

Куропаткина Т.А.¹, Медведева Н.А.², Медведев О.С.^{1,3}

¹ МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

² МГУ им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Минздрава РФ, Москва, Россия

РОЛЬ СЕЛЕНА В КАРДИОЛОГИИ

Селен является важным микроэлементом, имеющим фундаментальное значение для функционирования организма человека. Входя в состав активного центра ряда антиоксидантных ферментов, селен предотвращает повреждение клеток организма свободными радикалами. Снижение синтеза селенсодержащих ферментов ведет к прогрессированию оксидативного стресса и хронического воспаления, которые считаются возможными причинами возникновения многих сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящем обзоре рассматриваются механизмы, с помощью которых адекватная обеспеченность организма селеном может предотвращать повреждения миокарда и сосудов, а также подчеркивается важность мониторинга и коррекции селенового статуса профильных пациентов.

<i>Ключевые слова</i>	Селен; микроэлементы; оксидативный стресс; антиоксиданты; глутатионпероксидаза; сердечно-сосудистые заболевания; селенопротеины
<i>Для цитирования</i>	Kuropatkina T.A., Medvedeva N.A., Medvedev O.S. The role of selenium in cardiology. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(3):96–104. [Russian: Куропаткина Т.А., Медведева Н.А., Медведев О.С. Роль селена в кардиологии. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):96–104]
<i>Автор для переписки</i>	Куропаткина Татьяна Анатольевна. E-mail: 0sylphide0@gmail.com

Введение

Селен относится к числу незаменимых (эссенциальных) микроэлементов, адекватное поступление которого необходимо для обеспечения здоровья. Впервые это было показано в экспериментах на животных, у которых развивалась миодистрофия, кардиомиопатия и цирроз печени на диете с недостатком селена [1, 2]. В организме селен представлен в составе селенопротеинов, к которым относится ряд таких важных ферментов, как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, йодтирониндейодиназа и т. д. В основном функции селенсодержащих белков сводятся к предотвращению развития окислительного стресса и уменьшению воспалительного процесса, провоцирующих развитие сердечно-сосудистых патологий [3–5].

Основным источником селена для человека является пища растительного и животного происхождения. Продукты питания всех типов демонстрируют географическую картину изменения содержания селена, так как оно зависит от количества растворенного селена в почве и способности растений к его поглощению [6, 7]. По концентрации микроэлемента в сыворотке крови выделяют три группы регионов: с низким (60–80 мкг/л), средним (81–115 мкг/л) и высоким (более 120 мкг/л) содержанием селена [6, 8]. Согласно рекомендациям ФАО/ВОЗ оптимальным является ежедневное употребление не менее 70 мкг селена для взрослых мужчин и 55 мкг для взрослых женщин (минимум 1 мкг/(кг•сут.)) [6, 9], а количество, соответствующее максимальной активности глутатионпероксидазы тромбоцитов или содержанию селена в сы-

воротке крови равным 115–120 мкг/л, составляет 100 мкг/сут. [6, 10].

По данным эпидемиологических исследований, умеренный селенодефицит имеет место на всем протяжении страны от востока до запада: в России более чем у 80% уровень селена в организме ниже оптимального [8, 11, 12]. О выраженном селенодефиците следует говорить при концентрации селена в крови менее 50 мкг/л [6, 8].

Умеренный селенодефицит снижает фертильность как мужчин, так и женщин, вызывает нефропатии и неврологические отклонения. Выраженная недостаточность селена может способствовать прогрессированию СПИДа и гепатита В, появлению злокачественных новообразований и привести к развитию ряда сердечно-сосудистых патологий [3, 7]. В настоящем обзоре будут рассмотрены литературные данные о роли и функциях селенопротеинов в поддержании сердечно-сосудистого здоровья человека, а также важности контроля содержания селена и его коррекции путем использования добавок селена как самостоятельно, так и в комбинациях с другими микронутриентами.

Абсорбция, метаболизм и биодоступность соединений селена

В организм селен поступает с водой (10%) и пищей растительного и животного происхождения (90%) [7]. Наибольшее количество селена содержится в дрожжах, бразильских орехах, морепродуктах, мясе, злаковых и др. продуктах (табл. 1). Однако даже при достаточном поступлении с продуктами питания обеспеченность селеном организма человека зависит

от биодоступности, что определяется природой его химической формы [3, 7, 13].

Основной формой в зерновых культурах и других растениях является селенометионин. В мясе животных наиболее вероятным соединением считается селеноцистеин [12]. Неорганические селениты всасываются путем простой диффузии, а селенаты с импортом с ионом Na^+ или антипортом с ионом OH^- [20]. Органические формы обладают наилучшей биодоступностью, в энтероцит они поступают с импортом с ионом Na^+ , также как и нейтральные аминокислоты. Процесс всасывания селенсодержащих соединений происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и завершается в дистальном отделе тонкого кишечника. Считается, что усвоение ряда соединений селена потенцируется витаминами А, Е и С и тормозится серой, кальцием и ионами Fe^{3+} [3, 7, 20].

После попадания в организм неорганические селенит-ионы быстро и избирательно поглощаются эритроцитами, где восстанавливаются глутатионом и глутатион-редуктазой и транспортируются в плазме в виде гидроселенида, который избирательно связывается с альбумином [3]. Селенат-ионы также быстро восстанавливаются ферментативным путем до селеноводорода, присутствующим при физиологических значениях рН в основном в виде гидроселенид-аниона (рис. 1) [21]. Некоторое количество образующегося селеноводорода быстро связывается с транспортными белками, образуя лабильный («обмениваемый с селенитом») пул селена [3]. Избыточные количества селеноводорода экскретируются с мочой [3] и с потом [22].

Таблица 1. Содержание селена в некоторых пищевых продуктах

Продукт	Содержание селена мкг/г	Источник
Дрожжи (обогащенные)	500–4000	[14, 15]
Бразильский орех	0,2–512	[14, 16]
Говяжьи почки	1,45	[14, 17]
Говядина	0,01–0,73	[14]
Рыба	0,06–0,63	[14]
Свинина	0,27–0,35	[14]
Яйца	0,09–0,25	[14, 18, 19]
Курица	0,15	[14]

Процесс метилирования производных селеноводорода обратим [12]. Важно подчеркнуть, что прием неорганических соединений Se обычно приводит лишь к минимальному увеличению его концентрации в плазме (<20%), так как в печени он включается только в состав селенопротеинов, которые доставляют селен к периферийным тканям [23].

Хорошая усвояемость органических молекул селена позволяет микроэлементу в 35 раз активнее участвовать в процессах обмена веществ в организме [12]. После всасывания они также восстанавливаются до селеноводорода (рис. 1 [3, 24]), который выступает донором селена для построения различных селенопротеинов, причем в первую очередь синтезируются функционально наиболее важные селенопротеины, или же превращается в диметилселенид или метилселеноний/триметилселеноний и выводится из организма [3, 13, 23]. Однако селенометионин является хорошим

Рисунок 1. Общая схема метаболизма селенсодержащих аминокислот. Адаптировано из [3, 24]



источником селена для синтеза специфических селенопротеинов только в том случае, когда организм в достаточном количестве обеспечен метионином. Включение селеноцистеина в тканевые белки вместо цистеина зависит от обеспеченности организма серой, также как и включение селенометионина. Часть селеноцистеина деселенируется с образованием либо селенита [12], либо селеноводорода под действием зависимой от витамина В₆ селеноцистеин-лиазы [25].

Значительное количество метаболитов соединений селена (50–60%) высвобождается с мочой. У женщин экскреция селена через мочевыводящие пути значительно выше, чем у мужчин, что указывает на гендерный диморфизм биосинтеза селенопротеинов [24].

Селен может депонироваться в различных органах и тканях. Наибольшие концентрации наблюдаются в почках, так как это основной орган экскреции селена, чуть меньше содержится в печени и поджелудочной железе, за которыми следуют сердечная и скелетная мускулатура [14].

Влияние селена на развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Как уже говорилось, большая часть селена в организме животных и человека содержится в форме соединения селена с белками. Предполагается, что в системах млекопитающих может существовать до 100 селенопротеинов. На сегодняшний день из них функционально описано около 25 [3]. Большинство из идентифицированных селенопротеинов являются ферментами, в которых именно селеноцистеиновый фрагмент отвечает за каталитические свойства [26, 27].

Каждое включение селеноцистеина в структуре белка специфично и направлено на усиление его антиоксидантных возможностей. В отличие от меркаптогруппы в цистеиносодержащих ферментах радикал селенола полностью ионизирован при физиологическом значении рН, благодаря чему селенсодержащие ферменты обладают гораздо более высокой реакционной способностью [28].

Для части идентифицированных селенозависимых белков уже определены некоторые биологические функции. Селенопротеины защищают клетки от действия активных форм кислорода, повреждения ДНК и апоптоза, а также подавляют активацию сигнальных путей, ответственных за воспаление, которые могут служить факторами риска возникновения ряда сердечно-сосудистых заболеваний [5, 29].

Глутатионпероксидазы

Глутатионпероксидазы представляют собой одно из наиболее эффективных семейств ферментов анти-

периксидной защиты, экспрессируемый эндотелиальными клетками сосудов. Главной функцией этой подгруппы ферментов является поддержание стабильной концентрации восстановленного глутатиона [23].

На состояние сердечно-сосудистой системы влияют преимущественно три вида глутатионпероксидаз: классическая, или цитозольная глутатионпероксидаза (сGPx, GPx-1) (является наиболее зависимой от содержания селена в организме), внеклеточная глутатионпероксидаза плазмы (pGPx, GPx-3), фосфолипидная глутатионпероксидаза (PHGPx, GPx-4).

В исследовании Espinola-Klein с соавт. (2007) было установлено, что низкий уровень цитозольной глутатионпероксидазы в эритроцитах значительно повышает риск инфаркта миокарда – до 36,9% [30].

Эксперименты Yoshida с соавт. (1997) показали, что мыши с отсутствием генов, кодирующих глутатионпероксидазы, сильнее реагируют на состояния ишемии/реперфузии, чем не подвергшийся генетическим изменениям контроль, что выражается в развитии большей площади некроза миокарда [31].

Ardanaz с соавт. (2009) выявили, что у мышей с врожденным отсутствием глутатионпероксидазы в сравнении с положительной группой контроля при хроническом действии ангиотензина II, провоцирующего окислительный стресс, наблюдались увеличение массы сердечной мышцы и гипертрофия левого желудочка [32].

Кроме того, селен в составе глутатионпероксидазы может снизить выработку макрофагами воспалительных простагландинов и лейкотриенов за счет нейтрализации пероксидных промежуточных продуктов, тем самым уменьшая процесс воспаления [33].

Селен оказывает антитромботическое действие при взаимодействии тромбоцитов и эндотелиальных клеток путем стимулирования глутатионпероксидазы через механизм, не связанный с биосинтезом метаболитов NO. Показано, что индуцибельная NO-синтаза в иммуностимулированных макрофагах ингибируется аминокислотой – амино-этил-изоселеномочевинной и родственными соединениями, предупреждая появление свободного нитрозильного радикала [34].

Согласно приведенным литературным данным поддержание адекватного уровня глутатионпероксидазы может быть одним из факторов предупреждения атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца.

Тиоредоксинредуктазы

Тиоредоксинредуктазы – это FAD-содержащие гомодимерные ферменты, принадлежащие к семейству пиридиновоксидоредуктаз. Особенностью данной

группы ферментов является наличие С-концевого селеноцистеинового фрагмента, соединенного с соседним цистеином, составляющим активный селеносульфидный сайт. Тиоредоксинредуктаза восстанавливает низкомолекулярные соединения и является ключевым ферментом метаболизма селена [35]. Эффекты, опосредованные работой тиоредоксинредуктаз, направлены на репарацию других ферментов, уменьшая последствия оксидативного стресса, в том числе в миокарде.

Селенопротеины P, S, K, W, T

Отдельно выделяют и другие селенопротеины, например, селенопротеин P (SeP), который считается самым многочисленным селенсодержащим белком и основным переносчиком селена к периферическим тканям. Он представляет собой единственный белок, содержащий больше одного атома селена (по некоторым данным, их число доходит до 10), однако это количество не постоянно, так как SeP выступает донором атомов селена для других селенозависимых ферментов и циркулирует в крови в виде изоформ. SeP синтезируется преимущественно в печени, но существует и в клетках, которые способны к его воспроизведению в других органах [36]. Помимо транспортных обязанностей, он сам обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая повреждения клеток, что подтверждает эксперимент Rock с соавт. (2010), где *in vitro* методом флуоресцентного анализа была показана способность SeP предотвращать появление гидропероксидов липидов мембран, генерируемых липооксигеназой [37].

Совсем недавно были опубликованы результаты большого проспективного исследования, в котором говорится о наличии связи низкой концентрации SeP в крови с риском возникновения и повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования в период с 2002 по 2006 г. была собрана и проанализирована плазма 4366 жителей шведского города Мальме обоих полов, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых патологий. Согласно содержанию SeP в плазме крови, участников разделили на квинтили (Q), группируя по принципу наименее отличающихся значений. Содержание SeP коррелировало с общим количеством селена в организме. Наблюдение длилось в течение последующих 8 лет, итоговые данные разделяли на три основных исхода: первое сердечно-сосудистое событие, смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний и смерть по разным причинам. Наибольшее количество смертельных случаев как по различным причинам, так и по причине болезни сердца было зафиксировано в группе с наименьшим содержанием SeP – Q1, (0,4–4,3 мг/л), в то время

как среди людей с нормальным и высоким содержанием SeP (Q1: 4,3–5,1, Q2: 5,1–5,9, Q3: 5,9–6,9, Q4: 6,9–20 мг/л) смертность была достоверно ниже. Такое же распределение было отмечено и в случае возникновения первого сердечно-сосудистого события. Кроме того, испытуемые с дефицитом SeP были подвержены значительно большему риску возникновения ишемической болезни сердца и инсульта [38].

Однако не все исследования подтверждают протективное значение SeP в отношении развития патологий сердечно-сосудистой системы. Kikuchi с соавт. (2018) провели работу, в ходе которой анализ первичной культуры клеток гладкой мышцы сегментов легочной артерии, взятой во время операции по трансплантации легких у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), выявил 32-кратное увеличение экспрессии гена, кодирующего молекулу SeP в сравнении с клетками, полученными от здоровых людей. Повышенная экспрессия была обнаружена также в сыворотке крови и ткани легких пациентов. Значение содержания белка носило прогностический характер, так как высокий уровень данного параметра соответствовал более тяжелому течению заболевания. Была установлена положительная корреляция между повышенным уровнем SeP в гладкой мышце легочных сосудов и увеличением давления в правом желудочке сердца у каждого из пациентов с ЛГ [39].

Для исследования механизмов, полученных клинических фактов были проведены эксперименты с использованием 4-недельной гипоксической модели ЛГ Su/H на нокаутных мышцах с врожденным отсутствием гена, кодирующего селенопротеины с множественными остатками селеноцистеина, (Sepp1-/-), и на нормальных особях (Sepp1+/+). В результате было показано, что мыши с Sepp1-/- демонстрируют достоверно меньшее утолщение стенки легочной артерии, гипертрофию правого желудочка (масса правого желудочка/масса левого желудочка + масса перегородки), а также менее интенсивный рост систолического давления в правом желудочке [39].

Авторы считают, что SeP способствует пролиферации и устойчивости клеток к апоптозу вследствие увеличения окислительного стресса, связанного с нарушением метаболизма глутатиона. Проведя сравнение с наиболее используемыми биомаркерами ЛГ (BNP – натрийуретическим пептидом В-типа, hsCRP – высокочувствительным С-реактивным белком, eGFR – рецептора эпидермального фактора роста) исследователи пришли к выводу, что изменение концентрации SeP является наиболее чувствительным маркером ЛГ. Кроме того, он может являться и прогностическим биомаркером, так как изменение его концентрации коррелирует с тяжестью заболевания [40].

Kikuchi с соавт. (2019) утверждают, что главную патологическую роль здесь играет SeP, синтезируемый именно в ткани легочной артерии [40]. Однако не совсем понятно, каким образом в гладкой мышце легочных сосудов может синтезироваться такое количество SeP. Кроме того, заявление о том, что SeP вызывает митохондриальную дисфункцию и усугубляет оксидативный стресс, по нашему мнению, следует интерпретировать с осторожностью, поскольку оно не согласуется с общими представлениями об антиоксидантных свойствах SeP. В определенной степени выводам авторов об основной роли SeP в патогенезе ЛГ противоречат результаты исследований о влиянии SeP на сократительную реакцию изолированных сегментов бронхов кошки, где было показано, что добавление SeP вызывало их расслабление [41]. Несмотря на масштабность работы Kikuchi с соавт., вопрос о влиянии добавки селена больным ЛГ не рассматривался и требует отдельного изучения.

По-видимому, при исследовании роли селена или биомаркера селенового статуса SeP при ЛГ необходимо учитывать патогенез этого заболевания. Если при гипоксической форме ЛГ, о которой говорилось выше, имеются противоречивые данные, то при ЛГ, связанной с развитием воспаления, четко выявлена корреляция между степенью развития ЛГ и уровнем содержания SeP. Так, в исследовании селенового статуса у больных с системным склерозом, ассоциированным с развитием ЛГ, показано уменьшение содержания SeP на 25%, что сопровождается уменьшением активности глутатионпероксидазы [42].

Действие прочих селенопротеинов менее изучено. Считается, что селенопротеин К активно синтезируется именно в сердечной мышце и выполняет антиоксидантные функции преимущественно в клетках миокарда [43]. Дефект селенопротеина S может увеличивать риск возникновения заболеваний сердца, в частности, у женщин. Популяционное исследование FINRISK показало, что вероятность развития ишемической болезни сердца у носительницы минорных аллелей гена SEIS возрастает в два раза, а также существует в 3 раза больший риск возникновения ишемического инсульта [44].

В работе Liu с соавт. (2015) было показано, что добавление селенита натрия к культуре миокардиальных клеток куриного эмбриона коррелирует с содержанием селенопротеина W, который в эксперименте оказал подавляющее влияние на маркеры воспаления – белок p53, NF-κB, и TNF-α [45].

Росса с соавт. (2019) обнаружили, что после ишемии/реперфузии сердца крысы экспрессия SelT в ткани миокарда была значительно увеличена. Введение извлеченного SelT-пептида (PSELT, 5 нмоль/л) инду-

цировало фармакологическую посткондиционирующую кардиопротекцию, о чем свидетельствует значительное восстановление сократимости и уменьшение площади инфаркта, без изменений в сократительной активности сердца. Напротив, контрольный пептид, не имеющий окислительно-восстановительного участка, не обеспечивал кардиопротекции. Иммуноблоттинг показал, что PSELT-зависимая кардиопротекция сопровождается значительным увеличением фосфорилированной протеинкиназы В, ингибированием проапоптотических факторов Вах, каспазы 3, цитохрома С и стимулированием антиапоптотического фактора Bcl-2. Кроме того, PSELT значительно снизил несколько маркеров ишемии/реперфузия-индуцированного окислительного и нитрозативного стресса [4].

Эффекты селена в составе различных структур

Установлено, что дефицит селена может также повысить риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и с помощью других механизмов. Низкий селеновый статус, переключая синтез простагландинов с простациклина на тромбоксан, нарушая их равновесие, повышает агрегабельность тромбоцитов и приводит к сужению кровеносных сосудов [34]. Понижение концентрации селена в крови может вызвать прогрессирование атеросклероза и увеличение окклюзии артерий при ишемической болезни сердца за счет изменения взаимодействия между макрофагами, нейтрофилами и тромбоцитами. Наконец, селен может защитить сердечно-сосудистую систему от токсичных металлов, вовлеченных в атерогенез, таких как ртуть, кадмий и мышьяк, путем предотвращения окислительных повреждений, вызванных металлами, или путем формирования с ними неактивных хелатов [34].

Nassir с соавт. (1997) установили, что дефицит селена в организме вызывает увеличение концентрации холестерина, аполипопротеина Е и липопротеинов низкой плотности в крови. Считается, что этот эффект связан с тем, что селенопротеины увеличивают активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы, которая контролирует синтез холестерина в печени [46]. Ежедневный прием биодобавки с селеном пожилыми людьми с низким селеновым статусом на протяжении полугода снижает уровень общего холестерина, а высокие дозы селена (300 мкг/день) значительно увеличивают содержание липопротеинов высокой плотности [47].

В другом исследовании говорится о снижении фиброза миокарда при использовании добавки селена у крыс с диабетической кардиомиопатией

посредством модуляции особого сигнального пути (GPx/ROS/Smad/CTGF) [48].

Обширные эпидемиологические исследования показали, что отсутствие селена в питьевой воде и продуктах питания может привести к развитию эндемической дилатационной кардиомиопатии Кешана, которая впервые наблюдалась в китайской провинции Хэйлуцзян в 1931 году. Заболевание характеризуется увеличением размеров сердца и легких, нарушениями сердечного ритма, фокальными некрозами, развитием сердечной недостаточности и высокой летальностью [49]. Применение экзогенной добавки селена позволило ликвидировать болезнь в данной местности и снизить клинические проявления кардиомиопатии у пациентов. На территории России заболевание встречается в Забайкальском крае, Бурятии, Якутии и Амурской области. Клинические формы коррелируют с содержанием селена в плазме крови (исследована плазма детей) и подразделяются на острую ($11,35 \pm 0,28$ мкг/л), хроническую ($32,4 \pm 0,28$ мкг/л) и латентную ($51,2 \pm 0,86$ мкг/л) [49].

Одним из условий, ведущих к развитию кардиомиопатии Кешана, является инфицирование энтеровирусом типа Coxsackievirus B3 [50]. Вирус реплицируется в желудке, а затем попадает в сердце, где запускает аутоиммунный процесс. Детальный анализ патогенеза заболевания с использованием экспериментальных моделей на мышцах с нормальным и сниженным содержанием селена в рационе, а также нокаутных мышей без фермента глутатионпероксидазы, показал, что вирус Coxsackievirus B3 (CVB3/0), в норме не вызывающий развитие миокардита у животных с нормальным содержанием селена, у животных с селенодефицитом вызывает миокардит. В сердце последних обнаружилось в 10–100 раз больше вирусных частиц по сравнению с контрольными животными, а сравнение генома вирусных частиц позволило выявить генетическую мутацию у более вирулентного штамма при селенодефиците [50].

В продолжение темы участия селена в эволюции вирусного генома Zhang с соавт. (2020) выдвинули гипотезу о том, что низкий селеновый статус может отягчать течение COVID-19. Было установлено, что жители районов с низким содержанием селена с меньшей вероятностью излечиваются от вируса: в ранее упомянутой провинции Хэйлуцзян смертность была почти в пять раз выше, чем в среднем по всем другим провинциям за пределами эпицентра распространения вируса – Хубэй [51]. Данный факт интересен в связи с тем, что согласно данным COVID-19 поражает сосудистый эндотелий, вызывая диффузные воспаления, эндотелиальную дисфункцию, связанную



КРЕСТОР — первый и единственный статин*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³

КРЕСТОР® КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ФП N015644.01, ПЛ-000226. Торговое название: Крестор®. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению. 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейно гиперлипидемическую гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейно гиперлипидемическая гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-связывающей или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна). 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика серьезных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация с-реактивного белка (с-СРБ) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Противопоказания. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспоринов; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, predisposed к развитию миопатических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспоринов; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотироз, печеный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатический синдром на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя; состояние, которое может привести к повышению плазменной концентрации розувастатина, однократный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). 6. Осторожность. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотироз, печеный или семейный анамнез мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояние, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; секс; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электродные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность, слабой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; секс; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электродные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Побочное действие. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов высока, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся незначительным эффектам (>1/100, <1/10) относятся: сахарный диабет 2-го типа, головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в животе; миопатия; астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться притупление. В большинстве случаев притупление уменьшается или исчезает в процессе терапии и не оказывает возникновения острого или прогрессирующего существующего заболевания печени. * — Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс»: Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж, БЦ «Око», СИТИ. Тел.: +7 (495) 799 56 99. Дата утверждения — 06.02.2018.

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН
КРЕСТОР
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.
* По данным исследований статинами по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин — JUPITER [1], правастатин — WOSCOPS [2], аторвастатин — ASCOT-LLA [3]).
1. Ridker P et al. N Engl J Med 2008;359:2195-2207. 2. Simes J, et al. European Heart Journal 2002 23(3):207-215.
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс»: Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж, БЦ «Око», СИТИ. Тел.: +7 (495) 799 56 99, www.astrazeneca.ru

CRE-RU-8219, дата согласования: 02-09-2020, дата истечения: 01-09-2022, Реклама.



с апоптозом, что приводит к нарушению микроциркуляции и ишемии различных органов. Высокая обеспеченность организма селеном может препятствовать репликации и увеличению патогенности вируса, что опосредуется в основном за счет сохранения функций тиоредоксинредуктаз и глутатионпероксидаз [52].

Существует предположение, что синдром внезапной детской смерти связан с недостаточностью селена. Согласно некоторым исследованиям у таких детей снижается функция щитовидной железы, наблюдаются изменения в структуре митохондрий в клетках сердечной мышцы, что влечет за собой снижение синтеза убихинона – важнейшего компонента дыхательной цепи, вызывая дегенеративные заболевания сердца и кардиомиопатию. По-видимому, селен, защищая клетки от оксидативных повреждений, поддерживает способность митохондрий кардиомиоцитов синтезировать убихинон [53]. Кроме того, экспериментально установлено, что у крыс с индуцированным диетой селенодефицитом наблюдалось также снижение уровня убихинона в сердце и печени в сравнении с контролем, что подтверждает эту связь [54].

Исследование Moghaddam с соавт. (2017) проводилось на модели цыплят-бройлеров, легкие и сердца которых не способны удовлетворить кислородный запрос быстро растущей мускулатуры тела, что способствует развитию ЛГ. В ходе эксперимента оценивали влияние органического селена и наноселена, добавленных в кормовые смеси в дозе 0,3 мг/кг, в сравнении с контрольной группой, употреблявшей смесь стандартного состава. Через 5 недель наблюдения было показано, что добавка наноселена достоверно уменьшает гипертрофию правого желудочка сердца (ПЖ/масса сердца), ослабляя симптомы ЛГ. Считают, что лежащие в основе этого механизмы, включают снижение перекисного окисления липидов в печени, иммуномодуляцию и улучшение морфологии кишечных ворсинок [55].

Большой интерес представляет масштабное двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование, проводимое в Швеции среди граждан в возрасте от 70 до 88 лет (443 участника). Наблюдаемые не были рандомизированы по признаку наличия вредных привычек или хронических заболеваний. Спустя пять лет после начала эксперимента было показано, что ежедневный пероральный прием комбинации селена и CoQ10 в дозах 200 мкг и 200 мг соответственно более чем в два раза снижает смертность от различных сердечно-сосудистых событий у пожилых людей (5,9% в группе Se+CoQ10 по сравнению с 12,6% в группе плацебо, $p=0,015$). Было также замечено, что через 48 месяцев после начала исследования уровень марке-

ра NT-proBNP в группе, принимающей добавки, был значительно ниже, чем в группе плацебо (214 нг/л против 302 нг/л, $p=0,014$), что указывает на меньшие риски развития сердечной недостаточности. Изучение результатов эхокардиографии сердца выявило значительное улучшение сердечных функций у людей, принимавших комбинацию веществ, при сравнении с результатами, полученными от группы плацебо [56].

Анализ основных маркеров фиброза [катепсина С, эндостатина, галектина-3, фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15), матричных металлопротеиназ 1 и 9 (MMP-1 и MMP-9 и др.)] выявил подавляющее влияние Se и CoQ10 на все исследуемые маркеры, кроме эндостатина, что может служить вероятным объяснением снижения смертности вследствие сердечно-сосудистых событий [57].

В результате наблюдения в течение последующих четырех лет было отмечено высокое качество жизни группы пациентов, продолжающих принимать комбинацию Se и CoQ10. [58]. Более того, через десять лет смертность от кардиологических патологий в группе, ранее принимавшей Se и CoQ10, была на 50% ниже, несмотря на отсутствие нутрицевтиков в рационе [57].

В рамках этой работы было проведено дополнительное изучение эффектов комбинации Se и CoQ10 у пожилых людей с низким селеновым статусом в течение 36 месяцев. В нем была оценена концентрация двух маркеров – PAI1 (ингибитор активации плазминогена 1) и VWF (фактор Виллебранда) и проведено их сравнение между основной группой и группой плацебо. Значительно более низкий уровень обоих маркеров был продемонстрирован в группе, принимавшей добавки. По мнению авторов, полученные результаты указывают на снижение воспаления и восстановление функции эндотелия сосудов, что может быть еще одним механизмом, объясняющим клинические результаты основного исследования [59].

Заключение

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании роли селена и селеносодержащих ферментов для здоровья человека. Основываясь на результатах различных фундаментальных и клинических исследований, можно сказать, что поддержание адекватного уровня селена и работы селеносодержащих ферментов может снизить частоту возникновения и тяжесть течения таких заболеваний сердца и сосудов, как атеросклероз, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, а также уменьшить ишемические и свободно-радикальные повреждения сердца, в связи с чем представляется важным учитывать со-

держание селена в организме у профильных пациентов. Контроль и оптимизация селенового статуса, в особенности у населения селендефицитных районов, посредством добавления в рацион продуктов питания, обогащенных селеном и/или биологических добавок селена, является одним из направлений в снижении ри-

сков возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Journal of the American Chemical Society*. 1957;79(12):3292–3. DOI: 10.1021/ja01569a087
- Schwarz K. Essentiality and Metabolic Functions of Selenium. *Medical Clinics of North America*. 1976;60(4):745–58. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)31858-2
- Yang R, Liu Y, Zhou Z. Selenium and Selenoproteins, from Structure, Function to Food Resource and Nutrition. *Food Science and Technology Research*. 2017;23(3):363–73. DOI: 10.3136/fstr.23.363
- Rocca C, Pasqua T, Boukharz L, Anouar Y, Angelone T. Progress in the emerging role of selenoproteins in cardiovascular disease: focus on endoplasmic reticulum-resident selenoproteins. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(20):3969–85. DOI: 10.1007/s00018-019-03195-1
- Lakshmi SVV, Padmaja G, Kuppusamy P, Kutala VK. Oxidative stress in cardiovascular disease. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2009;46(6):421–40. PMID: 20361706
- Golubkina N.A., Papazyan T.T. Selenium in the diet: plants, animals, humans. -M.: Print city;2006. - 254 p. [Russian: Голубкина Н.А., Папазян Т.Т. Селен в питании: растения, животные, человек. – Москва: Печатный город; 2006. - 254с.]. ISBN 978-5-98467-002-9
- Stepanov Yu.M., Belitskiy V.V., Kosinskaya S.V. Selenium as a trace element: characteristics and importance for a human. *Modern gastroenterology*. 2012;3(65):91–6. [Russian: Степанов Ю.М., Белицкий В.В., Косинская С.В. Селен как микроэлемент: характеристика и значение для человека. Современная гастроэнтерология. 2012;3(65):91–6]
- Senkevich O.A., Golubkina N.A., Kovalskiy Yu.G., Sirotina Z.V., Iskrenok G.V., Beldy D.S. Selenium provision of inhabitants of the Khabarovsk region. *Far Eastern medical journal*. 2009; 1:82–4. [Russian: Сенькевич О.А., Голубкина Н.А., Ковальский Ю.Г., Сиротина З.В., Искренко Г.В., Бельды Д.С. Обеспеченность селеном жителей Хабаровского края. Дальневосточный медицинский журнал. 2009; 1:82–4]
- World Health Organisation. Hygienic criteria for the state of the environment. 58. Selenium. -Geneva: WHO;1989. –270 p. [Russian: Всемирная Организация Здравоохранения. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 58. Селен. –Женева: ВОЗ; 1989. - 270с]
- Alfthan G, Aro A, Arvilommi H, Huttunen JK. Selenium metabolism and platelet glutathione peroxidase activity in healthy Finnish men: effects of selenium yeast, selenite, and selenate. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1991;53(1):120–5. DOI: 10.1093/ajcn/53.1.120
- Golubkina N.A., Sindireva A.V., Zaitsev V.F. Interregional variability of the human selenium status. *South of Russia: ecology, development*. 2017;12(1):107–27. [Russian: Голубкина Н.А., Синдирева А.В., Зайцев В.Ф. Внутрирегиональная вариабельность селенового статуса населения. Юг России: экология, развитие. 2017;12(1):107–27]. DOI: 10.18470/1992-1098-2017-1-107-127
- Tretiak L.N., Gerasimov E.M. Specificity of selenium influence on human and animal's organism (with regard to the problem of creation of selenium-containing food stuff). *Bulletin Orenburg State University*. 2007;12(79):136–45. [Russian: Третьяк Л.Н., Герасимов Е.М. Специфика влияния селена на организм человека и животных (применительно к проблеме создания селеносодержащих продуктов питания). Вестник Оренбургского Государственного Университета. 2007;12(79):136–45]
- Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91(5):1484S–1491S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28674J
- Kieliszek M. Selenium–Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules*. 2019;24(7):1298. DOI: 10.3390/molecules24071298
- Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. *Science of The Total Environment*. 2008; 400(1–3):115–41. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.06.024
- Silva Junior EC, Wadt LHO, Silva KE, Lima RMB, Batista KD, Guedes MC et al. Natural variation of selenium in Brazil nuts and soils from the Amazon region. *Chemosphere*. 2017; 188:650–8. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.158
- Reilly C. Selenium: A new entrant into the functional food arena. *Trends in Food Science & Technology*. 1998;9(3):114–8. DOI: 10.1016/S0924-2244(98)00027-2
- Pilarczyk B, Tomza-Marciniak A, Pilarczyk R, Kuba J, Hendzel D, Udała J et al. Eggs as a source of selenium in the human diet. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2019;78: 19–23. DOI: 10.1016/j.jfca.2019.01.014
- Senkevich O.A., Kovalskiy Yu.G., Golubkina N.A. Monitoring of selenium content in some food of residents of the Khabarovsk. *Problems of Nutrition*. 2018;87(6):89–94. [Russian: Сенькевич О.А., Ковальский Ю.Г., Голубкина Н.А. Мониторинг содержания селена в некоторых пищевых продуктах Хабаровска. Вопросы питания. 2018;87(6):89–94]. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10070
- Mehdi Y, Hornick J-L, Istasse L, Dufresne I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules*. 2013;18(3):3292–311. DOI: 10.3390/molecules18033292
- Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing supplements used for optimizing human selenium status. *Fine Chemical Technologies*. 2019;14(1):5–24. [Russian: Полуобояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швецов В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. Тонкие химические технологии. 2019;14(1):5–24]. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24
- Sunde RA. Molecular Biology of Selenoproteins. *Annual Review of Nutrition*. 1990;10(1):451–74. DOI: 10.1146/annurev.nu.10.070190.002315
- Combs GF. Biomarkers of Selenium Status. *Nutrients*. 2015;7(4):2209–36. DOI: 10.3390/nu7042209
- Stoedter M, Renko K, Hög A, Schomburg L. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *Biochemical Journal*. 2010;429(1):43–51. DOI: 10.1042/BJ20091868
- Seale LA. Selenocysteine β -Lyase: Biochemistry, Regulation and Physiological Role of the Selenocysteine Decomposition Enzyme. *Antioxidants*. 2019;8(9):357. DOI: 10.3390/antiox8090357
- Hondal RJ, Marino SM, Gladyshev VN. Selenocysteine in Thiol/Di-sulfide-Like Exchange Reactions. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;18(13):1675–89. DOI: 10.1089/ars.2012.5013
- Fu X, Söll D, Sevostyanova A. Challenges of site-specific selenocysteine incorporation into proteins by *Escherichia coli*. *RNA Biology*. 2018;15(4–5):461–70. DOI: 10.1080/15476286.2018.1440876

28. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2008;13(2):102–8. DOI: 10.1007/s12199-007-0019-4
29. Zhang Y, Roh YJ, Han S-J, Park I, Lee HM, Ok YS et al. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: A Review. *Antioxidants*. 2020;9(5):383. DOI: 10.3390/antiox9050383
30. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Schnabel R, Genth-Zotz S, Torzewski M et al. Glutathione Peroxidase-1 Activity, Atherosclerotic Burden, and Cardiovascular Prognosis. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(6):808–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.041
31. Yoshida T, Maulik N, Engelman RM, Ho YS, Magnenat JL, Roussou JA et al. Glutathione peroxidase knockout mice are susceptible to myocardial ischemia reperfusion injury. *Circulation*. 1997;96(9 Suppl):II-216–20. PMID: 9386101
32. Ardanaz N, Yang X-P, Cifuentes ME, Haurani MJ, Jackson KW, Liao T-D et al. Lack of Glutathione Peroxidase 1 Accelerates Cardiac-Specific Hypertrophy and Dysfunction in Angiotensin II Hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):116–23. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135715
33. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012;16(7):705–43. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
34. Bansal MP, Kaur P. Selenium, a versatile trace element: current research implications. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2005;43(12):1119–29. PMID: 16359122
35. Brown K, Arthur J. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutrition*. 2001;4(2b):593–9. DOI: 10.1079/PHN2001143
36. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P—Expression, functions, and roles in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2009;1790(11):1441–7. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.03.026
37. Rock C, Moos PJ. Selenoprotein P protects cells from lipid hydroperoxides generated by 15-LOX-1. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2010;83(4–6):203–10. DOI: 10.1016/j.plefa.2010.08.006
38. Schomburg L, Orho-Melander M, Struck J, Bergmann A, Melander O. Selenoprotein-P Deficiency Predicts Cardiovascular Disease and Death. *Nutrients*. 2019;11(8):1852. DOI: 10.3390/nu11081852
39. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun Md, Siddique MAH et al. Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension: Possible Novel Therapeutic Target. *Circulation*. 2018;138(6):600–23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113
40. Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Siddique MAH, Omura J et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Levels of SeP (Selenoprotein P) in Patients with Pulmonary Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(12):2553–62. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313267
41. Ogawa SK, Shin M-C, Hirashima M, Akaike N, Ito Y. Effects of selenoprotein P on the contraction and relaxation of the airway smooth muscle. *General physiology and biophysics*. 2013;32(1):47–54. DOI: 10.4149/gpb_2013012
42. Sun Q, Hackler J, Hilger J, Gluschke H, Muric A, Simmons S et al. Selenium and Copper as Biomarkers for Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Nutrients*. 2020;12(6):1894. DOI: 10.3390/nu12061894
43. Lu C, Qiu F, Zhou H, Peng Y, Hao W, Xu J et al. Identification and characterization of selenoprotein K: An antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Letters*. 2006;580(22):S189–97. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.08.065
44. Alanne M, Kristiansson K, Auro K, Silander K, Kuulasmaa K, Peltonen L et al. Variation in the selenoprotein S gene locus is associated with coronary heart disease and ischemic stroke in two independent Finnish cohorts. *Human Genetics*. 2007;122(3–4):355–65. DOI: 10.1007/s00439-007-0402-7
45. Liu W, Yao H, Zhao W, Shi Y, Zhang Z, Xu S. Selenoprotein W was Correlated with the Protective Effect of Selenium on Chicken Myocardial Cells from Oxidative Damage. *Biological Trace Element Research*. 2016;171(2):419–26. DOI: 10.1007/s12011-015-0529-7
46. Nassir F, Moundras C, Bayle D, Sérougne C, Gueux E, Rock E et al. Effect of selenium deficiency on hepatic lipid and lipoprotein metabolism in the rat. *British Journal of Nutrition*. 1997;78(3):493–500. DOI: 10.1079/BJN19970166
47. Stranges S, Navas-Acien A, Rayman MP, Guallar E. Selenium status and cardiometabolic health: State of the evidence. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(10):754–60. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.10.001
48. Zhongwei L, Haitao Z, Kunlun C, Xiaolin N, Guang Y, Zhe M et al. ASSA13-03-38 Selenium Ameliorate Myocardial Fibrosis in Diabetic Rats Through Inhibiting GPx- ROS-Smad- CTGF Signaling Pathway. *Heart*. 2013;99(Suppl 1):A25.4-A26. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303992.078
49. Reshetnik L.A., Parfenova E.O., Golubkina N.A. Selenium status of people of several cities in Irkutsk region. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 1999;17(2):36–9. [Russian: Решетник Л.А., Парфенова Е.О., Голубкина Н.А. Обеспеченность селеном жителей некоторых городов Иркутской области. *Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск)*. 1999;17(2):36–9]
50. Beck MA. Antioxidants and Viral Infections: Host Immune Response and Viral Pathogenicity. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001;20(sup5):384S-388S. DOI: 10.1080/07315724.2001.10719172
51. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020;111(6):1297–9. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095
52. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
53. Reid GM. Sudden infant death syndrome: Selenium administered above dietary needs stabilizes the electrocardiograms of subjects deprived of exercise stimuli to the brain. *Medical Hypotheses*. 2007;68(6):1265–7. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.10.028
54. Vadhanavikit S, Ganther HE. Decreased Ubiquinone Levels in Tissues of Rats Deficient in Selenium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993;190(3):921–6. DOI: 10.1006/bbrc.1993.1137
55. Zamani Moghaddam AK, Mehraei Hamzekolaei MH, Khajali F, Has-sanpour H. Role of Selenium from Different Sources in Prevention of Pulmonary Arterial Hypertension Syndrome in Broiler Chickens. *Biological Trace Element Research*. 2017;180(1):164–70. DOI: 10.1007/s12011-017-0993-3
56. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Svensson E, Johansson P, Larsson A. Less fibrosis in elderly subjects supplemented with selenium and coenzyme Q10-A mechanism behind reduced cardiovascular mortality. *BioFactors*. 2018;44(2):137–47. DOI: 10.1002/biof.1404
57. Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Less increase of copeptin and MR-proADM due to intervention with selenium and coenzyme Q10 combined: Results from a 4-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens: Less Increase of Copeptin and MR-proADM. *BioFactors*. 2015;41(6):443–52. DOI: 10.1002/biof.1245
58. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLOS ONE*. 2018;13(4):e0193120. DOI: 10.1371/journal.pone.0193120
59. Alehagen U, Alexander J, Aaseth J, Larsson A, Lindahl TL. Significant decrease of von Willebrand factor and plasminogen activator inhibitor-1 by providing supplementation with selenium and coenzyme Q10 to an elderly population with a low selenium status. *European Journal of Nutrition*. 2020;59(8):3581–90. DOI: 10.1007/s00394-020-02193-5