

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

СЕЛЕН В ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ: РОЛЬ СЕЛЕНА В ФИЗИОЛОГИИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

М.Н. Тинькова^{1,2}, О.П. Айсувакова^{2,3,5}, А.А. Тиньков^{2,3,4}

¹Оренбургская районная больница, г. Оренбург, Россия

²АНО «Центр биотической медицины», Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, г. Ярославль, Россия

⁵Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Целью настоящего обзора является анализ литературных данных о механизмах реализации общебиологических эффектов селена в зрительном анализаторе. Рассмотрены указания на возможную роль зрительного анализатора в качестве мишени физиологического действия селена, что подтверждается высоким уровнем металлоида в тканях глаза и зрительной коре. Значимость селена для зрения также подтверждается описанием клинических случаев нарушения зрения у пациентов с выраженным алиментарным или генетическим селенодефицитом. Среди нарушений, ассоциированных с дефицитом селена, выделяют концентрическое сужение полей зрения, снижение световой чувствительности, атрофию зрительного нерва, нейродегенерацию в области зрительной коры. Детально проанализированы непосредственные биологические эффекты антиоксидантных селенопротеинов, глутатионпероксидазы (GPx), тиоредоксинредуктазы (TRxR) и метионинсульфоксидредуктазы (MsrA) в тканях глаза в различных условиях. В частности, функционирование данных ферментов предотвращает развитие окислительного стресса, индуцированного широким спектром факторов (УФ-излучение, воздействие поллютантов органической и неорганической (в том числе металлов) природы, повышение внутриглазного давления, старение и др.). С учетом роли окислительного стресса в патогенезе заболеваний глаз, таких как макулодистрофия, глаукома, и катаракта, участие селенопротеинов в поддержании редоксгомеостаза тканей глаза свидетельствует о протективном эффекте селена. Несмотря на отсутствие прямых указаний, другие селенопротеины, например селенопротеин Р, также могут играть значительную роль в физиологии зрительного анализатора. Таким образом, несмотря на относительную немногочисленность, имеющиеся данные указывают на эссенциальную роль селена и селенопротеинов в физиологии зрения. В то же время необходим дальнейший комплексный анализ взаимосвязи различных маркеров обмена селена в организме и офтальмопатологии. Частные вопросы взаимосвязи роли нарушения метаболизма селена в развитии офтальмопатологии будут рассмотрены в следующей работе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: селен, селенопротеины, глаз, зрительная кора, хрусталик.

ВВЕДЕНИЕ

Микронутриенты (витамины, микроэлементы, антиоксиданты, жирные кислоты) играют значительную роль в физиологии зрительного акта, тогда как их недостаток связан с развитием возрастной макулярной дегенерации, синдрома сухого глаза, а также катаракты (Mc Cusker et al., 2016; Sideri et al., 2019). Наиболее ярко роль в физиологии зрения продемонстрирована для витамина А (ретинола), напрямую участвующего в акте зрительного восприятия (Saari, 2016). Отно-

сительно убедительные данные имеются в отношении роли цинка в офтальмопатологии (Grahn et al., 2001; Smailhodzic et al., 2014). В то же время данные о возможной роли целого ряда микроэлементов в развитии заболеваний глаза, в том числе селена, недостаточны.

Селен является эссенциальным микроэлементом-металлоидом, участвующим в значительном количестве физиологических функций. Как следствие, дефицит селена, в той или иной степени затрагивающий более 1 млрд человек в

* Адрес для переписки:

Тиньков Алексей Алексеевич

E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

мире (dos Reis et al., 2017), связан с нарушением селен-зависимых процессов и развитием широкого спектра патологических состояний, как специфических при выраженном селенодефиците (болезнь Кашина–Бека, болезнь Кешана), так и неспецифических при менее выраженном длительно персистирующем дефиците (онкопатология, бесплодие) (Vinceti et al., 2017). Дефицит селена в популяции тесно связан с медико-демографическими показателями (Skalny et al., 2016). Физиологические функции селена в организме во многом обусловлены его структурной ролью в составе селенопротеинов. Последние представляют собой группу гетерогенных по структуре и функции белков, связанных наличием в структуре селена (Brigelius-Flohé, Flohé, 2017). Значительная часть селенопротеинов участвует в регуляции редокс-гомеостаза, тогда как другие белки выполняют более специфические функции, такие как дейодиназа (Schweizer, Fradejas-Villar, 2016).

В ранее проведенных исследованиях продемонстрирована роль селена в физиологии зрения (Flohé, 2005), в том числе светочувствительность зрительного аппарата (Бахарев и др., 1975). Учитывая роль селена в регуляции редокс-гомеостаза (Brigelius-Flohé, Flohé, 2017), а также участие окислительного стресса в патогенезе ряда заболеваний, таких как катаракта, глаукома и др. (Kruk et al., 2016), справедливо предположить, что возможный эффект селена может быть опосредован его структурной ролью в антиоксидантных селенопротеинах (GPx, TRxR). В условиях избытка селена, особенно его отдельных форм (селенит), может иметь место индукция свободнорадикального окисления (Nilsonne et al., 2006). Однако подобный механистический подход не может полностью объяснить возможные взаимосвязи. Кроме того, данные относительно роли селена в физиологии зрительного анализатора крайне недостаточны.

Ц е л ь о б з о р а – анализ литературных данных относительно механизмов реализации общебиологических эффектов селена в зрительном анализаторе.

ТКАНИ ГЛАЗА КАК ВОЗМОЖНАЯ МИШЕНЬ ДЕЙСТВИЯ СЕЛЕНА

Установлено, что содержание селена в тканях глаза (роговица, радужка, хрусталик, сетчат-

ка) варьирует от 0,23 до 0,41 мкг/г, причем концентрация металлоида в водянистой влаге многократно ниже таковой в плазме крови, это может быть связано с различиями в белковом составе данных сред (Mc Gahan, Grimes, 1991). Для сравнения, содержание селена в ткани щитовидной железы, являющейся органом с самым высоким содержанием селена, составляет $0,72 \pm 0,44$ мкг/г (Aaseth et al., 1990), что в целом сопоставимо с уровнем селена в тканях глаза и может косвенно свидетельствовать о его значительной роли в функционировании зрительного анализатора. Более того, среди 14 анализируемых отделов мозга, содержание селена в зрительной коре являлось одним из наиболее высоких (1127 ± 304 нг/г), незначительно уступая лишь скорлупе (putamen) и нижней теменной доле (Ramos et al., 2015).

Роль селена в физиологии зрения также подтверждается данными описания случая (case-report) выраженного селенодефицита с системными проявлениями, характеризующимися центрическим сужением полей зрения, снижением чувствительности к вспышке без повышения внутриглазного давления. Несмотря на то, что введение селена в форме селенита натрия внутривенно улучшало общее состояние пациента, зрительные нарушения, наряду с патологией речи и походки, не устранялись в течение трех лет после начала терапии (Oguri et al., 2012). Этот факт свидетельствует о необратимых эффектах дефицита селена для центральной нервной системы и зрительного анализатора. В другом исследовании также предполагалось, что выраженная нейродегенерация и глиоз в области зрительной коры пациентов с энцефалопатией, связанной с длительным парентеральным питанием, является следствием выраженного дефицита селена (Hirato et al., 2003). Наконец, выявленная мутация селеноцистеинсинтазы (SEPSECS Y443H/Y443N), фермента, участвующего в синтезе селенопротеинов, характеризуется атрофией зрительного нерва (Schweizer, Fradejas-Villar, 2016).

Данные наблюдения согласуются с результатами экспериментальных исследований. В частности, содержание крыс на селенодефицитном рационе в течение полутора лет приводило к дегенеративным изменениям сетчатки со снижением количества фоторецепторных клеток (Amemiya et al., 1985). Более того, перинатальное воздействие селена с модели *Danio rerio* сопровождалось аккумуляцией селена в тканях глаза с

преимущественным накоплением в хрусталике в форме селенометионина и близких соединений (Choudhury et al., 2015). В связи с этим предполагается, что ткани глаза могут являться одними из мишеней действия селена.

В ряде исследований продемонстрированы общебиологические эффекты селена в различных тканях глаза. Установлено, что низкое поступление селена с пищей приводит к снижению содержания полиненасыщенных жирных кислот в пигментном эпителии сетчатки лабораторных животных (Khoо et al., 2019). Продемонстрировано протективное действие селена в отношении повреждений тканей глаза, вызванных различными химическими агентами. Селен предупреждает токсическое действие 1,2-дигидрокси-нафталина на клетки хрусталика, что было связано с активацией PI3-K/Akt сигнального пути (Zhu et al., 2011). Данные сведения согласуются с указаниями на протективную роль селена в отношении катаракты и окислительного стресса в тканях хрусталика, вызванных введением нафталина (Zhu, Lu, 2012). Интраперитонеальное введение селена приводило к восстановлению цисплатин-индуцированного угнетения глутатионпероксидазы хрусталика (Naziroğlu et al., 2004), а также предотвращало повреждение гликозаминогликанов клеток сетчатки (Akşit et al., 2016). Показана роль 15 кДа селенопротеина (Sep15) в развитии хрусталика и его дефицита в развитии выраженной ядерной катаракты (Kasaikina et al., 2011). Геномный анализ астроцитов зрительного нерва при глаукоме продемонстрировал повышенную экспрессию селенопротеина P, выполняющего функцию депо селена (Hernandez et al., 2002).

Метаболизм селена в тканях глаза также может являться мишенью для реализации негативного эффекта различных факторов. Воздействие высокой концентрации глюкозы, хотя и не оказывает достоверного влияния на уровень селена в эпителии сетчатки, но значительно снижает активность глутатионпероксидаз вследствие гликозилирования фермента, тогда как дополнительное введение селена обладает протективным эффектом (de Vega et al., 2018). Данные наблюдения согласуются с положительным эффектом селена на микроциркуляторное русло сетчатки (Eckhert et al., 1993).

В то же время ряд исследований указывает на возможную токсичность селена в отношении

зрительного анализатора в условиях его избытка (Vinceti et al., 2017). В частности, инкубация клеток трабекулярной сети человека в присутствии селена сопровождалась снижением активности матриксных металлопротеиназ (ММР), синтеза белка, а также нарушением сигнального пути ERK1/2, причем данные изменения не сопровождались нарушением биоэнергетики клеток или их жизнеспособности (Conley et al., 2006). Интоксикация селеном также может быть ассоциирована с корковой слепотой (Rae et al., 2018). Таким образом, наряду с изучением вопроса об эссенциальности селена для тканей глаза, необходимо иметь в виду его возможное токсическое действие.

СЕЛЕНОПРОТЕИНЫ И ТКАНИ ГЛАЗА

Вышеупомянутые эффекты селена во многом опосредованы функционированием отдельных селенопротеинов, поэтому рассмотрим их возможную роль в метаболизме тканей глаза предметно. Наиболее изученными в этом аспекте являются ферменты глутатионпероксидазы (GPx), тиоредоксинредуктаза (TrxR), а также метионин сульфоксидредуктаза (MsrA), обладающие, в первую очередь, антиоксидантной активностью (рисунок).

Метионин сульфоксидредуктаза (Msr).

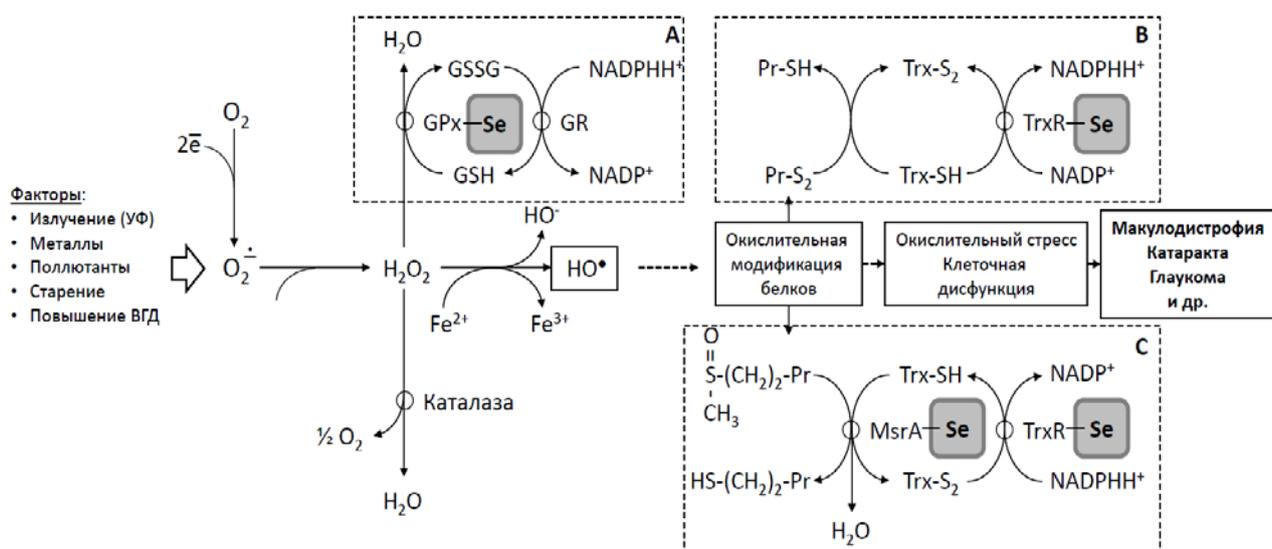
Метионин сульфоксидредуктаза (A, B1-3) – тиоредоксин-зависимые ферменты (селенопротеин R), катализирующие восстановление метионинсульфоксида в метионин при развитии окислительного стресса (рисунок) (Lee, Gladyshev, 2011).

Установлено, что MsrA является важнейшим компонентом антиоксидантной системы хрусталика, дефицит которого связан с развитием окислительного стресса и снижением жизнеспособности клеток хрусталика, что может играть значительную роль в развитии возрастной катаракты (Kantorow et al., 2004). Наряду с непосредственным восстановлением метионинсульфоксида в метионин, физиологическая роль MsrA может быть обусловлена взаимодействием с α -кристаллином, который является шапероном и также выполняет защитные функции (Sreekumar et al., 2011). В связи с этим предполагается, что MsrA может играть протективную роль в развитии катаракты и возрастной макулярной дегенерации (Brennan, Kantorow, 2009). Интересно, что ген MsrA также подвержен положительной регуляции ретиноевой кислотой, одним из активных метаболитов витамина А (Pascual et al., 2009).

В тканях глаза также присутствуют и другие изоформы фермента. Так, выявлена высокая степень экспрессии MsrB1, MsrB2 и MsrB3 в тканях хрусталика, обуславливающих до 40% ферментативной активности, тогда как 60% приходится на MsrA (Marchetti et al., 2005). Наряду с сердцем, почкой и скелетной мускулатурой, сетчатка является тканью с наиболее высокой степенью экспрессии MsrB2, оказывая выраженный антиоксидантный эффект при окислительном стрессе, индуцированном различными соединениями (Pascual et al., 2010). В свою очередь, MsrB1 предотвращает развитие окислительного и эндоплазматического стресса, а также активацию каспазы-3 с последующей апоптотической гибелью клеток хрусталика и деструкцией F-актина, индуцированных воздействием пероксинитрита (Jia et al., 2013; 2014) и высокой концентрацией глюкозы, что может иметь место в патогенезе диабетической катаракты (Li et al., 2013). Установлено, что нокаутированные по MsrB1 эпителиальные клетки хрусталика более подвержены D-галактоза-индуцированному повреждению, характеризующемуся повышением уровня GRP78, снижением трансмембранного потенциала митохондрии, что сопровождается активацией апоптоза (Dai et al., 2016).

Тиоредоксинредуктаза (TrxR). Тиоредоксинредуктаза – селенопротеин, катализирующий

восстановление тиоредоксина в процессе поддержания редокс-гомеостаза (Tinkov et al., 2018) (рисунок). Наряду с многочисленными эффектами в других тканях организма, имеются указания на значительную роль TrxR в тканях глаза. Показано, что поддержание активности тиоредоксинредуктазы является даже более важным параметром защиты тканей хрусталика от УФ-индуцированного окислительного стресса, чем гомеостаз глутатиона (Padgaonkar et al., 2015). Действуя в комбинации с α -кристаллином, тиоредоксинредуктаза способна восстанавливать активность различных ферментов клеток хрусталика, таких как глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (Yan et al., 2006) и глутатионредуктазы (Yan et al., 2007). Также продемонстрирована необходимость адекватной активности TrxR для роста клеток хрусталика в условиях высокого парциального давления кислорода (Padgaonkar et al., 2004). Отмечено, что белки системы тиоредоксина, включая тиоредоксинредуктазу, характеризуются иррегуляцией в ответ на развитие окислительного стресса в клетках хрусталика, что может являться компенсаторной реакцией в отношении развития катаракты (Moon et al., 2005). При этом с возрастом наблюдается достоверное снижение активности TrxR, что может создавать предпосылки для формирования прооксидантной среды и развития возрастных заболеваний глаз (Wei et al., 2015).



Схематическое представление протективной роли глутатионпероксидазы, GPx (A), тиоредоксинредуктазы, TrxR (B) и метионинсульфоксидредуктазы, MsrA (C) в нарушении редокс-гомеостаза ткани глаза и последующем развитии офтальмопатологии

Глутатионпероксидаза (GPx). Глутатионпероксидаза по праву считается одним из наиболее изученных селенопротеинов, будучи открытой в 1957 г. Катализируя окисление глутатиона (GSH до GSSG), глутатионпероксидаза осуществляет восстановление перекиси водорода и органических гидроперекисей, предотвращая дальнейшую генерацию активных форм кислорода (Brigelius-Flohe, Maiorino, 2013) (рисунок).

Учитывая эссенциальность глутатиона как основного антиоксиданта хрусталика, можно считать активность глутатионпероксидазы одним из основных факторов, определяющим редокс гомеостаз в тканях хрусталика (Giblin, 2006). Установлено, что экспрессия GPx активируется в условиях интенсивного воздействия света, являясь защитным механизмом, направленным против развития фотоиндуцированного окислительного стресса (Ohira et al., 2012).

Выявлено выраженное антиоксидантное действие GPx в сетчатке в трех различных моделях ретиальной дегенерации (Lu et al., 2009), тогда как низкая активность фермента связана с интенсификацией свободнорадикальных процессов и активацией протеазных ферментов (Ahuja-Jensen et al., 2007). Имеются указания на эссенциальную роль GPx-4 в созревании фоторецепторных клеток сетчатки (Ueta et al., 2012). Также было показано, что ингибирование именно GPx-4 (но не каталазы, супероксиддисмутазы-2 или GPx-1) сопровождалось наиболее выраженными проявлениями окислительного стресса в клетках конъюнктивы (Sakai et al., 2012).

В связи с тем, что GPx, наряду с супероксиддисмутазой и каталазой, является одним из наиболее часто определяемых ферментативных антиоксидантов, имеется значительное количество указаний на изменение активности данного фермента при различных заболеваниях глаз, часть из которых будет рассмотрена в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на настоящий момент данные указывают на значительную роль селена в функционировании глаза и его вспомогательного аппарата. Прежде всего, речь идет об антиоксидантном эффекте селена, связанным с его ролью в составе антиоксидантных селенопротеинов, GPx, TxR, MsrA. Несмотря на отсутствие данных, справедливо предположить, что и ряд других селенопротеинов, таких как селенопротеин P,

селенопротеин 15 и другие, также опосредуют физиологическую роль селена. Учитывая роль окислительного стресса в патогенезе офтальмопатологии (Kruk et al., 2015), можно предположить, что поддержание адекватной обеспеченности организма селеном обладает протективным эффектом в отношении ряда заболеваний, в том числе макулодистрофии, глаукомы и катаракты. В то же время необходимо принимать во внимание, что избыток селена может сопровождаться реализацией его токсических свойств.

Таким образом, несмотря на прямые и не прямые указания участия селена в физиологии различных участков зрительного анализатора, необходим дальнейший анализ взаимосвязи различных маркеров обмена селена в организме и офтальмопатологии. Подобный анализ существующих литературных данных, а также частные вопросы взаимосвязи роли нарушения метаболизма селена в развитии офтальмопатологии будут рассмотрены в следующих работах.

Помимо этого, необходима интенсификация экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение эффектов селена в отношении зрительного анализатора и развития офтальмопатологии с учетом широкого спектра доз, форм селена, а также различных заболеваний, их выраженности и клинических особенностей. Только междисциплинарный подход позволит оценить перспективность и возможные пути использования селена в офтальмологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Бахарев В.Д., Бочаров М.А., Шостак В.И. О влиянии селена на световую чувствительность глаза. Физиологич. журнал СССР им. Сеченова. 1975; 61:150–153.
- Aaseth J., Frey H., Glatte E., Norheim G., Ringstad J., Thomassen Y. Selenium concentrations in the human thyroid gland. *Biol Trace Elem Res.* 1990; 24(2–3):147–152.
- Ahuja-Jensen P., Johnsen-Soriano S., Ahuja S., Bosch-Morell F., Sancho-Tello M., Romero F.J., Abrahamson M., van Veen T. Low glutathione peroxidase in rd1 mouse retina increases oxidative stress and proteases. *Neuroreport.* 2007; 18(8):797–801.
- Akşit D., Yazıcı A., Akşit H., Sarı E. S., Yay A., Yıldız O., Kılıç A., Ermiş S.S., Seyrek K. Selenium protects retinal cells from cisplatin-induced alterations in carbohydrate residues. *Balkan Med J.* 2016; 33(4):441.
- Amemiya T. Retinal changes in the selenium deficient rat. *Int J Vitam Nutr Res.* 1985; 55(3):233–237.
- Brennan L.A., Kantorow M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degenerations. *Exp Eye Res.* 2009; 88(2):195–203.

- Brigelius-Flohé R., Flohé L. Selenium and redox signaling. *Arch Biochem Biophys.* 2017; 617:48–59.
- Choudhury S., Thomas J.K., Sylvain N. J., Ponomarenko O., Gordon R.A., Heald S.M., Janz D.M., Krone P.H., Coulthard I., George G.N., Pickering I.J. Selenium preferentially accumulates in the eye lens following embryonic exposure: a confocal X-ray fluorescence imaging study. *Environ Sci Technol.* 2015; 49(4):2255–2261.
- Conley S.M., McKay B.S., Gandolfi A.J., Stamer W.D. Alterations in human trabecular meshwork cell homeostasis by selenium. *Exp Eye Res.* 2006; 82(4):637–647.
- Dai J., Liu H., Zhou J., Huang K. Selenoprotein R protects human lens epithelial cells against D-galactose-induced apoptosis by regulating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(2):231.
- deVega R.G., García M., Fernández-Sánchez M.L., González-Iglesias H., Sanz-Medel A. Protective effect of selenium supplementation following oxidative stress mediated by glucose on retinal pigment epithelium. *Metallomics.* 2018; 10(1):83–92.
- dos Reis A.R., El-Ramady H., Santos E.F., Gratão P.L., Schomburg L. Overview of selenium deficiency and toxicity worldwide: affected areas, selenium-related health issues, and case studies. In: *Selenium in plants.* Springer, Cham. 2017. P. 209–230.
- Eckhart C. D., Lockwood M. K., Shen B. Influence of selenium on the microvasculature of the retina. *Microvasc Res.* 1993, 45(1):74–82.
- Flohé L. Selenium, selenoproteins and vision. In: *Nutrition and the Eye.* Karger Publishers. 2005; 38:89–102.
- Giblin F.J. Glutathione: a vital lens antioxidant. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000; 16(2):121–135.
- Grahn B.H., Paterson P.G., Gottschall-Pass K.T., Zhang Z. Zinc and the eye. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(2):106–118.
- Hernandez M.R., Agapova O.A., Yang P., Salvador-Silva M., Ricard C.S., Aoi S. Differential gene expression in astrocytes from human normal and glaucomatous optic nerve head analyzed by cDNA microarray. *Glia.* 2002; 38(1):45–64.
- Hirato J., Nakazato Y., Koyama H., Yamada A., Suzuki N., Kuroiwa M., Takahashi A., Matsuyama S., Asayama K. Encephalopathy in megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome patients on long-term total parenteral nutrition possibly due to selenium deficiency. *Acta Neuropathol.* 2003; 106(3):234–242.
- Jia Y., Zhou J., Liu H., Huang K. Effect of methionine sulfoxide reductase B1 (SelR) gene silencing on peroxynitrite-induced F-actin disruption in human lens epithelial cells. *BiochemBiophys Res Commun.* 2014; 443(3):876–881.
- Kantorow M., Hawse J.R., Cowell T.L., Benhamed S., Pizarro G.O., Reddy V.N., Hejtmancik J.F. Methionine sulfoxide reductase A is important for lens cell viability and resistance to oxidative stress. *Proc Nat Acad Sci. U.S.A.* 2004; 101(26):9654–9659.
- Kasaikina M.V., Fomenko D.E., Labunskyy V.M., Lachke S.A., Qiu W., Moncaster J.A., Zhang J., Wojnarowicz M.W. Jr., Natarajan S.K., Malinouski M., Schweizer U., Tsuji P.A., Carlson B.A., Maas R.L., Lou M.F., Goldstein L.E., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Roles of the 15-kDa selenoprotein (Sep15) in redox homeostasis and cataract development revealed by the analysis of Sep 15 knockout mice. *J Biol Chem.* 2011; 286(38):33203–33212.
- Kho H.E., Ng H.S., Yap W.S., Goh H.J.H., Yim H.S. Nutrients for Prevention of Macular Degeneration and Eye-Related Diseases. *Antioxidants.* 2019; 8(4):85.
- Kruk J., Kubasik-Kladna K., Aboul-Enein H. The role oxidative stress in the pathogenesis of eye diseases: current status and a dual role of physical activity. *Mini-Rev Med Chem.* 2016; 16(3):241–257.
- Lee B.C., Gladyshev V.N. The biological significance of methionine sulfoxide stereochemistry. *Free RadicBiol Med.* 2011; 50(2):221–227.
- Li Y., Jia Y., Zhou J., Huang K. Effect of methionine sulfoxide reductase B1 silencing on high-glucose-induced apoptosis of human lens epithelial cells. *Life Sci.* 2013; 92(3):193–201.
- Lu L., Oveson B.C., Jo Y.J., Lauer T.W., Usui S., Ko-meima K., Xie B., Campochiaro P.A. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage. *Antioxid Redox Signal.* 2009; 11(4):715–724.
- Marchetti M.A., Pizarro G.O., Sagher D., DeAmicis C., Brot N., Hejtmancik J.F., Weissbach H., Kantorow M. Methionine sulfoxide reductases B1, B2, and B3 are present in the human lens and confer oxidative stress resistance to lens cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(6):2107–2112.
- McCusker M. M., Durrani K., Payette M.J., Suchecki J. An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Dermatol.* 2016; 34(2):276–285.
- McGahan M.C., Grimes A.M. Selenium concentration in ocular tissues and fluids. *Ophthalmic Res.* 1991; 23(1):45–50.
- Moon S., Fernando M.R., Lou M.F. Induction of thiol-transferase and thioredoxin/thioredoxin reductase systems in cultured porcine lenses under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(10):3783–3789.
- Nazıroğlu M., Karaoğlu A., Aksoy A.O. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology.* 2004; 195(2–3):221–230.
- Nilsonne G., Sun X., Nyström C., Rundlöf A.K., Fernandes A.P., Björnstedt M., Dobra K. Selenite induces apoptosis in sarcomatoid malignant mesothelioma cells through oxidative stress. *Free RadicBiol Med.* 2006; 41(6):874–885.
- Oguri T., Hattori M., Yamawaki T., Tanida S., Sasaki M., Joh, T., Matsukawa N., Ojika K. Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition. *J Neurol.* 2012; 259(8):1734–1735.
- Ohira A., Tanito M., Kaidzu S., Kondo T. Glutathione peroxidase induced in rat retinas to counteract photic injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(3):1230–1236.
- Padgaonkar V.A., Leverenz V.R., Dang L., Chen S.C., Pelliccia S., Giblin F.J. Thioredoxin reductase may be essential for the normal growth of hyperbaric oxygen-treated human lens epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2004; 79(6):847–857.
- Pascual I., Larrayoz I.M., Campos M.M., Rodriguez I.R. Methionine sulfoxide reductase B2 is highly expressed in the retina and protects pigmented epithelium cells from oxidative damage. *Exp Eye Res.* 2010; 90(3):420–428.

Rae W., Kitley J., Pinto A. Selenium toxicity associated with reversible leukoencephalopathy and cortical blindness. *JAMA Neurol.* 2018; 75(10):1282–1283.

Ramos P., Santos A., Pinto N. R., Mendes R., Magalhães T., Almeida A. Anatomical regional differences in selenium levels in the human brain. *Biol Trace Elem Res.* 2015; 163(1–2):89–96.

Saari J.C. Vitamin A and vision. In: *The Biochemistry of Retinoid Signaling II.* Springer, Dordrecht, 2016. P. 231–259.

Sakai O., Uchida T., Imai H., Ueta T., Amano S. Role of glutathione peroxidase 4 in conjunctival epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(1):538–543.

Schweizer U., Fradejas-Villar N. Why 21? The significance of selenoproteins for human health revealed by inborn errors of metabolism. *FASEB J.* 2016; 30(11):3669–3681.

Sideri, O., Tsaousis, K.T., Li, H.J., Viskadouraki M., Tsinopoulos I.T. The potential role of nutrition on lens pathology: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2019 [In Press].

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Nikonorov A.A., Tinkov A.A. Selenium antagonism with mercury and arsenic: from chemistry to population health and demography. In: *Selenium.* Springer, Cham, 2016. P. 401–412.

Smailhodzic D., van Asten F., Blom A.M., Mohlin F.C., den Hollander A.I., van de Ven J.P., van Huet R.A., Groenewoud J.M., Tian Y., Berendschot T.T., Lechanteur Y.T., Fauser S., de Bruijn C., Daha M.R., van der Wilt G.J., Hoyng C.B., Klevering B.J. Zinc supplementation inhibits complement activation in age-related macular degeneration. *PloS One.* 2014; 9(11):e112682.

Sreekumar P.G., Hinton D.R., Kannan R. Methionine sulfoxide reductase A: Structure, function and role in ocular pathology. *World J Biol Chem.* 2011; 2(8):184.

Tinkov A.A., Björklund G., Skalny A.V., Holmgren A., Skalnaya M.G., Chirumbolo S., Aaseth J. The role of the thioredoxin/thioredoxin reductase system in the metabolic syndrome: towards a possible prognostic marker? *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(9):1567–1586.

Ueta T., Inoue T., Furukawa T., Tamaki Y., Nakagawa Y., Imai H., Yanagi Y. Glutathione peroxidase 4 is required for maturation of photoreceptor cells. *J Biol Chem.* 2012; 287(10):7675–7682.

Vinceti M., Filippini T., Cilloni S., Bargellini A., Vergoni A.V., Tsatsakis A., Ferrante M. Health risk assessment of environmental selenium: emerging evidence and challenges. *Mol Med Rep.* 2017; 15(5):3323–3335.

Weil M., Xing K. Y., Fan Y. C., Libondi T., Lou M. F. Loss of thiol repair systems in human cataractous lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(1):598–605.

Yan H., Harding J. J., Xing K., Lou M. F. Revival of glutathione reductase in human cataractous and clear lens extracts by thioredoxin and thioredoxin reductase, in conjunction with α -crystallin or thioltransferase. *Curr Eye Res.* 2007; 32(5):455–463.

Zhu X., Guo K., Lu Y. Selenium effectively inhibits 1, 2-dihydroxynaphthalene-induced apoptosis in human lens epithelial cells through activation of PI3-K/Akt pathway. *Mol Vis.* 2011; 17: 2019–2027.

Zhu X., Lu Y. Selenium supplementation can slow the development of naphthalene cataract. *Curr Eye Res.* 2012; 37(3):163–169.

SELENIUM IN OPHTHALMOPATHOLOGY: THEROLE OF SELENIUM IN EYE PHYSIOLOGY

M.N. Tinkova^{1,2}, O.P. Ajsuvakova^{2,3,5}, A.A. Tinkov^{2,3,4}

¹ Orenburg District Hospital, Nezhinskoe highway 4, Orenburg, 460008, Russia

² ANO Center for Biotic Medicine, Zemlyanoi Val 46, Moscow, 105064, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119146, Russia

⁴ P.G. Demidov Yaroslavl State University, Sovetskaya str. 14, Yaroslavl, 150003, Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT. The objective of the present study is review of the existing data on the potential physiological effects of selenium in the eye. The indications of the potential role of the eye as a target of physiological effects of selenium are discussed, being supported by rather high Se levels in eye tissues and visual cortex. The importance of selenium for vision is also confirmed by case reports of vision disturbances in patients with dietary severe dietary or genetic selenium deficiency. Particularly, disorders associated with selenium deficiency include concentric visual field loss, reduced flicker sensitivity, optic nerve atrophy, as well as neurodegeneration and gliosis in visual cortex. A detailed analysis of the particular biological effects of antioxidant selenoproteins, glutathione peroxidase (GPx), thioredoxin reductase (TRxR), and methionine sulfoxide reductase (MsrA), in eye tissues under different conditions is provided. GPx, TrxR, and MsrA counteract oxidative stress induced by a variety of factors including UV light, organic and inorganic pollutant exposure, increased intraocular pressure, ageing, etc. Taking into account the role of oxidative stress in eye diseases like age-related macular degeneration, glaucoma, and cataract, the role of selenoproteins in redox homeostasis is indicative of the eye-protective effect of selenium. Despite the absence of direct indications, one can propose significant role of other selenoproteins line selenoprotein P in physiology of vision. Therefore, the existing data demonstrate

an essential role of selenium and selenoproteins in eye physiology. At the same time, further complex analysis of the association between selenium metabolism biomarkers and ophthalmopathology is strongly required.

KEYWORDS: selenium, selenoproteins, eye, visual cortex, lens.

REFERENCES

- Bakharev V.D., Bocharov M.A., Shostak V.I. On the impact of selenium on light sensitivity of the eye. *Sechenov Physiological Journal of The USSR*. 1975; 61:150–153 (In Russia).
- Aaseth J., Frey H., Glattre E., Norheim G., Ringstad J., Thomassen Y. Selenium concentrations in the human thyroid gland. *Biol Trace Elem Res*. 1990; 24(2–3):147–152.
- Ahuja-Jensen P., Johnsen-Soriano S., Ahuja S., Bosch-Morell F., Sancho-Tello M., Romero F.J., Abrahamson M., van Veen T. Low glutathione peroxidase in rd1 mouse retina increases oxidative stress and proteases. *Neuroreport*. 2007; 18(8):797–801.
- Akşit D., Yazıcı A., Akşit H., Sarı E. S., Yay A., Yıldız O., Kılıç A., Ermiş S.S., Seyrek K. Selenium protects retinal cells from cisplatin-induced alterations in carbohydrate residues. *Balkan Med J*. 2016; 33(4):441.
- Amemiya T. Retinal changes in the selenium deficient rat. *Int J VitamNutr Res*. 1985; 55(3):233–237.
- Brennan L.A., Kantorow M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degenerations. *Exp Eye Res*. 2009; 88(2):195–203.
- Brigelius-Flohé R., Flohé L. Selenium and redox signaling. *Arch Biochem Biophys*. 2017; 617:48–59.
- Choudhury S., Thomas J.K., Sylvain N. J., Ponomarenko O., Gordon R.A., Heald S.M., Janz D.M., Krone P.H., Coulthard I., George G.N., Pickering I.J. Selenium preferentially accumulates in the eye lens following embryonic exposure: a confocal X-ray fluorescence imaging study. *Environ Sci Technol*. 2015; 49(4):2255–2261.
- Conley S.M., McKay B.S., Gandolfi A.J., Stamer W.D. Alterations in human trabecular meshwork cell homeostasis by selenium. *Exp Eye Res*. 2006; 82(4):637–647.
- Dai J., Liu H., Zhou J., Huang K. Selenoprotein R protects human lens epithelial cells against D-galactose-induced apoptosis by regulating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(2):231.
- deVega R.G., García M., Fernández-Sánchez M.L., González-Iglesias H., Sanz-Medel A. Protective effect of selenium supplementation following oxidative stress mediated by glucose on retinal pigment epithelium. *Metallomics*. 2018; 10(1):83–92.
- dos Reis A.R., El-Ramady H., Santos E.F., Gratão P.L., Schomburg L. Overview of selenium deficiency and toxicity worldwide: affected areas, selenium-related health issues, and case studies. In: *Selenium in plants*. Springer, Cham. 2017. P. 209–230.
- Eckhart C. D., Lockwood M. K., Shen B. Influence of selenium on the microvasculature of the retina. *Microvasc Res*. 1993; 45(1):74–82.
- Flohé L. Selenium, selenoproteins and vision. In: *Nutrition and the Eye*. Karger Publishers. 2005; 38:89–102.
- Giblin F.J. Glutathione: a vital lens antioxidant. *J OculPharmacol Ther*. 2000; 16(2):121–135.
- Grahn B.H., Paterson P.G., Gottschall-Pass K.T., Zhang Z. Zinc and the eye. *J Am CollNutr*. 2001; 20(2):106–118.
- Hernandez M.R., Agapova O.A., Yang P., Salvador-Silva M., Ricard C.S., Aoi S. Differential gene expression in astrocytes from human normal and glaucomatous optic nerve head analyzed by cDNA microarray. *Glia*, 2002; 38(1):45–64.
- Hirato J., Nakazato Y., Koyama H., Yamada A., Suzuki N., Kuroiwa M., Takahashi A., Matsuyama S., Asayama K. Encephalopathy in megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome patients on long-term total parenteral nutrition possibly due to selenium deficiency. *Acta Neuropathol*. 2003; 106(3):234–242.
- Jia Y., Zhou J., Liu H., Huang K. Effect of methionine sulfoxide reductase B1 (SelR) gene silencing on peroxynitrite-induced F-actin disruption in human lens epithelial cells. *BiochemBiophys Res Commun*. 2014; 443(3):876–881.
- Kantorow M., Hawse J.R., Cowell T.L., Benhamed S., Pizarro G.O., Reddy V.N., Hejtmancik J.F. Methionine sulfoxide reductase A is important for lens cell viability and resistance to oxidative stress. *Proc Nat Acad Sci. U.S.A*. 2004; 101(26):9654–9659.
- Kasaikina M.V., Fomenko D.E., Labunskyy V.M., Lachke S.A., Qiu W., Moncaster J.A., Zhang J., Wojnarowicz M.W. Jr., Natarajan S.K., Malinowski M., Schweizer U., Tsuji P.A., Carlson B.A., Maas R.L., Lou M.F., Goldstein L.E., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Roles of the 15-kDa selenoprotein (Sep15) in redox homeostasis and cataract development revealed by the analysis of Sep15 knockout mice. *J Biol Chem*. 2011; 286(38):33203–33212.
- Khoo H.E., Ng H.S., Yap W.S., Goh H.J.H., Yim H.S. Nutrients for Prevention of Macular Degeneration and Eye-Related Diseases. *Antioxidants*. 2019; 8(4):85.
- Kruk J., Kubasik-Kladna K., Aboul-Enein H. The role oxidative stress in the pathogenesis of eye diseases: current status and a dual role of physical activity. *Mini-Rev Med Chem*. 2016; 16(3):241–257.
- Lee B.C., Gladyshev V.N. The biological significance of methionine sulfoxide stereochemistry. *Free RadicBiol Med*. 2011; 50(2):221–227.
- Li Y., Jia Y., Zhou J., Huang K. Effect of methionine sulfoxide reductase B1 silencing on high-glucose-induced apoptosis of human lens epithelial cells. *Life Sci*. 2013; 92(3):193–201.
- Lu L., Oveson B.C., Jo Y.J., Lauer T.W., Usui S., Komeima K., Xie B., Campochiaro P.A. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11(4):715–724.

- Marchetti M.A., Pizarro G.O., Sagher D., DeAmicis C., Brot N., Hejtmancik J.F., Weissbach H., Kantorow M. Methionine sulfoxide reductases B1, B2, and B3 are present in the human lens and confer oxidative stress resistance to lens cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(6):2107–2112.
- McCusker M. M., Durrani K., Payette M.J., Suchecki J. An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Dermatol.* 2016; 34(2):276–285.
- McGahan M.C., Grimes A.M. Selenium concentration in ocular tissues and fluids. *Ophthalmic Res.* 1991; 23(1):45–50.
- Moon S., Fernando M.R., Lou M.F. Induction of thioltransferase and thioredoxin/thioredoxin reductase systems in cultured porcine lenses under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(10):3783–3789.
- Naziroğlu M., Karaoğlu A., Aksoy A.O. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology.* 2004; 195(2–3):221–230.
- Nilsson G., Sun X., Nyström C., Rundlöf A.K., Fernandes A.P., Björnstedt M., Dobra K. Selenite induces apoptosis in sarcomatoid malignant mesothelioma cells through oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2006; 41(6):874–885.
- Oguri T., Hattori M., Yamawaki T., Tanida S., Sasaki M., Joh, T., Matsukawa N., Ojika K. Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition. *J Neurol.* 2012; 259(8):1734–1735.
- Ohira A., Tanito M., Kaidzu S., Kondo T. Glutathione peroxidase induced in rat retinas to counteract photic injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(3):1230–1236.
- Padgaonkar V.A., Leverenz V.R., Dang L., Chen S.C., Pelliccia S., Giblin F.J. Thioredoxin reductase may be essential for the normal growth of hyperbaric oxygen-treated human lens epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2004; 79(6):847–857.
- Pascual I., Larrayoz I.M., Campos M.M., Rodriguez I.R. Methionine sulfoxide reductase B2 is highly expressed in the retina and protects retinal pigmented epithelium cells from oxidative damage. *Exp Eye Res.* 2010; 90(3):420–428.
- Rae W., Kitley J., Pinto A. Selenium toxicity associated with reversible leukoencephalopathy and cortical blindness. *JAMA Neurol.* 2018; 75(10):1282–1283.
- Ramos P., Santos A., Pinto N. R., Mendes R., Magalhães T., Almeida A. Anatomical regional differences in selenium levels in the human brain. *Biol Trace Elem Res.* 2015; 163(1–2):89–96.
- Saari J.C. Vitamin A and vision. In: *The Biochemistry of Retinoid Signaling II.* Springer, Dordrecht, 2016. P. 231–259.
- Sakai O., Uchida T., Imai H., Ueta T., Amano S. Role of glutathione peroxidase 4 in conjunctival epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(1):538–543.
- Schweizer U., Fradejas-Villar N. Why 21? The significance of selenoproteins for human health revealed by inborn errors of metabolism. *FASEB J.* 2016; 30(11):3669–3681.
- Sideri, O., Tsaousis, K.T., Li, H.J., Viskadouraki M., Tsinopoulos I.T. The potential role of nutrition on lens pathology: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2019 [In Press].
- Skalny A.V., Skalnaya M.G., Nikonov A.A., Tinkov A.A. Selenium antagonism with mercury and arsenic: from chemistry to population health and demography. In: *Selenium.* Springer, Cham, 2016. P. 401–412.
- Smailhodzic D., van Asten F., Blom A.M., Mohlin F.C., den Hollander A.I., van de Ven J.P., van Huet R.A., Groenewoud J.M., Tian Y., Berendschot T.T., Lechanteur Y.T., Fauser S., de Bruijn C., Daha M.R., van der Wilt G.J., Hoyng C.B., Klevering B.J. Zinc supplementation inhibits complement activation in age-related macular degeneration. *PloS One.* 2014; 9(11):e112682.
- Sreekumar P.G., Hinton D.R., Kannan R. Methionine sulfoxide reductase A: Structure, function and role in ocular pathology. *World J Biol Chem.* 2011; 2(8):184.
- Tinkov A.A., Björklund G., Skalny A.V., Holmgren A., Skalnaya M.G., Chirumbolo S., Aaseth J. The role of the thioredoxin/thioredoxin reductase system in the metabolic syndrome: towards a possible prognostic marker? *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(9):1567–1586.
- Ueta T., Inoue T., Furukawa T., Tamaki Y., Nakagawa Y., Imai H., Yanagi Y. Glutathione peroxidase 4 is required for maturation of photoreceptor cells. *J Biol Chem.* 2012; 287(10):7675–7682.
- Vinceti M., Filippini T., Cilloni S., Bargellini A., Vergoni A.V., Tsatsakis A., Ferrante M. Health risk assessment of environmental selenium: emerging evidence and challenges. *Mol Med Rep.* 2017; 15(5):3323–3335.
- Wei M., Xing K. Y., Fan Y. C., Libondi T., Lou M. F. Loss of thiol repair systems in human cataractous lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(1):598–605.
- Yan H., Harding J. J., Xing K., Lou M. F. Revival of glutathione reductase in human cataractous and clear lens extracts by thioredoxin and thioredoxin reductase, in conjunction with α -crystallin or thioltransferase. *Curr Eye Res.* 2007; 32(5):455–463.
- Zhu X., Guo K., Lu Y. Selenium effectively inhibits 1, 2-dihydroxynaphthalene-induced apoptosis in human lens epithelial cells through activation of PI3-K/Akt pathway. *Mol Vis.* 2011; 17: 2019–2027.
- Zhu X., Lu Y. Selenium supplementation can slow the development of naphthalene cataract. *Curr Eye Res.* 2012; 37(3):163–169.