Микроэлементы в медицине 6 (2): 15–20

©МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ, 2005

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ПО МАТЕРИАЛАМ I МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «БИОЭЛЕМЕНТЫ». ОРЕНБУРГ, 17-19 ИЮНЯ 2004 Г.

СЕЛЕН: ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ МИКРОНУТРИЕНТ С ВЫСОКИМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ ПРИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ ОБОГАЩЕНИИ РАЦИОНА

SELENIUM: AN ESSENTIAL MICRONUTRIENT WITH EXTENDED BIOLOGICAL POTENCY AT SUPRA-NUTRITIONAL INTAKES

Ж. Нэв*
J. Nuve*

Независимый Университет Брюсселя, Бельгия
Free University of Brussels, Belgium

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: селен, онкологические заболевания, потребление с пищей, обогащение рациона
KEYWORDS: selenium, oncological diseases, nutritional intake, supra-nutritional supplementation

РЕЗЮМЕ: В последние десятилетия селен заслужил высокую оценку по целому ряду аспектов применения в питании и терапии. Этот эссенциальный микронутриент, входящий в активные центры примерно 20 белков эукариотических клеток, сегодня рассматривают в биохимии как чрезвычайно важный микроэлемент, главным образом в качестве регулятора окислительно-восстановительных процессов. Однако его полное признание в качестве биологически значимого элемента произошло совсем недавно. Наряду с хорошо охарактеризованными симптомами дефицита селена, которые обычно появляются при явных состояниях дефицита и связаны с различными кофакторами, в настоящее время наблюдается увеличение объема данных, из которых следует, что неявно выраженный дефицит может также вызвать значительные неблагоприятные эффекты, например, повышая подверженность онкозаболеваниям, сердечно-сосудистым заболеваниям или некоторым другим хроническим дегенеративным патологиям. К сожалению, диетические рекомендации для этого элемента в действительности определены недостаточно хорошо. В самом деле, определение физиологической потребности в селене, которое главным образом основывается на интерпретации ответа функциональных маркеров на добавление в рацион питания соединений селена, является предметом многих споров. Кроме того, сейчас все более и более очевидно, что потребление селена с пищей, удовлетворяющее физиологическим потребностям, обеспечивает реализацию лишь части биологического потенциала этого элемента. В действительности, дополнительные целебные эффекты могли бы быть получены при более высоком уровне потребления селена с пищей, что, в свою очередь, предполагает его поступление в определенных химических формах и дозах. Такой вид активности типичен для «нутрицевтика», то есть незаменимого компонента пищи с профилактическими свойствами в отношении некоторых заболеваний.

ABSTRACT: Selenium has been differently appreciated in nutrition and therapeutics for these last decades. This essential micronutrient constituting the active centre of about 20 eukaryotic proteins is now considered as highly relevant in biochemistry, mostly for redox state-regulating properties. However, its full recognition as a biologically important element is more recent. Beside well-characterised selenium-deficiency symptoms that generally appear in pronounced deficiency states and are associated with various co-factors, evidence is now increasing that less-overt deficiency can also cause significant adverse effects, e.g. by increasing the susceptibility to cancer, cardiovascular diseases or some other chronic degenerative pathologies. Unfortunately,

*Адрес для переписки:
Prof. Jean Nuve
Université Libre de Bruxelles, Institut de Pharmacie, Campus Plaine 205/5, B-1050 Bruxelles, Belgique
E-mail: jneve@ulb.ac.be

dietary recommendations for this element actually are inadequately defined. Indeed, the definition of the physiological selenium requirement which is mostly based on the interpretation of the response of functional markers to supplementation has been the subject of many controversies. Moreover, it is now more and more evident that intakes satisfying physiological needs only ensure a part of selenium biological potency. Further beneficial effects could indeed be derived from higher nutritional intakes which, in turn, imply specified chemical forms and doses. Such a kind of activity is typical for a "nutraceutical", i.e. an essential nutrient with preventive properties against some diseases.

Введение

Долгие годы селен считался ядом, но, начиная с 1957 г., после открытия его эссенциальной роли в организме животных, селен стал объектом возрастающего биологического интереса. В настоящее время установлено, что это мощный каталитический элемент, формирующий активные центры примерно 20 эукариотических белков (Behne, Kyriakopoulos, 2001), куда он часто интегрируется в виде недавно обнаруженной 21-ой аминокислоты селеноцистеина со специфической последовательностью в гене (Hatfield, Gladyshev, 2002). Селенозависимые синдромы описаны у людей, и накопленные данные свидетельствуют, что потребление селена в пищу недостаточно для удовлетворения биологических потребностей при многих физиологических или патологических состояниях (Rayman, 2002). Роль селена как антиоксиданта отмечена во многих экспериментальных и эпидемиологических исследованиях, которые способствовали использованию селеносодержащих добавок для охраны здоровья на уровне отдельного человека или популяции в целом. Однако создается впечатление, что обычно используемые «Рекомендуемые нормы потребления» пока все же определены для этого микронутриента недостаточно адекватно. Более того, накапливается все больше данных, свидетельствующих, что дополнительное обогащение им пищевого рациона играет свою роль, главным образом в области профилактики рака. Поэтому селен является как эссенциальным нутриентом, приводящим в действие метаболические функции, связанные с поддержанием целостности и защитой организма, так и химиопрофилактическим агентом при дополнительном обогащении питания, особенно действенным в качестве канцеростатического препарата. Здесь хорошо поясняется понятие «нутрицевтик» («нутриент и лекарство»), так как эти эффекты типично зависят от дозы при потреблении с пищей или добавками и от химической формы потребляемого селена.

Достижения в биохимии и биологии селена

За последние годы было идентифицировано множество селеносодержащих ферментов с различным каталитическим потенциалом, и объяснены ключевые моменты синтеза селеносодержащих белков (Köhrle et al., 2000; Behne, Kyriakopoulos, 2001; Hatfield, Gladyshev, 2002). Однако значимость этого элемента в биологии человека годами подвергалась сомнению, главным образом потому, что болезни человека, однозначно приписываемые дефициту селена, описывались редко, или о них сообщали только в районах с высокой степенью дефицита селена. Ситуация прояснилась совсем недавно, когда предположили, что болезнь Кешана, эндемическая кардиомиопатия, выявленная в Китае и по своей этиологии классически приписываемая крайне выраженному дефициту селена, могла бы быть связана с превращением авирулентных штаммов вируса Коксаки в вирулентные посредством мутаций, происходящих в условиях низкого статуса селена (Beck, 1999; Beck et al., 2001). С другой стороны, одновременный дефицит селена и йода вовлечен в патогенез микседематозной формы кретинизма, преобладающей в Центральной Африке (Dumont et al., 1994), и как дефицит йода, так и токсичность микотоксина были идентифицированы как возможные кофакторы болезни Кашина-Бека, остеоартропатии, встречающейся в условиях низкого потребления селена в Китае (Moreno-Reyes et al., 1998).

Первым идентифицированным селеносодержащим ферментом является цитозольная глутатионпероксидаза (cGPx). Несмотря на то, что она принимает участие в защите клеток против окислительного стресса, катализируя восстановление H_2O_2 и органических гидропероксидов, ее биологическая значимость была подвергнута сомнению в модели GPx-нокаутных мышей; однако последующие исследования показали, что эти животные были более подвержены заболеваниям, чем контрольные, в условиях различных физиологических (фагоцитоз) или экспериментально индуцированных (H_2O_2 или окислительно-восстановительный цикл трансформации ксенобиотиков) окислительных стрессов (Beck, 1999; Hatfield, Gladyshev, 2002). Эта «классическая» глутатионпероксидаза фактически является первым членом семейства глутатионпероксидаз, которые имеют различные локализации и функции: фосфолипид-гидропероксид-глутатионпероксидаза (PH)GPx, глутатионпероксидаза плазмы крови (p)GPx и гастроинтестинальная глутатионпероксидаза (GI-)GPx (Hatfield, Gladyshev, 2002). Их пероксидазная активность вместе с активностью недавно обнаруженных селеносодержащих ферментов тиоредоксин-редуктаз (TrxRs) может быть вовлечена в более общем виде в модуляцию сигналов, регулируемых окислительно-восстановительными процессами, в отдельных ключевых событиях жизни клеток [2]. Недавно была установлена сложная двойственная роль PHGPx в репродуктивной функции у мужчин (Foresta et al., 2002): будучи сначала экспрессированной в сперматогенных клетках в виде активной растворимой пероксидазы, участвующей в защите биомембраны, PHGPx трансформируется в незаменимый нерастворимый структурный белок на заключительных стадиях созревания спермы (Foresta et al., 2002; Hatfield,

выполнены главным образом с использованием неорганических производных селена, таких как селенит, диоксид селена или селенат. Позднее использовались органические формы, такие как селеноцистеин и селеноцистин, и много синтетических селенооорганических соединений также было протестировано в качестве канцеростатических агентов. Совсем недавно появились L-селенометионин и L-Se-метилселеноцистеин (Medina et al., 2001), обладающие наилучшей эффективностью в экспериментальных моделях (Finley et al., 2001). Что касается антиканцерогенных эффектов селена, есть основание предположить, что эти эффекты опосредуются одним или несколькими метаболитами, которые индуцируют окислительно-восстановительные изменения в клетках, что проявляется, главным образом, при дополнительном обогащении селеносодержащими добавками пищевого рациона. Три пула метаболитов представляются особенно интересными: селенодиглутатион (GSSeSG), селенистый водород (H_2Se) и метилселенол (CH_3SeH) (Fleming et al., 2001; Medina et al., 2001; Whanger, 2002). В соответствии с накопленными к настоящему моменту данными, предлагаются следующие механизмы антиканцерогенных эффектов селена (Kim, Milner, 2001): (1) обеспечение антиоксидантной активности GPx и других Se-зависимых ферментов с антиоксидантными свойствами, которое может осуществляться при пищевых дозах (Schrauzer, 2000); (2) повышение иммунной защиты, главным образом при добавочных дозах (Peretz et al., 1991); (3) изменение в метаболизме эндо- и экзогенных канцерогенов, возможно опосредованное метаболитами, например CH_3SeH, для которого в типе необходимы дополнительные дозы селена (El-Bayoumy, 2001); (4) ингибирование пролиферации опухолевых клеток и усиление апоптоза, главным образом зависящее от специфического пула селеносодержащих метаболитов (таких как GSSeSG, H_2Se и CH_3SeH) и наблюдаемое при дополнительном обогащении рациона селеном (Fleming et al., 2001; Lu, Jiang, 2001); (5) ингибирование ангиогенеза в растущих очагах поражения или опухолях, также опосредованное CH_3SeH, которое может быть физиологически значимым, по крайней мере, на уровнях, обычно обнаруживаемых в США (Lu, Jiang, 2001).

Формы селена и его потребление

Селенат, селенит, селеноаминокислоты и их аналоги, такие как L-селенометионин, L-селеноцистеин и L-Se-метилселеноцистеин, представляют собой пищевые формы этого элемента. В то же время и неорганические формы (селенит и селенат), и органические, такие как L-селенометионин и обогащенные селеном дрожжи, являются формами, входящими в состав коммерческих селеносодержащих добавок (Whanger, 2002). Все они повышают активность глутатионпероксидаз и других биологически важных селенопротеинов, иногда с небольшими различиями в отношении ответа биологических индикаторов (Nuve, 2000). Доза и химическая форма селена являются более критичными в отношении противораковой химиопрофилактики, хотя формы, подобные L-селенометионину, или хорошего качества дрожжи, обогащенные селеном, представляют собой хороший вариант. Обогащение пищевой цепи посредством внесения в почву удобрений или листовой подкормки было выполнено в Финляндии, но общенациональная программа по увеличению диетического потребления селена представляется, однако, довольно неутешительной: действительно, с 1983 до 1996 снижения рака не наблюдалось, в то время как диетическое потребление селена увеличилось от 45 мкг/день в начале 1980-х до 110-120 мкг/день в 1987-1990 годах (Vinceti et al., 2000). Многообещающим мог бы быть путь разработки функциональных пищевых продуктов, таких как обогащенный селеном чеснок, брокколи или другие растения семейства крестоцветных, демонстрирующие высокий антиканцерогенный потенциал (Ip, 1998; Finley et al., 2001). Интересно, что Комбс с соавторами (Combs et al., 2001) по новому оценили некоторые результаты экспериментов по «Пищевым факторам в профилактике канцерогенеза» и сделали заключение, что диетическое потребление селена, равное примерно 1.5 мкг Se/кг массы тела в день (например, 95-120 мкг/день для средних американцев) необходимо, чтобы поддерживать концентрацию селена в плазме около 120 мкг/л, которая, согласно наблюдениям в указанных экспериментах, является оптимальной для противораковой защиты. Такой уровень является оценкой того, что могло бы быть «защитным» потреблением, однако, по-видимому, для разработки стратегии по снижению риска раковых заболеваний нельзя просто ставить целью достижение «эффективных» концентраций селена в плазме, но необходимо также добиться продуцирования специфических антиканцерогенных метаболитов селена (Combs et al., 2001).

Определение адекватной дозы и химической формы селена для пищевых или профилактических/терапевтических целей и сейчас является предметом исследования в нескольких продолжающихся клинических экспериментах (Whanger, 2002). Восточная совместная онкологическая группа в Соединенных Штатах координирует исследование, призванное проверить предупреждение первичного и вторичного рака легких путем приема 200 мкг селена в день в виде обогащенных селеном дрожжей в течение 4-х лет. Юго-западная онкологическая группа при поддержке Национального института рака (NCI, США) в настоящий момент начала испытание препаратов по химиопрофилактике рака, содержащих селен и витамин Е, чтобы проверить эффекты, наблюдаемые при потреблении 200 мкг селена в день в виде L-селенометионина в комбинации с витамином Е 400 мг или без него американскими гражданами в возрасте 50 лет и старше, ранее не страдавшими раком простаты (Klein et al., 2001). Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое популяционное клиническое испытание фазы III будет протекать в течение 12 лет и задействует более чем 32 тысячи человек. Несколько важных клинических испытаний сейчас идут

полным ходом в Аризонском центре рака, чтобы подтвердить оригинальные результаты Кларка (Clark et al., 1996) по химиопрофилактике рака простаты с помощью селена (Marshall, 2001). Проводимое исследование «Осторожное ожидание» является первым рандомизированным многоцентровым клиническим испытанием с вмешательством, предназначенным для проверки эффектов селена при использовании селеносодержащих добавок (200 или 800 мкг селена в составе селенированных дрожжей) в отношении прогрессии рака простаты, подтвержденного с помощью биопсии, у мужчин, отказавшихся от передовых методов терапии, которые включают удаление андрогенов, облучение или хирургическое вмешательство (Stratton et al., 2003a). Первичные цели включают оценку прогрессии болезни и эволюции уровня простатического специфического антигена (ПСА). Исследование «Отрицательная биопсия», начатое в 1999 году, является 5-летним рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым многоцентровым клиническим исследованием фазы III, разработанным для того, чтобы определить, может ли ежедневное применение добавок, содержащих селен (200 или 400 мкг селена в виде селенированных дрожжей) снизить частоту заболевания раком простаты и уменьшить скорость образования ПСА у мужчин с высоким риском развития рака простаты, но отрицательной биопсией (Stratton et al., 2003b). Наконец, исследование «Пре-простатэктомия», начатое в 1998 году, предназначено для того, чтобы изучить применение добавок селена (200 или 400 мкг селена в виде селенированных дрожжей) в короткий период времени между постановкой диагноза и радикальной простатэктомией (Meuillet et al., 2004).

Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы рассмотреть другие факторы, которые могут влиять на характер и силу реакции организма при приеме добавок селена. Среди них высоко значимыми выглядят эффекты других эссенциальных нутриентов. В этом контексте стоит упомянуть результаты французского исследования SU.VI.MAX, интервенционного испытания по использованию пищевых доз селена (100 мкг Se в день в виде обогащенных селеном дрожжей) вместе с четырьмя другими нутриентами с антиоксидантными функциями (Hercberg et al., 1998), о чем было сообщено в Париже, 21-го июня 2003 года. Это испытание было предназначено для того, чтобы документально подтвердить предыдущее успешное исследование сопоставимого вида, проведенное в популяции жителей Китая с повышенным риском рака органов пищеварения и названное исследованием Линсяна (Li et al., 1993). Исследование SUVIMAX было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым испытанием по первичной профилактике, с привлечением 13 тысяч взрослых граждан Франции, и продолжалось в течение 7,5 лет. Применение антиоксидантов в относительно малых дозах (120 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг бета-каротина, 100 мкг селена и 20 мг цинка), значительно снижало общую встречаемость заболеваний раком и смертность у мужчин, но не у женщин (Hercberg et al., 2004).

Таким образом, потребление селена для удовлетворения физиологических потребностей, рассматриваемых в соответствии с классическими селенозависимыми биохимическими функциями, обеспечивает только часть биологической активности селена. Дополнительные полезные эффекты, вероятно, могут быть получены при более высоком потреблении селена с пищей, которое предполагает определенные химические формы и дозы. Существующий уровень знаний позволяет предположить, что селен может влиять на риск возникновения рака двумя основными способами: (1) функционируя как эссенциальный нутриент, который формирует каталитические центры множества селеносодержащих ферментов с антиоксидантными и окислительно-восстановительными регуляторными функциями; (2) выступая как источник антитуморогенных метаболитов селена. Первый механизм, по-видимому, наиболее важен для защиты против инициирования рака, а второй – главным образом против прогрессии раковой опухоли (Combs et al., 2001). Результаты интервенционных испытаний второй и третьей фаз во многом помогут определить наиболее подходящие формы и дозы для добавок селена. Дальнейшие шаги должны объединить эти данные для разработки практических рекомендаций по питанию.

Литература

Behne D., Kyriakopoulos A. 2001. Mammalian selenium-containing proteins // Ann. Rev. Nutr. Vol.21. P.453-473.

Beck M. 1999. Selenium and host defence towards viruses // Proc. Nutr. Soc. Vol.58. P.707-711.

Beck M., Nelson H., Shi Q. et al. 2001. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. // FASEB. J. Vol.15 No.6. NIL. P.32-52.

Clark L.C., Combs G.F., Turnbull B.W. et al. 1996. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomised controlled trial. // JAMA. Vol.276. P.1957-1963.

Combs G.F. 2001. Impact of selenium and cancer-prevention findings on the nutrition-health paradigm. // Nutr. Cancer. Vol.40 No.1. P.6-11.

Combs G.F., Clark L.C., Turnbull B.W. 2001. An analysis of cancer prevention by selenium. // BioFactors. Vol.14. P.153-159.

Duffield A., Thomson C.D., Hill K. et al. 1999. An estimation of selenium requirements for New Zealanders. // Am. J. Clin. Nutr. Vol.70. P.896-903.

Dumont J.E., Corvillain B., Contempré B. 1994. The biochemistry of endemic cretinism: roles of iodine and selenium deficiency and goitrogens. // Moll. Cell. Endocrinol. Vol.100. P.163-166.

El-Bayoumy K. 2001. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. // Mutation. Res. Vol.475. P.123-139.

Finley J., Ip C., Lisk D. et al. 2001. Cancer-protective properties of high-selenium broccoli. // J. Agr. Food. Chem. Vol.49. P.2679-2683.

Fleming J., Ghose A., Harrison P. 2001. Molecular mechanisms

of cancer prevention by selenium compounds. // Nutr. Cancer. Vol.40 No.1. P.42-49.

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2000. DRI: dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. / Washington DC: National Academy Press.

Foresta C., Flohé L., Garolla A., Roveri A., Ursini F., Maiorino M. 2002. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. // Biol. Reprod. Vol.67. P.967-971.

Ganther H.E. 1999. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. // Carcinogenesis. Vol.20 No.9. P.1657-1666.

Hadley K., Sunde R.A. 2001. Selenium regulation of thioredoxin reductase activity and mRNA levels in rat liver. // J. Nutr. Biochem. Vol.12. P.693-702.

Hatfield D., Gladyshev V. 2002. How selenium has altered our understanding of the genetic code. // Mole. Cell. Biol. Vol.22. P.3565-3576.

Hercberg S., Galan P., Preziosi P. et al. 2004. The SU.VI.MAX study: a randomised, placebo controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. In press.

Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al. 1998. Background and rationale behind the SU.VI.MAX study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. // Int. J. Vit. Nutr. Res. Vol.68 No.1. P.3-20.

Ip C. 1998. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. J. Nutr. Vol.128. P.1845-1854.

Kim Y.S., Milner J. 2001. Molecular targets for selenium in cancer prevention. // Nutr. Cancer. Vol.40 No.1. P.50-54.

Klein E., Thompson I., Lippman S. et al. 2001. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. // J. Urol. Vol.166. P.1311-1315.

Köhrle J., Brigelius-Flohé R., Böck A. 2000. et al. Selenium in Biology: facts and medical perspectives. // Biol. Chem. Vol.381. P.849-864.

Li J.Y., Taylor P.R. et al. 1993. Nutrition intervention trials in Lixian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with oesophageal dysplasia. // J. Natl. Cancer. Institute. Vol.85. P.1492-1498.

Lu J., Jiang C. 2001. Antiangiogenic activity of selenium in cancer chemoprevention: metabolite specific effects. // Nutr. Cancer. Vol.40 No.1. P.64-73.

Marshall J.R. 2001. Larry Clark's legacy: randomised controlled, selenium-based prostate cancer chemoprevention trials. // Nutr. Cancer. Vol.40 No.1. P.74-77.

Medina D., Thomson H., Ganther H. et al. 2001. Se-methylselenocysteine: a new compound for chemoprevention of breast cancer. // Nutr. Cancer. Vol.40 No.1. P.12-17.

Meuillet E., Stratton S., Cherukuri D. et al. 2004. Cemoprevention of prostate cancer with selenium : an update on current clinical trials and preclinical findings. / / J. Cell. Biochem. Vol.91. P.443-458.

Moreno-Reyes R., Suetens C., Mathieu F. et al. 1998. Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. // New England J. Med. 3Vol.39. P.1112-1120.

Mostert V. 2000. Selenoprotein P: properties, functions and regulation. // Arch. Biochem. Biophys. Vol.376 No.2. P.433-438.

Nиve J. 2000. New approaches to assess selenium status and requirement. // Nutr. Rev. Vol.58 No.12. P.363-369.

Peretz A., Nиve J., Desmedt J. et al. 1991. Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast. // Am. J. Clin. Nutr. Vol.53. P.1323-1328.

Rayman M. 2002. The argument of increasing selenium intake. // Proc. Nutr. Soc. Vol.61. P.203-215.

Schrauzer G.N. 2000. Anticarcinogenic effects of selenium. // Cell. Mol. Life Sci. Vol.57. P.1864-1873.

Stratton M.S., Reid M.E., Schwartzberg G. et al. 2003a. Selenium and prevention of prostate cancer in high risk men: the Negative Biopsy study. // Anti-cancer Drugs. Vol.14. P.589-594

Stratton M.S., Reid M.E., Schwartzberg G. et al. 2003b. Selenium and inhibition of disease progression in men with prostate carcinoma: study design and baseline characteristics of the "Watchful Waiting" study. // Anti-cancer Drugs. Vol.14. P.595-600.

Vinceti M., Rovesti S., Bergomi M. et al. 2000. The epidemiology of selenium and human cancer. // Tumori. Vol.86 No.2. P.105-118.

Whanger P.D. 2000. Selenoprotein W: a review. // Cell. Mol. Life Sci. Vol.57. P.1846-1852.

Whanger P.D. 2002. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. // J. Am. Coll. Nutr. Vol.21 No.3. P.223-232.

WHO/FAO/IAEA. 1996. Trace elements in human nutrition. Geneva, Switzerland: World Health Organisation.

Zimmermann M., Köhrle J. 2002. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: Biochemistry and relevance to public health. // Thyroid. Vol.12 No.10. P.867-878.