

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ СЕЛЕНОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ВАКЦИНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ, ВЫЗВАННЫХ ЖИВЫМИ АТТЕНУИРОВАННЫМИ ВАКЦИНАМИ ПРОТИВ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

РЕЗЮМЕ

Юрьева О.В.,
Дубровина В.И.,
Пятидесятникова А.Б.

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Иркутск, Российская Федерация (664047, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Юрьева Ольга Викторовна,
e-mail: olga.yur1963@gmail.com

В настоящей обзорной статье проведен анализ сведений, посвященных роли селена в регуляции метаболического и иммунного статуса макроорганизма. Рассмотрены данные об эндогенных функциональных селеносодержащих молекулах, к которым относятся селеноцистеин, селенометионин, а также селенопротеины. Представлены данные о патологиях, связанных с дефицитом этого микроэлемента, его иммуностропных свойствах и адъювантных эффектах. Показана роль селенопротеинов в регуляции окислительно-восстановительных процессов. Проанализированы данные об иммуностропной активности соединений, содержащих селен и перспективах их использования в качестве адъювантов. Последний раздел посвящен анализу литературных данных о биологических свойствах синтетических соединений селена, обладающих активностью, имитирующей каталитическую активность селенопротеинов. Проведенный в настоящей работе анализ сведений о функциональной активности селенопротеинов свидетельствует об их ключевой роли в регуляции метаболических и иммунных процессов, а также в поддержании гомеостаза. Представленные в обзоре сведения о биологической активности и механизмах действия новых синтетических малотоксичных органических соединений селена могут послужить основой для разработки неспецифических средств метаболической и иммунной коррекции вакцинальных процессов, вызванных как живыми аттенуированными вакцинами, так и искусственно созданными.

Ключевые слова: синтетические селенорганические соединения; миметики селенопротеинов; коррекция метаболического и иммунного статуса.

Для цитирования: Юрьева О.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б. Перспективы использования синтетических селенорганических соединений для коррекции метаболического и иммунного статуса при вакцинальных процессах, вызванных живыми аттенуированными вакцинами против особо опасных инфекций. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 60–69. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.6

Статья поступила: 07.04.2021

Статья принята: 27.05.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

PROSPECTS FOR THE USE OF SYNTHETIC ORGANOSELENIUM COMPOUNDS FOR THE CORRECTION OF METABOLIC AND IMMUNE STATUS DURING VACCINATION WITH LIVE ATTENUATED VACCINES AGAINST ESPECIALLY DANGEROUS INFECTIONS

**Yurieva O.V.,
Dubrovina V.I.,
Pyatidesyatnikova A.B.**

Irkutsk Antiplague Research Institute of
Siberia and Far East of Rospotrebnadzor,
Irkutsk, the Russian Federation
(Trilissera st, 78, 664047, Irkutsk region,
Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Yurieva,
e-mail: olga.yur1963@gmail.com

ABSTRACT

This review article analyzes the data on the role of selenium in the regulation of the metabolic and immune status of a macroorganism. The data on endogenous functional selenium-containing molecules, which include selenocysteine, selenomethionine, and selenoproteins, are considered. The data on the pathologies associated with the deficiency of this microelement, its immunotropic properties and adjuvant effects are presented. The role of selenoproteins in the regulation of redox processes has been shown. The data on the immunotropic activity of compounds containing selenium and the prospects for their use as adjuvants are analyzed. The last section is devoted to the analysis of literature data on the biological properties of synthetic selenium compounds with an activity that mimics the catalytic activity of selenoproteins. The analysis of the data on the functional activity of selenoproteins carried out in this work indicates their key role in the regulation of metabolic and immune processes, as well as in maintaining homeostasis. The information presented in this review on the biological activity and mechanisms of action of new synthetic low-toxic organic compounds of selenium can serve as a basis for the development of nonspecific means of metabolic and immune correction of vaccinal processes caused by both live attenuated vaccines and artificially created ones.

Key words: *synthetic organoselenium compounds; selenoprotein mimetics; correction of metabolic and immune status.*

For citation: Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B. Prospects for the use of synthetic organoselenium compounds for the correction of metabolic and immune status during vaccination with live attenuated vaccines against especially dangerous infections. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 60-69 . doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.6

Received: 07.04.2021
Accepted: 27.05.2021
Published: 13.08.2021

Эффективность специфической профилактики инфекционных заболеваний, в том числе особо опасных, в значительной степени зависит от эффективности и безопасности вакцин. Поиски неспецифических факторов для оптимизации иммуногенеза при вакцинации проводились на протяжении всей истории вакцинопрофилактики. Для повышения эффективности специфической иммунопрофилактики в качестве адъювантов (лат. *adjuvants* – помогающий) использовали различные субстанции и соединения как природного, так и синтетического происхождения. Практически все сертифицированные вакцины против особо опасных инфекций представляют собой аттенуированные штаммы патогенов, обладающие остаточной вирулентностью. Исследования в области совершенствования вакцинопрофилактики длительное время были связаны с поиском отдельных иммуногенных субстанций и молекулярных структур микробного происхождения, не вызывающих побочные реакции. Многие иммунобиологические препараты, содержащие антигены конструировали по принципу корпускул, имитирующих размер и морфологию возбудителя, пригодную для захвата макрофагами. Целью работы по созданию таких препаратов также явилось возможность иммобилизации молекул антигенов и их адресной доставки. Как показали исследования, эффективность иммунных реакций при вакцинации может быть повышена не только за счет иммобилизации антигенов. Кроме того, полученные в результате исследований искусственные иммунобиологические препараты для специфической профилактики особо опасных инфекций по своей эффективности уступали живым вакцинам. В связи с этим, появился интерес к поиску новых методов оптимизации вакцинального процесса, вызванного живыми вакцинами. По мере накопления сведений о механизмах иммуногенеза и влиянии неспецифических факторов на вакцинальный процесс, появилось понятие «иммунологические адъюванты». Эти вещества представляют собой иммуностропные субстанции или соединения природного или синтетического происхождения. Привнесение в вакцинальный процесс дополнительных факторов, способных влиять на иммуногенез, позволит уменьшить дозу живой вакцины, и, таким образом, снизить ее реактогенность [1].

Одним из ключевых факторов, ассоциированных с реактогенностью живых вакцин, является накопление активных форм кислорода (АФК). Повышение уровня АФК может привести к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитию аллергических и воспалительных реакций. В случае осложнения вакцинального процесса, антиоксидантная система макроорганизма не справляется с накопившимися АФК и развивается интоксикация, которая может привести к формированию иммунодефицитных состояний [2]. Среди соединений, способных повышать антиоксидантный и противовоспалительный потенциал организма, особое место занимают селенорганические соединения [3, 4].

Антиоксидантная и противовоспалительная активность селена (Se) хорошо изучена. Вместе с тем, последние исследования показали, что некоторые селенорганические соединения обладают иммуностропными свойствами [5].

Цель настоящей работы – анализ литературных данных об иммуностропной активности селенорганических соединений с целью оценки перспективы их использования в качестве адъювантов при вакцинации против особо опасных инфекций.

ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ДИЕТИЧЕСКОГО СЕЛЕНА

Известно, что многие патологии, в том числе инфекционные, связаны с воспалительным процессом, который в свою очередь опосредован образованием избыточной концентрации АФК. Хорошо изучено корригирующее действие препаратов Se на воспалительный процесс. Установлено, что дефицит Se и подавление экспрессии селенопротеинов является причиной повышения уровня воспалительных цитокинов во многих тканях. Показан гепатопротекторный эффект дрожжей, обогащенных селеном на хроническое повреждение печени у крыс, вызванное тетрахлоридом углерода [6]. Препарат Se модулировал воспалительный процесс у пациентов с респираторным дистресс-синдромом путем восстановления антиоксидантного потенциала легких, компенсируя воспалительные реакции через интерлейкин (IL) – 1 β , уровни IL-6 и значительно улучшили дыхательную механику [7].

Таким образом, Se участвует в большинстве физиологических и биохимических процессов в клетке, поэтому очевидно, что он обладает большим потенциалом для воздействия на иммунную систему. Адекватные уровни Se необходимы для активности практически всех компонентов иммунной системы.

ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА И АДЪЮВАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ SE

К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что изменения в статусе Se могут влиять не только на воспалительные, но и на иммунные реакции. Препараты Se стимулируют многие компоненты иммунной системы, включая пролиферацию Т-клеток, активность натуральных киллеров (NK), функции врожденных иммунных клеток, например, активацию макрофагов, экспрессию рецепторов интерлейкина. Препараты Se влияют на сдвиг баланса Т-хелперов 1/Т-хелперов 2 (Th1/Th2) в сторону Th1. Показано, что при адекватном уровне, Se может способствовать пролиферации и дифференцировке наивных CD4-позитивных Т-лимфоцитов в сторону Th1, поддерживая, таким образом, напряженный клеточный иммунный ответ и др. [5]. Se также ингибировал индуцированный сальмонеллой апоптоз куриных макрофагов [8].

В последнее десятилетие появляется все больше исследований, посвященных изучению иммуноадьювантных свойств соединений, содержащих селен. Препарат Se повышал выработку антител в организме при вакцинации против гриппа у пожилых людей. Авторы полагают, что Se способен индуцировать оптимальный иммунный ответ при вакцинации против гриппа у пожилых людей [9]. Наночастицы Se (SeNPS) совместно с поверхностным антигеном гепатита В индуцировали устойчивое повышение уровня цитокинов Th1 и интерферона- γ (IFN- γ) у мышей. Как известно, Th1 способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя макрофаги [10].

Совместное введение Se с противодифтерийной вакциной оказывало положительное влияние на образование титров антител против дифтерии, чем повышало эффективность самой вакцины. Среди эффектов повышения статуса Se, авторы данной работы перечисляют усиление вторичного гуморального иммунного ответа, активацию, увеличение количества фагоцитов, цитотоксических лимфоцитов (NK-клеток) и активированных лимфоцитов, что позволяет обобщить роль Se в поддержании статуса клеточного иммунитета [11].

Исследован иммуноадьювантный эффект наночастиц селена в ассоциированной с лизатом опухоли молочной железы вакцине (SeNP) [12]. У мышей, инъекцированных SeNP, отмечали значительное увеличение уровня IFN- γ , IL-2, IL-12 и снижение трансформирующего фактора роста (TGF) – β в сыворотке крови. Авторы данной работы полагают, что SeNP можно рассматривать в качестве иммуноадьюванта при вакцинации против рака молочной железы [12].

Вакцина против псевдобешенства свиней aPrV, введенная совместно с селенитом натрия, вызывала значительно более активный иммунный ответ, чем вакцина, введенная без него. Se способствовал усилению продукции специфических иммуноглобулинов (Ig), секретиции Th1 (IFN- γ , IL-2, IL-12) и Th²-типа (IL-4, IL-6, IL-10), цитолитической активности NK-клеток и пролиферации лимфоцитов. Кроме того, вакцина совместно с селенитом натрия обеспечивала гораздо более высокую устойчивость мышей к заражению вирусом полевого вируса псевдобешенства (fPrV) [13].

Селенит натрия в сочетании с сапонидами женьшеня (GSLS-Se) повышал эффективность живой двухвалентной вакцины против псевдочумы птиц и вируса инфекционного бронхита (IBV). Селенсодержащий препарат GSLS-Se повышал титры NDV и IBV специфических антител, способных нейтрализовать возбудителей. GSLS-Se также активировал пролиферацию лимфоцитов и выработку IFN- γ и IL-4. Кроме того, препарат способствовал более ранней и более продолжительной продукции антител [14].

Изучены адьювантные свойства мицелл из неионогенных детергентов, липосом и наночастиц селена, содержащих внеклеточные и внутриклеточные антигены слабо вирулентного α -гемолитического штамма *Escherichia coli* B-5, используемого для иммуниза-

ции экспериментальных животных. Авторы полагают, что мицеллы, липосомы и наночастицы селена могут быть использованы для иммунизации клеточными и внеклеточными антигенами *E. coli* [15].

Известно, что живые вакцины, в том числе против особо опасных инфекций, обладают остаточной вирулентностью. При изучении патоморфологических изменений, вызванных аттенуированными и авирулентными штаммами возбудителей, прослеживается определенное сходство с морфологическими изменениями при экспериментальном инфекционном процессе. Учитывая ключевую роль свободнорадикального окисления в реализации патогенных свойств возбудителей, можно предположить, что реактогенные свойства живых вакцин обусловлены аналогичными механизмами [4]. Как было сказано выше, низкий потенциал компенсаторных ресурсов организма может привести к иммуносупрессии. Вероятно, при разработке способов метаболической коррекции инфекционных и вакцинальных процессов могут быть использованы общие принципы. Выше было отмечено, что одним из корригирующих методов неспецифических метаболических и функциональных патологий является привнесение в вакцинальный или инфекционный процесс соединений, обладающих способностью повышать антиоксидантный потенциал макроорганизма. К таким соединениям относятся препараты, содержащие селен [5].

ЭНДОГЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СЕЛЕНЗАВИСИМЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В настоящее время сформировано представление о том, что биологические эффекты Se в основном реализуются благодаря его включению в селенопротеины, которые в свою очередь участвуют в процессах активации, пролиферации и дифференцировки иммунных клеток. Предполагают, что биодоступный Se, поступающий в организм, преобразуется в селеноводород, затем селенофосфат H_2SePO_3 , служащий донором активного Se для Sec-синтазы (SecS). Субстратом для SecS фосфорилированный промежуточный продукт P-Ser-тРНК^[Ser] Sec. Продукт SecS Sec-тРНК^[Ser] Sec вовлекается в синтез селенопротеинов при помощи SECIS элементов. Семейство селенопротеинов обладает широким диапазоном функций и распределено по всем органам и тканям организма [5, 16, 17].

У людей идентифицировано 25 селенопротеинов, 24 из которых идентичны селенопротеинам грызунов [18], в связи с чем, грызуны представляют интерес в качестве модели для изучения роли селенопротеинов в иммунных реакциях.

Изучены и охарактеризованы связанные с функционированием иммунной системы селензависимые ферменты глутатионпероксидазы (GPX1, GPX2, GPX3, GPX4, GPX6). Эта группа селенопротеинов совместно с восстановленным глутатионом (GSH), является частью естественной внутренней защиты организма от АФК [19]. Строгая зависимость функционирования глутатионпероксидаз от GSH характерна не для всех изофер-

ментов этого семейства. GPX1 наряду с GSH в качестве тиолового косубстрата может использовать гамма-глутамилцистеин [20]. Se включен в активные центры глутатионпероксидаз и участвует в каталитическом разрушении АФК (O_2 , H_2O_2) и гидропероксида фосфолипидов. GPX1 и GPX4 являются одними из самых распространенных селенопротеинов в клетках и тканях иммунной системы. Дисульфидную связь окисленного глутатиона (GSSG), до его сульфгидрильной формы, GSH восстанавливает глутатионредуктаза [21].

Еще одно хорошо охарактеризованное подсемейство селенопротеинов – тиоредоксинредуктазы (TXNRD1, TXNRD2, TXNRD3), восстанавливающие тиоредоксин (TXN) (небольшой активный окислительно-восстановительный белок). Система TXN/TXNRD представляет собой один из значимых механизмов регуляции окислительно-восстановительного статуса клеток [22]. Наиболее распространенная тиоредоксинредуктаза в макрофагах мышей является TXNRD1, где она участвует в инактивации АФК. Экспрессия этого селенопротеина индуцируется липополисахаридом (LPS) [23].

Семейство Se-зависимых ферментов йодтиронин-дейодиназ (DIO1, DIO2, DIO3) играет ключевую роль в регуляции активности гормонов щитовидной железы. Они катализируют удаление остатка йода из молекулы тироксина (Т4), продуцируя активную (Т3) или неактивную (реверсивный Т3) форму трийодтиронина [24].

Метионин-R-сульфоксидредуктазы B1 (селенопротеин MSRB1) MSRB1 (человеческая), MSRB1 (мышьяная), SELR (плодовая мушка) и др. совместно со своими антагонистами монооксигеназными доменами MICAL1 и MICAL2 осуществляют разборку и сборку актина, соответственно. При помощи MICAL1 и MICAL2 остатка метионина в актине специфически превращаются в метионин-R-сульфоксид 2 и восстанавливаются обратно до метионина с помощью селенопротеина MSRB1. Макрофаги, стимулируя экспрессию и активность MSRB1, используют этот окислительно-восстановительный механизм в процессе клеточной активации как часть врожденного иммунитета (F-актин участвует в таких динамических процессах, как движение клетки, фагоцитоз, мышечное сокращение и др.) [25].

Селенопротеин F (SELENOF) является резидентным белком (резидентная тиоредоксиноподобная оксидоредуктаза) эндоплазматической сети (ER). Он содержит в активном центре селеноцистеин и функционирует как тиолдисульфидная изомераза, участвующая в образовании дисульфидных связей ER и может быть функционально связан со свертыванием гликопротеина, но эта его функция до конца не понятна [26].

Селенопротеин H (SELENOH) функционирует как оксидоредуктаза, и, как было показано, защищает нейроны от повреждения путем ингибирования апоптоза клеток, а также стимулирует митохондриальный биогенез и функцию митохондрий, подавляет клеточное старение посредством поддержания генома и редокс-регуляции. Этот белок является селенопротеином, также

содержащим редкую аминокислоту селеноцистеин (SeC) в своем каталитическом центре [27]. Некоторые авторы предполагают, что SELENOH участвует не только в окислительно-восстановительной регуляции, а также в онкогенезе, являясь ключевым регулятором клеточного цикла (предотвращают неконтролируемую пролиферацию) [28].

Селенопротеин I (SELENOI) – трансмембранный белок, принадлежит к семейству этаноламинфосфатидилтрансфераз. Он участвует в биосинтезе фосфолипидов, катализируя образованием фосфатидилэтаноламина, который в свою очередь участвует в формировании и поддержании везикулярных мембран, регуляции липидного обмена и сворачивании белков. Этот белок представляет собой селенопротеин, содержащий SeC в своем каталитическом центре [29].

Селенопротеин K (SELENOK) – трансмембранный белок, локализованный в ER, который участвует в транспорте Ca^{2+} в иммунных клетках. Играет важную роль в пролиферации Т-лимфоцитов, а также миграции Т-клеток и нейтрофилов. SELENOK участвует в деградации растворимых гликозилированных белков ER, также необходим для ковалентного присоединения жирных кислот и экспрессии CD36 Т-клеток. SELENOK принимает участие в поглощении макрофагами липопротеинов низкой плотности. Необходим для стабильности функции белка гетеротетрамера ITPR1, обеспечивающего высвобождение Ca из ER, а также играет важную роль в защите клеток от апоптоза, вызванного стрессом [30].

Селенопротеин M, кодируемый SELENOM, SELM, SEPMSEP15 – тиоредоксин-подобный ER-резидентный белок. Функция этого белка мало изучена. Он локализован в перинуклеарной области, активно экспрессируется в мозге и может быть вовлечен в нейродегенеративные нарушения. Трансгенные мыши с целенаправленной делецией этого гена значительно прибавляют в весе, что указывает на роль этого гена в регуляции массы тела и энергетического обмена. Этот белок представляет собой селенопротеин, содержащий аминокислоту SeC. Появляются сведения об участии селенопротеина M в онкогенезе [31].

Селенопротеин N (SELENON, SELN) – трансмембранный белок, локализован в ER. Играет важную роль в защите клеток от окислительного стресса и регуляции гомеостаза кальция, необходимого для нормального мышечного развития. Мутации гена SELN приводят к миопатиям [32].

Селенопротеин O (SELENOO, SELO) – митохондриальный белок, выполняющий окислительно-восстановительную функцию [33].

Селенопротеин P (SELENO P, SELP) секретируется в плазму для транспорта Se в ткани [5].

Селенопротеин S (SELENO S, SELS) участвует в процессе деградации белков просвета ER, а также в переносе неправильно свернутых белков из ER в цитозоль, где они разрушаются протеосомой [34].

Селенопротеин T (SELENO T, SELT) содержит SeC и обладает активностью, подобной тиоредоксинредук-

тазной. Показана роль SELT в передаче сигнала аденилатциклазы (цАМФ) в гипофизе. Сверхэкспрессия SELT индуцирует увеличение концентрации Ca (2+) в клетке [35].

Очевидно, что селенопротеины выполняют разнообразные биологические функции, большинство из которых связаны с регуляцией окислительно-восстановительных процессов. Физиологическая роль многих селенопротеинов детально не изучена, однако очевидно, что функционирование практически всех систем организма зависит от статуса Se.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕЛЕНА, ИМИТИРУЮЩИЕ КАТАЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ

Реализация биологических эффектов производных Se с аминокислотами, обусловлены их включением в каталитические центры селенопротеинов [5, 16, 17]. Многие соединения характеризуются узким диапазоном между дефицитными и токсичными дозами, что в значительной степени ограничивает их практическое применение. Поэтому создание новых органических производных Se и изучение биологической активности является весьма важной задачей, особенно из-за их способности имитировать активность природных функциональных молекул, обладающих важными биологическими свойствами (антиоксидантными, противоопухолевыми, противовоспалительными и иммуноотропными).

Эбселен (2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3 (2H)-он) и его производные являются одними из первых хорошо изученных синтетических органических соединений Se, свойства которых были исследованы [36]. Это гетероциклическое соединение обладает противовоспалительными, антиатеросклеротическими и цитопротекторными свойствами, имитируя каталитическую активность глутатионпероксидазы (GPx). Фермент GPx, как часть сложной системы метаболической детоксикации, играет ключевую роль в восстановлении пероксидов и их побочных продуктов до воды и спиртов. Механизмы реакции фермента глутатионпероксидазы и эбселена с тиолами, пероксидами идентичны.

Эбселен обратимо взаимодействует с тиолами без образования селеноводорода, поэтому является менее токсичным соединением. Благодаря этим свойствам, эбселен используют в качестве стандарта для сравнения с экспериментальными органоселеновыми препаратами с точки зрения GPx подобной активности. Предварительные исследования показали, что эбселен также ингибирует активность протеаз SARS-CoV-2 [37]. Авторы полагают, что препарат ингибирует вирусные протеазы за счет образования ковалентной связи с тиоловой группой цистеина в их активном центре [37]. Эбселен обладает широким спектром биологической активности. Однако, плохая растворимость в воде затрудняет практическое применение препарата. Для улучшения растворимости и активно-

сти эбселена, многие исследования были сосредоточены на получении его производных [38].

Селенопиран (9-фенил-сим-нонагидро-10-селенаантрацен), также как эбселен, обладает самостоятельной GPx подобной функциональной активностью. Кроме того, он способен включаться в метаболизм с последующим постепенным высвобождением Se, поэтому этот препарат рассматривают еще и как пролонгированную форму селена [39].

4,4-ди-[3-(5-метилпиразо-лил)] селенид (ДМДПС, Селекор, Селедант) относится к малотоксичным органическим соединениям селена. При введении этого препарата снижается уровень одного из продуктов перекисного окисления липидов малонового диальдегида (МДА) в крови. Выявлены иммуномодулирующие и нейропротекторные эффекты препарата. Однако, пути метаболизма ДМДПС изучены слабо [39].

Разработка новых и доступных методов синтеза селеноорганических соединений позволила перейти к применению эффективных и малотоксичных селеноорганических препаратов [40, 41]. Новый ранее неизвестный экспериментальный селеноорганический препарат – 2,6-дипиридиний-9-селенабицикло [3.3.1] нонан дибромид (974zh), синтезированный в институте химии имени Фаворского СО РАН, снижал патологическую реакцию в органах экспериментальных животных в ответ на введение живых туляреминой и бруцеллезной вакцин, которые, как известно, обладают высокой реактогенностью [4]. Препарат 974zh также индуцировал снижение соотношения цАМФ/цГМФ в тимусе и селезенке экспериментальных животных, что свидетельствует о повышении пролиферативного потенциала органов [42]. Более того, показано, что исследуемый препарат способен повышать иммунный ответ и протективные свойства макроорганизма на введение вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV, в том числе, при снижении на порядок иммунизирующей дозы (от 10⁴ до 10³ м. к.). Исследуемый препарат не проявлял токсичность в дозе 5 мг/кг живой массы [43]. Низкая токсичность препарата 974zh также, как и других малотоксичных препаратов селена (селенопирана, эбселена и диметилдипиразолилселенида), очевидно обусловлена его низкой биосовместимостью. Механизм действия соединения 974zh пока не известен.

Таким образом, регуляция иммуногенеза и патогенеза, в том числе вакцинального, может быть опосредована биологической активностью экзогенных низкомолекулярных синтетических селеноорганических соединений, способных имитировать каталитическую активность селенопротеинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный в настоящей работе анализ сведений о роли биологической активности Se, свидетельствуют о том, что селензависимые эндогенные молекулы (селенопротеины) играют ключевую роль в регуляции метаболических и иммунных процессов и поддержании гомеостаза.

Вместе с тем, современные исследования показывают, что Se может проявлять свои биологические эффекты не только в каталитических центрах селен-зависимых ферментов, но также в составе экзогенных низкомолекулярных органических производных, способных имитировать каталитическую активность селенопротеинов, и таким образом, модулировать вакцинальный иммуногенез и патогенез.

Сведения о биологической активности и механизмах действия новых синтетических малотоксичных органических соединений селена могут послужить основой для поиска неспецифических средств метаболической и иммунной коррекции вакцинальных процессов, вызванных живыми аттенуированными вакцинами против особо опасных инфекций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol.* 2013; 4:114. doi: 10.3389/fimmu.2013.00114
- Afanas'eva GA, Chesnokova NP. On pathogenetic significance of activation of lipid peroxidation in the mechanisms of disturbance of blood rheologic properties in experimental intoxication induced by fraction FII of vaccinal EV strain of *Y. pestis*. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2009; (2):14–8.
- Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б. Биологическая активность селенорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов. *Биомедицинская химия.* 2015; 61 (4): 449–461. doi: 10.18097/PBMC20156104449
- Юрьева О.В., Дубровина В.И., Потапов В.А., Мусалов М.В., Старовойтова Т.П., Иванова Т.А. и др. Влияние синтетического селенорганического препарата на степень патоморфологических изменений органов белых мышей, иммунизированных туляремийной и бруцеллезной вакцинами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019; 168 (7): 76–79
- Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients.* 2018; 10 (9): 1203. doi: 10.3390/nu10091203
- Hamid M, Abdulrahim Y, Dandan Liu, Gang Qian, Khan A, Kehe Huang. The Hepatoprotective Effect of Selenium-Enriched Yeast and Gum Arabic Combination on Carbon Tetrachloride-Induced Chronic Liver Injury in Rats. *J Food Sci.* 2018; 83 (2): 525–534. doi: 10.1111/1750–3841.14030
- Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, Ostadi Z, Sanaie S, Saghaleini SH, et al. The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunol Invest.* 2019; 48 (2): 147–159. doi: 10.1080/08820139.2018.1496098
- Zhexi Liu, Jianwei Huang, Yijuan Nie, Qazi I H, Yutao Cao, Linli Wang, et al. Selenium Treatment Enhanced Clearance of Salmonella in Chicken Macrophages (HD11). *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2019; 8 (11): 532. doi:10.3390/antiox8110532
- Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S, Sayad B, Afsharian M, et al. The effect of selenium on immunogenicity of influenza vaccine in the elderly: A case-control double-blinded clinical trial. *J Kermanshah Univ Med Sci.* 2016; 20 (1): e69746. doi: 10.22110/jkums.v20i1.3122
- Mahdavi M, Mavandadnejad F, Yazdi MH, Faghfuri E, Hashemi H, Homayouni-Oreh S, et al. Oral administration of

synthetic selenium nanoparticles induced robust Th1 cytokine pattern after HBs antigen vaccination in mouse model. *J Infect Public Health.* 2017; 10 (1): 102–109. doi: 10.1016/j.jiph.2016.02.006

11. Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res.* 2001; 81 (3): 189–213. doi: 10.1385/BTER: 81:3:189

12. Yazdi MH, Varastehmoradi B, Faghfuri E, Mavandadnejad F, Mahdavi M, Shahverdi AR. Adjuvant Effect of Biogenic Selenium Nanoparticles Improves the Immune Responses and Survival of Mice Receiving 4T1 Cell Antigens as Vaccine in Breast Cancer Murine Model. *J Nanosci Nanotechnol.* 2015; 5 (12): 10165–10172. doi: 10.1166/jnn.2015.11692

13. Yong Wang, Xuemei Cui, Lijia Yuan, Maqbool B, Wei Xu, Shanshan He, et al. A Solution with Ginseng Saponins and Selenium as Vaccine Diluent to Increase Th1/Th2 Immune Responses in Mice. *J Immunol Res.* 2020; ID 2714257. doi: 10.1155/2020/2714257

14. Ma X, Bi S, Wang Y, Chi X, Hu S. Combined adjuvant effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on immune responses to a live bivalent vaccine of Newcastle disease virus and infectious bronchitis virus in chickens. *Poult Sci.* 2019; 98 (9): 3548–3556. doi: 10.3382/ps/pez207

15. Gabalov KP, Rumina MV, Tarasenko TN, et al. The adjuvant effect of selenium nanoparticles, Triton X-114 detergent micelles, and lecithin liposomes for *Escherichia coli* antigens. *Appl Biochem Microbiol.* 2017; 53: 587–593. doi: 10.1134/S0003683817050040

16. Zhang Z, Xuejiao Gao, Yongguo Cao, Haichao Jiang, Tiancheng Wang, Xiaojing Song, et al. Selenium Deficiency Facilitates Inflammation Through the Regulation of TLR4 and TLR4-Related Signaling Pathways in the Mice Uterus. *Inflammation.* 2015; 38 (3): 1347–1356. doi: 10.1007/s10753-014-0106-9

17. Hugo V, Serrao B, Scortecchi JF. Why Selenocysteine Is Unique? *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7 (2): 1–3. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00002.

18. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003; 300: 1439–1443. doi: 10.1126/science.1083516

19. Xin Gen Lei, Wen-Hsing Cheng, McClung JP. Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27: 41–61. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093716

20. Разыграев А.В., Матросова М.О., Титович И.А. Роль глутатионпероксидаз в ткани эндометрия: факты, гипотезы, перспективы изучения. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66 (2): 104–111. doi: 10.17816/JOWD662104-111

21. Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, Irons R, Gladyshev VN, Hatfield DL, et al. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69 (3): 300–310. doi: 10.1017/S002966511000176X

22. Crosley LK, Méplan C, Nicol F, Rundlöf AK, Arnér ES, Hesketh JE, Arthur JR. Differential regulation of expression of cytosolic and mitochondrial thioredoxin reductase in rat liver and kidney. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 459 (2): 178–88. doi: 10.1016/j.abb.2006.12.029

23. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Фундаментальные исследования.* 2014; 10 (5): 930–935

24. Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 2: 46–52. doi.org/10.14341/probl201662246-52

25. Lee BC, Péterfi Z, Hoffmann FW, Moore RE, Kaya A, Avanesov A, et al. MsrB1 and MICALs regulate actin assembly and macrophage function via reversible stereoselective methionine

oxidation. *Mol Cell*. 2013; 51 (3): 397–404. doi: 10.1016/j.molcel.2013.06.019

26. Xiaoxiang Zheng, Bingyu Ren, Heng Wang, Ruikun Huang, Jun Zhou, Hongmei Liu, et al. Hepatic proteomic analysis of selenoprotein F knockout mice by iTRAQ: An implication for the roles of selenoprotein F in metabolism and diseases. *J Proteomics*. 2020; 215:103653. doi: 10.1016/j.jprot.2020.103653

27. Yim SH, Everley RA, Schildberg FA, Lee SG, Orsi A, Barbati ZR, et al. Role of Selenof as a Gatekeeper of Secreted Disulfide-Rich Glycoproteins. *Cell Rep*. 2018; 23 (5), 1387–1398. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.009

28. Bertz M, Kühn K, Koeberle SC, Müller MF, Hoelzer D, Thies K, et al. Selenoprotein H controls cell cycle progression and proliferation of human colorectal cancer cells. *Free Radic Biol Med*. 2018; 127: 98–107. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.010

29. Horibata Y, Elpeleg O, Eran A, Hirabayashi Y, Savitzki D, Tal G, et al. EPT1 (selenoprotein I) is critical for the neural development and maintenance of plasmalogen in humans. *J Lipid Res*. 2018; 59 (6): 1015–1026. doi: 10.1194/jlr.P081620

30. Marciel MP, Hoffmann PR. Molecular Mechanisms by Which Selenoprotein K Regulates Immunity and Cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 192 (1): 60–68. doi: 10.1007/s12011-019-01774-8

31. Hao Jiang, Qian Qian Shi, Li Yuan Ge, Qian Feng Zhuang, Dong Xue, et al. Selenoprotein M stimulates the proliferative and metastatic capacities of renal cell carcinoma through activating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Med*. 2019; 8 (10): 4836–4844. doi: 10.1002/cam4.2403

32. Ziyae F, Shorafa E, Dastsooz H, Habibzadeh P, Nemati H, Saeed A, Silawi M, Farazi Fard MA, Faghihi MA, Dastgheib SA. A novel mutation in SEPN1 causing rigid spine muscular dystrophy 1: a Case report. *BMC Medical Genetics*. 2019; 20 (1): 13. doi: 10.1186/s12881-018-0743-1. PMID: 30642275

33. Han SJ, Lee BC, Yim SH, Gladyshev VN, Lee SR. Characterization of mammalian selenoprotein o: a redox-active mitochondrial protein. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95518 doi: 10.1371/journal.pone.0095518

34. Shanshan Yu, Jianling Du. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy?. *Cardiovasc Diabetol*. (2017). doi: 10.1186/s12933-017-0585-8

35. Pitts MW, Hoffmann PR. Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis. *Cell Calcium*. 2018; 70: 76–86. doi: 10.1016/j.ceca.2017.05.001

36. Barbosa NV, Nogueira CW, Nogara PA, de Bem AF, Aschner M, Rocha JBT. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. *Metallomics*. 2017; 9 (12): 1703–1734. doi: 10.1039/c7mt00083a

37. Zhenming Jin, Xiaoyu Du, Yechun Xu, Yongqiang Deng, Meiqin Liu, Yao Zhao, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020; 582: 289–293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y

38. Zmudzinski M, Rut LW, Olech K, Granda J, Giurg M, Grabowska MB, et al. Ebselen derivatives are very potent dual inhibitors of SARS-CoV-2 proteases – PLpro and Mpro in in vitro studies. 2020. (*preprint*). doi: 10.1101/2020.08.30.273979

39. Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Шефц В.И. Метаболизм и механизм токсичности селенсодержащих 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

40. Potapov VA, Musalov MV, Musalova MV, Amosova SV. Recent Advances in Organochalcogen Synthesis Based on Reactions of Chalcogen Halides with Alkynes and Alkenes. *Current Organic Chemistry*. 2016; 20: 136–145

41. Мусалов М.В., Потапов В.А., Мусалова М.В., Амосова С.В. Региоселективный синтез бис [(2,3-ди-ги-

дро-1-бензофуран-2-ил) метил] селенида. *Журн. органической химии*. 2014; 50 (11): 1712–1713

42. Юрьева О.В., Дубровина В.И. Роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в регуляции иммуно- и патогенеза. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2012; 84 (2): 159–163

43. Юрьева О.В., Дубровина В.И., Потапов В.А., Мусалов М.В., Старовойтова Т.П., Иванова Т.А. и др. Результаты исследования иммуностимулирующих свойств экспериментального синтетического селенорганического соединения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169 (1): 45–48

REFERENCES

1. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol*. 2013; 4:114. doi: 10.3389/fimmu.2013.00114

2. Afanas'eva GA, Chesnokova NP. On pathogenetic significance of activation of lipid peroxidation in the mechanisms of disturbance of blood rheologic properties in experimental intoxication induced by fraction FII of vaccinal EV strain of *Y. pestis*. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2009; (2):14–8. (In Russ.)

3. Ruset'skaya NY, Borodulin VB. Biological activity of organoselenium compounds under intoxication with salts of heavy metals. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015; 61 (4): 449–461. doi: 10.18097/PBMC20156104449 (In Russ.)

4. Yur'eva OV, Dubrovina VI, Potapov VA, Musalov MV, Starovoitova TP, Ivanova TA et al. The effect of a synthetic organoselenium preparation on the degree of pathomorphological changes in the organs of white mice immunized with tularemia and brucellosis vaccines. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 168 (7): 76–79. (In Russ.)

5. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018; 10 (9): 1203. doi: 10.3390/nu10091203

6. Hamid M, Abdulrahim Y, Dandan Liu, Gang Qian, Khan A, Kehe Huang. The Hepatoprotective Effect of Selenium-Enriched Yeast and Gum Arabic Combination on Carbon Tetrachloride-Induced Chronic Liver Injury in Rats. *J Food Sci*. 2018; 83 (2): 525–534. doi: 10.1111/1750-3841.14030

7. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, Ostadi Z, Sanaie S, Saghaleini SH, et al. The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunol Invest*. 2019; 48 (2): 147–159. doi: 10.1080/08820139.2018.1496098

8. Zhexi Liu, Jianwei Huang, Yijuan Nie, Qazi I H, Yutao Cao, Linli Wang, et al. Selenium Treatment Enhanced Clearance of Salmonella in Chicken Macrophages (HD11). *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2019; 8 (11): 532. doi:10.3390/antiox8110532

9. Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S, Sayad B, Afsharian M, et al. The effect of selenium on immunogenicity of influenza vaccine in the elderly: A case-control double-blinded clinical trial. *J Kermanshah Univ Med Sci*. 2016; 20 (1): e69746. doi: 10.22110/jkums.v20i1.3122

10. Mahdavi M, Mavandadnejad F, Yazdi MH, Faghfuri E, Hashemi H, Homayouni-Oreh S, et al. Oral administration of synthetic selenium nanoparticles induced robust Th1 cytokine pattern after HBs antigen vaccination in mouse model. *J Infect Public Health*. 2017; 10 (1): 102–109. doi: 10.1016/j.jiph.2016.02.006

11. Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res*. 2001; 81 (3): 189–213. doi: 10.1385/BTER: 81:3:189

12. Yazdi MH, Varastehmoradi B, Faghfuri E, Mavandadnejad F, Mahdavi M, Shahverdi AR. Adjuvant Effect of Biogenic Selenium Nanoparticles Improves the Immune Responses and Survival of Mice Receiving 4T1 Cell Antigens as Vaccine in Breast Cancer

Murine Model. *J Nanosci Nanotechnol.* 2015; 5 (12): 10165–10172. doi: 10.1166/jnn. 2015.11692

13. Yong Wang, Xuemei Cui, Lijia Yuan, Maqbool B, Wei Xu, Shanshan He, et al. A Solution with Ginseng Saponins and Selenium as Vaccine Diluent to Increase Th1/Th2 Immune Responses in Mice. *J Immunol Res.* 2020; ID 2714257. doi: 10.1155/2020/2714257

14. Ma X, Bi S, Wang Y, Chi X, Hu S. Combined adjuvant effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on immune responses to a live bivalent vaccine of Newcastle disease virus and infectious bronchitis virus in chickens. *Poult Sci.* 2019; 98 (9): 3548–3556. doi: 10.3382/ps/pez207

15. Gabalov KP, Rumina MV, Tarasenko TN, et al. The adjuvant effect of selenium nanoparticles, Triton X-114 detergent micelles, and lecithin liposomes for Escherichia coli antigens. *App IBiochem Microbiol.* 2017; 53: 587–593. doi: 10.1134/S0003683817050040

16. Zhang Z, Xuejiao Gao, Yongguo Cao, Haichao Jiang, Tiancheng Wang, Xiaojing Song, et al. Selenium Deficiency Facilitates Inflammation Through the Regulation of TLR4 and TLR4-Related Signaling Pathways in the Mice Uterus. *Inflammation.* 2015; 38 (3): 1347–1356. doi: 10.1007/s10753-014-0106-9

17. Hugo V, Serrao B, Scortecci JF. Why Selenocysteine Is Unique? *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7 (2): 1–3. doi: 10.3389/fmolb. 2020.00002

18. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003; 300: 1439–1443

19. Xin Gen Lei, Wen-Hsing Cheng, McClung JP. Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27: 41–61. doi: 10.1146/annurev. nutr. 27.061406.093716

20. Razygraev AV, Matrosova MO, Titovich IA. Significance of glutathione peroxidases in endometrium function: facts, hypotheses, and research perspectives. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2017; 66 (2): 104–111. doi: 10.17816/JOWD662104–111. (In Russ.)

21. Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, Irons R, Gladyshev VN, Hatfield DL, et al. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69 (3): 300–310. doi: 10.1017/S002966511000176X

22. Crosley LK, Méplan C, Nicol F, Rundlöf AK, Arnér ES, Hesketh JE, Arthur JR. Differential regulation of expression of cytosolic and mitochondrial thioredoxin reductase in rat liver and kidney. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 459 (2): 178–88. doi: 10.1016/j. abb. 2006.12.029. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17291446

23. Lyamina SV, Malyshev IYu. Polarization of Macrophages in the Modern Concept of Formation of the Immune Response. *Basic research.* 2014; 10: 930–935. (In Russ.)

24. Artykbaeva G.M. The role of type 1 and type 2 deiodinases in thyroid hormone metabolism. *Endocrinology problems.* 2016; 2: 46–52. doi.org/10.14341/probl201662246–52 (In Russ.)

25. Lee BC, Péterfi Z, Hoffmann FW, Moore RE, Kaya A, Avanesov A, et al. MsrB1 and MICALs regulate actin assembly and macrophage function via reversible stereoselective methionine oxidation. *Mol Cell.* 2013; 51 (3): 397–404. doi: 10.1016/j. molcel. 2013.06.019

26. Xiaoxiang Zheng, Bingyu Ren, Heng Wang, Ruikun Huang, Jun Zhou, Hongmei Liu, et al. Hepatic proteomic analysis of selenoprotein F knockout mice by iTRAQ: An implication for the roles of selenoprotein F in metabolism and diseases. *J Proteomics.* 2020; 215:103653. doi: 10.1016/j. jprot. 2020.103653

27. Yim SH, Everley RA, Schildberg FA, Lee SG, Orsi A, Barbati ZR, et al. Role of Selenof as a Gatekeeper of Secreted Disulfide-Rich Glycoproteins. *Cell Rep.* 2018; 23 (5), 1387–1398. doi: 10.1016/j. celrep. 2018.04.009

28. Bertz M, Kühn K, Koeberle SC, Müller MF, Hoelzer D, Thies K, et al. Selenoprotein H controls cell cycle progression and proliferation of human colorectal cancer cells. *Free Radic Biol Med.* 2018; 127: 98–107. doi: 10.1016/j. freeradbiomed. 2018.01.010

29. Horibata Y, Elpeleg O, Eran A, Hirabayashi Y, Savitzki D, Tal G, et al. EPT1 (selenoprotein I) is critical for the neural development and maintenance of plasmalogen in humans. *J Lipid Res.* 2018; 59 (6): 1015–1026. doi: 10.1194/jlr. P081620

30. Marciel MP, Hoffmann PR. Molecular Mechanisms by Which Selenoprotein K Regulates Immunity and Cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2019; 192 (1): 60–68. doi: 10.1007/s12011-019-01774-8

31. Hao Jiang, Qian Qian Shi, Li Yuan Ge, Qian Feng Zhuang, Dong Xue, et al. Selenoprotein M stimulates the proliferative and metastatic capacities of renal cell carcinoma through activating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Med.* 2019; 8 (10): 4836–4844. doi: 10.1002/cam4.2403

32. Ziyae F, Shorafa E, Dastsooz H, Habibzadeh P, Nemati H, Saeed A, Silawi M, Farazi Fard MA, Faghihi MA, Dastgheib SA. A novel mutation in SEPN1 causing rigid spine muscular dystrophy 1: a Case report. *BMC Medical Genetics.* 2019; 20 (1): 13. doi: 10.1186/s12881-018-0743-1. PMID: 30642275

33. Han SJ, Lee BC, Yim SH, Gladyshev VN, Lee SR. Characterization of mammalian selenoprotein o: a redox-active mitochondrial protein. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e95518. doi: 10.1371/journal. pone. 0095518

34. Yu Ss, Du J. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy?. *Cardiovasc Diabetol* (2017). doi: 10.1186/s12933-017-0585-8

35. Pitts MW, Hoffmann PR. Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis. *Cell Calcium.* 2018; 70: 76–86. doi: 10.1016/j. ceca. 2017.05.001

36. Barbosa NV, Nogueira CW, Nogara PA, de Bem AF, Aschner M, Rocha JBT. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. *Metallomics.* 2017; 9 (12): 1703–1734. doi: 10.1039/c7mt00083a

37. Zhenming Jin, Xiaoyu Du, Yechun Xu, Yongqiang Deng, Meiqin Liu, Yao Zhao, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020; 582: 289–293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y

38. Zmudzinski M, Rut LW, Olech K, Granda J, Giurg M, Grabowska MB, et al. Ebselen derivatives are very potent dual inhibitors of SARS-CoV-2 proteases – PLpro and Mpro in vitro studies. 2020. (preprint). doi: 10.1101/2020.08.30.273979

39. Poluboyarinov PA, Elistratov DG, Shvets VI. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing drugs used to correct the deficiency of the microelement selenium. *Fine chemical technologies.* 2019; 14 (1): 5–24. doi: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24 (In Russ.)

40. Potapov VA, Musalov MV, Musalova MV, Amosova SV. Recent Advances in Organochalcogen Synthesis Based on Reactions of Chalcogen Halides with Alkynes and Alkenes. *Current Organic Chemistry.* 2016; 20: 136–145

41. Musalov MV, Potapov VA, Musalova MV, Amosova SV. Regioselective synthesis of bis [(2,3-di-hydro-1-benzofuran-2-yl) methyl] selenide. *Journal. Organic chemistry.* 2014; 50 (11): 1712–1713 (In Russ.)

42. Yurieva OV, Dubrovina VI. The role of signaling systems of cyclic nucleotides in the regulation of immuno- and pathogenesis. *Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 84 (2): 159–163. (In Russ.)

43. Yurieva OV, Dubrovina VI, Potapov VA, Musalov MV, Starovoitova TP, Ivanova TA, et al. Results of a study of the immunotropic properties of an experimental synthetic organoselenium compound. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 169 (1): 45–48. (In Russ.)

Сведения об авторах

Юрьева Ольга Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: olga.yur1963@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7357-2219>

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Пятидесятникова Анна Борисовна – младший научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Information about the author

Olga V. Yurieva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор; e-mail: olga.yur1963@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7357-2219>

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Anna B. Pyatidesyatnikova – Junior Research Officer of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>