный элемент (SECIS) в 3'-нетранслируемой области (UTR) мРНК селенопротеина, которая функционирует как платформа для РНК-связывающих белков. SECIS поддерживается двумя *транс*-действующими элементами: специфическим фактором элонгации (EFsec) и SECIS-связывающим белком 2 (SBP2). Эти элементы образуют комплекс для рекрутирования Sec-тРНК^{[Ser]Sec}, что приводит к перекодированию стоп-кодона UGA во вставной кодон Sec [75-78]. Когда это происходит, завершение трансляции белка может происходить через любой другой стоп-кодон (UAA, UAG или UGA) [58], хотя в некоторых сообщениях указано, что стоп-кодоном является UAA [59, 75]. Этот механизм способствует формированию белковых цепей с Sec, которые и являются селенопротеинами [75].

Селенопротеины

Селенопротеин определяется как белок, содержащий аминокислотный остаток Sec. Биологические функции селена в основном реализуются через селенопротеиновые домены, содержащие остатки Sec. В геноме человека идентифицировано 25 генов селенопротеинов [79]. У мышей было охарактеризовано в общей сложности 24 селенопротеина [80] и направленная делеция некоторых из этих селенопротеинов продемонстрировала их существенную роль в процессах развития и в патогенезе заболеваний. Селенопротеины можно разделить на подсемейства в зависимости от их клеточных функций, которые участвуют в антиоксидантной (GPX1, GPX2, GPX3, GPX4), регуляции окислительно-восстановительного потенциала (TXNRD1, TXNRD2, TXNRD3, MSR1, SELENOH, SELENOM, SELENOW), метаболизме гормонов щитовидной железы (DIO1, DIO2, DIO3), транспорте и хранении селена (SELENOF), синтезе селенофосфата (SEPHS2), метаболизме кальция (SELENOK, SELENOT), миогенезе (SELENON), фолдинге белков (SELENOF, SELENOI, SELENOS) и АМФ-лиазы белков (SELENOO) [81,82]. Функции других селенопротеинов, таких как GPX6 и SELENOV, до сих пор остаются неясными. Глутатионпероксидазы (GPXs), такие как GPX1

(цитозольная GPX), GPX2 (желудочно-кишечная GPX) и GPX4 (фосфолипидный гидропероксид GPX), катализируют разложение большого количества пероксидов, тем самым защищая клетки от окислительного повреждения [83, 84]. Редуктазы тиоредоксина (TXNRDs) используют NADPH в качестве донора электронов для превращения окисленного TXN в восстановленный дитиол, статус окисления которого играет решающую роль в регуляции различных клеточных процессов, включая пролиферацию и апоптоз [85]. Физиологическое значение TXNRD дополнительно подтверждается эмбриональной летальностью мышей с нокаутом *Txnrd1* или *Txnrd2* [86, 87]. Деиодиназы (DIOs) регулируют метаболизм гормонов щитовидной железы, катализируя превращение гормонов щитовидной железы из предшественника тироксина (T4) в биологически активный трийодтиронин (T3) или неактивный реверсивный T3 (rT3) [88]. Уровни экспрессии некоторых селенопротеинов зависят от степени поглощения селена. Например, линии клеток животных и человека с дефицитом селена демонстрируют сниженную транскрипцию селенопротеинов, таких как *GPX1*, *DIOs*, *SELENOI* и *SELENOW* [55-57, 89-91]. Подгруппа селенопротеинов, таких как *GPX1* и *SELENOW*, более чувствительна к добавкам или дефициту селена. Иерархия экспрессии селенопротеинов более очевидна, когда внутриклеточный уровень селена ограничен [1].

Гены, чувствительные к селену

Гены, чувствительные к селену, представляют собой гены, на характер экспрессии которых влияет добавка селена или селенсодержащих соединений. Обработка линии раковых клеток метилселениновой кислотой индуцировала изменения экспрессии в 951 гене [92]. Эти гены были тесно связаны с регуляцией клеточного цикла, андроген-чувствительными генами и II фазой детоксикации. Добавление селена к макрофагам уменьшало экспрессию индуцированных липополисахаридами (LPS) провоспалительных генов, таких как циклооксигеназа-2 (COX-2) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [93], что позволяет предположить, что селен оказывает противовоспалительное действие на иммунную систему. База данных CTD (<http://ctdbase.org/>) сообщает о влиянии химических веществ окружающей среды, включая селен, на профили экспрессии генов в различных тканях человека.

Роль селена и селенопротеинов в развитии хрящей и КБД

Уровни селена и его роль в тканях суставов

Суставы состоят из различных типов соединительных тканей, включая хрящи, кости, синовиальную оболочку, мениски и связки. Среди этих тканей хрящ является основным компонентом, который поглощает механическое напряжение, защищая кости от ударов друг о друга во время различных нагрузок. В коленном суставе человека концентрация селена в хрящах составляет примерно 80 мкг/кг сухого веса, тогда как концентрации селена в связках

и менисках составляют 270 и 307 мкг/кг сухого веса соответственно [94, 95]. Было признана необходимость адекватных физиологических уровней селена для поддержания гомеостаза хряща. Дефицит селена замедляет рост и развитие хрящей и костей [96-100]. Задержка роста наблюдалась у крыс после двух поколений дефицита селена [96]. У мышей, получавших диету с дефицитом селена, происходило образование волокнистого хряща на суставной поверхности, в конечном счете, демонстрируя дегенерацию суставного хряща [97]. Дефицит селена индуцирует экспрессию гена маркера гипертрофии хондроцитов коллагена типа X (COLX) в суставном хряще [98]. Экспрессия белка, связанного с паратиреоидным гормоном (PTHrP), который контролирует созревание хондроцитов во время эндохондральной оссификации, была повышена как в суставном хряще, так и в гипертрофической пластинке роста в результате дефицита селена. Эти изменения соответствовали фенотипическим изменениям, наблюдаемым в хрящах пациентов с KBD [98]. Однако следует отметить, что задержка роста, вызванная дефицитом селена, также может быть связана с нарушением регуляции костного метаболизма [99]. В исследовании Cao et al. дефицит селена серьезно нарушал микроархитектуру кости в результате повышенной резорбции кости [100].

Нарушения метаболизма селена и болезни развития скелета

Дефицит селена рассматривается как один из инициирующих факторов KBD, которая представляет собой эндемическую остеоартропатию, вызванную преждевременным закрытием эпифизарной пластинки и нарушением развития скелета. Деформации скелета на руках, пальцах, коленях и локтях, а в тяжелых случаях карликовость и двигательные нарушения являются симптомами KBD [22]. Распространение KBD примерно совпадает с районами с низким содержанием селена, включая геологический пояс, простирающийся от северо-востока до юго-запада Китая, Северной Кореи и Восточной Сибири [22]. Мета-анализ показал, что уровни селена в воде, почве, злаках и кукурузе в эндемичных по KBD регионах были ниже, чем в неэндемичных регионах, что подтверждает тот факт, что на уровень селена в тканях в основном влияет потребление с пищей [23]. В соответствии с этим открытием уровни селена в цельной крови, сыворотке, волосах и моче пациентов с KBD были заметно ниже, чем у здоровых людей из контрольной группы [24].

Полиморфизмы генов селенопротеинов также связаны с повышенной восприимчивостью к KBD. Имелись значительные различия в частоте аллелей *GPX1* Pro198Leu ([rs1050450](#)) между KBD и контрольной группой [101]. Кроме того, уровень мРНК *GPX1* и ферментативная активность общего GPX в крови были ниже в группе KBD, чем в контрольной группе [101]. Гаплотипы TCC, TTC и TTT [rs1050450](#), [rs3811699](#) и [rs1800668](#) в гене *GPX1* также имеют значительную связь с KBD [68, 102]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в промоторной области *SELENOS* [rs28665122](#) (-105G > A) был связан

с повышенным риском KBD и усилением передачи сигналов PI3K/Akt у пациентов с KBD [103]. В этом исследовании апоптоз хондроцитов, вызванный лечением трет-бутилгидропероксидом (tBHP), был смягчен добавлением селена посредством обработки селенитом натрия, что подавляло путь PI3K/Akt. Минорный А-аллель *SELENOF* rs5859 был связан со значительно более высокой частотой KBD [104].

У животных, получавших диету с дефицитом селена, повторялись некоторые патологические проявления KBD, что убедительно подтверждает мнение о том, что дефицит селена критически связан с развитием этой эндемической артропатии. Дефицит селена нарушает рост костей и хрящей с проявлением преждевременной гипертрофии хондроцитов, о чем свидетельствует повышенная экспрессия COLX, соответствующая фенотипам хрящей при KBD [98]. Состояние с низким содержанием селена в сочетании с тремя микотоксинами, дезоксиниваленолом (ДОН), ниваленолом (НИВ) и Т-2, приводило к прокатаболическим изменениям и гипертрофическому фенотипу хондроцитов, о чем свидетельствует редукция агрекана и коллагена II типа (COLII) и увеличение экспрессии COLX и матричных металлопротеиназ (MMP), соответственно [105]. Напротив, добавка селена частично облегчала вызванные микотоксинами повреждения хондроцитов [105]. У крыс диетический дефицит селена в течение двух поколений вызывает начало физиологической недостаточности селена [106]. В этом состоянии наблюдались патологические изменения в эпифизарной пластинке со сниженной экспрессией COLII и GPX1 в хондроцитах, что указывает на возможную связь сниженного анаболизма хондроцитов и антиоксидантной способности с повреждениями эпифизарной пластинки, наблюдаемыми при KBD [106]. Актуальность нарушения метаболизма селена для возникновения KBD была дополнительно подтверждена с использованием мышинной модели генетической делеции. Направленная делеция *SectPDK*^{[Ser]Sec} (*Trsp*) гена в остеохондрогениторных клетках на эмбриональной стадии вызывает истощение селенопротеинов в скелетных системах, вызывая задержку роста, аномалии эпифизарной ростовой пластинки, задержку эндохондральной оссификации и хондронекроз, который повторяет основные патологические признаки KBD [107].

В качестве профилактического лечения детям, проживающим в областях распространения KBD, давали препараты селена. Группа, получавшая добавки, показала повышенный физиологический уровень селена в образцах волос и значительно более низкую распространенность KBD [108]. Мета-анализ, включающий пять рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и десять проспективных не-РКИ, статистически продемонстрировал преимущества добавок селена в предотвращении KBD у детей [109].

Метаболизм селена и ОА

Физиологическое значение окислительного стресса в хондроцитах

ОА является наиболее распространенной формой артрита и в первую очередь характеризуется потерей специфического для хряща ЕСМ и др. патологическими изменениями в суставах, включая склероз субхондральной кости, образование остеофитов и воспаление синовиальной оболочки [31]. Суставной хрящ состоит из большого количества протеогликанов, в которых сульфатированные цепи гликозаминогликанов, такие как хондроитинсульфаты, связаны с основным белком, таким как агрекан. Потеря хрящевого матрикса при прогрессировании ОА является комбинированным результатом усиления катаболических процессов в хрящах и снижения анаболической активности хондроцитов. Понимание патогенеза ОА на молекулярном уровне привело к идентификации основных катаболических ферментов, ADAMTS5 [110], MMP3 [111] и MMP13 [112], которые опосредуют деградацию хрящевого матрикса. Провоспалительные цитокины управляют экспрессией этих катаболических факторов в хондроцитах посредством активации факторов транскрипции, таких как HIF-2 α [32] и NF- κ B [113]. Аномалии в различных метаболических путях, таких как глюкоза [114] или система метаболизма аминокислот [115] в хондроцитах, вовлечены в активацию катаболических каскадов в остеоартритном хряще [116]. Более того, повышенное клеточное поглощение Zn^{2+} за счет активации транспортера цинка ZIP8 активирует металл-регуляторный фактор транскрипции-1 (MTF1), который, в свою очередь, индуцирует экспрессию ферментов, разрушающих матрикс, в хондроцитах [33, 117]. Регуляция катаболизма с помощью оси холестерол-CH25H-CYP7B1-ROR α далее показала связь метаболических нарушений с катаболическим процессом при ОА [34].

Между тем, вышестоящий регуляторный механизм, вызывающий дисбаланс гомеостаза матрикса при ОА, нуждается в дальнейшем изучении. Факторы, вызывающие ОА, такие как возраст и механический стресс, приводят к чрезмерному окислительному стрессу в хондроцитах [37, 38]. Соответственно, клинические и доклинические исследования ОА указывают на кумулятивную окислительную нагрузку в остеоартритных хондроцитах [39, 40]. Новые данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс играет значительную роль в развитии ОА, и прогрессирование заболевания можно смягчить путем противодействия окислительному стрессу [36, 118-120]. В целом окислительный стресс возникает в результате аномальной продукции АФК и потери клеточной антиоксидантной способности. Синовиальная жидкость пациентов с поздней стадией ОА, перенесших замену коленного сустава, имела более низкий уровень оксидоредуктаз, чем у здоровых людей из контрольной группы [121]. Частично усиление окислительного стресса связано с митохондриальной дисфункцией в хондроцитах ОА [122, 123]. Хондроциты при ОА обнаруживают сниженное

содержание митохондриальной ДНК, митохондриальную дисфункцию и сниженную экспрессию NRF2, который регулирует транскрипцию генов оксидоредуктазы [123]. Точно так же хондроциты пожилых людей демонстрировали повышенную нагрузку АФК и повреждение митохондриальной и геномной ДНК [124-126]. Следовательно, надлежащее поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза потенциально может служить рациональной терапевтической стратегией для защиты от прогрессирования ОА.

Возможная роль метаболизма селена при ОА

Защитный эффект селена при ОА изучался в большом количестве эпидемиологических и генетических исследований. Концентрация селена в сыворотке крови у пациентов с ОА была значительно ниже, чем у здоровых людей из контрольной группы [25]. Точно так же результаты популяционного когортного исследования продемонстрировали связь между низким уровнем селена в ногтях пальцев ног с болью, связанной с ОА, и тяжестью заболевания [26, 27]. Несколько исследований показали, что гомеостаз хрящевого матрикса нарушается при дефиците селена. Статус с низким содержанием селена снижает уровень экспрессии COLII, регулируемый SOX9, который известен как основной регулятор, необходимый для поддержания гомеостаза хрящевого матрикса. Фактически, SOX9 был дестабилизирован путем подавления селен-чувствительных PRMT5, которые поддерживают стабильность SOX9 посредством метилирования [127]. В другом исследовании крысы, получавшие диету с дефицитом селена, демонстрировали низкую активность сульфотрансферазы, что приводило к уменьшению содержания сульфатированного гликозаминогликана, необходимого для способности хрящевого матрикса поглощать механические напряжения [28]. Напротив, добавка селена уменьшала спонтанную дегенерацию суставного хряща у мышей STR/1N за счет увеличения экспрессии GPX [128]. В культуре хондроцитов предварительная обработка SeMet заметно ингибировала продукцию оксида азота (NO) и простагландина E2 (PGE2) в ответ на провоспалительный цитокин IL-1 β [129]. Экспрессия SBP2, фактора, распознающего элемент SECIS, имеет положительную корреляцию с экспрессией GPX1 и GPX4 и антиоксидантной способностью в хондроцитах [130]. Окислительная резистентность, опосредованная SBP2, была снижена в ответ на лечение IL-1 β *in vitro* и в поврежденных областях хряща у пациентов с ОА [130]. Подавление мРНК селенопротеинов, включая GPX3 [131], GPX1 и GPX4 [130, 132], и Selenop [133] наблюдали в хондроцитах ОА человека и мыши.

Генетические факторы, такие как SNP в селенопротеинах, были идентифицированы как факторы риска развития ОА. Гаплотип GAG в гене SELENOS был в значительной степени связан с повышенными уровнями воспалительных факторов в плазме пациентов с ОА [134]. SNP в DIO2, который превращает предшественник гормона щитовидной железы T4 в его активную форму T3, также были связаны с генетической предрасположенностью к развитию

ОА. Уровни мРНК и белка *DIO2* были заметно повышены в ОА хрящах [135]. Общий *DIO2* гаплотип, состоящий из минорного С-аллеля SNP rs225014 и общего С-аллеля SNP rs12885300, был в значительной степени связан с прогрессирующим ОА тазобедренного сустава, на что указывает более высокое отношение шансов [135-137]. Лocus rs225014, который обуславливает риск ОА, ассоциирован с дифференциальным метилированием CpG, расположенного в восходящей области гена *DIO2*, и коррелирует с повышенной экспрессией *DIO2* при ОА [104, 138]. Между тем, *DIO3* истощает ресурсы, которые могут быть использованы для производства активных молекул щитовидной железы, катализируя превращение T_4 и T_3 в неактивные метаболиты. Минорный G-аллель *DIO3* вариант rs945006 был связан с защитным действием против развития ОА [139].

Тем не менее, некоторые аспекты взаимосвязи между селеном и ОА остаются спорными. Во-первых, некоторые исследования показывают, что нет различий в уровнях селена между ОА и нормальными тканями. Концентрация селена в синовиальной жидкости и плазме 25 пациентов с ОА существенно не отличалась от таковой у 25 здоровых людей из контрольной группы [140]. Точно так же не было отмечено существенной разницы в концентрации селена между шестью собаками с посттравматическим ОА и шестью контрольными собаками [141]. Во-вторых, обсуждается благотворное влияние добавок селена на облегчение симптомов ОА. Результаты контролируемого двойного слепого исследования с участием 30 пациентов показали, что добавление препарата, содержащего селен, с витаминами А, С и Е (Se-ACE) не имело заметного лечебного эффекта по сравнению с плацебо [142]. В исследовании с независимой когортой распространенность рентгенологического ОА коленного сустава не была значимо связана с потреблением селена с пищей [143].

Тем не менее, очевидно, что дефицит селена, нарушение регуляции селенопротеинов и генетические вариации генов селенопротеинов служат потенциальными факторами риска ОА. Не вызывает сомнения жизненно важная роль метаболизма селена в поддержании гомеостаза хряща, учитывая его критическое участие в регуляции клеточных процессов, таких как хондрогенная дифференцировка клеток-предшественников, поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза и восстановление повреждений ДНК в хондроцитах, которые рассматриваются в следующем разделе.

Внутриклеточные роли метаболизма селена и селенопротеинов в хрящах

Программы хондрогенной дифференцировки клеток-предшественников

Селен оказывает различные полезные эффекты, стимулируя пролиферацию и дифференцировку хондрогенных клеток-предшественников [144,145]. Добавление селена стимулировало пролиферацию хондрогенных клеток ATDC5 даже в условиях депривации сыворотки, индуцируя экспрессию циклина D1 [144]. Дефицит SELENOO мешает

хондрогенной дифференцировке клеток ATDC5 путем подавления экспрессии хондрогенных генов SOX9, COLII и агрекана и снижения активности щелочной фосфатазы [146]. Нокдаун *Gpx1* снижает хондрогенную дифференцировку клеток ATDC5 путем модулирования отношения внутриклеточного GSH/окисленного GSH (GSSG) [147]. *Selenop* дифференциально повышался во время хондрогенной дифференцировки микромассовой культуры мезенхимальных клеток, выделенных из зачатков конечностей мыши [148]. В соответствии с эффектами метаболизма селена и селенопротеинов в хондрогенных клетках-предшественниках, наблюдаемых *in vitro*, недостаточное поглощение селена сильно влияет на хондрогенную дифференцировку клеток мезенхимального происхождения и, таким образом, на эндохондральную оссификацию у мышей [98]. Специфическая для остеохондропредшественников делеция гена *Trsp* значительно нарушает хондрогенные программы, вызывая аномалии в развитии костей и хрящей у мышей [107].

Антиоксидантная защита и окислительно-восстановительный гомеостаз

Защитное действие селена на хрящ в первую очередь связано с функцией антиоксидантной защиты [149-151]. Метаболизм и выживание хондрогенных предшественников и хондроцитов в значительной степени нарушаются АФК, включая свободные радикалы, пероксиды и супероксидные анионы [152-154]. Недавние исследования убедительно подтверждают мнение о том, что митохондриальная дисфункция и окислительный стресс являются основными факторами патогенеза ОА [37]. Хотя АФК играют важную роль в поддержании основной клеточной активности, такой как пролиферация хондроцитов и ремоделирование матрикса в хрящах, чрезмерный окислительный стресс вызывает вредные события, такие как клеточное старение [36, 155], дедифференцировку [156] и апоптоз [157]. АФК вызывают окислительное повреждение различных клеточных компонентов и нарушают баланс между катаболизмом и анаболизмом внеклеточного матрикса [153]. АФК подавляют митохондриальное окислительное фосфорилирование и продукцию АТФ, которые необходимы для поддержания синтеза хрящевого матрикса [158]. Кроме того, АФК индуцируют дегенерацию матрикса за счет усиления экспрессии ферментов, разрушающих матрикс, в то время как этот эффект устраняется обработкой антиоксидантами [157, 159]. Пагубное воздействие АФК на гомеостаз хряща может быть эффективно смягчено за счет увеличения клеточной антиоксидантной активности в условиях стресса, и было предпринято несколько попыток лечения ОА путем воздействия на регуляторы, участвующие в продукции окислительного стресса в хрящах [118-120].

Считается, что защитная роль метаболизма селена осуществляется за счет нейтрализации АФК посредством антиоксидантной активности селенопротеинов, включая GPX и TXNRD. Стромальные клетки костного мозга, культивированные в среде с низкой

концентрацией селенита, демонстрировали накопление АФК вместе со сниженной экспрессией GPXs, TXNRDs и других селен-независимых оксидоредуктаз, это приводило к генерации микроядер, что является признаком повреждения хромосом [160]. Как экспрессия, так и активность GPX1 были значительно ниже у мышей, получавших диету с дефицитом селена, чем у мышей, получавших нормальную диету, что приводило к уменьшению трабекулярного числа, уменьшению отношения трабекулярного объема бедренной кости к общему объему кости и трабекулярному разделению [100]. У крыс, получавших диету с дефицитом селена и токсином Т-2, наблюдалось повышение уровня перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности GPX в сыворотке и хрящах [161]. Диета с дефицитом селена индуцирует экспрессию miR-138-5p, которая, в свою очередь, подавляет экспрессию *SELENOM*, обладающего антиоксидантной функцией, и вызывает митохондриальную дисфункцию и апоптоз хондроцитов [162]. Индуцированный свинцом (Pb) окислительный стресс и токсичность уменьшали экспрессию селенопротеиновых мРНК, и этот эффект смягчался добавлением селена [163]. Таким образом, антиоксидантные свойства селенопротеинов показали терапевтический потенциал, противодействуя накоплению повреждений, вызванных окислительным стрессом в хрящах.

Восстановление повреждений ДНК

Хорошо известно, что пути повреждения ДНК играют существенную роль в развитии артропатий [153]. Экспрессия генов, связанных с повреждением ДНК, была изменена в хрящах пациентов с KBD [164, 165]. Хроническое повреждение ДНК вызывает инициацию апоптоза или клеточного старения в хондроцитах [36, 166, 167]. Селен обладает потенциалом уменьшать повреждения ДНК и увеличивать способность к репарации ДНК [168]. Отчасти положительное влияние селена на стабильность генома связано с антиоксидантным действием селенопротеинов, таких как GPX и TXNRD, которые удаляют АФК до того, как они вызовут повреждение ДНК [168]. Раковые клетки в присутствии селена (30 нМ селенита натрия или 10 мкМ SeMet) показали повышенные уровни ферментативной активности GPX1 и TXNRD1, эффективно защищая от разрывов нитей ДНК, вызванных ультрафиолетовым А- или H₂O₂ - индуцированным окислительным стрессом [169]. SeMet снижает степень повреждения ДНК и увеличивает способность к репарации ДНК, индуцируя образование комплексов репарации в клетках, поврежденных ДНК при воздействии УФ-излучения [170]. Обработка SeMet повышала уровни белков p53 и REF1 и индуцировала их взаимодействие с BRCA1 [171], что приводило к активации путей репарации ДНК. Клетки, обработанные SeMet, показали значительно повышенную способность к репарации ДНК при воздействии различных агентов, повреждающих ДНК, таких как УФ-излучение или обработка цисплатином [172].

Пищевой статус селена при ревматоидном артрите

РА является одним из наиболее распространенных во всем мире аутоиммунных заболеваний [173]. Это заболевание характеризуется измененной выработкой медиаторов воспаления, что приводит к хроническому воспалению синовиальной ткани, и в конечном итоге, если его вовремя не лечить, происходит повреждение хрящевой и костной ткани [41, 42]. Хотя этиология заболевания остается неизвестной, установлена ассоциация генетических, гормональных и экологических факторов в развитии РА [43-45]. Среди факторов риска окружающей среды данные свидетельствуют о том, что диета является важным модулятором активности РА из-за того, что некоторые питательные вещества и активные соединения в пище могут взаимодействовать с факторами иммунного ответа [46]. Таким образом, хотя фармакологическое лечение больных РА в настоящее время более эффективно, не все методы лечения позволяют добиться ремиссии заболевания [42]. Основываясь на этих выводах, включение иммунонутриентов в рацион больных РА может быть альтернативой для улучшения некоторых болезненных состояний, таких как облегчение боли, уменьшение количества болезненных суставов и сокращение продолжительности утренней скованности, что также может влиять на ослабление клинической активности заболевания [46].

В этом контексте в недавних исследованиях оценивались характеристики питания этой популяции больных, чтобы определить модели питания, связанные с активностью заболевания. Обсервационные исследования, в которых оценивалась диета пациентов с РА с использованием индекса здорового питания (HEI), индекса качества диеты, который измеряет соответствие диетическим рекомендациям [174, 175], сообщили о более низких баллах в отношении качества диеты по сравнению со здоровым контролем [176, 177]. Точно так же другие исследования, в которых оценивали качество рациона с помощью HEI или другого инструмента оценки питания, показали, что низкое качество рациона связано с более высокими концентрациями С-реактивного белка (СРБ), более высокой скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и более длительной утренней скованностью [178,179]. Низкие баллы по HEI соответствуют низкому соблюдению рекомендаций по потреблению фруктов, овощей, цельного зерна, жирных кислот, морепродуктов, насыщенных жиров, рафинированного зерна, добавленных сахаров, натрия и др. [176-178].

Важность адекватного потребления микронутриентов заключается в том, что они играют фундаментальную роль в иммунной системе на протяжении всей жизни. Среди них витамины А, С, D, Е, В2, В6, В9, В12 и минералы, такие как железо, цинк и Se, участвующие в активации и функционировании иммунного ответа [180]. Se является важным микроэлементом для здоровья человека и выполняет свои биологические функции через селенопротеины. Этот микроэлемент обладает антиоксидантными функциями, поскольку он

является важным компонентом GPx, и оказывает противовоспалительное действие, ингибируя каскад NF-κB и снижая выработку медиаторов воспаления [65, 181, 182].

Результаты многочисленных исследований в отношении потребления селена с пищей противоречивы, и это можно объяснить несколькими аспектами. Один из них заключается в том, что концентрация Se в продуктах питания варьируется в зависимости от региона по всему миру, где продукты питания были произведены [54], поэтому справочные таблицы состава пищевых продуктов, на которых основывался анализ, могли различаться в разных исследованиях. В идеале каждая страна должна иметь свою собственную таблицу состава пищевых продуктов и быть свободно информированной о них, чтобы оценивать и сравнивать потребление селена в различных исследованиях. Точно так же отсутствие исследований, сообщающих о потреблении Se с пищей, может быть связано с ограниченностью информации о концентрации этого микроэлемента в пище. Еще один момент, который следует учитывать, заключается в том, что анкеты по частоте приема пищи и суточный контроль питания могут недооценивать потребление питательных веществ. Фактически в некоторых проспективных исследованиях анкеты применялись только в начале [88] без учета того, что диета может меняться с течением времени. Кроме того, времени наблюдения могло быть недостаточно для вероятного развития РА. Тем не менее, эти инструменты для оценки привычного потребления пищи по-прежнему являются одними из наиболее подходящих для этого типа исследований. Также важно отметить, что в большинстве упомянутых здесь исследований не было контрольной группы сравнения [183-186, 188, 190]. Напротив, есть также исследования, в которых потребление селена может быть завышено, и это может быть связано с тем, что пациенты, ранее знакомые с рекомендуемыми продуктами, могут завышать свое потребление. Важно отметить, что некоторые противовоспалительные и противоревматические препараты могут вызывать диспепсию, потерю аппетита, тошноту и изменение вкуса, что может изменить диету этих пациентов [185]. Наконец, нет исследований, в которых оценивали бы как потребление Se с пищей, так и его концентрацию в сыворотке. Это имеет первостепенное значение, поскольку некоторые селенопротеины зависят от поступления Se с пищей, и на их концентрацию в организме человека может влиять взаимодействие при всасывании с лекарствами, а также общее состояние больного.

Клинические испытания селена при лечении ревматоидного артрита

В отличие от обсервационных исследований, представленных выше, клинические испытания добавок селена также проводились у пациентов с РА, чтобы выяснить его возможное благотворное влияние на заболевание. Эти исследования были основаны на гипотезе о том, что добавление Se, являющегося важным компонентом селенопротеинов, таких как GPx, TRXR и SeP, с антиоксидантными и противовоспалительными функциями,

может помочь улучшить некоторые клинические параметры РА [191-195]. Тем не менее, было проведено несколько клинических испытаний, в которых оценивали добавки с селеном у этих пациентов, в дополнение к тому факту, что эти исследования не были недавними, поэтому методология, с помощью которой они проводились, не соответствует текущим стандартам проведения клинических испытаний. Систематический обзор, проведенный в 2007 г. сообщил, что среди недостатков включенных исследований выделяют: отсутствие статистических моделей для анализа данных между экспериментальными группами и группами плацебо, отсутствие паритета в тяжести заболевания пациентов и отсутствие информации о методах рандомизации и контроля, использованных в исследованиях [196]. Таким образом, можно сделать вывод, что отсутствие строгости этих исследований не полностью разрешает гипотезу о возможном благотворном влиянии селена на РА.

Доклинические исследования с использованием наночастиц селена в лечении моделей, вызванных ревматоидным артритом

Недавно были проведены некоторые доклинические исследования с наночастицами селена (SeNP) с целью предложить дополнительные методы лечения РА. Эти исследования были проведены на том основании, что дозировка и химическая форма селена важны, поскольку было показано, что высокие дозы соединений селена (органических и неорганических) или дрожжей, обогащенных селеном, могут вызывать токсичность [197-199]. Кроме того, ранее было показано, что продукция АФК участвует в патогенезе РА, индуцируя окислительный стресс, который активирует воспалительные процессы в суставах, вызывая повреждение тканей у пациентов с РА [200]. По этой причине добавление SeNP может противодействовать окислительному стрессу за счет активации антиоксидантных ферментов. Пероральное введение SeNP (500 мкг/кг/сут) в течение 21 дня улучшало уровни антиоксидантных ферментов (GPx, супероксиддисмутазы и каталазы) в различных тканях. В некоторых случаях у животных, получавших SeNP, наблюдалось значительное восстановление уровней этих ферментов по сравнению с животными, получавшими преднизолон (10 мг/кг/день) [197]. Спустя три года этот результат был повторен другой исследовательской группой, где также было показано увеличение экспрессии антиоксидантных ферментов (GPx1 и каталазы) [198]. В другом исследовании дизайн полипептидных композитных SeNP ($0,5 \text{ мг/кг}^{-1}$, «Se@RuNPs») продемонстрировали противовоспалительное действие. Введение Se@RuNP индуцирует образование синтазы оксида азота (iNOS) и стимулирует выработку эндогенного оксида азота (NO). NO фосфорилирует AMPK α , вызывая ингибирование mTOR [199], ранее описанное как важный стимулятор синовиита и структурного повреждения при РА [201]. Ингибирование mTOR приводит к улучшению потока аутофагии и снижению фосфорилирования NF- κ B, тем самым

снижая синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β . Аналогичным образом было упомянуто, что Se@RuNPs могут ингибировать рост новых сосудов пролиферирующей синовиальной оболочки РА, поскольку накопление NO вызывает апоптоз эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), которые обычно используются для изучения ангиогенеза [199]. Эти результаты свидетельствуют о потенциальном влиянии добавок SeNP на терапию РА.

Дополнительные данные о полиморфизмах, связанных с доступностью селена и селенопротеинов у человека

При болезни Хартнупа, нарушении транспорта аминокислот, вызванном вариациями в *SLC6A19* гене, ответственном за кодирование переносчика нейтральных эпителиальных аминокислот B(0)AT1, были идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP); они снижают транспортную активность при экспрессии отдельно или совместно с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2); однако эти SNP характерны для наличия этого заболевания [202]. С другой стороны, SNP D173N (rs121434346) снижает транспортную активность B(0)AT1 примерно на 50% [203]. Аналогично, в *SLC3A1* гене, ответственном за кодирование rBAT, было идентифицировано более 128 мутаций, из которых 93 были описаны как вызывающие цистинурию, где одной из наиболее частых является SNP T216M (rs369641941) [204]. В 1994 г. сообщалось, что SNP M467T (rs121912691) снижает транспорт аминокислот до 80% [205]. При условии, что эти транспортеры были идентифицированы как потенциальные эффекторы абсорбции селеноаминокислот, присутствие этих SNP может влиять на биодоступность селена в организме человека. Поэтому изучение этих фактов может быть интересной областью для дальнейших исследований.

Есть еще данные, свидетельствующие о том, что экспрессия и активность некоторых селенопротеинов могут варьироваться в зависимости от SNP. В 2012 году исследование гена *GPX1* показало, что генотип C/T (rs1050450) проявляет лучшую активность GPx1 при адекватной концентрации Se в сыворотке ($110,7 \pm 1,2$ мкг/л) ($R=0,244$; $p=0,0003$). С другой стороны, имеется тенденция к снижению повреждения ДНК у носителей генотипа C/C при концентрации Se в сыворотке крови до уровня 116,07 мкг/л ($p=0,044$), тогда как у носителей генотипа T/T *GPX4* (rs713041) концентрация Se в сыворотке была до 149,23 мкг/л ($p=0,042$) [206]. В исследовании, проведенном в Бразилии ($n=116$), у носителей генотипа G/C SNP (rs8179169) в гене *GPX1* была более низкая концентрация Se в эритроцитах: 38,1 мкг/л против 63,8 мкг/л генотипа G/G ($p<0,001$). При линейном регрессионном анализе сообщалось, что на Se в эритроцитах влияет Se в плазме (используемый как маркер поступления Se): $R^2=0,25$; $\beta=0,05$; $p<0,001$ [207]. Три года спустя эта же исследовательская группа показала, что прием бразильских орехов (основной источник селена в мире) в течение 8 недель у

носителей генотипа C/C (rs1050450) увеличивал экспрессию мРНК гена *GPX1* ($p=0,026$), тогда как у носителей аллели Т экспрессия не изменилась. Также, экспрессия мРНК *SELENOP* была выше у носителей редкого аллеля А для rs7579 до или после приема добавок ($p<0,05$) [208]. Кроме того, есть и другие исследования, в которых сообщалось о сходных результатах в отношении концентрации и активности изоформ GPx и SeP под влиянием добавок Se [209, 210]. Эти результаты свидетельствуют о влиянии генотипов на циркулирующие концентрации этого микроэлемента, в то время как эти концентрации тесно связаны с активностью селенопротеинов. В этом смысле имело бы большое значение определение генотипов больных РА перед вмешательством с любым источником селена, что помогло бы оценить наличие или отсутствие его возможной эффективности.

Статус селена в сыворотке крови при ревматоидном артрите

Более 20 лет назад в обзоре 36 исследований из разных стран, состоящих из 7502 практически здоровых людей, было предложено, чтобы значения, считающиеся нормальными для концентрации селена в сыворотке, находились в диапазоне от 39,37 до 196,85 мкг/л [211], после того как было учтено, что концентрация селена в продуктах питания различается в зависимости от его содержания в почве и способности растений усваивать этот элемент в разных регионах мира [212]. Тем не менее, концентрация Se в плазме или сыворотке, необходимая для максимальной экспрессии селенопротеинов, составляет от 80 до 90 мкг/л у здоровых людей [213]. Таким образом, концентрация селена в сыворотке считается хорошим маркером для определения состояния селена в организме человека [214].

Ранее снижение концентрации микроэлементов в сыворотке было описано как обычное явление при аутоиммунных заболеваниях [215-217]. Тем не менее, хотя не выяснено, является ли дефицит селена причиной или следствием развития этих заболеваний, его дефицит может быть фактором прогрессирования РА, поскольку он связан с образованием АФК и сопутствующим воспалительным процессом [218]. В нескольких исследованиях, в которых оценивалась концентрация этого микроэлемента в сыворотке крови у пациентов с РА, сообщалось о более низких концентрациях по сравнению с практически здоровыми людьми [189, 219-233]. Хотя в большинстве исследований концентрация селена в сыворотке крови больных РА находится в пределах рекомендуемых значений, нет сомнений в том, что это явление является признаком заболевания.

Недавний мета-анализ этих исследований [234] выявил значительную разницу в уровне Se в сыворотке между пациентами с РА и здоровым контролем: SMD = -1,04 (95% ДИ = -1,58 до -0,50, $Z = -3,77$, $p < 0,001$), при $I^2 = 95,6\%$; $Q = 343,55$, $p < 0,001$. В мета-регрессионном анализе было установлено, что год публикации, размер выборки, возраст, пол и продолжительность заболевания не влияли на концентрацию Se в сыворотке крови; однако

было показано, что введение стероидов положительно связано с концентрацией Se в сыворотке ($\beta = 0,041$, 95% ДИ = 0,002–0,079, $Z = 2,08$, $p = 0,037$). В субанализе было обнаружено, что концентрация Se в сыворотке больных РА различается на разных континентах, поэтому предполагается, что связь между РА и Se вызвана неадекватным потреблением этого элемента; однако важно, чтобы ревматологи контролировали этот микроэлемент во время наблюдения за пациентами из-за его биологической важности.

Влияние лекарств от ревматоидного артрита на статус селена

В настоящее время во всем мире достигнуто большее согласие в отношении протоколов лечения пациентов с РА, в основном основанных на назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), базисных противоревматических препаратов (БМАРП), глюкокортикоидов и биологических препаратов [235]. Однако 100 лет назад у больных РА применялась ауротерапия. Это лечение состоит во введении солей золота внутримышечно или перорально. Цель терапии золотом — уменьшить воспаление за счет ингибирования иммунных клеток [236]. Было показано, что ауранофин, препарат для пероральной терапии золотом, блокирует включение селена в селенопротеины с помощью еще неизвестного механизма, который может вызвать окислительный стресс. Хотя использование этого препарата в лечении РА в настоящее время сократилось из-за многочисленных преимуществ метотрексата по сравнению с ауротерапией, считается важным контролировать дозы ауранофина и статус Se у пациентов в соответствии с этим протоколом лечения [237–239]. Еще одним препаратом в линейке препаратов для лечения РА является D-пеницилламин. В предыдущих исследованиях было показано, что этот препарат является мощным ингибитором активности GPx. Это приводит к возможному повышению уровня свободных радикалов. В этом смысле добавки с Se рекомендуются для подавления побочных эффектов лечения D-пеницилламином. Тем не менее, как и в случае с ауранофином, его введение было заменено метотрексатом [240, 241]. Что касается преднизолона при лечении РА, то он был связан с редукцией Se в плазме по неизвестному механизму [242]; однако отсутствие информации о продолжительности приема преднизолона у этих пациентов не позволяет сделать вывод об этом событии [243]. В отличие от описанного Peretz et al. [242], исследование 1991 г. показало, что на концентрацию Se в сыворотке не влияет лечение преднизолоном [224], тогда как Sahebari et al. [233] сообщили о положительной корреляции между концентрациями Se в сыворотке крови и дозами лечения преднизолоном. Наконец, Ма и соавт. [234] в метарегрессионном анализе показали, что использование кортикостероидов было связано с более высокими уровнями селена у пациентов с РА. Что касается DMARD, у пациентов, получающих сульфасалазин, наблюдается лучшая активность GPx [244], тогда как гидроксихлорохин положительно коррелирует с концентрацией Se в сыворотке [233]. С

другой стороны, Онал и соавт. [230] сообщили, что лечение сульфасалазином, кортикостероидами, НПВП, хлорохином или метотрексатом не изменяет уровни селена в сыворотке, тогда как более недавнее исследование показало, что монотерапия метотрексатом и комбинация анти-TNF с метотрексатом увеличивает уровни селена в сыворотке у пациентов с РА; однако только монотерапия метотрексатом была статистически значимой через 6 недель, а также через 6 месяцев лечения. Авторы этого исследования пришли к выводу, что противоревматические препараты повышают концентрацию Se в сыворотке крови только у лиц с низким уровнем этого элемента, а не у пациентов с высоким уровнем [245]. Хотя информация в этой области ограничена, некоторые препараты, недавно использованные для лечения ревматоидного артрита, по-видимому, оказывают разрешающее действие на уровень селена в сыворотке у некоторых субъектов. Поэтому важно продолжить изучение этих взаимодействий, чтобы определить влияние терапевтических комбинаций в этом случае. Это необходимо, так как поддержание или повышение адекватных концентраций этого микроэлемента имеет потенциальные положительные эффекты при окислительном стрессе и воспалении посредством селенопротеинов.

Современные гипотезы, объясняющие снижение содержания селена в сыворотке крови при ревматоидном артрите

До сегодняшнего дня более последовательно предполагалось, что изменение концентрации селена у пациентов с РА вызвано перераспределением этого элемента из плазмы в ткани в качестве защитного механизма, описанного выше, модулируемого усиленным присутствием провоспалительных цитокинов [232]. Аналогичным образом было высказано предположение, что провоспалительные цитокины могут индуцировать продукцию связывающих металл белков и металлотионеинов, которые связывают ионы этого металла, делая невозможным его доступность для периферических тканей [228]. С другой стороны, воспаление может индуцировать оборот селенопротеинов, что приводит к истощению Se. Аналогичным образом было высказано предположение, что продукция белков острой фазы в печени может ингибировать выработку SeP, который синтезируется в этой же ткани и отвечает за транспорт Se, вызывая снижение циркуляции этого элемента [245]. Тем не менее, другие исследования не исключали возможности того, что пациенты с РА предрасположены к недоеданию и, следовательно, к неадекватному поступлению селена с пищей [226, 234]. В этом контексте, из-за расхождений между авторами и из-за изменчивости этого микроэлемента в пище и в сыворотке больных РА между различными регионами мира, а также из-за отсутствия информации о смешанных переменных, таких, как лечение используется в каждом отчете, мы считаем важным проводить исследования, которые одновременно оценивают концентрацию селена в сыворотке и диете у пациентов с РА. Вышеупомянутые исследования могут

позволить более полно определить связь селена с активностью заболевания, учитывая, что на сегодняшний день была проанализирована только связь концентрации селена в сыворотке с некоторыми параметрами активности заболевания, такими как СРБ и СОЭ, а также с оценкой активности заболевания, показывая противоречивые результаты [224, 233, 245].

Сывороточный селен как биомаркер ревматоидного артрита

Как упоминалось ранее, концентрация Se в сыворотке или плазме, необходимая для экспрессии селенопротеинов, составляет от 80 до 90 мкг/л. В частности, SeP соответствует первичному белку-переносчику Se, так как содержит до 60% этого микроэлемента. Поэтому измерение Se в сыворотке или плазме считается надежным биомаркером для определения его статуса [213, 214, 245]. SeP, по-видимому, действует как отрицательный реагент острой фазы. Снижение концентрации Se происходит при незначительном повышении концентрации СРБ (от 5 до 10 мг/л). Аналогичным образом, системный воспалительный ответ был связан со снижением концентрации Se в плазме до 48%, когда СРБ >80 мг/л [246, 247]. Было высказано предположение, что воспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α и IFN γ) подавляют экспрессию SeP и что метаболизм Se может нарушаться во время острой фазы реакции [248]. Низкая концентрация селена может истощать циркулирующие антиоксиданты и, таким образом, усугублять воспалительное состояние заболевания из-за неконтролируемого производства АФК [249].

В частности, уровни Se в сыворотке крови при РА были связаны с СРБ и СОЭ. Сахебари и др. сообщили о пороговом значении концентрации Se для РА <92,4 мкг/л с чувствительностью 72,12% и специфичностью 84,62% [233, 245]. Кроме того, также сообщалось, что дефицит селена может быть фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые представляют собой наиболее распространенную причину преждевременной смерти у пациентов с РА [42, 250, 251]. На самом деле, есть сообщения, указывающие на то, что концентрация Se менее 60 мкг/л может увеличить риск сердечно-сосудистой смертности [252, 253]. Напротив, добавки Se (200 мкг/день) в сочетании с коэнзимом Q10 снижали смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [254]. Тем не менее Deyab и соавт. не обнаружили значимых ассоциаций между концентрациями селена в сыворотке крови и параметрами сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА [245].

В этом контексте, хотя данные, по-видимому, указывают на тесную связь между воспалением и изменением уровней Se, считается важным продолжить изучение взаимосвязи между его уровнями в сыворотке или плазме и воспалительными параметрами РА. Мониторинг этой переменной может быть добавлен в список биомаркеров для оценки клинического статуса РА. Кроме того, он также может быть функциональным при определении ответа на лечение, поскольку антиревматическая терапия, по-видимому, влияет

на гомеостаз Se; однако необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить его механизм.

Антиоксидантный и противовоспалительный эффект селена

Роль микронутриентов в функционировании иммунной системы и в инфекции в основном основывалась на дефиците витамина С и появлении цинги. В 1753 году Джеймс Линд провел первое зарегистрированное клиническое испытание, в котором сообщил, что больные цингой мужчины, употреблявшие цитрусовые, выздоравливали значительно быстрее. Это открытие стало основой для установления синергизма между микроэлементами и иммунной системой [255]. Это привело к тому, что в настоящее время существует множество исследований, описывающих действие различных витаминов и минералов на иммунные клетки [180, 255]. Se является важным микроэлементом, который благодаря включению в селенопротеины регулирует как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ [256]. Среди различных функций, описанных для этого элемента в физиологических условиях, можно назвать увеличение продукции IFN γ , поддержку дифференцировки и пролиферации Т-клеток, поддержание уровня антител и продукцию селенопротеинов, которые действуют как регуляторы АФК во время окислительного стресса [255].

АФК представляют собой производные радикалы кислорода, образующиеся в живых системах. К ним относятся супероксид (O_2^-), гидроксил (OH), пероксил (ROO), пергидроксил (HO_2) и H_2O_2 , а также реактивные формы азота (RNS), такие как оксид азота (NO), диоксид азота (NO_2) и пероксинитрит ($OONO^-$). ROS и RNS называются свободными радикалами и характеризуются отсутствием одного или нескольких спаренных электронов на внешней орбитальной оболочке [53]. В физиологических условиях производство и удаление свободных радикалов должно поддерживаться в равновесии, поскольку они необходимы для роста, дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток [53, 257]. Элиминация этих окислительных соединений осуществляется антиоксидантными ферментами, такими как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза, TRXR и GPx, а также путем неферментативной элиминации некоторыми витаминами (витамины А, С, Е), β -каротинами и минералами-антиоксидантами (медь, цинк, марганец и Se) [51]. Тем не менее, если концентрация радикалов превышает физиологический уровень, они могут вызывать повреждение клеточных компонентов, таких как мембранные липиды, белки, нуклеиновые кислоты. Нарушение баланса между образованием и выведением свободных радикалов вызывает окислительное повреждение, известное как окислительный стресс. При РА сообщалось о пятикратном увеличении продукции митохондриальных АФК, поэтому было показано, что окислительный стресс является отличительной чертой этого заболевания [51-53].

Окислительный стресс является фактором, который способствует как инициированию, так и поддержанию воспалительных заболеваний, таких как РА [52, 258]. ROS и RNS были обнаружены в суставах, пораженных этим заболеванием, что делает эти виды возможными эффективными биомаркерами для мониторинга прогрессирования заболевания [259, 260]. Ранее была установлена связь между клетками иммунной системы и медиаторами окислительного стресса. В частности, макрофаги и Т-клетки в их активированной форме в синовиальной мембране продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β и TNF- α , которые обладают способностью индуцировать выработку АФК, которые активируют NF- κ B [261-263], вызывая, таким образом, повышенную выработку провоспалительных цитокинов, которые воздействуют на этот процесс через канонический путь и с помощью H₂O₂ в качестве альтернативного пути, что создает окислительную и воспалительную среду, характеризующуюся синовитом и, в конечном итоге, разрушением суставов [257, 264]. Аналогичным образом, инфильтрация В-клеток в синовиальную ткань приводит к выработке аутоантител против цитруллиновых пептидов (АСРА) и RF, которые могут усиливать выработку провоспалительных цитокинов через синовиальные макрофаги и впоследствии выработку АФК [43, 265]. С другой стороны, другим фактором, влияющим на наличие суставного окислительного стресса, является постоянное внутрисуставное давление, вызванное воспалением, которое, в свою очередь, вызывает хроническую гипоксию и, таким образом, образование АФК в суставах [257, 266]. Было описано, что для противодействия этой окислительной и воспалительной среде среди ферментных антиоксидантов важную роль играет Se, поскольку он является важным компонентом для образования и активности GPx, который способен снижать уровни АФК, особенно H₂O₂, который представляет собой одну из самых продуцируемых АФК. Впоследствии снижение уровня АФК уменьшает канонический путь активации NF- κ B, при котором АФК фосфорилируют I κ B- α для деградации. Точно так же снижение окислительного стресса ограничивает неканонический путь, опосредованный активацией NF- κ B-индуцирующей киназы (NIK), которая отвечает за фосфорилирование IKK α для образования гетеродимера p52:RelB. По этой причине Se также считается полезным для купирования воспаления [181, 257, 261, 267-269].

Рекомендации по потреблению селена и его богатые источники

Количество Se как в природе, так и в организме человека неодинаково по всему миру. Ранее такие регионы, как Новая Зеландия, Россия и Китай, сообщали о низком уровне этого элемента в почве и пищевых продуктах, что негативно влияет на их население с болезнью Кашина-Бека и болезнью Кешана, тогда как дефицит селена редко встречается в США и Канаде [68, 270]. Поддержание адекватного уровня Se в организме человека необходимо для различных функций, включая иммунный ответ. На тяжесть патологий, связанных с иммунной

системой, влияет состояние Se, которое зависит от формы, в которой он содержится в пище, а также генетические полиморфизмы и другие факторы, влияющие на его биодоступность, как указано выше. Тем не менее, еще не до конца понятно, как добавки с селеном могут смягчить заболевания, связанные с иммунной системой [270]. Последнее обновление DRI для Se было пересмотрено Советом по пищевым продуктам и питанию Института медицины США. Это обновление основано на оценочных средних требованиях, необходимых для максимизации активности GPx. Рекомендуемая диетическая доза (RDA) для взрослых составляет 55 мкг/день, тогда как допустимый верхний уровень потребления (UL) составляет 400 мкг/день. Хотя большинство населения легко удовлетворяет этим требованиям, в некоторых странах рекомендуются более высокие дозы из-за более низкого среднего уровня селена в этих странах (например, в Великобритании рекомендуется 60 мкг/день для взрослых) [270, 271].

Как упоминалось ранее, Se можно найти в пищевых продуктах в различных химических формах, поэтому лучший способ достичь рекомендуемой суточной дозы — это диета. Sec и SeMet являются наиболее часто потребляемыми источниками Se, однако их биодоступность, а также другие факторы зависят от наличия витаминов A, D и E, а также жиров, белков и тяжелых металлов. Среди продуктов, которые содержат наибольшее количество этого микроэлемента, орехи, хлеб, тунец, брокколи, яйца, мясо и т. д. Относительно содержания микроэлементов в воде было отмечено, что количество Se незначительно в большинстве географических регионов [65, 182, 272].

Краткий обзор современных подходов к питанию при ревматоидном артрите

Хотя диета была связана с фактором риска окружающей среды для прогрессирования РА, она также считалась модифицируемым фактором риска. В этом смысле, из-за того, что надлежащее диетическое лечение РА еще не разработано, в настоящее время существуют предложения по диетическому подходу для улучшения некоторых болезненных состояний. Сообщается, что потеря веса играет важную роль в снижении активности заболевания, поскольку избыток жировой ткани приводит к выработке воспалительных цитокинов и адипоцитокинов в дополнение к нагрузке, оказываемой на суставы избыточным весом [45, 273, 274]. Другое предложение, которое существует для диетического лечения ревматоидного артрита, — это средиземноморская диета, которая характеризуется диетой, богатой оливковым маслом, рыбой и растительной пищей. Сообщается, что ее благотворное влияние связано с противовоспалительными свойствами омега-3 и олеиновой кислоты. Тем не менее ее влияние на РА остается неубедительным [275, 276]. Сообщалось, что при таком же подходе к питанию диета, богатая овощами, фруктами и клетчаткой, оказывает противовоспалительное действие; в этом контексте было изучено влияние вегетарианской диеты на РА. В исследовании сообщалось, что безглютеновая вегетарианская диета улучшает клинические

показатели заболевания, в дополнение к снижению антител IgG к глиадину и IgG к β -лактоглобулину из-за снижения воздействия экзогенных пищевых антигенов [277]. Тем не менее, важно отметить, что наличие антиглиадиновых антител в основном связано с целиакией [278]. С другой стороны, было показано, что изменение микробиоты может влиять на воспаление при РА [273, 279]. Среди других подходов к питанию, которые изучались при лечении ревматоидного артрита, есть эффекты флавоноидов, пробиотиков, антиоксидантов и голодания [280-283]. Как и в случае с последним, недавно сообщалось, что у *Caenorhabditis elegans* Sec имитирует эффекты ограничения калорийности, что положительно сказывается на продолжительности жизни и возрастных заболеваниях. В этом исследовании было показано, что Sec имитирует эффекты ограничения калорий посредством SKN-1, ортолога ядерного фактора, связанного с эритроидом 2 (NRF2), у млекопитающих, который регулирует экспрессию антиоксидантных белков [284]. Хотя некоторые из вышеупомянутых методов лечения, такие как средиземноморская диета и голодание, продемонстрировали положительное влияние на некоторые параметры РА, необходимы более надежные клинические испытания, чтобы обобщить их рекомендации; тем не менее, они все еще являются многообещающими предложениями для сопутствующей лекарственной терапии у пациентов с РА.

Заключение

Адекватное питание способствует профилактике заболеваний и необходимо для оптимального функционирования иммунной системы. Ранее было установлено, что микроэлементы играют важную роль в иммунном ответе. Основываясь на исследованиях, показывающих, что у пациентов с РА может быть плохое качество диеты по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, актуальность нутритивной терапии в подходе к лечению РА может быть полезной для улучшения некоторых клинических параметров заболевания. Кроме того, часто отмечалось, что у этих пациентов наблюдается снижение уровня селена в сыворотке крови [234], что является основным фактором для образования антиоксидантных ферментов. Эти типы ферментов участвуют в регуляции окислительного и воспалительного состояния и ранее рассматривались как фактор, влияющий на активность заболевания. Тем не менее, неясно, является ли дефицит селена причиной или следствием аутоиммунных заболеваний [218]. При РА среди исследований, рассматриваемых в данном обзоре, более последовательно указывается, что это явление вызывается воспалением [220, 228, 230, 232, 233]; однако другие исследования показали, что дефицит этого микроэлемента в рационе может быть причиной низкого уровня селена в сыворотке крови [189, 226, 234]. Другим аспектом, который следует учитывать, является влияние некоторых факторов на биодоступность и активность селена, таких как географический регион, лекарства и

генетические полиморфизмы. Хотя были проведены некоторые клинические испытания для анализа действия селена на больных РА, ожидаемых результатов получено не было. С другой стороны, доклинические исследования, в которых изучалось влияние новых SeNP, показали положительные результаты. В этом смысле считается необходимым провести исследования, оценивающие как концентрацию селена в пище, так и его концентрацию в сыворотке этой популяции, чтобы можно было более комплексно установить, существует ли связь между дефицитом этого элемента и прогрессированием активности болезни. Также важно провести более строгие клинические испытания и провести экспериментальные исследования, которые помогут понять механизмы, с помощью которых селен может помочь лечению РА. Следует рассмотреть вопрос о мониторинге уровней Se у пациентов с РА. Наконец, к неизбирательному использованию добавок с селеном следует относиться с осторожностью, учитывая его возможные токсические эффекты, возникающие при превышении рекомендуемых пределов потребления.

В этом обзоре обсуждалась также роль метаболизма селена в развитии хряща и артропатиях, таких как KBD и ОА, и подчеркивались его важные функции в поддержании гомеостаза хряща. Принимая во внимание физиологическую роль селенопротеинов в процессах антиоксидантной защиты и вредное воздействие окислительного стресса на хондроциты, аномальный метаболизм селена, вероятно, нарушает гомеостаз хряща и вызывает артропатические заболевания из-за нарушения регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза. Помимо защитной роли от окислительного стресса, селен, по-видимому, оказывает проанаболическое действие, увеличивая способность хряща к регенерации. Селен необходим для индукции пролиферации и хондрогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток. Однако механизмы, с помощью которых метаболизм селена регулирует хондрогенные программы, остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. Несмотря на общие положительные эффекты селена в поддержании гомеостаза хряща, следует с осторожностью рассматривать стратегии приема добавок селена или селенопротеинов, чтобы избежать неблагоприятных последствий для здоровья, таких как селеноз. Стратегии, направленные на оптимизацию преимуществ селена и селенопротеинов, следует рассматривать как средство терапевтического лечения и профилактики артропатий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Hatfield, D. L. & Gladyshev, V. N. How selenium has altered our understanding of the genetic code // *Mol. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 3565–3576.
2. Rayman, M. P. Selenium and human health // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. - P. 1256–1268.
3. Arthur, J. R., McKenzie, R. C. & Beckett, G. J. Selenium in the immune system // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133. - P. 1457S–1459S.
4. Schomburg, L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 160–171.
5. Hawkes, W. C., Kelley, D. S. & Taylor, P. C. The effects of dietary selenium on the immune system in healthymen // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2001. – Vol. 81. - P. 189–213.
6. Wood, S. M., Beckham, C., Yosioka, A., Darban, H. & Watson, R. R. beta-Carotene and selenium supplementation enhances immune response in aged humans // *Integr. Med.* – 2000. – Vol. 2. - P. 85–92.
7. Broome, C. S. et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – P. 154–162.
8. Nève, J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases // *J. Cardiovascular Risk.* – 1996. – Vol. 3. – P. 42–47.
9. Alissa, E. M., Bahijri, S. M. & Ferns, G. A. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence // *Med. Sci. Monitor.* – 2003. – Vol. 9. – P. RA9–RA18.
10. Zhang, X., Liu, C., Guo, J. & Song, Y. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 70. – P. 162–169.
11. Chen, X. et al. Studies on the relations of selenium and Keshan disease // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1980. – Vol. 2. – P. 91–107.
12. Loscalzo, J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 1756–1760.
13. Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A. & Gladyshev, V. N. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development // *Trends Biochem. Sci.* – 2014. - Vol. 39. – P. 112–120.
14. Patrick, L. Selenium biochemistry and cancer: a review of the literature // *Alternative Med. Rev.* – 2004. – Vol. 9. – P. 239–258.
15. Willett, W. et al. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer // *Lancet.* – 1983. – Vol. 322. – P. 130–134.

16. Navarro-Alarcon, M., de la Serrana, H. L.-G., Perez-Valero, V. & López-Martínez, M. Selenium concentrations in serum of individuals with liver diseases (cirrhosis or hepatitis): relationship with some nutritional and biochemical markers // *Sci. Total Environ.* – 2002. – Vol. 291. – P. 135–141.
17. Guo, C. H., Chen, P. C. & Ko, W. S. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10. – P. 730–737.
18. Davis, C. D., Tsuji, P. A. & Milner, J. A. Selenoproteins and cancer prevention // *Annu. Rev. Nutr.* – 2012. – Vol. 32. – P. 73–95.
19. Clark, L. C. et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276. P. 1957–1963.
20. Zhuo, H., Smith, A. H. & Steinmaus, C. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol. 13. – P. 771–778.
21. Lawrence, R. A. & Burk, R. F. Glutathione peroxidase activity in seleniumdeficient rat liver // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1976. – Vol. 71. – P. 952–958.
22. Li, S., Cao, J., Caterson, B. & Hughes, C. E. Proteoglycan metabolism, cell death and Kashin-Beck disease // *Glycoconj. J.* – 2012. -Vol. 29. - P. 241–248.
23. Wang, Q. et al. Correlation between selenium and Kaschin-Beck disease: a meta-analysis // *Clin. J. Evid. Based Med.* – 2013. – Vol. 13. - P. 1421–1430.
24. Yang, L., Zhao, G.-h, Yu, F.-f, Zhang, R.-q & Guo, X. Selenium and iodine levels in subjects with Kashin-Beck disease: a meta-analysis // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2016. – Vol. 170. – P. 43–54.
25. Wang, L. et al. Serious selenium deficiency in the serum of patients with Kashin-Beck disease and the effect of nano-selenium on their chondrocytes // *Biological Trace Elem. Res.* – 2019. - <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01759-7>.
26. Jordan, J. M. An ongoing assessment of osteoarthritis in African Americans and Caucasians in North Carolina: The Johnston County Osteoarthritis Project // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2015. – Vol. 126. – P. 77–86.
27. Jordan, J. et al. 34 Low selenium levels are associated with increased odds of radiographic hip osteoarthritis in African American and white women // *Osteoarthr. Cartil.* – 2007. – Vol. 15. – P. C33.
28. Sasaki, S., Iwata, H., Ishiguro, N., Habuchi, O. & Miura, T. Low-selenium diet, bone, and articular cartilage in rats // *Nutrition.* – 1994. – Vol. 10. – P. 538–543.
29. Raisbeck, M. F. Selenosis // *Vet. Clin. North Am.—Food Anim. Pract.* – 2000. – Vol. 16. – P. 465–480.
30. Sutter, M. E., Thomas, J. D., Brown, J. & Morgan, B. Selenium toxicity: a case of selenosis caused by a nutritional supplement // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 970–971.

31. Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R. & Goldring, M. B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ // *Arthritis Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64. - P. 1697–1707.
32. Yang, S. et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction // *Nat. Med*. – 2010. – Vol. 16. - P. 687–693.
33. Kim, J. H. et al. Regulation of the catabolic cascade in osteoarthritis by the zinc-ZIP8-MTF1 axis // *Cell*. – 2014. – Vol. 156. – P. 730–743.
34. Choi, W. S. et al. The CH25H-CYP7B1-ROR alpha axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis // *Nature*. – 2019. – Vol. 566. – P. 254.
35. Kim, S. et al. Tankyrase inhibition preserves osteoarthritic cartilage by coordinating cartilage matrix anabolism via effects on SOX9 PARylation // *Nat. Commun*. – 2019. – Vol. 10. – P. 4898.
36. Kang, D. et al. Stress-activated miR-204 governs senescent phenotypes of chondrocytes to promote osteoarthritis development // *Sci. Transl. Med*. – 2019. – Vol. 11. - <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar6659>.
37. Loeser, R. F., Collins, J. A. & Diekman, B. O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol*. – 2016. – Vol. 12. - P. 412.
38. Felson, D. T. Osteoarthritis as a disease of mechanics // *Osteoarthr. Cartil*. – 2013. – Vol. 21. – P. 10–15.
39. Hui, W. et al. Oxidative changes and signalling pathways are pivotal in initiating age-related changes in articular cartilage // *Ann. Rheum. Dis*. – 2016. – Vol. 75. – P. 449–458.
40. Yudoh, K. et al. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function // *Arthritis Res. Ther*. – 2005. – Vol. 7. – P. R380–R391.
41. Ramiro, S.; Aletaha, D.; McInnes, I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 2023–2038.
42. Ramiro, S.; Aletaha, D.; Barton, A.; Burmester, G.R.; Emery, P.; Firestein, G.S.; Kavanaugh, A.; McInnes, I.B.; Solomon, D.H.; Strand, V.; et al. Rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Dis. Prim*. – 2018. – 4. – P. 18001.
43. Firestein, G.; McInnes, I.B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // *Immunity*. – 2017. – Vol. 46. – P. 183–196.
44. Rodriguez, D.A.; Pluchino, N.; Canny, G.; Gabay, C.; Straub, R.H. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. – 2016. – Vol. 56. – P. 1254–1263.
45. Xu, B.; Lin, J. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: An NHANES analysis // *PeerJ*. - 2017. – Vol. 5. – P. e4035.

46. Skoczyńska, M.; Świerkot, J. The role of diet in rheumatoid arthritis // *Reumatologia*. - 2018. - Vol. 56. - P. 259–267.
47. Zapatera, B.; Prados, A.; Gómez-Martínez, S.; Marcos, A. Immunonutrition: Methodology and applications // *Nutr. Hosp.* - 2015. - Vol. 31. - P. 145–154.
48. Suchner, U.; Kuhn, K.S.; Fürst, P. The scientific basis of immunonutrition // *Proc. Nutr. Soc.* - 2000. - Vol. 59. - P. 553–563.
49. Vetvicka, V.; Vetvickova, J. Concept of Immuno-Nutrition // *J. Nutr. Food Sci.* - 2016. - Vol. 6. - P. 500.
50. Khanna, S.; Jaiswal, K.S.; Gupta, B. Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions // *Front. Nutr.* - 2017. - Vol. 4. - P. 52.
51. García-González, A.; Gaxiola-Robles, R.; Zenteno-Savín, T. Oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis // *Rev. Investig. Clin.* - 2015. - Vol. 67. - P. 46–53.
52. Veselinovic, M.; Barudzic, N.; Vuletic, M.; Zivkovic, V.; Tomic-Lucic, A.; Djuric, D.; Jakovljevic, V. Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: Relationship to diseases activity // *Mol. Cell. Biochem.* - 2014. - Vol. 391. - P. 225–232.
53. Quiñonez-Flores, C.M.; González-Chávez, S.A.; Nájera, D.D.R.; Pacheco-Tena, C. Oxidative Stress Relevance in the Pathogenesis of the Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review // *Biomed. Res. Int.* - 2016. - Vol. 2016. - P. 6097417.
54. Bodnar, M.; Konieczka, P.; Namieśnik, J. The properties, functions, and use of selenium compounds in living organisms // *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* - 2012. - Vol. 30. - P. 225–252.
55. National Research Council. Chemistry. In *Selenium in Nutrition*, Revised ed.; The National Academies Press: Washington, DC, USA, - 1983. - P. 3–9.
56. Bhattacharya, P.T.; Misra, S.R.; Hussain, M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review // *Scientifica*. - 2016. - Vol. 2016. - P. 5464373.
57. Kryukov, G.V.; Castellano, S.; Novoselov, S.V.; Lobanov, A.V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V.N. Characterization of mammalian selenoproteomes // *Science*. - 2003. - Vol. 300. - P. 1439–1443.
58. Labunsky, V.M.; Hatfield, L.L.; Gladyshev, V.N. Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles // *Physiol. Rev.* - 2014. - Vol. 94. - P. 739–777.
59. Huang, Z.; Rose, A.H.; Homann, P.R. The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* - 2012. - Vol. 16. - P. 705–743.
60. Schomburg, L.; Schweizer, U. Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium // *Biochim. Biophys. Acta*. - 2009. - Vol. 1790. - P. 1453–1462.

61. Liu, H.; Xu, H.; Huang, K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms // *Metallomics*. – 2017. – Vol. 9. – P. 21–37.
62. Oropeza-Moe, M.; Wislø, H.; Bernhoft, A. Selenium deficiency associated porcine and human cardiomyopathies // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 31. – P. 148–156.
63. Thomson, C.D. Selenium|Physiology. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, 2nd ed.; Elsevier: Dunedin, New Zeland. – 2003. – P. 5117–5124.
64. Roman, M.; Jitaru, P.; Barbante, C. Selenium biochemistry and its role for human health // *Metallomics*. – 2014. – 6. – P. 25–54.
65. Fairweather-Tait, S.; Bao, Y.; Broadley, M.R.; Collings, R.; Ford, D.; Hesketh, J.E.; Hurst, R. Selenium in human health and disease // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 14. P. 1337–1383.
66. Kiela, P.R.; Ghishan, F.K. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 30. P. 145–159.
67. Go, J.P. Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid-base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status // *J. Dairy Sci.* – 2018. – Vol. 101. P. 2763–2813.
68. Kieliszek, M. Selenium-Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – P. 1298.
69. Fairweather-Tait, S.; Hurrell, R.F. Bioavailability of minerals and trace elements // *Nutr. Res. Rev.* – 1996. – Vol. 9. P. 295–324.
70. Nickel, A.; Kottra, G.; Schmidt, G.; Danier, J.; Hofmann, T.; Daniel, H. Characteristics of transport of selenoamino acids by epithelial amino acid transporters // *Chem. Biol. Interact.* – 2009. – Vol. 177. – P. 234–241.
71. Drug Bank. Available online: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB11135> (accessed on 24 April 2020).
72. Fung, E.B. Nutritional deficiencies in patients with thalassemia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1202. – P. 188–196.
73. Sherief, L.M.; El-Salam, S.M.A.; Kamal, N.M.; El Safy, O.; Almalky, M.A.; Azab, S.F.; Morsy, H.M.; Gharieb, A.F. Nutritional biomarkers in children and adolescents with Beta-thalassemia-major: An Egyptian center experience // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – ID. 261761.
74. Pliakou, X.I.; Koutsouka, F.P.; Damigos, D.; Bourantas, K.L.; Briasoulis, E.C.; Voulgari, P.V. Rheumatoid arthritis in patients with hemoglobinopathies // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 2889–2892.
75. Cardoso, B.R.; Roberts, B.; Bush, A.I.; Hare, D.J. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases // *Metallomics*. – 2015. – Vol. 7. – P. 1213–1228.

76. Seale, L.A. Selenocysteine γ -Lyase: Biochemistry, Regulation and Physiological Role of the Selenocysteine Decomposition Enzyme // *Antioxidants*. – 2019. – Vol. 8. – P. 357.
77. Squires, J.E.; Berry, M.J. Eukaryotic selenoprotein synthesis: Mechanistic insight incorporating new factors and new functions for old factors // *IUBMB Life*. – 2008. – Vol. 60. – P. 232–235.
78. Zoidis, E.; Seremelis, I.; Kontopoulos, N.; Danezis, G. Selenium-Dependent Antioxidant Enzymes: Actions and Properties of Selenoproteins // *Antioxidants*. – 2018. – Vol. 7. – P. 66.
79. Lu, J. & Holmgren, A. Selenoproteins // *J. Biol. Chem.* – 2009. - Vol. 284. P. 723–727.
80. Kryukov, G. V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes // *Science*. 2003. Vol. 300. P. 1439–1443.
81. Pitts, M. W. & Hoffmann, P. R. Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis // *Cell Calcium*. – 2018. – Vol. 70. – P. 76–86.
82. Sreelatha, A. et al. Protein AMPylation by an evolutionarily conserved pseudokinase // *Cell*. – 2018. – Vol. 175. – P. 809–821 e819.
83. Brigelius-Flohe, R. Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors // *Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 387. – P. 1329–1335.
84. Ingold, I. et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis // *Cell*. – 2018. – Vol. 172. P. 409–422. e421.
85. Arnér, E. S. & Holmgren, A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 6102–6109.
86. Conrad, M. et al. Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function // *Mol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 9414–9423.
87. Jakupoglu, C. et al. Cytoplasmic thioredoxin reductase is essential for embryogenesis but dispensable for cardiac development // *Mol. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1980–1988.
88. Gereben, B. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P. 898–938.
89. Liang, Y. et al. Effect of selenium on selenoprotein expression in the adipose tissue of chickens // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2014. – Vol. 160. – P. 41–48.
90. Christensen, M. J. & Burgener, K. W. Dietary selenium stabilizes glutathione peroxidase mRNA in rat liver // *J. Nutr.* – 1992. – Vol. 122. - P. 1620–1626.
91. Avissar, N., Kerl, E. A., Baker, S. S. & Cohen, H. Extracellular glutathione peroxidase mRNA and protein in human cell lines // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1994. – Vol. 309. – P. 239–246.
92. Zhao, H., Whitfield, M. L., Xu, T., Botstein, D. & Brooks, J. D. Diverse effects of methylseleninic acid on the transcriptional program of human prostate cancer cells // *Mol. Biol. Cell*. – 2004. – Vol. 15. – P. 506–519.

93. Vunta, H. et al. Selenium attenuates pro - inflammatory gene expression in macrophages // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1316–1323.
94. Kosik-Bogacka, D. I. et al. Effects of biological factors and health condition on mercury and selenium concentrations in the cartilage, meniscus and anterior cruciate ligament // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 201–208.
95. Bissardon, C. et al. Sub-ppm level high energy resolution fluorescence detected X-ray absorption spectroscopy of selenium in articular cartilage // *Analyst.* – 2019. – Vol. 144. – P. 3488–3493.
96. Thompson, K. M., Haibach, H. & Sunde, R. A. Growth and plasma triiodothyronine concentrations are modified by selenium deficiency and repletion in second-generation selenium-deficient rats // *J. Nutr.* – 1995. – Vol. 125. – P. 864–873.
97. Yang, C., Wolf, E., Roser, K., Delling, G. & Muller, P. K. Selenium deficiency and fulvic acid supplementation induces fibrosis of cartilage and disturbs subchondral ossification in knee joints of mice: an animal model study of Kashin-Beck disease // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* – 1993. – Vol. 423. – P. 483–491.
98. Ren, F. L. et al. Effects of selenium and iodine deficiency on bone, cartilage growth plate and chondrocyte differentiation in two generations of rats // *Osteoarthr. Cartil.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1171–1177.
99. Moreno-Reyes, R., Egrise, D., Neve, J., Pasteels, J. L. & Schoutens, A. Selenium deficiency-induced growth retardation is associated with an impaired bone metabolism and osteopenia // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1556–1563.
100. Cao, J. J., Gregoire, B. R. & Zeng, H. Selenium deficiency decreases antioxidative capacity and is detrimental to bone microarchitecture in mice // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142. P. 1526–1531.
101. Xiong, Y. M. et al. Association study between polymorphisms in selenoprotein genes and susceptibility to Kashin-Beck disease // *Osteoarthr. Cartil.* – 2010. – Vol. 18. – P. 817–824.
102. Huang, L. et al. Association study of polymorphisms in selenoprotein genes and kashin-beck disease and serum selenium/iodine concentration in a tibetan population // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – P. e71411.
103. Du, X. et al. Role of selenoprotein S (SEPS1)-105G> A polymorphisms and PI3K/Akt signaling pathway in Kashin-Beck disease // *Osteoarthr. Cartil.* – 2015. – Vol. 23. – P. 210–216.
104. Wu, R. et al. The study on polymorphisms of sep15 and TrxR2 and the expression of AP-1 signaling pathway in Kashin-Beck disease // *Bone.* – 2019. – Vol. 120. – P. 239–245.
105. Lu, M. L. et al. The effects of mycotoxins and selenium deficiency on tissueengineered cartilage // *Cells Tissues Organs.* – 2012. – Vol. 196. – P. 241–250.
106. Min, Z. et al. Abnormality of epiphyseal plate induced by selenium deficiency diet in two generation DA rats // *Apmis.* – 2015. – Vol. 123. – P. 697–705.

107. Downey, C. M. et al. Osteo-chondroprogenitor-specific deletion of the selenocysteine tRNA gene, Trsp, leads to chondronecrosis and abnormal skeletal development: a putative model for Kashin-Beck disease // PLoS Genet. – 2009. – Vol. 5. – P. e1000616.
108. Guo, X. et al. Recent advances in the research of an endemic osteochondropathy in China: Kashin-Beck disease // Osteoarthr. Cartil. – 2014. – Vol. 22. – P. 1774–1783.
109. Zou, K., Liu, G., Wu, T. & Du, L. Selenium for preventing Kashin-Beck osteoarthropathy in children: a meta-analysis // Osteoarthr. Cartil. – 2009. – Vol. 17. – P. 144–151.
110. Glasson, S. S. et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis // Nature. – 2005. – Vol. 434. – P. 644–648.
111. Blom, A. B. et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3 // Arthritis Rheumatism. – 2007. – Vol. 56. – P. 147–157.
112. Little, C. B. et al. Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development // Arthritis Rheumatism. – 2009. – Vol. 60. – P. 3723–3733.
113. Marcu, K. B. et al. NF-kappa B signaling: multiple angles to target OA // Curr. Drug Targets. – 2010. – Vol. 11. – P. 599–613.
114. Berenbaum, F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P. 1354–1356.
115. Choi, W. S. et al. Critical role for arginase II in osteoarthritis pathogenesis // Ann. Rheum. Dis. – 2019. – Vol. 78. – P. 421–428.
116. Mobasheri, A. et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. – 2017. – Vol. 13. – P. 302–311.
117. Won, Y. et al. Pleiotropic roles of metallothioneins as regulators of chondrocyte apoptosis and catabolic and anabolic pathways during osteoarthritis pathogenesis // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75. – P. 2045–2052.
118. Matsuzaki, T. et al. FoxO transcription factors modulate autophagy and proteoglycan 4 in cartilage homeostasis and osteoarthritis // Sci. Transl. Med. – 2018. – Vol. 10. - <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan0746>.
119. Cornelis, F. M. F. et al. ANP32A regulates ATM expression and prevents oxidative stress in cartilage, brain, and bone // Sci. Transl. Med. – 2018. – Vol. 10. - <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar8426>.
120. Coleman, M. C. et al. Targeting mitochondrial responses to intra-articular fracture to prevent posttraumatic osteoarthritis // Sci. Transl. Med. – 2018. – Vol. 10. - <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan5372>.

121. Regan, E. A., Bowler, R. P. & Crapo, J. D. Joint fluid antioxidants are decreased in osteoarthritic joints compared to joints with macroscopically intact cartilage and subacute injury // *Osteoarthr. Cartil.* – 2008. – Vol. 16. – P. 515–521.
122. Blanco, F. J., Lopez-Armada, M. J. & Maneiro, E. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis // *Mitochondrion.* – 2004. – Vol. 4. – P. 715–728.
123. Wang, Y., Zhao, X., Lotz, M., Terkeltaub, R. & Liu-Bryan, R. Mitochondrial biogenesis is impaired in osteoarthritis chondrocytes but reversible via peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 2141–2153.
124. McCulloch, K., Litherland, G. J. & Rai, T. S. Cellular senescence in osteoarthritis pathology // *Aging Cell.* – 2017. – Vol. 16. – P. 210–218.
125. Akhmedov, A. T. & Marin-Garcia, J. Mitochondrial DNA maintenance: an appraisal // *Mol. Cell Biochem.* – 2015. – Vol. 409. – P. 283–305.
126. Goyns, M. H. Genes, telomeres and mammalian ageing // *Mech. Ageing Dev.* – 2002. – Vol. 123. – P. 791–799.
127. Sun, M. et al. Maintenance of SOX9 stability and ECM homeostasis by selenium-sensitive PRMT5 in cartilage // *Osteoarthr. Cartil.* – 2019. – Vol. 27. – P. 932–944.
128. Kurz, B., Jost, B. & Schünke, M. Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N mice // *Osteoarthr. Cartil.* – 2002. – Vol. 10. – P. 119–126.
129. Cheng, A. W., Stabler, T. V., Bolognesi, M. & Kraus, V. B. Selenomethionine inhibits IL-1beta inducible nitric oxide synthase (iNOS) and cyclooxygenase 2(COX2) expression in primary human chondrocytes // *Osteoarthr. Cartil.* 2011. – Vol. 19. – P. 118–125.
130. Xue, J. et al. The hsa-miR-181a-5p reduces oxidation resistance by controlling SECISBP2 in osteoarthritis // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2018. – Vol. 19. – P. 355.
131. Aigner, T. et al. Large-scale gene expression profiling reveals major pathogenetic pathways of cartilage degeneration in osteoarthritis // *Arthritis Rheumatism.* – 2006. – Vol. 54. – P. 3533–3544.
132. Hosseinzadeh, A., Jafari, D., Kamarul, T., Bagheri, A. & Sharifi, A. M. Evaluating the protective effects and mechanisms of diallyl disulfide on interleukin-1beta induced oxidative stress and mitochondrial apoptotic signaling pathways in cultured chondrocytes // *J. Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 118. – P. 1879–1888.
133. Bateman, J. F. et al. Transcriptomics of wild-type mice and mice lacking ADAMTS-5 activity identifies genes involved in osteoarthritis initiation and cartilage destruction // *Arthritis Rheumatism.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1547–1560.
134. Bos, S. et al. The role of plasma cytokine levels, CRP and Selenoprotein S gene variation in OA // *Osteoarthr. Cartil.* – 2009. – Vol. 17. – P. 621–626.

135. Bos, S. D. et al. Increased type II deiodinase protein in OA-affected cartilage and allelic imbalance of OA risk polymorphism rs225014 at DIO2 in human OA joint tissues // *Ann. Rheumatic Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1254–1258.
136. Waarsing, J. H. et al. Osteoarthritis susceptibility genes influence the association between hip morphology and osteoarthritis // *Arthritis Rheumatism.* – 2011. – Vol. 63. – P. 1349–1354.
137. Meulenbelt, I. et al. Identification of DIO2 as a new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis // *Hum. Mol. Genet.* – 2008. – Vol. 17. – P. 1867–1875.
138. Bomer, N. et al. Underlying molecular mechanisms of DIO2 susceptibility in symptomatic osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 1571–1579.
139. Meulenbelt, I. et al. Meta-analyses of genes modulating intracellular T3 bioavailability reveal a possible role for the DIO3 gene in osteoarthritis susceptibility // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 164–167.
140. Yazar, M., Sarban, S., Kocyigit, A. & Isikan, U. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2005. Vol. 106. – P. 123–132.
141. de Oliveira El-Warrak, A., Rouma, M., Amoroso, A., Boysen, S. R. & Chorfi, Y. Measurement of vitamin A, vitamin E, selenium, and L-lactate in dogs with and without osteoarthritis secondary to ruptured cranial cruciate ligament // *Can. Vet. J.* – 2012. – Vol. 53. – P. 1285.
142. Hill, J. & Bird, H. Failure of selenium-ace to improve osteoarthritis // *Rheumatology.* – 1990. – Vol. 29. – P. 211–213.
143. Li, H. et al. Associations between dietary antioxidants intake and radiographic knee osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35. – P. 1585–1592.
144. Yan, J. D., Tian, J., Zheng, Y. W., Han, Y. & Lu, S. M. Selenium promotes proliferation of chondrogenic cell ATDC5 by increment of intracellular ATP content under serum deprivation // *Cell Biochem. Funct.* – 2012. – Vol. 30. – P. 657–663.
145. Ahmed, H. H., Aglan, H. A., Mabrouk, M., Abd-Rabou, A. A. & Beherei, H. H. Enhanced mesenchymal stem cell proliferation through complexation of selenium/titanium nanocomposites // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2019. – Vol. 30. – P. 24.
146. Yan, J. D., Fei, Y., Han, Y. & Lu, S. M. Selenoprotein O deficiencies suppress chondrogenic differentiation of ATDC5 cells // *Cell Biol. Int.* – 2016. – Vol. 40. – P. 1033–1040.
147. Yan, J. et al. GPx1 knockdown suppresses chondrogenic differentiation of ATDC5 cells through induction of reductive stress // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* – 2017. – Vol. 49. – P. 110–118.

148. James, C. G., Appleton, C. T. G., Ulici, V., Underhill, T. M. & Beier, F. Microarray analyses of gene expression during chondrocyte differentiation identifies novel regulators of hypertrophy // *Mol. Biol. Cell.* – 2005. – Vol. 16. – P. 5316–5333.
149. Hawkes, W. C. & Alkan, Z. Regulation of redox signaling by selenoproteins // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2010. – Vol. 134. – P. 235–251.
150. Ramakrishnan, P. et al. Oxidant conditioning protects cartilage from mechanically induced damage // *J. Orthop. Res.* – 2010. – Vol. 28. – P. 914–920.
151. Henrotin, Y., Kurz, B. & Aigner, T. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? // *Osteoarthr. Cartil.* – 2005. – Vol. 13. – P. 643–654.
152. Bigarella, C. L., Liang, R. & Ghaffari, S. Stem cells and the impact of ROS signaling // *Development.* – 2014. – Vol. 141. – P. 4206–4218.
153. Loeser, R. F. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix // *Osteoarthr. Cartil.* – Vol. 17. – P. 971–979.
154. Vaillancourt, F. et al. 4-Hydroxynonenal induces apoptosis in human osteoarthritic chondrocytes: the protective role of glutathione-S-transferase // *Arthritis Res Ther.* – 2008. – Vol. 10. – P. R107.
155. Brandl, A. et al. Oxidative stress induces senescence in chondrocytes // *J. Orthop. Res.* – Vol. 29. – P. 1114–1120.
156. Cha, B. H., Lee, J. S., Kim, S. W., Cha, H. J. & Lee, S. H. The modulation of the oxidative stress response in chondrocytes by Wip1 and its effect on senescence and dedifferentiation during in vitro expansion // *Biomaterials.* – Vol. 34. – P. 2380–2388.
157. Henrotin, Y. E., Bruckner, P. & Pujol, J. P. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage // *Osteoarthr. Cartil.* – Vol. 11. – P. 747–755.
158. Johnson, K. et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation is a downstream regulator of nitric oxide effects on chondrocyte matrix synthesis and mineralization // *Arthritis Rheumatism.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1560–1570.
159. Tikku, M. L., Gupta, S. & Deshmukh, D. R. Aggrecan degradation in chondrocytes is mediated by reactive oxygen species and protected by antioxidants // *Free Radic. Res.* – 1999. – Vol. 30. – P. 395–405.
160. Ebert, R. et al. Selenium supplementation restores the antioxidative capacity and prevents cell damage in bone marrow stromal cells in vitro // *Stem Cells.* – Vol. 24. – P. 1226–1235.
161. Chen, J. H. et al. Oxidant damage in Kashin - Beck disease and a rat Kashin-Beck disease model by employing T-2 toxin treatment under selenium deficient conditions // *J. Orthop. Res.* – Vol. 30. – P. 1229–1237.

162. Chi, Q., Luan, Y., Zhang, Y., Hu, X. & Li, S. The regulatory effects of miR-138-5p on selenium deficiency-induced chondrocyte apoptosis are mediated by targeting SelM // *Metallomics*. – 2019. – Vol. 11. – P. 845–857.
163. Gao, H., Liu, C., Song, S. & Fu, J. Effects of dietary selenium against lead toxicity on mRNA levels of 25 selenoprotein genes in the cartilage tissue of broiler chicken // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2016. – Vol. 172. – P. 234–241.
164. Yu, F.-F. et al. Identified molecular mechanism of interaction between environmental risk factors and differential expression genes in cartilage of Kashin-Beck disease // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – P. e5669.
165. Wang, W.-Z. et al. Comparative analysis of gene expression profiles between the normal human cartilage and the one with endemic osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* – 2009. – Vol. 17. - P. 83–90.
166. Rose, J. et al. DNA damage, disordinated gene expression and cellular senescence in osteoarthritic chondrocytes // *Osteoarthr. Cartil.* – 2012. – Vol. 20. – P. 1020–1028.
167. Grishko, V. I., Ho, R., Wilson, G. L. & Pearsall, A. W. Diminished mitochondrial DNA integrity and repair capacity in OA chondrocytes // *Osteoarthr. Cartil.* – 2009. – Vol. 17. P. 107–113.
168. Baliga, M. S., Wang, H., Zhuo, P., Schwartz, J. L. & Diamond, A. M. Selenium and GPx-1 overexpression protect mammalian cells against UV-induced DNA damage // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2007. – Vol. 115. – P. 227–241.
169. de Rosa, V. et al. Low doses of selenium specifically stimulate the repair of oxidative DNA damage in LNCaP prostate cancer cells // *Free Radic. Res.* – 2012. – Vol. 46. – P. 105–116.
170. Seo, Y. R., Sweeney, C. & Smith, M. L. Selenomethionine induction of DNA repair response in human fibroblasts // *Oncogene*. – 2002. – Vol. 21. – P. 3663–3669.
171. Fischer, J. L., Lancia, J. K., Mathur, A. & Smith, M. L. Selenium protection from DNA damage involves a Ref1/p53/Brca1 protein complex // *Anticancer Res.* – 2006. – Vol. 26. – P. 899–904.
172. Fischer, J. L., Mihelc, E. M., Pollok, K. E. & Smith, M. L. Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53-dependent DNA repair // *Mol. Cancer Ther.* – 2007. – Vol. 6. – P. 355–361.
173. Wang, L.; Wang, F.-S.; Gershwin, M.E. Human autoimmune diseases: A comprehensive update // *J. Intern. Med.* - 2015. – Vol. 278. – P. 369–395.
174. Reedy, J.; Lerman, J.L.; Krebs-Smith, S.M.; Kirkpatrick, S.I.; Pannucci, T.; Wilson, M.M.; Subar, A.F.; Kahle, L.L.; Tooze, J.A. Evaluation of the Healthy Eating Index-2015 // *J. Acad. Nutr. Diet.* - 2018. – Vol. 118. – P. 1622–1633.
175. Krebs-Smith, S.M.; Pannucci, T.; Subar, A.F.; Kirkpatrick, S.I.; Lerman, J.L.; Tooze, J.A.; Wilson, M.M.; Reedy, J. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015 // *J. Acad. Nutr. Diet.* – 2018. – Vol. 118. – P. 1591–1602.

176. Comee, L.; Taylor, C.A.; Nahikian-Nelms, M.; Ganesan, L.P.; Krok-Schoen, J.L. Dietary patterns and nutrient intake of individuals with rheumatoid arthritis and osteoarthritis in the United States // *Nutrition*. – 2019. – Vol. 67–68. – P. 110533.
177. Grimstvedt, M.E.; Woolf, K.; Milliron, B.-J.; Manore, M.M. Lower Healthy Eating Index-2005 dietary quality scores in older women with rheumatoid arthritis v. healthy controls // *Public Health Nutr.* – 2010. – Vol. 13. – P. 1170–1177.
178. Berube, L.T.; Kiely, M.; Woolf, K.; Yazici, Y. Diet quality of individuals with rheumatoid arthritis using the Healthy Eating Index (HEI)-2010 // *Nutr. Health*. – 2017. – Vol. 23. – P. 17–24.
179. Bärebring, L.; Winkvist, A.; Gjerdtsson, I.; Lindqvist, H.M. Poor Dietary Quality Is Associated with Increased Inflammation in Swedish Patients with Rheumatoid Arthritis // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – P. 1535.
180. Maggini, S.; Pierre, A.; Calder, P.C. Immune function and micronutrient requirements change over the life course // *Nutrients*. – 2018. – P. 10. – P. 1531.
181. Duntas, L.H. Selenium and inflammation: Underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm. Metab. Res.* – 2009. – Vol. 41. – P. 443–447.
182. Hariharan, S.; Dharmaraj, S. Selenium and selenoproteins: It's role in regulation of inflammation // *Inflammopharmacology*. – 2020. – Vol. 28. – P. 667–695.
183. Hejazi, J.; Mohtadinia, J.; Kolahi, S.; Bakhtiyari, M.; Delpisheh, A. Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: An assessment of dietary intake and disease activity. // *Womens Health*. – 2011. – Vol. 7. – P. 599–605.
184. Arablou, T.; Aryaeian, N.; Djalali, M.; Shahram, F.; Rasouli, L. Association between dietary intake of some antioxidant micronutrients with some inflammatory and antioxidant markers in active Rheumatoid Arthritis patients // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2019. – Vol. 89. – P. 238–245.
185. Stone, J.; Doube, A.; Dudson, D.; Wallace, J. Inadequate calcium, folic acid, vitamin E, zinc, and selenium intake in rheumatoid arthritis patients: Results of a dietary survey // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 27. – P. 180–185.
186. Silva, B.N.S.; De Araújo Ísis, L.S.B.; Queiroz, P.M.A.; Duarte Ângela, L.B.P.; Burgos, M.G.P.D.A. Intake of antioxidants in patients with rheumatoid arthritis // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2014. – Vol. 60. – P. 555–559.
187. Hagfors, L.; Leandersson, P.; Sköldstam, L.; Andersson, J.; Johansson, G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis // *Nutr. J.* – 2003. – Vol. 2. – P. 5–15.
188. Pedersen, M.; Stripp, C.; Klarlund, M.; Olsen, S.F.; Tjønneland, A.; Frisch, M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1249–1252.

189. Knekt, P.; Heliövaara, M.; Aho, K.; Alfthan, G.; Marniemi, J.; Aromaa, A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis // *Epidemiology*. – 2000. – Vol. 11. – P. 402–405.
190. Cerhan, J.R.; Saag, K.G.; Merlino, L.A.; Mikuls, T.R.; Criswell, L.A. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 157. – P. 345–354.
191. Tarp, U.; Overvad, K.; Thorling, E.B.; Graudal, H.; Hansen, J.C. Selenium treatment in rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 1985. – Vol. 14. – P. 364–368.
192. Jäntti, J.; Vapaatalo, H.; Seppala, E.; Ruutsalo, H.M.; Isomaki, H. Treatment of rheumatoid arthritis with fish oil, selenium, Vitamins A and E, and placebo // *Scand. J. Rheumatol.* – 1991. – Vol. 20. – P. 225.
193. Peretz, A.; Neve, J.; Duchateau, J.; Famaey, J.P. Adjuvant treatment of recent onset rheumatoid arthritis by selenium supplementation: Preliminary observations // *Br. J. Rheumatol.* – 1992. – Vol. 31. – P. 281–282.
194. Heinle, K.; Adam, A.; Gradl, M.; Wiseman, M.; Adam, O. Selenkonzentration in den Erythrozyten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis // *Med. Klin.* – 1997. – Vol. 92. – P. 29–31.
195. Peretz, A.; Siderova, V.; Nève, J. Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial // *Scand. J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 30. – P. 208–212.
196. Canter, P.; Wider, B.; Ernst, E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: A systematic review of randomized clinical trials // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1223–1233.
197. Malhotra, S.; Welling, M.N.; Mantri, S.B.; Desai, K. In vitro and in vivo antioxidant, cytotoxic, and anti-chronic inflammatory arthritic effect of selenium nanoparticles // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* – 2016. – Vol. 104. – P. 993–1003.
198. Ren, S.-X.; Zhang, B.; Lin, Y.; Ma, D.-S.; Yan, H. Selenium Nanoparticles Dispersed in Phytochemical Exert Anti-Inflammatory Activity by Modulating Catalase, GPx1, and COX-2 Gene Expression in a Rheumatoid Arthritis Rat Model // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 991–1000.
199. Liua, J.; Ma, L.; Zhou, H.; Zhu, X.; Yu, Q.; Chen, X.; Zhao, Y.; Liu, J. Polypeptide nano-Se targeting inflammation and theranostic rheumatoid arthritis by anti-angiogenic and NO activating AMPK_ signaling pathway // *J. Mater. Chem. B.* – 2018. – Vol. 6. – P. 3497–3514.
200. Hitchon, C.A.; El-Gabalawy, H.S. Oxidation in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2004. – Vol. 6. – P. 265–278.
201. Cejka, D.; Hayer, S.; Niederreiter, B.; Sieghart, W.; Fuereder, T.; Zwerina, J.; Schett, G. Mammalian target of rapamycin signaling is crucial for joint destruction in experimental arthritis and

- is activated in osteoclasts from patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 2294–2302.
202. Camargo, S.M.R.; Singer, D.; Makrides, V.; Huggel, K.; Pos, K.M.; Wagner, C.A.; Kuba, K.; Danilczyk, U.; Skovby, F.; Kleta, R.; et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin di_erentially interact with hartnup mutations // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P. 872–882.
203. Seow, H.-F.; Bröer, S.; Broer, A.; Bailey, C.G.; Potter, S.J.; Cavanaugh, J.A.; Rasko, J.E.; Br, S. Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19 // *Nat. Genet.* – 2004. – Vol. 36. – P. 1003–1007.
204. Popovska-Jankovic, K.; Tasic, V.; Bogdanovic, R.; Miljkovic, P.; Golubovic, E.; Soylu, A.; Saraga, M.; Pavicevic, S.; Baskin, E.; Akil, I.; et al. Molecular characterization of cystinuria in south-eastern European countries // *Urolithiasis.* – 2013. – Vol. 41. – P. 21–30.
205. Calonge, M.J.; Gasparini, P.; Chillarón, J.; Chillón, M.; Gallucci, M.; Rousaud, F.; Zelante, L.; Testar, X.; Dallapiccola, B.; Di Silverio, F.; et al. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine // *Nat. Genet.* – 1994. – Vol. 6. – P. 420–425.
206. Karunasinghe, N.; Han, D.Y.; Zhu, S.; Yu, J.; Lange, K.; Duan, H.; Medhora, R.; Singh, N.; Kan, J.; Alzaher, W.; et al. Serum selenium and single-nucleotide polymorphisms in genes for selenoproteins: Relationship to markers of oxidative stress in men from Auckland, New Zealand // *Genes Nutr.* – 2012. – Vol. 7. – P. 179–190.
207. Donadio, J.L.S.; Guerra-Shinohara, E.M.; Rogero, M.M.; Cozzolino, S.M.F. Influence of Gender and SNPs in GPX1 Gene on Biomarkers of Selenium Status in Healthy Brazilians // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8. – P. 81.
208. Donadio, J.L.S.; Rogero, M.M.; Guerra-Shinohara, E.M.; Barbosa, F., Jr.; Desmarchelier, C.; Borel, P.; Sneddon, A.A.; Hesketh, J.E.; Cozzolino, S.M.F. Genetic variants in selenoprotein genes modulate biomarkers of selenium status in response to Brazil nut supplementation (the SU.BRA.NUT study) // *Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 38. – P. 539–548.
209. Meplan, C.; Crosley, L.K.; Nicol, F.; Beckett, G.J.; Howie, A.F.; Hill, K.E.; Horgan, G.; Mathers, J.C.; Arthur, J.R.; Hesketh, J.E. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the SELGEN study) // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – P. 3063–3074.
210. Kopp, T.I.; Outzen, M.; Olsen, A.; Vogel, U.B.; Ravn-Haren, G. Genetic polymorphism in selenoprotein P modifies the response to selenium-rich foods on blood levels of selenium and selenoprotein P in a randomized dietary intervention study in Danes // *Genes Nutr.* – 2018. – Vol. 13. – P. 20.

211. Alfthan, G.; Neve, J. Reference values for serum selenium in various areas-evaluated according to the TRACY protocol // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 1996. – Vol. 10. – P. 77–87.
212. National Research Council. Distribution. In *Selenium in Nutrition*, Revised ed.; The National Academies Press: Washington, DC, USA. – 1983. – P. 10–39.
213. Xia, Y.; E Hill, K.; Li, P.; Xu, J.; Zhou, D.; Motley, A.K.; Wang, L.; Byrne, D.W.; Burk, R.F. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: A placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92. – P. 525–531.
214. Müller, S.M.; Dawczynski, C.; Wiest, J.; Lorkowski, S.; Kipp, A.P.; Schwerdtle, T. Functional Biomarkers for the Selenium Status in a Human Nutritional Intervention Study // *Nutrients.* – 2020. – Vol. – 12. – P. 676.
215. Bredholt, M.; Frederiksen, J.L. Zinc in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *ASN Neuro.* – 2016. – Vol. 8. – P. 1759091416651511.
216. Sahebari, M.; Abrishami-Moghaddam, M.; Moezzi, A.; Avan, A.; Mirfeizi, Z.; Esmaily, H.; Ferns, G. Association between serum trace element concentrations and the disease activity of systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2014. – Vol. 23. – P. 793–801.
217. Sanna, A.; Davide, F.; Zavattari, P.; Valera, P. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – P. 68.
218. Sahebari, M.; Rezaieyazdi, Z.; Khodashahi, M. Selenium and Autoimmune Diseases: A Review Article // *Curr. Rheumatol. Rev.* – 2019. – Vol. 15. P. 123–134.
219. Aaseth, J.; Munthe, E.; Førre, Ø.; Steinnes, E. Trace elements in serum and urine of patients with rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 1978. – Vol. 7. - P. 237–240.
220. Hannonen, P.; Möttönen, T.; Oka, M. Serum selenium and rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 1985. – Vol. 14. – P. 440.
221. Borglund, M.; Akesson, A.; Akesson, B. Distribution of selenium and glutathione peroxidase in plasma compared in healthy subjects and rheumatoid arthritis patients // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* – 1988. – Vol. 48. – P. 27–32.
222. Bacon, M.C.; White, P.H.; Raiten, D.J.; Craft, N.; Margolis, S.; Levander, O.A.; Taylor, M.L.; Lipnick, R.N.; Sami, S. Nutritional status and growth in juvenile rheumatoid arthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 20. – P. 97–106.
223. Jacobsson, L.; Lindgärde, F.; Manthorpe, R.; Akesson, B. Correlation of fatty acid composition of adipose tissue lipids and serum phosphatidylcholine and serum concentrations of micronutrients with disease duration in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1990. – Vol. 49. – P. 901–905.

224. O'Dell, J.R.; Lemley-Gillespie, S.; Palmer, W.R.; Weaver, A.L.; Moore, G.F.; Klassen, L.W. Serum selenium concentrations in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1991. – Vol 50. – P. 376–378.
225. Heliövaara, M.; Knekt, P.; Aho, K.; Aaran, R.K.; Alfthan, G.; Aromaa, A. Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1994. – Vol. 53. – P. 51–53.
226. Köse, K.; Doğan, P.; Kardaş, Y.; Saraymen, R. Plasma selenium levels in rheumatoid arthritis // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1996. – Vol. 53. – P. 51–56.
227. Witkowska, A.M.; Kuryliszyn-Moskal, A.; Borawska, M.H.; Hukałowicz, K.; Markiewicz, R. A study on soluble intercellular adhesion molecule-1 and selenium in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis // *Clin. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 414–419.
228. Yazar, M.; Sarban, S.; Kocyigit, A.; Isikan, U.E. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2005. – Vol. 106. – P. 123–132.
229. Pemberton, P.W.; Ahmad, Y.; Bodill, H.; Lokko, D.; Hider, S.L.; Yates, A.P.; Walker, M.G.; Laing, I.; Bruce, I. Biomarkers of oxidant stress, insulin sensitivity and endothelial activation in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study of their association with accelerated atherosclerosis // *BMC Res. Notes.* – 2009. – Vol. 2. – P. 83.
230. Onal, S.; Nazıroğlu, M.; Çolak, M.; Bulut, V.; Flores-Arce, M.F. Effects of different medical treatments on serum copper, selenium and zinc levels in patients with rheumatoid arthritis // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – Vol. 142. – P. 447–455.
231. Li, J.; Liang, Y.; Mao, H.; Deng, W.; Zhang, J. Effects of B-lymphocyte dysfunction on the serum copper, selenium and zinc levels of rheumatoid arthritis patients // *Pak. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 30. – P. 1064–1067.
232. Afridi, H.I.; Talpur, F.N.; Kazi, T.G.; Brabazon, D. Estimation of toxic elements in the samples of different cigarettes and their effect on the essential elemental status in the biological samples of Irish smoker rheumatoid arthritis consumers // *Environ. Monit. Assess.* – 2015. – Vol. 187. – P. 157.
233. Sahebbari, M.; Ayati, R.; Mirzaei, H.; Sahebkar, A.; Hejazi, S.; Saghafi, M.; Saadati, N.; Ferns, G.A.; Avan, A. Serum Trace Element Concentrations in Rheumatoid Arthritis // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2016. – Vol. 171. – P. 237–245.
234. Ma, Y.; Zhang, X.; Fan, D.; Xia, Q.; Wang, M.; Pan, F. Common trace metals in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 56. – P. 81–89.
235. Mian, A.N.; Ibrahim, F.; Scott, D.L. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis // *BMC Rheumatol.* – 2019. – Vol. 3. – P. 42.

236. Cheung, J.M.; Scarsbrook, D.; Klinkho, A.V. Characterization of patients with arthritis referred for gold therapy in the era of biologics // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 716–719.
237. Jackson-Rosario, S.; Cowart, D.; Myers, A.; Tarrien, R.; Levine, R.L.; Scott, R.A.; Self, W.T. Auranofin disrupts selenium metabolism in *Clostridium difficile* by forming a stable Au-Se adduct // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2009. – Vol. 14. – P. 507–519.
238. Radenkovic, F.; Holland, O.; Vanderlelie, J.J.; Perkins, A. Selective inhibition of endogenous antioxidants with Auranofin causes mitochondrial oxidative stress which can be countered by selenium supplementation // *Biochem. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 146. – P. 42–52.
239. Roder, C.; Thomson, M.J. Auranofin: Repurposing an old drug for a golden new age // *Drugs R D.* – 2015. – Vol. 15. – P. 13–20.
240. Chaudiere, J.; Wilhelmsen, E.C.; Tappel, A.L. Mechanism of selenium-glutathione peroxidase and its inhibition by mercaptocarboxylic acids and other mercaptans // *J. Biol. Chem.* – 1984. – Vol. 259. – P. 1043–1050.
241. Gra'zyna, G.; Agata, K.; Adam, P.; Tomasz, L.; Agata, W.-C.; Karolina, D.; Grzegorz, C.; Anna, C.; Gromadzka, G.; Karpi' nska, A.; et al. Treatment with D-penicillamine or zinc sulphate affects copper metabolism and improves but not normalizes antioxidant capacity parameters in Wilson disease // *Biometals.* - 2014. – Vol. – 27. – P. 207–215.
242. Peretz, A.; Neve, J.; Vertongen, F.; Famaey, J.P.; Molle, L. Selenium status in relation to clinical variables and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 1987. – Vol. 14. - 1104–1107.
243. Marano, G.; Fischioni, P.; Graziano, C.; Iannone, M.; Morisi, G. Increased serum selenium levels in patients under corticosteroid treatment // *Pharmacol. Toxicol.* – 1990. – Vol. 67. – P. 120–122.
244. Honkanen, V.E. The factors affecting plasma glutathione peroxidase and selenium in rheumatoid arthritis: A multiple linear regression analysis // *Scand. J. Rheumatol.* – 1991. – Vol. 20. – P. 385–391.
245. Deyab, G.; Hokstad, I.; Aaseth, J.; Småstuen, M.C.; Whist, J.E.; Agewall, S.; Lyberg, T.; Tveiten, D.; Hjeltne, G.; Ghanbari, A.; et al. Effect of anti-rheumatic treatment on selenium levels in inflammatory arthritis // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 49. – P. 91–97.
246. Ghashut, R.A.; McMillan, D.C.; Kinsella, J.; Vasilaki, A.T.; Talwar, D.; Duncan, A. The effect of the systemic inflammatory response on plasma zinc and selenium adjusted for albumin // *Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. – 35. – P. 381–387.
247. Duncan, A.; Talwar, D.; McMillan, D.C.; Stefanowicz, F.; O'Reilly, D.S.J.; O'Reilly, D.S.J. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 95. – P. 64–71.

248. Braunstein, M.; Kusmenkov, T.; Zuck, C.; Angstwurm, M.; Becker, N.-P.; Böcker, W.; Schomburg, L.; Bogner, V. Selenium and Selenoprotein P Deficiency Correlates with Complications and Adverse Outcome after Major Trauma // *Shock*. – 2020. – Vol. 53. P. 63–70.
249. Heyland, D.K.; Dhaliwal, R.; Day, A.G.; Muscedere, J.; Drover, J.; Suchner, U.; Cook, D.; Canadian Critical Care Trials Group. REducing Deaths due to OXidative Stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients // *Proc. Nutr. Soc.* – 2006. – Vol. 65. P. 250–263.
250. Mateo, G.F.; Navas-Acien, A.; Pastor-Barriuso, R.; Guallar, E. Selenium and coronary heart disease: A meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84. – P. 762–773.
251. Bleys, J.; Navas-Acien, A.; Guallar, E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 404–410.
152. Alehagen, U.; Johansson, P.; Björnstedt, M.; Rosén, A.; Post, C.; Aaseth, J. Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 70. – P. 91–96.
253. Suadicani, P.; Hein, H.; Gyntelberg, F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males // *Atherosclerosis*. – 1992. – Vol. 96. – P. 33–42.
254. Alehagen, U.; Alexander, J.; Aaseth, J. Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 Reduces Cardiovascular Mortality in Elderly with Low Selenium Status. A Secondary Analysis of a Randomised Clinical Trial // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11. - P. e0157541.
255. Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – P. 236.
256. Hoffmann, P.R.; Berry, M.J. The influence of selenium on immune responses // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1273–1280.
257. Da Fonseca, L.J.S.; Nunes-Souza, V.; Goulart, M.O.F.; Rabelo, L.A. Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis: What the Future Might Hold regarding Novel Biomarkers and Add-On Therapies // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 7536805.
258. Nakajima, A.; Aoki, Y.; Shibata, Y.; Sonobe, M.; Terajima, F.; Takahashi, H.; Saito, M.; Taniguchi, S.; Yamada, M.; Nakagawa, K. Identification of clinical parameters associated with serum oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis // *Mod. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 24. – P. 926–930.
259. Smallwood, M.J.; Nissim, A.; Knight, A.R.; Whiteman, M.; Haigh, R.; Winyard, P.G. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 125. – P. 3–14.

260. Khojah, H.M.; Ahmed, S.; Abdel-Rahman, M.S.; Hamza, A.-B. Reactive oxygen and nitrogen species in patients with rheumatoid arthritis as potential biomarkers for disease activity and the role of antioxidants // *Free Radic. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 97. – P. 285–291.
261. Lingappan, K. NF- κ B in Oxidative Stress // *Curr. Opin. Toxicol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 81–86.
262. Mateen, S.; Moin, S.; Shahzad, S.; Khan, A.Q. Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – P. e0178879.
263. Bala, A.; Mondal, C.; Haldar, P.K.; Khandelwal, B. Oxidative stress in inflammatory cells of patient with rheumatoid arthritis: Clinical efficacy of dietary antioxidants // *Inflammopharmacology*. – 2017. – Vol. 25. P. 595–607.
264. Morgan, M.J.; Liu, Z.G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling // *Cell Res.* – 2011. – Vol. 21. – P. 103–115.
265. Mateen, S.; Moin, S.; Khan, A.Q.; Zafar, A.; Fatima, N. Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – P. e0152925.
266. Taylor, P.C.; Sivakumar, B. Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 293–298.
267. Kretz-Remy, C.; Arrigo, A.P. Selenium: A key element that controls NF- κ B activation and I κ B alpha half life // *Biofactors*. – 2001. – Vol. 14. – P. 117–125.
268. Maehira, F.; Miyagi, I.; Eguchi, Y. Selenium regulates transcription factor NF- κ B activation during the acute phase reaction // *Clin. Chim. Acta*. – 2003. – Vol. 334. – P. 163–171.
269. Alhasan, R.; Kharm, A.; Leroy, P.; Jacob, C.; Gaucher, C. Selenium Donors at the Junction of Inflammatory Diseases // *Curr. Pharm. Des.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1707–1716.
270. Avery, J.C.; Hoffmann, P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – P. 1203.
271. National Agricultural Library. Selenium. Available online: <https://www.nal.usda.gov/fnic/selenium> (accessed on 10 May 2020).
272. National Agricultural Library. Food Composition. Available online: <https://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomposition> (accessed on 10 May 2020).
273. Alwarith, J.; Kahleova, H.; Rembert, E.; Yonas, W.; Dort, S.; Calcagno, M.; Burgess, N.; Crosby, L.; Barnard, N.D. Nutrition Interventions in Rheumatoid Arthritis: The Potential Use of Plant-Based Diets. A Review // *Front. Nutr.* – 2019. – Vol. 6. – P. 141.
274. Kreps, D.J.; Halperin, F.; Desai, S.P.; Zhang, Z.Z.; Losina, E.; Olson, A.T.; Karlson, E.W.; Bermas, B.L.; Sparks, J.A. Association of weight loss with improved disease activity in patients with

- rheumatoid arthritis: A retrospective analysis using electronic medical record data // *Int. J. Clin. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 13. – P. 1–10.
275. Petersson, S.; Philippou, E.; Rodomar, C.; Nikiphorou, E. The Mediterranean diet, fish oil supplements and Rheumatoid arthritis outcomes: Evidence from clinical trials // *Autoimmun. Rev.* – 2018. – Vol. 17. – P. 1105–1114.
276. Forsyth, C.; Kouvari, M.; D’Cunha, N.M.; Georgousopoulou, E.N.; Panagiotakos, D.B.; Mellor, D.; Kellett, J.; Naumovski, N. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: A systematic review of human prospective studies // *Rheumatol. Int.* – 2018. – Vol. 38. – P. 737–747.
277. Hafstrom, I.; Ringertz, B.; Spångberg, A.; Von Zweigbergk, L.; Brannemark, S.; Nylander, I.; Rönnelid, J.; Laasonen, L.; Klareskog, L. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: The effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens // *Rheumatology.* – 2001. – Vol. 40. - P. 1175–1179.
278. Caja, S.; Mäki, M.; Kaukinen, K.; Lindfors, K. Antibodies in celiac disease: Implications beyond diagnostics // *Cell. Mol. Immunol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 103–109.
279. Horta-Baas, G.; Romero-Figueroa, M.D.S.; Montiel-Jarquín, A.J.; et al. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis // *J. Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 4835189.
280. Badsha, H. Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity // *Open Rheumatol. J.* – 2018. – Vol. 12. – P. 19–28.
281. Li, J.; Gang, D.; Yu, X.; Hu, Y.; Yue, Y.; Cheng, W.; Pan, X.; Zhang, P. Genistein: The potential for efficacy in rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 535–540.
282. Jalili, M.; Kolahi, S.; Aref-Hosseini, S.-R.; Mamegani, M.E.; Hekmatdoost, A. Beneficial role of antioxidants on clinical outcomes and erythrocyte antioxidant parameters in rheumatoid arthritis patients // *Int. J. Prev. Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 835–840.
283. Longo, V.D.; Mattson, M.P. Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications // *Cell. Metab.* – 2014. – Vol. 19. – P. 181–192.
284. Kim, S.; Kim, B.; Park, S.-K. Selenocysteine mimics the effect of dietary restriction on lifespan via SKN-1 and retards age-associated pathophysiological changes in *Caenorhabditis elegans* // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 18. – P. 5389–5398.