

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Светлана Петровна Свиридова¹, Шалва Робертович Кашия²,
Ольга Аркадьевна Обухова³, Евгений Станиславович Чучуев⁴

ВОЗМОЖНОСТИ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО СЕЛЕНА В ОНКОЛОГИИ

¹ Профессор, г. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² К. м. н., заведующий, отделение реанимации и интенсивной терапии № 5 НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии № 5 НИИ клинической
онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁴ К. м. н., научный сотрудник, отделение опухолей печени и поджелудочной железы НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии № 5,
Обухова Ольга Аркадьевна; e-mail: obukhova.olga@rambler.ru

Селен был признан эссенциальным микроэлементом лишь 30 лет назад, и выполненные в последующие годы многочисленные научные исследования позволили выявить его важную роль для здоровья человека. В статье представлен обзор имеющихся научных данных о возможностях селена в профилактике и терапии онкологических заболеваний. Основной биологической ролью селена является его участие в синтезе и активности антиоксидантных содержащих селен ферментов и селенопротеинов, защищающих клетки от повреждающего воздействия свободных радикалов. При дефиците селена подавлен синтез селенопротеинов, нарушена антиоксидантная и антиканцерогенная защита. Выявлена обратная корреляция между уровнем селена в крови и частотой развития онкологических заболеваний и смертности. Доказано, что селен обладает эффективными профилактическими противоопухолевыми качествами. Дополнительный прием селена снижал частоту развития опухолей более чем на 35% у лиц с дефицитом селена. С действием содержащих селен ферментов связывают многообразные возможности противоракового воздействия: влияние на оксидантный стресс, детоксикацию и метаболизм канцерогенов, индукцию апоптоза и пролиферацию клеток, контроль клеточного деления и воспаления, метилирование и восстановление ДНК, продукцию гормонов, иммунную функцию. Селен проявляет не только антиоксидантную, но и прооксидантную активность. Выявлено значительное накопление селена в злокачественных опухолях и снижение его содержания в сыворотке крови. Прооксидантная активность с токсическим действием на клетки опухоли проявляется в условиях повышенных (фармакологических) концентраций селена. Клинические исследования подтверждают важность и эффективность применения селена в онкологии — повышение чувствительности к химио- и лучевой терапии при одновременном снижении побочных токсических влияний на нормальные клетки. Однако функции и механизмы регуляции многих селенопротеинов с вариантами селеновой диеты изучены недостаточно и нуждаются в дальнейших исследованиях и клинических испытаниях.

Ключевые слова: селен, рак, биохимические функции, профилактика, лечение.

Микроэлемент (МЭ) селен (Se) открыт шведским ученым Йонсом Якобом Берцелиусом в 1817 г. Селен очень

© Свиридова С. П., Кашия Ш. Р., Обухова О. А., Чучуев Е. С., 2012
УДК 616-006.6-084:546.23(048.8)

долго считался одним из самых токсичных МЭ для животных и человека. В 1957 г. в экспериментах выявлена защитная роль Se в развитии некрозов печени при дефиците витамина Е, и Se был признан эссенциальны МЭ [1]. Большое значение Se для здоровья человека было под-

тверждено в 1979 г., когда обнаружили, что, назначая Se, можно предотвратить развитие эндемической кардиомиопатии (болезнь Кешана) [2].

По современным представлениям, этот МЭ, обладая уникальными биологическими свойствами, обеспечивает нормальную функцию клеток, органов и организма в целом. Он участвует в метаболизме тиреоидных гормонов, глюкозы, во внутри- и внеклеточной антиоксидантной защите, в регуляции окислительно-восстановительных процессов [3–5]. Недостаток Se в пище приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных, вирусных заболеваний, нарушению иммунитета [6–8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые в 1949 г. была установлена защитная роль Se в отношении химически индуцированных опухолевых клеток [9].

Через 20 лет появилось первое сообщение о связи между содержанием Se в растениях и смертностью от некоторых злокачественных опухолей [10]. Выявлено, что смертность от онкологических заболеваний у лиц, проживающих в районах США с высокой концентрацией Se в кормовых культурах, значительно ниже, чем в районах с низким содержанием этого МЭ [11; 12]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в 27 странах Европы, США и Японии, выявлена обратная связь между уровнем потребления Se и смертностью от лейкемии, колоректального рака, рака молочной железы, яичников [13]. Аналогичные результаты получены в Китае, где содержание этого МЭ в почвах различных районов колеблется от недостаточного до токсичного [14].

Вскоре установлено, что уровень Se, определенный у пациентов за предшествующие 5 лет до постановки диагноза злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, легкого, предстательной железы, лимфом, был значительно ниже, чем у оставшихся здоровыми [15]. Многочисленные исследования в различных странах подтвердили увеличение частоты развития рака предстательной, щитовидной, молочной железы, шейки матки, легкого, полости рта, пищеварительного тракта, прямой кишки при дефиците Se в организме [16–23].

Однако, по данным некоторых авторов, не выявлено значительной связи между риском развития рака легкого, желудка, прямой кишки и уровнем Se в плазме или содержанием его в ногтях [24–27]. Исключение составляет рак мочевого пузыря, риск развития которого был в 2 раза выше при низком уровне Se в плазме [28]. По мнению G. N. Schrauzer, отсутствие связи могло быть вызвано потреблением Se, достаточным для противоопухолевой защиты [29]. Кроме того, наблюдения показали, что многие факторы следует принимать во внимание, в том числе исследование содержания Se в плазме или ногтях, а также пол участников исследований. В Голландии средний уровень Se у онкологических больных мужского пола был значительно ниже, чем в контрольной группе, но у женщин такие различия не выявлены [30].

Высказано предположение, что повышение содержания Se в рационе животных может стимулировать reparацию поврежденных ДНК, вызываемую канцерогеном [31; 32]. Установлено, что Se может обладать эф-

ективными профилактическими противоопухолевыми качествами. По данным ряда авторов, дополнительный прием Se снижал частоту развития опухолей более чем на 35% [33]. Клинические испытания в США показали, что у пожилых людей потребление Se уменьшало риск развития онкологических заболеваний на 65% [34].

Наиболее значительными были результаты эпидемиологического исследования NPC (Nutritional Prevention of Cancer), проведенного в 1983–1993 гг. в регионах США с низким уровнем Se в почве. На протяжении 4,5 года 1312 человек, ранее перенесшие рак кожи, ежедневно принимали по 200 мкг Se (в виде дрожжей) либо плацебо. При этом не отмечено снижения частоты развития рака кожи, но выявлено снижение риска развития рака легкого на 48%, колоректального — на 58%, предстательной железы — на 63%, общей заболеваемости — на 37% и смертности от рака — на 50% [35]. В группе лиц, продолжавших принимать Se в течение 7,4 года, по сравнению с группой плацебо отмечено на 52% меньше новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), на 54% колоректального рака и на 26% рака легкого [36]. Установлен крайне важный факт: в случае если содержание Se в плазме крови не превышало 105,2 мкг/л, то общий риск развития рака был снижен на 49%, при концентрации Se в диапазоне от 105,2 до 121,6 мкг/л этот риск был снижен на 30%, а при содержании Se более 121,6 мкг/л — только на 20% [35]. У мужчин с концентрацией в плазме простатоспецифического антигена менее 4 мкг/мл применение препаратов, содержащих Se, сопровождалось снижением частоты развития РПЖ на 65% [37; 38]. Более мощный защитный эффект Se в профилактике РПЖ наблюдался при низком содержании МЭ в крови. При содержании Se в плазме более 121,6 мкг/л выявлено статистически незначимое увеличение риска развития рака легкого [39].

Полученные данные послужили поводом к проведению исследования SELECT с участием 35 533 человек. Пищевые добавки содержали 200 мкг/сут Se в виде L-сelenометионина и витамина Е (400 МЕ/сут альфа-токоферола) — отдельно или вместе либо плацебо. Через 5,5 года у лиц, получавших Se отдельно либо в сочетании с витамином Е, по сравнению с теми, кто получал плацебо, не выявлено различий по заболеваемости раком легкого, предстательной железы, колоректальным раком либо по частоте развития других заболеваний. При тщательном анализе отсутствие положительного эффекта связали с использованием различных форм селена: обогащенные Se дрожжи в исследовании NPC и L-сelenометионин в исследовании SELECT. Выявлено также существенное различие в популяциях: у участников исследования SELECT содержание Se в плазме исходно было значительно выше, чем у пациентов в исследовании NPC (135 и 113 мкг/л соответственно); кроме того, в исследовании NPC было 75% курящих мужчин, что не учитывали в исследовании SELECT [40–42].

В то же время повышение обеспеченности населения Финляндии Se в результате ввода Государственной программы по коррекции дефицита МЭ привело к снижению смертности от рака почти в 2 раза [43]. В последующие годы были опубликованы результаты 7 эпидемиологических исследований, включивших 2000 человек с различным содержанием Se в популяциях: низким,

средним и высоким. При низком уровне Se в плазме наблюдали повышение частоты развития рака не только предстательной железы, но и других локализаций: языка, пищевода, желудка, толстой кишки, печени, легкого, молочной, поджелудочной железы, матки, почек, мочевого пузыря, кожи, системы крови. Огромная защитная роль высокого содержания в плазме Se в профилактике РПЖ подтверждена в 6 эпидемиологических контролируемых двойных слепых рандомизированных исследованиях [8; 42; 44–47].

Крупные клинические исследования были проведены в дефицитных по Se провинциях Китая Qidong и Luxian, где хронический гепатит В является эндемическим заболеванием и наблюдается высокая заболеваемость раком печени (РП). Ежедневно в течение 8 лет 20 847 человек получали 30–50 мкг селенита натрия, в результате чего риск развития РП был снижен почти на 50% [48]. В этих же провинциях 2474 семей получали по 200 мкг селена в форме дрожжей или плацебо. Через 2 года заболеваемость РП у лиц, получавших селен, была снижена на 35% [48]. Кроме того, 2065 человек с наличием антигена вируса гепатита В в крови принимали селенит натрия по 500 мкг/сут в течение 3 лет, что привело к уменьшению числа новых случаев РП на 50% по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо [49]. Исследования с участием 3698 лиц проведены с 1984 по 1991 г. в провинции Linxian (где наблюдается самая высокая в мире смертность от рака пищевода), у которых среднее содержание Se в сыворотке не превышало 73 мкг/л [50]. Использование Se по 50 мкг/сут в виде Se-дрожжей в комплексе с витамином Е и бета-каротином в течение 5,3 года привело к снижению частоты развития рака пищевода на 42% и смертности от него [51].

Полученные результаты вызвали интерес к интенсивному изучению механизмов включения Se в процессы, связанные с предотвращением и подавлением опухолевой трансформации клеток, нарушением механизмов контроля пролиферации и дифференцировки клеток. К тому же многие исследования, проведенные на животных, показали, что ежедневное потребление Se как в неорганической, так и в органической форме в дозах, превышающих содержание этого МЭ в пище, позволяет подавить рост опухоли [52–54].

ДОЗЫ, ХИМИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СЕЛЕНА

Se поступает в организм человека с продуктами растениеводства, в виде содержащих Se аминокислот — селенометионина (SeM) и селеноцистеина (SeC), что определяет зависимость уровня обеспеченности МЭ от геохимических условий проживания [3]. При больших количествах Se в почве и селенометионина растения также синтезируют Se-метилселеноцистеин (SeMC). Искусственное снабжение организма Se при его алиментарном дефиците может осуществляться в форме селенита или селената натрия. Основным критерием, по которому судят об обеспеченности организма Se, служит его концентрация в плазме крови. Данный показатель у жителей европейских стран составляет 140–160 мкг/л, у населения Канады и Америки близко к оптимальному — 140–180 мкг/л, а у жителей России содержание Se в плазме крови в большинстве регионов находится в

пределах 60—91 мкг/л и лишь на нескольких территориях достигает 111 мкг/л [55; 56].

Безопасный и достаточный уровень суточного потребления Se составляет 50–200 мкг. Проблемы дефицита Se возникают при дозе менее 11 мкг/сут [57]. Для организма жителей Европы считается приемлемым поступление Se в количестве 50 мкг/сут [58], в США — 70 мкг/сут для взрослых мужчин и 55 мкг/сут для взрослых женщин [59], такие же дозы рекомендованы Институтом питания РАМН [56]. Фармакологическая доза Se в 200–300 мкг/сут, по мнению многих авторов, обеспечивает профилактику некоторых видов рака, включая колоректальный рак, рак легкого и РПЖ [35; 36; 60]. Не отмечено токсических осложнений при использовании Se в дозе 600—800 мкг/сут [8]. Клинические проявления селеноза (токсические эффекты) выявлены при использовании Se в дозах от 1540—1600 мкг/сут, а повреждение ДНК — в дозах 3200—5000 мкг/сут [61].

МЕТАБОЛИЗМ

Клеточные процессы, индуцированные поступлением содержащих Se соединений, разнообразны и зависят от формы и дозы МЭ [62]. В организме при участии глутатиона (GSH) неорганические формы Se восстанавливаются до селенида (H_2Se). Этот путь тесно связан с продукцией супероксидных радикалов. При поступлении в организм избыточного количества неорганического Se селенид может накапливаться в тканях, вызывая токсический эффект. SeM не является окислителем, но его метаболиты обладают свойствами сильных оксидантов. Он трансформируется сначала в SeC путем трансселенации и далее при воздействии фермента β -лиазы в селенид либо γ -лиазой — в SeM с последующей реакцией деметилирования также до селенида. SeMC сначала β -лиазой преобразуется в SeC, а затем путем диметилирования — в селенид. Предполагается, что SeC является основным активным метаболитом Se в механизмах предупреждения рака [63]. Равновесие между SeM и SeC влияет на процессы метилирования и деметилирования, а также на поступление Se в селенопротеины (СП) [62]. Согласно современным представлениям общей регулируемой формой Se в организме является селенид. Избыточные количества селенида медленно подвергаются ферментативному метилированию с последовательным образованием метилгидроселенида, диметилселенида и катиона триметилселенониума, которые экскретируются с мочой, а диметилселенид — в большом количестве также с потом.

Биохимические функции Se определяют СП [6; 64]. Механизм синтеза СП и их функции описаны во многих работах [65; 66].

В современной классификации все СП разделены на 3 группы [67].

1. Неспецифические тканевые белки, содержащие Se. К ним относятся селеногемоглобин и многие другие, в которые включается радиоактивная метка [$75Se$]-Met при введении ее в организм.

2. Селенсвязывающие белки, активно соединяющиеся с Se при его поступлении в неорганической форме. Количество включаемого Se на 1 моль белка произвольно, но не может превосходить некоторого предела.

Биологическая роль селенсвязывающих белков, помимо того что они могут служить депо неорганического Se в тканях, точно не установлена. Предполагается, что 17 кД белок ответственен за поддержание жизнеспособности сперматозоидов, а 56 кД белок печени участвует в предотвращении развития опухолей под действием химических канцерогенов.

3. Селенспецифические, или истинные, СП — в процесс биосинтеза данных белков кроме 20 α -аминокислот (называемых протеиногенными или стандартными), кодируемы генетическим кодом, причисляют трансляционно включаемый сelenоцистеин (Sec, U), так называемую нестандартную 21-ю аминокислоту. Сравнительно недавно обнаружено, что сelenоцистеин — редкая, но функционально очень важная аминокислота. К настоящему времени выявлено 25 различных СП [68]. Их общей особенностью является строго стехиометрическое ковалентное включение селена (т. е. доля элемента является постоянной и характерной для каждого соединения, всегда в виде сelenоцистеина) в строго определенные места в полипептидной цепи.

СП включают глутатионпероксидазы (GPX), тиоредоксин-редуктазы, йодотирониндегидрогеназы, сelenофосфатсингтазы 2, а также Sel P, H, K, S, R, W и др. [53; 68].

Биохимическая роль СП в организме определяется главным образом участием в окислительно-восстановительных реакциях и стабилизации клеточных мембран, в том числе в фазе как повреждения генетического аппарата клетки (инициации), так и опухолевой трансформации (промоции) некоторых видов рака, причем основная роль отводится именно сelenоцистеину [69]. При дефиците селена (менее 0,02 мг/кг/сут) синтез этих белков глубоко подавлен. При недостатке Se в питании снижается не только активность GPX I, но и концентрация фермента в сыворотке крови, что позволяет использовать активность этого фермента в качестве маркера селенового статуса организма [70]. Уменьшение уровня GPX снижает устойчивость организма к окислительному стрессу [71], так как от содержания Se зависит не только активность GPX и тиоредоксина (Trx), но и их воздействие на синтез других природных антиоксидантных ферментов, в том числе супероксиддисмутазы [72].

Se входит в состав фермента йодотиронин-5-дегидрогеназы, участвующей в конверсии тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3), что указывает на тесную связь Se с метаболизмом тиреоидных гормонов и йода. Сравнительно недавно [73] выделены и идентифицированы изоформы селензависимой тиоредоксин-редуктазы (TrxR 1—3), главной биологической функцией которых является катализ окисления/восстановления SH-групп в специфическом белке тиоредоксинге, ответственного за поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза в клетке. Рост содержания TrxR в тканях и сыворотке вызывается индукцией ее синтеза в условиях повышенного образования активированных метаболитов кислорода и может служить показателем окислительного стресса в тканях. TrxR1 участвует в регуляции «редокс-чувствительных» факторов транскрипции, таких, как опухолевый супрессор p53, индуцируемый гипоксией фактор (HIF) и фактор транскрипции AP-1 (активирующий протеин-1), отвечающих за изменение окислитель-

но-восстановительного баланса, что определяет участие этого фермента в предполагаемом механизме противоопухолевого действия Se [74]. Высказывается предположение, что именно функция TrxR лежит в основе эффектов, оказываемых препаратами Se в фармакологических дозировках. СП-Р выполняет функцию транспорта Se к различным тканям и является маркером обеспеченности организма Se, обладает антиоксидантными функциями. СП-S регулирует внутриклеточное окислительно-восстановительное равновесие. Известно, что СП-H играет роль редокс-зависимого регулятора транскрипции для генов глутатиона и детоксикации. СП-K выступает антиоксидантом преимущественно в кардиомиоцитах. СП-W участвует в окислительно-восстановительных реакциях, является важным буфером против отравления метилртутью. Показано протективное значение Se в нейтрализации канцерогенного и токсического действия тяжелых металлов и мышьяка [75].

РОЛЬ СЕЛЕНА В МЕХАНИЗМАХ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА

На основании результатов биохимических, генетических и экспериментальных исследований выявлена значительная роль СП в профилактике рака [76; 77]. В здоровом организме ДНК защищены от воздействия канцерогенов метильными группами, но при дефиците Se снижено защитное метилирование ДНК, повышен повреждение и мутация [78]. Более чем у 50% больных раком выявляют нарушения функции белка p53, который называют хранителем генома. При повреждении ДНК белок p53 либо стимулирует восстановление ДНК, либо при необратимых нарушениях активирует апоптоз. Система ферментов Trx способствует индукции p53 и reparации ДНК [77]. С действием содержащих Se ферментов связывают многообразные возможности противоракового воздействия: влияние на оксидантный стресс, детоксикацию и метаболизм канцерогенов, индукцию апоптоза и пролиферацию клеток, метилирование и восстановление ДНК, контроль клеточного деления и воспаления, продукцию гормонов, иммунную функцию [78; 79]. Se оказывает антимутагенное действие, подавляет экспрессию онкогенов, ингибит активность протеинкиназы С, тормозит ангиогенез, повышает активность противоопухолевых клонов естественных киллеров, стимулируя продукцию интерлейкина-1 и интерлейкина-2 [80; 81].

Специфической особенностью обмена Se в организме онкологического больного являются накопление значительного количества МЭ в опухоли и снижение его в крови [17; 82]. В жизнеспособной опухолевой ткани концентрация Se в 5—10 раз больше, чем в некротизированной [83]. Se обладает выраженным токсическим действием на клетки опухоли [29]. В опытах *in vitro* на лимфоцитах человека авторы продемонстрировали, что для оптимальной функции естественных киллеров необходимо, по крайней мере, 5 мкмоль Se (394 мкг/л) в виде селенита натрия или селенометионина [84].

ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕНА В ОНКОЛОГИИ

Хотя крупные исследования действия Se не завершены, в последние годы появились клинические данные, подтверждающие важность и эффективность терапев-

тического применения Se в онкологии. По мнению ряда авторов, терапия Se должна проводиться у онкологических больных из-за существующего у них дефицита этого микроэлемента [85]. Смертность больных лимфомой в 3—5 раз выше при крайне низкой концентрации Se в крови [86].

Химио- и лучевая терапия усугубляет дефицит Se, что повышает тяжесть побочных токсических эффектов. Se изменяет функции системы глутатиона в злокачественных клетках, повышает их чувствительность к химио- и лучевой терапии, одновременно снижает побочное токсическое влияние на нормальные клетки [87]. Исследователи выявили положительную корреляцию между исходным уровнем Se, его дозой и результатами химиотерапии лимфомы (продолжительность жизни, ответ на химиотерапию). Авторы полагают, что дополнительное введение Se может дать новые возможности при лечении данного заболевания [88].

В случае использования адьювантной терапии селенитом натрия в дозе 0,2 мкг/кг/сут в течение 7-дневной химиотерапии отмечено усиление апоптоза в клетках лимфомы и выявлен эффект синергизма — уменьшение размеров надключичных и шейных лимфатических узлов, селезенки, инфильтрации костного мозга [87].

Для оценки эффекта Se и цинка при химиотерапии рака желудочно-кишечного тракта проведено рандомизированное исследование [89]. У 70% больных, получавших Se 200 мкг/сут и цинк Zn 21 мг/сут в таблетках в течение 50 дней, не отмечено ухудшение статуса питания, значительно уменьшилась слабость и появился аппетит, в то время как в группе плацебо у 80% больных констатировано значительное снижение уровня общего белка, альбумина, преальбумина и массы тела. В другом клиническом исследовании (n = 62) использование Se в форме дрожжей (200 мкг/сут) или плацебо в течение 2—3 мес у больных раком яичников привело к уменьшению выраженности побочных эффектов химиотерапии (цисплатин 100 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед), таких, как выпадение волос, боли в животе, слабость и потеря аппетита [90].

При использовании селенита натрия в дозе 200 мкг/сут при облучении области головы и шеи у больных плоскоклеточным раком в 65% случаев удалось избежать трахеотомии и развития отека горлани III и IV степени (классификация Földi и Miller), кроме того, нормализовались показатели иммунитета [91; 92].

Многоцентровое рандомизированное исследование проведено у больных раком шейки и тела матки (n = 81). Больные исследуемой группы получали селенит натрия в дозе 500 мкг в день лучевой терапии и 300 мкг в день без облучения в течение 5 нед. Суммарная доза облучения составила 45—50 Гр (разовая доза 1,8—2,0 Гр), общая доза селена 15,9—18 мг. Содержание селена в крови повысилось с 62,8 до 86 мкг/л. Достигнуто достоверное различие с контрольной группой по частоте развития осложнений (диарея, изменение анализов крови, массы тела): 20,5% против 44,5% в контрольной группе, 5-летняя выживаемость составила 92 и 83% соответственно [93]. Однако в случае применения Se в дозе 20 мкг/сут при проведении химио- и лучевой терапии рака молочной железы эффекта не было [94]. Это объясняется тем, что в такой концен-

трации Se ведет себя как антиоксидант, а не прооксидант и, снижая уровень реактивных кислородных радикалов в тканях опухоли, негативно влияет на апоптоз клеток. Показано, что эффективность противоопухолевых препаратов зависит от уровня реактивных кислородных радикалов в ткани опухоли и снижение определенного порога при лечении антиоксидантами может способствовать росту опухолевых клеток [95].

В некоторых исследованиях показано, что дополнительное использование селенита натрия в повышенных дозах (до 2000 мкг/сут) самостоятельно или в комбинации с витаминами повышает качество жизни [96]. Дозу селенита натрия 3000 мкг внутривенно автор использовал при обширных иссечениях опухолей полости рта с двусторонней шейной лимфодиссекцией и последующим ежедневным введением по 1000 мкг в течение 21 дня [97]. Отмечено значительное уменьшение отека тканей лица и послеоперационной области по сравнению с таковым в группе контроля.

По нашим собственным данным [98; 99], использование «Селеназы» (пентагидрат селенита натрия) в дозе 2000 мкг/сут в 1-е сутки и по 1000 мкг в последующие 4 дня после операции у больных с пострезекционной печеночной недостаточностью приводит к увеличению уровня Se в крови, снижению содержания токсических метаболитов окислительного стресса и более раннему восстановлению детоксикационной и синтетической функции печени.

В представленных клинических исследованиях авторы не наблюдали неблагоприятных эффектов Se в использованных дозах и сроках применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие в зарубежных изданиях опубликованы многочисленные обзоры, посвященные оценке значимости Se для здоровья человека. На основании эпидемиологических исследований установлена высокая степень корреляции между увеличением частоты развития онкологических заболеваний и низким уровнем Se в крови. Достоверно доказано, что длительный прием Se в повышенной дозе (200—300 мкг/сут) обеспечивает профилактику онкологических заболеваний и снижение смертности от них у лиц с дефицитом этого МЭ.

Se проявляет двойственные свойства — антиоксидантную и прооксидантную активность. Прооксидантная активность, сопровождающаяся токсическим действием на клетки опухоли, проявляется в условиях повышенных (фармакологических) концентраций Se. Результаты экспериментальных работ подтверждают воздействие Se на ранние стадии канцерогенеза, угнетение пролиферации злокачественных клеток, индукцию апоптоза. Выявлено значительное накопление Se в злокачественных опухолях и снижение в сыворотке крови. При дефиците Se подавлен синтез СП, нарушена антиоксидантная и антиканцерогенная защита. Клинические исследования подтверждают эффективность терапевтического применения Se в онкологии.

В то же время при достаточном обеспечении организма Se избыточное его поступление может приводить к токсическому эффекту. В настоящее время механизм биосинтеза и функция многих СП изучены недостаточ-

но, механизмы регуляции с вариантами селеновой диеты для конкретных категорий лиц и пациентов еще не решены. Для получения дополнительных данных требуется дальнейшие исследования и новые рандомизированные клинические испытания этого многообещающего эссенциального МЭ.

ЛИТЕРАТУРА

- Schwarz K., Moltz C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957. — Vol. 70. — P. 3292—3293.
- Studies on the relation of selenium and Keshan disease / Chen A., Yang F., Chen J., Chen X., Wen Z., Ge K. // *Biol. Tr. Elel. Res.* — 1980. — Vol. 2. — P. 91—107.
- Rayman M. P. The importance of selenium to human health // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 233—241.
- Patrick L. Selenium Biochemistry and Cancer: A Review of the Literature // *Alternative Med. Rev.* — 2004. — Vol. 9, N 3. — P. 239—258.
- Hatfield D. L., Berry M. J., Gladyshev V. N. Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health. — 3rd ed. — New York: Springer, 2012. — 598 p.
- Gladyshev V. N. Selenoproteins and selenoproteomes // *Selenium: Its molecular biology and role in human health* / Hatfield D. L., Berry M. J., Gladyshev V. N. (eds.). — 2nd ed. — New York: Springer, 2006. — P. 101—112.
- Association between toenail selenium and risk of acute myocardial infarction in European men. The EURAMIC Study. European Antioxidant Myocardial Infarction and Breast Cancer / Kardinaal A. F., Kok F. J., Kohlmeier L., Martin-Moreno J. M., Ringstad J., Comez-Araca J., Mazaev V. P., Thamm M., Martin B. C., Aro A., Kark L. D., Riemersma R. A., Huttunen J. K. // *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 145, N 4. — P. 373—379.
- Whanger P. D. Selenium and its relationship to cancer: an update dagger // *Br. J. Nutr.* — 2004. — Vol. 91. — P. 11—28.
- Clayton C. C., Baumann C. A. Diet and azo dye tumors: effect of diet during a period when the drug is not fed // *Cancer Res.* — 1949. — Vol. 9. — P. 575.
- Shamberger R. J., Frost D. V. Possible protective effect of selenium against human cancer // *Can. Med. Assoc. J.* — 1969. — Vol. 100. — P. 682.
- Shamberger R. J., Willis C. E. Selenium distribution and human cancer mortality // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* — 1971. — Vol. 2. — P. 211—221.
- Clark L. C., Cantor K. P., Allaway W. H. Selenium in forage crops and cancer mortality in US. Counties // *Arch. Environ. Health* — 1981. — Vol. 46. — P. 37—42.
- Schrauzer G. N., White D. A., Schneider C. J. Cancer mortality correlation studies. III. Statistical association with dietary selenium intakes // *Bioinorg. Chem.* — 1977. — Vol. 7, N 1. — P. 23—31.
- Regional variation of cancer mortality incidence and its relation to selenium levels in China / Yu S. Y., Chu Y. J., Gong X. L., Hou C., Li W. G., Gong H. M., Xie J. R. // *Biol. Trace Elel. Res.* — 1985. — Vol. 7. — P. 21—29.
- Prediagnostic serum selenium and risk of cancer / Willett W. C., Polk B. F., Morris J. S., Stampfer M. J., Rosner B., Schneider K. // *Lancet.* — 1983. — Vol. 2. — P. 130—134.
- Association between serum selenium and the risk of cancer / Salonen J. T., Althaus G., Huttunen J. K., Puska P. // *Am. J. Epidemiol.* — 1984. — Vol. 120, N 3. — P. 342—349.
- Combs G., Combs S. The role of selenium in nutrition. — New York: Acad. Press, 1986. — Vol. 38. — P. 179—199.
- Plasma selenium levels and the risk of colorectal adenomas / Russo M. W., Murray S. C., Wurzelmann J. I., Woosley J. T., Sandler R. S. // *Nutrition Cancer*. — 1997. — Vol. 28, N 2. — P. 125—129.
- Is low selenium status a risk factor for lung cancer? / Knekt P., Marniemi J., Teppo L., Heliövaara M., Aromaa A. // *Am. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 148, N 10. — P. 975—82.
- Young K. J., Lee P. N. Intervention studies on cancer // *Eur. J. Cancer Prevent.* — 1999. — Vol. 8, N 2. — P. 91—103.
- Blood serum selenium in the province of Mérida, Venezuela, related to sex, cancer incidence and soil selenium content / Burguera J. L., Burguera M., Gallignani M., Alarcon O. M., Burguera J. A. // *J. Trace Element Electrolyt Health Dis.* — 1990. — Vol. 4, N 2. — P. 73—77.
- Correlation of cervical cancer mortality with reproductive and dietary factors, and serum markers in China / Guo W.-D., Hsing A. W., Li J.-Y., Chen J.-S., Chow W.-H., Blot W. J. // *Intern. J. Epidemiol.* — 1994. — Vol. 23. — P. 1127—1132.
- Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer / Glattre E., Thomassen Y., Thoresen S., Haldorsen T., Lund-Larsen P. G., Theodorsen L., Aaseth J. // *Int. J. Epidemiol.* — 1989. — Vol. 18. — P. 45—49.
- Serum levels of selenium and retinol and the subsequent risk of cancer / Coates R. J., Weiss N. S., Daling J. R., Morris J. S., Labbe R. F. // *Am. J. Epidemiol.* — 1988. — Vol. 128. — P. 515—523.
- Prediagnostic serum selenium and zinc levels and subsequent risk of lung and stomach cancer in Japan / Kabuto M., Imai H., Yonezawa C., Neriishi K., Akiba S., Kato H., Suzuki T., Land C. E., Blot W. J. // *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* — 1994. — Vol. 1, N 3. — P. 465—469.
- A prospective study of selenium status and breast cancer risk. Hunter D. J., Morris J. S., Stampfer M. J., Colditz G. A., Speizer F. E., Willett W. C. // *J. Am. Med. Assoc.* — 1990. — Vol. 264. — P. 1128—1131.
- A case-control study of oral cancer and pre-diagnostic concentrations of selenium and zinc in nail tissue / Rogers M. A., Thomas D. B., Davis S., Weiss N. S., Vaughan T. L., Nevissi A. L. // *Int. J. Cancer Res.* — 1991. — Vol. 48. — P. 182—188.
- Helzlsouer K. J., Comstock G. W., Morris J. S. Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol and subsequent bladder cancer // *Cancer Res.* — 1989. — Vol. 49. — P. 6144—6148.
- Schrauzer G. N. Anticarcinogenic effects of selenium // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2000. — Vol. 57. — P. 1864—1874.
- Is serum selenium a risk factor for cancer in men only? / Kok F. J., de Brujin A. M., Hofman A., Vermeeren R., Valkenburg H. A. // *Am. J. Epidemiol.* — 1987. — Vol. 125. — P. 12—16.
- Rosin M. P. Inhibition of spontaneous mutagenesis in yeast cultures by selenite, selenate and selenide // *Cancer Lett.* — 1981. — Vol. 13. — P. 7—14.
- Antioxidants reduce the mutagenic effect of malonaldehyde and S-propiolactone / Shamberger R. J., Corlett C. L., Beaman K. D., Kasten B. L. // *Antioxidants and cancer. Part IX. Mutat. Res.* — 1979. — Vol. 66. — P. 349—355.
- Combs G. F. Jr., Gray W. P. Chemopreventive agents: selenium // *Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 79. — P. 179—192.
- Cancer mortality correlation studies. III. Statistical association with dietary selenium intakes / Schrauzer G. N., White D. A., Schneider C. J. // *Bioorg. Chem.* — 1977. — Vol. 7. — P. 23.
- Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group / Clark L. C., Combs G. F. Jr., Turnbull B. W., Slate E. H., Chalker D. K., Chow J., Davis L. S., Glover R. A., Graham G. F., Gross E. G., Krongrad A., Lesser J. L. Jr., Park H. K., Sanders B. B. Jr., Smith C. L., Taylor J. R. // *JAMA*. — 1996. — Vol. 276. — P. 1957—1963.
- Combs G. F., Lu J. Selenium as a cancer preventive agent // *Selenium: Its molecular biology and role in human health* / Hatfield D., Berry M., Gladyshev V. (eds.). — 2nd ed. — New York: Springer, 2006. — P. 249—264.
- Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) / Lippman S. M., Klein E. A., Goodman P. J., Lucia M. S., Thompson I. M., Ford L. G., Parnes H. L., Minasian L. M., Gaziano J. M., Hartline J. A., Parsons J. K., Bearden J. D. 3rd, Crawford E. D., Goodman G. E., Claudio J., Winquist E., Cook E. D., Karp D. D., Walther P., Lieber M. M., Kristal A. R., Darke A. K., Arnold K. B., Ganz P. A., Santella R. M., Albarbani D., Taylor P. R., Probstfield J. L., Jagpal T. J., Crowley J. J., Meyskens F. L. Jr., Baker L. H., Coltman C. A. Jr. // *JAMA*. — 2009. — Vol. 301, N 1. — P. 39—51.
- Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial / Duffield-Lillico A. J., Dalkin B. L., Reid M. E., Turnbull B. W., Slate E. H., Jacobs E. T., Marshall J. R., Clark L. C. // *BJU Int.* — 2003. — Vol. 91. — P. 608—612.
- Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the nutritional prevention of cancer trial / Reid M. E., Duffield-Lillico A. J., Garland L., Turnbull B. W., Clark L. C., Marshall J. R. // *Cancer*

- Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2002. — Vol. 11. — P. 1285—1291.
40. Hurst R., Fairweather-Tait S. Selenium and vitamin E supplementation for cancer prevention // *JAMA*. — 2009. — Vol. 301. — P. 1876—1877.
41. Platz E. A., Lippman S. M. Selenium, genetic variation, and prostate cancer risk: epidemiology reflects back on selenium and vitamin E cancer prevention trial // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 3569—3572.
42. Rayman M. P., Combs G. F. Jr., Waters D. J. Selenium and vitamin E supplementation for cancer prevention // *JAMA*. — 2009. — Vol. 301, N 18. — P. 1876.
43. Aro A., Alftan G. Effects of supplementation of fertilizers on human selenium status in Finland // *Analyst*. — 1995. — Vol. 120. — P. 841—843.
44. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development / Brooks J. D., Metter E. J., Chan D. W., Sokoll L. J., Landis P., Nelson W. G., Muller D., Andres R., Carter H. B. // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 166, N 6. — P. 2034—2038.
45. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study / Van den Brandt P. A., Zeegers M. P., Bode P., Goldbohm R. A. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2003. — Vol. 12. — P. 866—871.
46. Taylor P. R., Parnes H. L., Lippman S. M. Science Peels the Onion of Selenium Effects on Prostate Carcinogenesis // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2004. — Vol. 96, N 9. — P. 645—647.
47. A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk / Li H., Stampfer M. J., Giovannucci E. L., Morris J. S., Willett W. C., Gaziano J. M., Ma J. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2004. — Vol. 96, N 9. — P. 696—703.
48. Yu S. Y., Zhu Y. J., Li W. G. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong // *Biol. Trace Elem. Res.* — 1997. — Vol. 56. — P. 117—124.
49. Tsao A. S., Kim E. S., Hong W. K. Chemoprevention of cancer // *CA Cancer J. Clin.* — 2004. — Vol. 54. — P. 150—180.
50. Abnet C. C., Qiao Y. L., Dawsey S. M. Prospective study of serum retinol, beta-carotene, beta-cryptoxanthin, and lutein/zeaxanthin and esophageal and gastric cancers in China // *Cancer Causes Control*. — 2003. — Vol. 14, N 7. — P. 645—655.
51. Prevention of esophageal cancer: the nutrition intervention trials in Linxian, China / Taylor P. R., Li B., Dawsey S. M., Li J.-Y., Yan C. S., Guo W. D., Blot W. J., Weng W., Liu B. Q., Zheng S. F., Yang Q., Yu Y., Sun Y., Li G. Y., Liu S. F. // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 2029—2031.
52. Hatfield D. L., Berry M. J., Gladyshev V. N. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. Springer Science + Business Media, LLC, New York, 2006. — 420 p.
53. Reeves M. A., Hoffmann P. R. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation // *Cell Mol. Life Sci.* — 2009. — Vol. 66, N 15. — P. 2457—2478.
54. Both selenoproteins and low molecular weight selenocompounds reduce colon cancer risk in mice with genetically impaired selenoprotein expression / Irons R., Carlson B. A., Hatfield D. L., Davis C. D. // *J. Nutr.* — 2006. — Vol. 136. — P. 1311—1317.
55. Голубкина Н. А., Папазян Т. Т. *Селен в питании. Растения, животные, человек*. — М., 2006.
56. Селен в организме человека / Тутельян В. А., Княжев В. А., Хотимченко С. А., Голубкина Н. А., Кушлинский Н. Е., Соколов Я. А. — М.: РАМН, 2002. — 224 с.
57. Leavander O. A. *Selenium*. // W. Mertz (ed.). *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. — 5th ed. — Orlando: Academic Press Inc, 1987. — P. 209—279.
58. Селен. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Женева: ВОЗ, 1989. — С. 270.
59. National Research Council: Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989. — 302 p.
60. Rayman M. P. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action // *Proc. Nutr. Soc.* — 2005. — Vol. 64. — P. 527—542.
61. A report of high-dose selenium supplementation: response and toxicities / Reid M. E., Stratton M. S., Lillico A. J., Fakih M., Natarajan R., Clark L. C., Marshall J. R. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 69—74.
62. Suzuki K. T., Kurasaki K., Suzuki N. Selenocysteine beta-lyase and methylselenol demethylase in the metabolism of Se-methylated selenocompounds into selenide // *Biochim. Biophys. Acta* — 2007. — Vol. 1770. — P. 1053—1061.
63. Ip C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128. — P. 1845—1854.
64. Behne D., Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins // *Ann. Rev. Nutr.* — 2001. — Vol. 21. — P. 453—473.
65. Hoffmann P. R., Berry M. J. Selenoprotein synthesis: a unique translational mechanism used by a diverse family of proteins // *Thyroid*. — 2005. — Vol. 15. — P. 769—775.
66. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health / Papp L. V., Lu J., Holmgren A., Khanna K. K. // *Antioxid. Redox Signal.* — 2007. — Vol. 9, N 7. — P. 775—806.
67. Sunde R. A. Molecular biology of selenoproteins // *Ann. Rev. Nutr.* — 1990. — Vol. 10. — P. 451—474.
68. Genetic Code Supports Targeted Insertion of Two Amino Acids by One Codon / Turanov A. A., Lobanov A. V., Fomenko D. E., Morrison H. G., Sogin M. L., Klobutcher L. A., Hatfield D. L., Gladyshev V. N. // *Science*. — 2008. — Vol. 323. — P. 259—261.
69. Combs G. F. Jr. Impact of selenium and cancer prevention findings on the nutrition-health paradigm // *Nutr. Cancer*. — 2001. — Vol. 40. — P. 6—11.
70. Arthur J. R. Functional indicators of iodine and selenium status // *Proc. Nutr. Soc.* — 1999. — Vol. 58, N 2. — P. 507—512.
71. Forman H. J. *Oxidant Radical Production and Lung Injury // Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes*. — Basel; Karger, 1990. — P. 71—96.
72. Das K. C., Lewis-Molock Y., White C. W. Elevation of manganese superoxide dismutase gene expression by thioredoxin // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1997. — Vol. 17, N 6. — P. 713—726.
73. Tamura T., Stadtman T. C. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — Vol. 93, N 3. — P. 1006—1011.
74. Intracellular oxidation/reduction status in the regulation of transcription factors NF- κ B and AP-1 / Gius D., Botero A., Shan S., Curry H. A. // *Toxicol. Lett.* — 1999. — Vol. 106. — P. 93—106.
75. Andersen O., Nielsen J. B. Effect of simultaneous low level dietary supplementation with inorganic selenium in whole-body, blood and organ levels of toxic metals in mice // *Environ. Health Perspect.* — 1994. — Vol. 102. — P. 321—324.
76. Jackson M. I., Combs G. F. Jr. *Selenium as a Cancer Preventive Agent // Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health* / Hatfield D. L., Berry M. J., Gladyshev V. N. (eds.). — 3rd ed. — New York: Springer, 2012. — P. 313—323.
77. Diwadkar-Navsariwala V., Diamond A. M. The link between selenium and chemoprevention: a case for selenoproteins // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134. — P. 2899—2902.
78. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer // *Mutat. Res.* — 2001. — Vol. 475. — P. 123—139.
79. Davis C. D., Irons R. Are selenoproteins important for the cancer protective effects of selenium? // *Curr. Nutr. Food Sci.* — 2005. — Vol. 1. — P. 201—214.
80. Seo Y. R., Kelley M. R., Smith M. L. Selenomethionine regulation of p53 by a ref-1-dependent redox mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99. — P. 14 548—14 553.
81. Gladyshev V. N. *Selenoproteins and selenoproteomes // Selenium: Its molecular biology and role in human health* / Hatfield D. L., Berry M. J., Gladyshev V. N. (eds.). — 2nd ed. — New York: Springer. — 2006. — P. 99—114.
82. Никитина Л. П., Иванов В. Н. *Селен в жизни человека и животных*. М., 1995. — 242 с.
83. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология // Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
84. Borella P., Bargellini A., Solfrini V. Selenium interaction with human immune cell function with human immune cell functions // *Metal Ions in Biology and Medicine / Collery Ph., Bratter P., Negretti de Bratter V., Khassanova L., Etienne J. C. (eds.)*. — Paris: John Libbey Eurotext, 1998. — Vol. 5. — P. 429—434.
85. Schrausser G. *Selen zur Prevention und Therapie von Krebskrankungen // Biol. Med.* — 2004. — Vol. 3. — P. 167—170.
86. Serum selenium concentration at diagnosis and outcome in patients with haematological malignancies / Stevens J., Waters R., Siecińska C., Kassam S., Montoto S., Fitzgibbon J., Rohatiner A., Lister A., Joel S. // *Br. J. Haematol.* — 2011. — Vol. 154. — P. 448—456.

87. Presentation serum selenium predicts for overall survival, dose delivery, and first treatment response in aggressive non-Hodgkin's lymphoma / Last K. W., Cornelius V., Delves T., Sieniawska C. H., Fitzgibbon J., Norton A., Amess J., Wilson A., Rohatiner A., Lister A. T. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2335—2341.
88. High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma / Asfour I. A., El-Tehewi M. M., Ahmed M. H., Abdel-Sattar M. A., Moustafa N. N., Hegab H. M., Fathey O. M. // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2008. — Vol. 127. — P. 200—210.
89. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract / Federico A., Iodice P., Federico P., Del Rio A., Mellone M. C., Catalano G., Federico P. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 55, N 4. — P. 293—297.
90. Sieja K., Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 320—327.
91. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema / Micke O., Bruns F., Mück R., Schäfer U., Glatzel M., DeVries A. F., Schönekaes K., Kisters K., Büntzel J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 56. — P. 40—49.
92. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer / Kiremidjian-Schumacher L., Roy M., Glickman R., Schneider K., Rothstein S., Cooper J., Hochster H., Kim M., Newman R. // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000. — Vol. 73. — P. 97—111.
93. Selenium in Oncology: From Chemistry to Clinics / Micke O., Schomburg L., Buentzel J., Kisters K., Muecke R. // *Molecules*. — 2009. — Vol. 14. — P. 3975—3988.
94. Prevalence and predictors of antioxidant supplement use during breast cancer treatment: the Long Island breast cancer study project / Greenlee H., Gammon M. D., Abrahamson P. E., Gaudet M. M., Terry M. B., Hershman D. L., Desai M., Teitelbaum S. L., Neugut A. I., Jacobson J. S. // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115. — P. 3271—3282.
95. Kong Q., Beel J. A., Lillehei K. O. A threshold concept for cancer therapy // *Med. Hypotheses*. — 2000. — Vol. 55. — P. 29—35.
96. Selenium supplementation in head and neck surgery / Büntzel J., Glatzel M., Bruns F., Kisters K., Micke O., Mück R. // *Trace Elem. Electrolytes*. — 2008. — Vol. 25. — P. 221.
97. Reduction of postoperative lymphedema after oral tumor surgery with sodium selenite / Zimmermann T., Leonhardt H., Kersting S., Albrecht S., Range U., Eckelt U. // *Biol. Trace Element Res.* — 2005. — Vol. 106, N 3. — P. 193—203.
98. Возможности селенита натрия в интенсивной терапии пострезекционной печеночнной недостаточности / Свиридова С. П., Патютко Ю. И., Горожанская Э. Г., Сомонова О. В., Чухнов С. А. // Вестн. интенсивн. тер. — 2011. — № 1. — С. 35—39.
99. Effects of high doses of selenium on the antioxidant status after liver resection / Obukhova O., Kashiya S., Gorjanskaya E., Chekini J., Sviridova S. // *Critical Care*. — 2011. — Vol. 15. — P. 132—133.

Поступила 14.06.2012

*Svetlana Petrovna Sviridova¹, Shalva Robertovich Kashiya²,
Olga Arkadievna Obukhova³, Evgeniy Stanislavovich Chuchuyev⁴*

PROSPECTS FOR ESSENTIAL SELENIUM IN ONCOLOGY

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, Head, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, Researcher, Hepatic and Pancreatic Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Obukhova Olga Arkadievna, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: obukhova.olga@rambler.ru

Selenium was recognized as an essential element only 30 years ago, and multiple recent studies demonstrated selenium to play an important role in human health. This is an overview of scientific findings on prospects for use of selenium in prevention and therapy of cancer. Selenium principal biological role is involvement in synthesis and activity of selenium-containing antioxidant enzymes and selenoproteins that protect cells from damage by free radicals. Selenium deficiency is associated with low selenoprotein synthesis, impaired antioxidant and anticancer defense. Blood selenium levels correlate reversely with the risk of cancer incidence and mortality. Selenium demonstrates effective cancer prevention activity. Selenium supplementation is associated with a more than 35% reduction in cancer risk in patients with selenium deficiency. Selenium-containing enzymes are thought to possess multiple anticancer activities such as effect on oxidant stress, carcinogen detoxication and metabolism, induction of cell apoptosis and proliferation, control of cell division and inflammation, DNA methylation and recovery, hormone production, immune function. Selenium demonstrates both anti- and prooxydant activities. Selenium is found at considerable levels in malignant tumors and at low levels in serum. Selenium at increased (pharmacological) concentrations exerts prooxydant activity with toxic effects on tumor cells. Clinical trials confirm the important and effective role of selenium in oncology as a chemo- / radiotherapy sensitizing agent that also reduces toxic side effects on normal cells. However, functions and regulation mechanisms of many selenoproteins and selenium diets have not been studied adequately and need further assessment in clinical trials.

Key words: selenium, cancer, biochemical functions, prevention, treatment.
