

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Мазилина А.Н.^{1,2}, Скальный А.В.^{2,3}, Ракитский В.Н.⁴, Русанов А.С.³, Чернова Л.Н.³, Тиньков А.А.^{2,3,5}

Коррекция обеспеченности организма селеном как инструмент профилактической медицины

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России, 119435, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», 119991, Москва, Россия;

⁴Институт гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова», 150003, Ярославль, Россия

Введение. Вследствие большого количества физиологических эффектов селена его дефицит связан с широким спектром нарушений.

Цель работы – анализ эпидемиологических данных относительно взаимосвязи уровня селена со здоровьем населения и возможности коррекции селенсодержащими препаратами.

Материал и методы. Поиск материала осуществлялся по ключевым словам в базах PubMed, The Cochrane Library, Google Scholar.

Результаты. Мета-анализы, размещённые в базе Cochrane, продемонстрировали взаимосвязь между уровнем селена и рядом патологий. Так, лица, наиболее обеспеченные селеном, характеризуются на 24–31% меньшим риском развития рака и на 36% меньшей смертностью от онкологических заболеваний. Стоит также отметить, что употребление селена во время беременности женщинами с ВИЧ, не получавшими антиретровирусную терапию, снижало риск низкой массы при рождении и развития диареи у беременных. Дополнительное введение селена недоношенным новорождённым или новорождённым с критически низкой массой тела сопровождалось снижением риска сепсиса. Эффективность нормализации обеспеченности организма селеном в отношении риска ишемической болезни сердца и летального исхода при сепсисе также была продемонстрирована в крупных эпидемиологических исследованиях, не входящих в базу Cochrane. Мониторинг уровня селена в организме важен как с точки зрения оценки эффективности проводимых мероприятий, так и с целью выявления возможных негативных проявлений, связанных с токсичным эффектом селена в условиях его избытка. При этом отмечается, что обеспеченность селеном является определяющим фактором профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Заключение. Учитывая широкую распространённость дефицита селена у населения России (24–45% в зависимости от региона проживания), оценка статуса селена и своевременная коррекция выявленного дисбаланса может рассматриваться в качестве приоритетного направления сохранения здоровья населения.

Ключевые слова: селен; профилактика; долголетие; демография

Для цитирования: Мазилина А.Н., Скальный А.В., Ракитский В.Н., Русанов А.С., Чернова Л.Н., Тиньков А.А. Коррекция обеспеченности организма селеном как инструмент профилактической медицины. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021; 65(5): 447–453. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-5-447-453>

Для корреспонденции: Тиньков Алексей Алексеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центра цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)», 119991, Москва. E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Участие авторов: Скальный А.В., Ракитский В.Н. – концепция и дизайн исследования; Мазилина А.Н. – редактирование; Тиньков А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Чернова Л.Н. – написание текста, редактирование; Русанов А.С. – составление списка литературы. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.04.2021

Принята в печать 31.05.2021

Опубликована 09.11.2021

© COLLECTIVE OF AUTHORS, 2021

Aksana N. Mazilina^{1,2}, Anatoly V. Skalny^{2,3}, Valerii N. Rakitskii⁴, Aleksander S. Rusanov³, Lyubov N. Chernova³, Alexey A. Tinkov^{2,3,5}

Correction of Selenium status as a tool for preventive medicine

¹Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, 119435, Russian Federation;²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, 117198, Russian Federation;³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow 119991, Russian Federation;⁴F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Institute of Hygiene, Pesticides Toxicology and Chemical Safety, Mytishchi, 141014, Russian Federation;⁵P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, 150003, Russian Federation

Introduction. Due to the many physiological functions of Selenium (Se), its deficiency is associated with a broad spectrum of adverse health effects.

This review **aims** to analyze epidemiological data on the relation of selenium status to public health and the possibility of selenium-containing drugs usage.

Material and methods. Based on the literature search in PubMed, The Cochrane Library, and Google Scholar, epidemiological data on the association between Se status and population health and effects of Se supplementation were analyzed.

Results. Meta-analyses indexed in the Cochrane Library demonstrated a significant association between Se status and many pathologies. Specifically, it has been shown that subjects with physiologically high Se body burden are characterized by a 24–31% lower risk of cancer and 36% lower risk of cancer-related mortality. It is also notable that Se supplementation in human immunodeficiency virus-infected women reduced the risk of maternal diarrhoea and low birth mass in offspring. Moreover, Se supplementation in premature newborns and critically low mass newborns significantly decreased the risk of sepsis. Many extensive epidemiological studies also demonstrated the efficiency of improvement in the Se status concerning coronary heart disease and sepsis mortality risk. At the same time, constant monitoring of Se body burden is essential for assessing Se supplementation efficiency and prevention of adverse health effects of Se overload. It is also noted that Se status is considered as the determinant of the efficiency of prevention of cardiovascular diseases and cancer under Se supplementation.

Conclusion. Given the high incidence of Se deficiency in Russia (24–45% depending on the region), assessment and improvement of Se status may be considered a valuable tool for population health management.

Keywords: selenium; prevention; longevity; demographics

For citation: Mazilina A.N., Skalny A.V., Rakitskii V.N., Rusanov A.S., Chernova L.N., Tinkov A.A. Correction of Selenium status as a tool for preventive medicine. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2021; 65(5): 447–453. (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-5-447-453>

For correspondence: Alexey A. Tinkov, MD, PhD, Senior Researcher at the Center for Digital Biodesign and Personalized Health Care of Sechenov University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Information about the authors:

Mazilina A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4785-2668>Rakitskii V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>Chernova L.N., <https://orcid.org/0000-0002-5498-1807>Skalny A.V., <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>Rusanov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0658-9130>Tinkov A.A., <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

Contribution of the authors: Skalny A.V., Rakitskii V.N. – research concept and design; Mazilina A.N. – editing; Tinkov A.A. – research concept and design, collection and processing of material, writing the text; Chernova L.N. – writing the text; Rusanov A.S. – a compilation of the list of literature. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 03, 2021

Accepted: May 31, 2021

Published: November 09, 2021

Введение

Селен является эссенциальным микроэлементом, необходимым для нормального функционирования организма человека, в том числе центральной нервной системы. Рекомендованная суточная доза селена в США составляет 55 мкг/сут (NIH, 2016). Согласно данным Министерства здравоохранения РФ, физиологическая потребность для взрослых женщин и мужчин в селене составляет 55 и 70 мкг/сут*.

* Методические рекомендации 2.3.1.2432—08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» Москва, Роспотребнадзор, 18.12.2008.

Биологическая роль селена обусловлена его ролью в структуре селенопротеинов, участвующих в функционировании практически всех систем организма, включая репродуктивную, иммунную, эндокринную системы [1].

Дефицит селена широко распространён в мире, хотя точные данные неизвестны [2]. Более того, данная проблема обостряется в связи с прогнозируемым снижением уровня селена в 66% плодородных почвах на 8,7% вследствие глобального изменения климата [3].

Вследствие большого количества физиологических эффектов селена и селеносодержащих селенопротеинов [4], дефицит селена связан с широким спектром нарушений,

во многом неспецифических из-за нарушения большого количества процессов [5]. Специфические патологии, связанные с дефицитом селена, включают болезни Кешана и Кашина–Бека [6]. Особая роль отводится селену в диагностике, лечении и особенно профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая нарушения мозгового кровообращения. Дефицит селена также может быть связан с развитием онкологических заболеваний [7], сердечно-сосудистой патологии [8, 9], заболеваний щитовидной железы [10]. В то же время вопрос применения селеносодержащих препаратов в интересах профилактической медицины остаётся открытым в связи с существенной вариабельностью данных. В этой связи **целью** работы явился обзор эпидемиологических данных, указывающих на взаимосвязь между уровнем селена и различной патологией и на потенциальную эффективность коррекции дефицита селена.

Материал и методы

Литературный поиск осуществлялся по ключевым словам «selenium deficiency», «selenium intake», «selenium in human health», «selenium and cardiovascular diseases», «selenium and cancer» в базах PubMed, The Cochrane Library, Google Scholar.

Результаты

Обеспеченность селеном населения Российской Федерации и его взаимосвязь с здоровьем населения. В рамках федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 гг.)» проведено пилотное комплексное исследование «Элементный статус населения России», включающее оценку содержания селена и других химических элементов в волосах более 60 тыс. взрослых обследуемых, проживающих в различных регионах России [11].

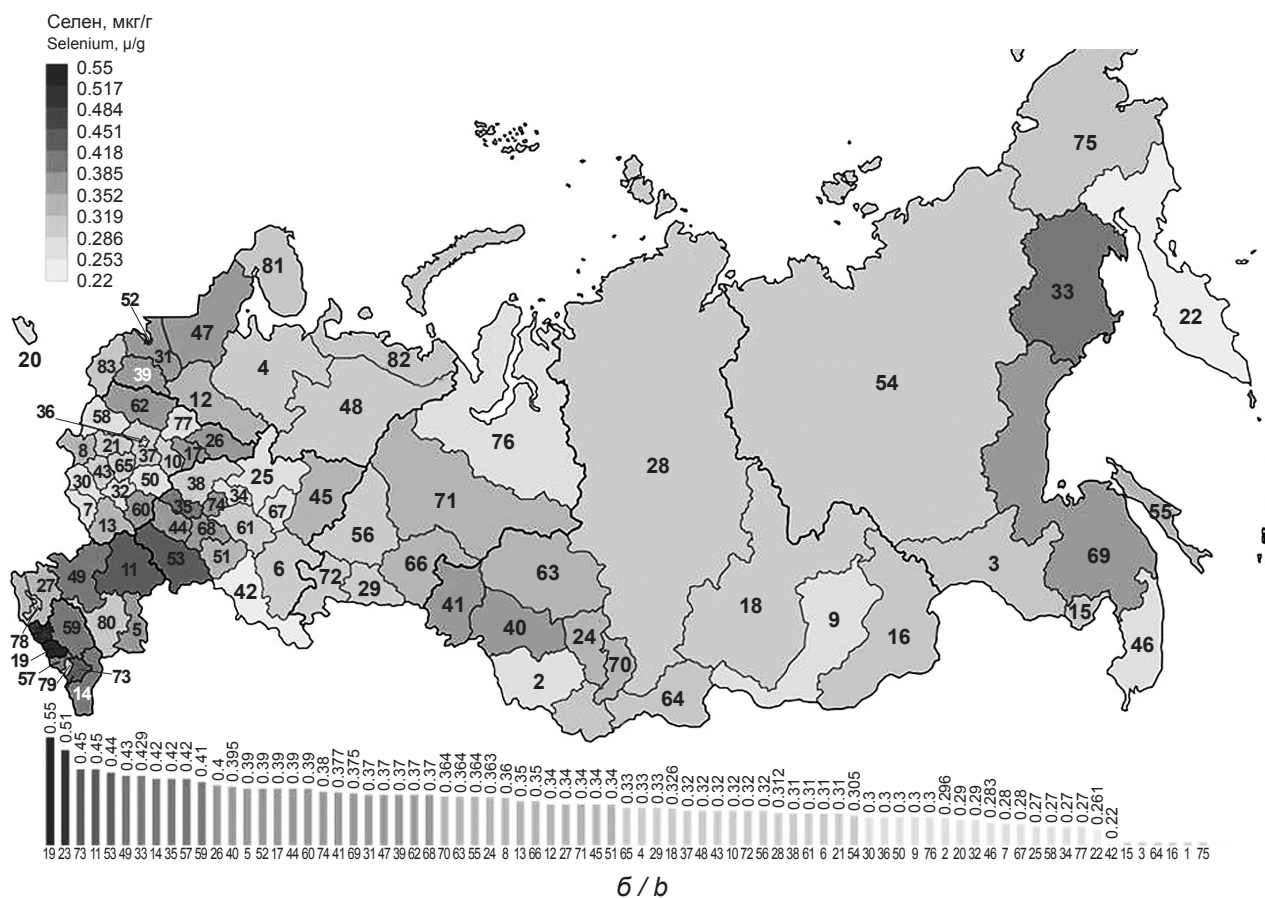
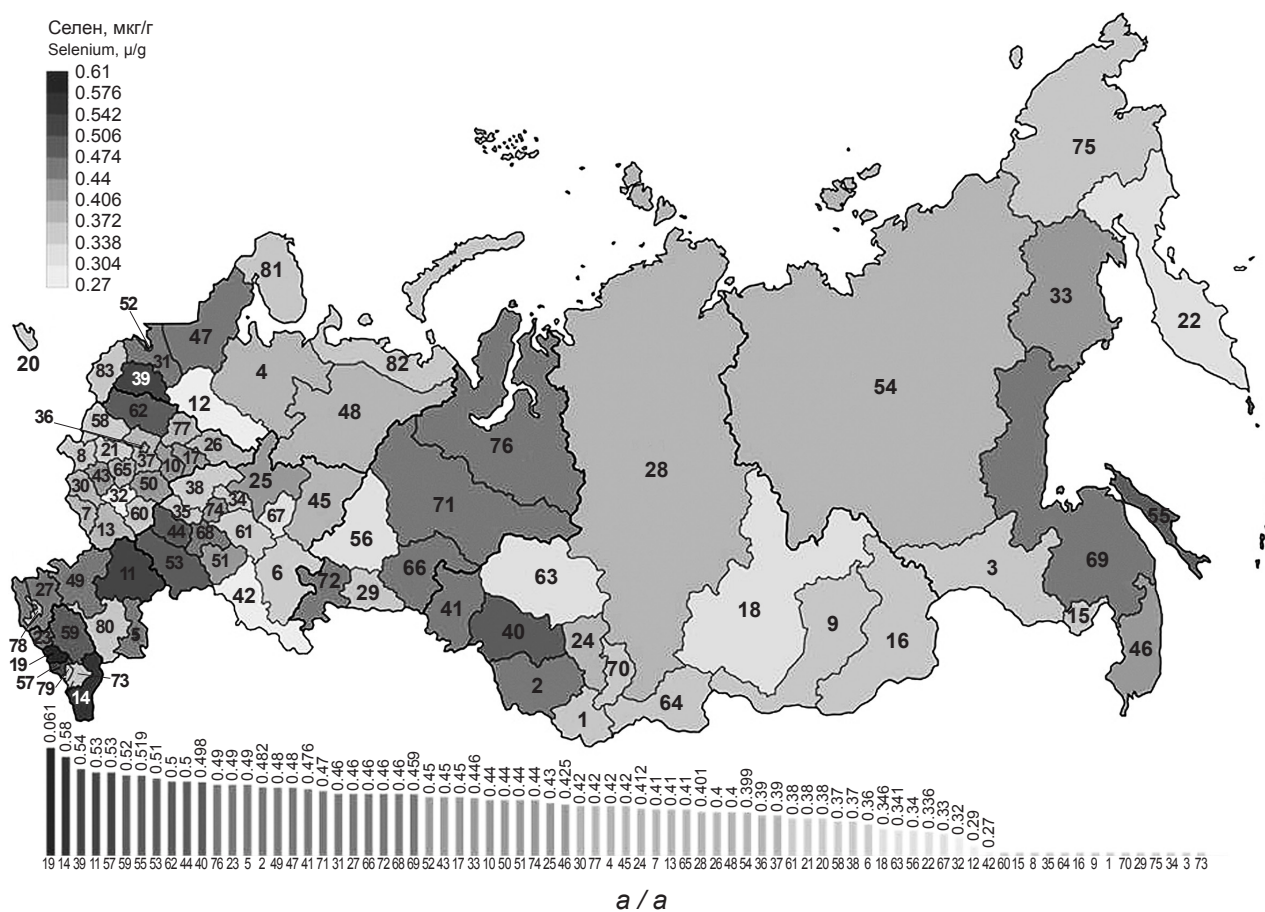
Установлено, что наибольшее содержание селена в волосах отмечалось у жителей Кабардино-Балкарской Республики > Республики Дагестан > Республики Мордовия > Чеченской Республики > Тамбовской области. Напротив, наименьшие значения уровня селена в волосах отмечены у жителей Камчатского края > Республики Удмуртия > Липецкой области > Вологодской области > Оренбургской области (**рисунок**). Анализ данных, полученных в ходе обследования, также позволил установить, что распространённость дефицита селена у населения в регионах РФ составляет 24–45% в зависимости от региона проживания.

Более того, анализ статистических данных продемонстрировал тесную взаимосвязь между содержанием селена в волосах жителей регионов России и демографическими показателями, а также заболеваемостью. Установлена обратная корреляция между уровнем селена в волосах и смертностью ($r = -0,253$; $p = 0,022$), тогда как продолжительность жизни, напротив, была тесно связана с обеспеченностью населения селеном ($r = 0,447$; $p < 0,001$). Содержание селена в волосах также обратно коррелировало с заболеваемостью болезнями кожи и подкожной клетчатки (МКБ-10: L) ($r = -0,234$; $p = 0,035$), а также болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани (МКБ-10: M) ($r = -0,270$; $p = 0,014$).

Важно отметить, что взаимосвязь селена с медико-демографическими параметрами существенно усиливалась после поправки на уровень ртути в волосах, являющейся основным антагонистом селена в организме, посредством введения массового соотношения содержания селена и ртути (Se/Hg) в волосах. В частности, отмечалась достоверная взаимосвязь между величиной Se/Hg и рождаемостью ($r = 0,382$; $p < 0,001$), смертностью ($r = -0,415$; $p < 0,001$), продолжительностью жизни ($r = 0,501$; $p < 0,001$), а также общей заболеваемостью ($r = -0,258$; $p = 0,019$) населения России. Также отчётливо прослеживалась отрицательная корреляция между величиной Se/Hg и заболеваемостью онкологическими заболеваниями ($r = -0,333$; $p = 0,002$), сахарным диабетом 2-го типа ($r = -0,330$; $p = 0,002$), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки ($r = -0,236$; $p = 0,033$), острым инфарктом миокарда ($r = -0,340$; $p = 0,002$), кожи ($r = -0,380$; $p < 0,001$), костно-мышечной системы и соединительной ткани ($r = -0,431$; $p < 0,001$), а также цереброваскулярными заболеваниями ($r = -0,312$; $p = 0,004$).

Взаимосвязь между нарушением обмена селена и цереброваскулярными заболеваниями также была подтверждена нами при обследовании пациентов с транзиторной ишемической атакой [12] и острым ишемическим инсультом [13]. Более того, концентрация селена в сыворотке пациентов характеризовалась независимой обратной ассоциацией с маркерами повреждения нервной ткани при ишемии, такими как S100B ($\beta = -0,349$; $p = 0,009$), NR2-Ab ($\beta = -0,448$; $p = 0,007$), VEGF ($\beta = -0,405$; $p < 0,001$) [14]. Полученные данные о взаимосвязи между обеспеченностью организма селеном и ишемическим инсультом подтверждаются эпидемиологическими исследованиями. Так, в рамках исследования «Международный полярный год обследования здоровья инуитов» (International Polar Year Inuit Health Survey) в 2007–2008 гг. продемонстрировано, что каждое повышение концентрации селена в крови на 50 мкг/л сопровождается снижением риска развития инсульта на 38%. Более того, высокая концентрация селена на фоне низкого и высокого уровня ртути у канадских инуитов была ассоциирована с достоверным снижением частоты инсульта [15]. Дефицит цинка также связан с повышением риска летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом (RR = 3,7; 95% ДИ 1,0–13,1) [16]. Однако результаты 12-летнего наблюдения выявили нелинейную ассоциацию между уровнем селена и риском смертности при остром инсульте [17]. В то же время, наряду с дефицитом селена, его избыток также был связан с повышенным риском развития острого инсульта (HR = 1,33; 95% ДИ 1,09–1,62) [18], что подтверждает значимость влияния как дефицита, так и избытка селена на здоровье населения.

Мероприятия по коррекции обеспеченности селеном на национальном уровне. Селен является эссенциальным элементом, в связи с чем Всемирной продовольственной организацией определены нормы потребления селена, поддержание которых необходимо для нормального функционирования селеносодержащих ферментов [19]. В связи с этим мониторинг обеспеченности организма



Содержание селена в волосах мужчин (*a*) и женщин (*b*) в возрасте 25–50 лет, проживающих в различных регионах России.
Hair selenium content in men (*a*) and women (*b*) (25–50 years old) residing in various regions of Russia.

селеном необходим для своевременного проведения мероприятий по коррекции селенодефицитных состояний. Одно из наиболее обширных мероприятий по коррекции обмена селена было проведено в Финляндии, в ходе него выявлен дефицит селена в почве, пище и организме жителей. В связи с этим с 1984 г. полиминеральные удобрения обогащались селеном [20]. Комплекс данных мероприятий привёл к достоверному повышению уровня селена в пищевых продуктах растительного и животного происхождения, а также крови жителей Финляндии. В частности, увеличение уровня селена в крови составило 60%, таким образом были достигнуты нормальные значения [21]. Аналогично, обследование австралийцев с 1977 по 2002 г. показало, что уровень селена в крови жителей Южной Австралии характеризуется снижением практически на треть относительно данных 1977 г., в связи с чем было принято решение о фортификации злаковых растений селеном, что позволило существенно увеличить содержание селена в рационе [22]. Подобных исследований в России не проводилось, несмотря на наличие ряда регионов с высокой распространённостью дефицита селена.

Несмотря на то, что систематические данные относительно эффективности влияния популяционной коррекции обмена селена на здоровье населения отсутствуют, эпидемиологические исследования выявили тесную взаимосвязь между обеспеченностью организма селеном и риском развития ряда заболеваний, в том числе цереброваскулярных.

Эффективность применения селена с позиций доказательной медицины. Мета-анализы, проведённые в соответствии с принципами доказательной медицины и размещённые в базе Cochrane, продемонстрировали взаимосвязь между уровнем селена и рядом патологий. Так, в результате мета-анализа на основании 69 работ, включающего данные 364 742 обследуемых, из которых у 26 138 был выявлен рак, выполненных в различных странах, установлено, что повышенное поступление селена в организм сопровождается снижением риска развития онкологических заболеваний ($OR = 0,78$), оказывая протективный эффект в отношении риска развития рака молочной железы (C50), лёгких (C34), пищевода (C15), желудка (C16) и простаты, но не рака ободочной (C18) и прямой кишки (C20), мочевого пузыря или кожи (C43–C44) [23]. Аналогичные результаты были получены в ходе проведения мета-анализа, включающего более 1110 тыс. наблюдений, а также более 44 тыс. участников рандомизированных клинических исследований, вошедшего в базу библиотеки доказательной медицины Cochrane. Так, было установлено, что лица, наиболее обеспеченные селеном, характеризуются на 31% меньшим риском развития рака и на 36% меньшей смертностью от онкологических заболеваний. В то же время достоверного влияния приёма селеносодержащих добавок выявлено не было ввиду значительной вариабельности данных, что также может быть следствием применения селена лицами без дефицита данного микроэлемента [24]. Более того, было показано, что приём селена оказывает существенно более выраженное протективное действие в отношении заболеваемости раком различных отделов ЖКТ (C15–C26) по сравнению с β -каротином и витамином Е, применение которых было, напротив, связано с увеличением смертности [25].

Другой анализ, включающий данные 152 538 участников рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, также продемонстрировал снижение относительного риска развития рака на 24% ($RR = 0,76$; 95% ДИ 0,58–0,99). Стоит подчеркнуть, что детальный анализ показал более высокую эффективность приёма селена в отношении встречаемости рака в популяциях с низкой обеспеченностью селеном ($<125,6$ нг/мл сыворотки) ($RR = 0,64$; 95% ДИ 0,53–0,78), а также в популяциях с высоким риском развития онкологических заболеваний ($RR = 0,68$; 95% ДИ 0,58–0,80) [26]. Более того, на фоне снижения риска заболевания раком у лиц с низким уровнем селена его приём при повышенном уровне селена в организме может, напротив, повышать риск развития онкологии [27].

Стоит также отметить, что употребление селена во время беременности женщинами с ВИЧ-инфекцией, не получающими антиретровирусную терапию, снижало риск низкой массы ребёнка при рождении и развития диареи у беременных [28]. Более того, дополнительное введение селена недоношенным новорождённым или новорождённым с критически низкой массой тела сопровождалось снижением риска сепсиса [29].

Другие эпидемиологические данные, указывающие на влияние селена на здоровье населения. Эффективность нормализации обеспеченности организма селеном также была продемонстрирована и в других крупных эпидемиологических исследованиях, не входящих в базу Cochrane, но опубликованных в ведущих научных изданиях. Так, подробный мета-анализ продемонстрировал влияние селена на риск ишемической болезни сердца (ИБС). Так, результаты анализа когортных и случай–контроль исследований показали достоверное снижение относительного риска ИБС, составляя 0,85 (95% ДИ 0,74–0,99) и 0,43 (95% ДИ 0,29–0,66) соответственно, в то время как в ходе наблюдений увеличение уровня селена на 50% в сыворотке сопровождалось достоверным снижением риска ИБС на 24% (95% ДИ 7–38%) [30].

Применение селена снижает риск летального исхода у пациентов с сепсисом. Так, парентеральное применение селена приводило к снижению относительного риска летального исхода на 17% ($RR = 0,83$; 95% ДИ 0,70–0,99; $p = 0,04$) [31], что согласуется с результатами аналогичного исследования ($OR = 0,73$; 95% ДИ 0,54–0,98; $p = 0,03$) [32]. У пациентов интенсивной терапии внутривенное применение селена было ассоциировано с достоверным снижением смертности в течение 28-дневного периода ($RR = 0,84$; 95% ДИ 0,71–0,99; $p = 0,04$), однако достоверного эффекта на длительность госпитализации, почечную недостаточность или лёгочные инфекции не выявлено [33].

Эффективность приёма селена была продемонстрирована при лечении эндемических заболеваний, ассоциированных с дефицитом селена. Так, приём селена характеризовался достоверным снижением частоты остеопороза при болезни Кашина–Бека у детей как в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (отношение шансов (ОШ) = 0,13; 95% ДИ 0,04–0,47), так и в проспективных исследованиях (ОШ = 0,16; 95% ДИ 0,09–0,30) [34].

Также продемонстрировано достоверное снижение ($p < 0,0001$) титра антител к тиреопероксидазе у пациентов

с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото на фоне 3-месячного применения селена [35].

В то же время постоянный мониторинг уровня селена в организме населения важен как с точки зрения оценки эффективности проводимых мероприятий, так и с целью выявления возможных негативных проявлений, связанных с токсичным эффектом селена в условиях его избытка [36]. Так, избыточное поступление селена с пищей взаимосвязано с повышенным риском развития сахарного диабета (ОШ = 2,39; 95% ДИ 1,32–4,32; $p = 0,005$), причём повышение потребления на каждые 10 мкг/сут приводит к повышению риска (ОШ = 1,29; 95% ДИ 1,10–1,52) [37]. Также продемонстрировано достоверное увеличение относительного риска (ОР) бокового амиотрофического склероза у лиц, потребляющих питьевую воду с концентрацией селена выше 1 мкг/л (ОР = 5,4; 95% ДИ 1,1–26,0) [38].

Обсуждение

Проведённые работы демонстрируют высокий потенциал использования селена для профилактики и лечения ряда заболеваний, в том числе социально значимых, таких как сердечно-сосудистые заболевания и рак. Эффективность подобных мероприятий представляется достаточной только при их проведении у целевой популяции с дефицитом селена, в то время как применение селена на фоне нормального или повышенного уровня металлоида в организме может не только не иметь положительного клинического эффекта, но и сопровождаться повышением риска развития сахарного диабета или отдельных нейродегенеративных заболеваний. В связи с этим ключом к использованию селена как мощного инструмента превентивной медицины является персонализированная диагностика, позволяющая адекватно оценить обеспеченность организма селеном.

Мы считаем, что приведённые выше данные и мировой опыт убедительно свидетельствуют о целесообразности использования в скрининговых исследованиях селена в биосубстратах, в первую очередь в сыворотке крови.

Концентрация селена в сыворотке крови является информативным маркером обеспеченности этим микроэлементом. Кроме того, для оценки статуса селена используется определение этого микроэлемента в волосах, ногтях. Дополнительными тестами является определение селензависимых соединений (глутатионпероксидазы) и оценка антиоксидантного статуса и селенопротеинов. Однако при сравнении этих тестов наиболее перспективными для массовых скрининговых исследований является определение селена в сыворотке крови.

Выводы

Селен играет значительную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологии. Определение и изучение статуса селена является перспективным направлением профилактической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1–10, 12–38 см. References)

11. Скальный А.В., Киселев М.Ф., ред. *Элементный статус населения России*. СПб.: Медкнига ЭЛБИ-СПб; 2013.

REFERENCES

1. Junior E.L., Leite H.P., Konstantyner T. Selenium and selenoproteins: from endothelial cytoprotection to clinical outcomes. *Transl. Res.* 2019; 208: 85–104. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.01.004>
2. Fordyce F.M. Selenium deficiency and toxicity in the environment. In: *Essentials of Medical Geology*. Dordrecht: Springer; 2013: 375–416.
3. Jones G.D., Droz B., Greve P., Gottschalk P., Poffet D., McGrath S.P., et al. Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2017; 114(11): 2848–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.1611576114>
4. Rayman M. Selenium intake and status in health & disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 112(S1): 5. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.353>
5. Kipp A.P., Strohm D., Brigelius-Flohé R., Schomburg L., Bechthold A., Leschik-Bonnet E., et al. Revised reference values for selenium intake. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 32: 195–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.07.005>
6. Vinceti M., Filippini T., Wise L.A. Environmental selenium and human health: an update. *Curr. Environ. Health Rep.* 2018; 5(4): 464–85. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0213-0>
7. Vinceti M., Vicentini M., Wise L.A., Sacchetti C., Malagoli C., Ballotari P., et al. Cancer incidence following long-term consumption of drinking water with high inorganic selenium content. *Sci. Total Environ.* 2018; 635: 390–6. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.097>
8. Benstoen C., Goetzenich A., Kraemer S., Borosch S., Manzanares W., Hardy G., et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease – what do we know? *Nutrients*. 2015; 7(5): 3094–118. <https://doi.org/10.3390/nu7053094>
9. Zhang X., Liu C., Guo J., Song Y. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016; 70(2): 162–9. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.78>
10. Rayman M.P., Duntas L.H. Selenium deficiency and thyroid disease. In: *The Thyroid and Its Diseases*. Cham: Springer; 2019: 109–26.
11. Skalnyy A.V., Kiselev M.F., eds. *The Elemental Status of the Population of Russia [Elementnyy status naseleniya Rossii]*. St. Petersburg: Medkniga ELBI-SPb; 2013. (in Russian)
12. Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Tinkov A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., et al. Serum trace element profiles, prolactin, and cortisol in transient ischemic attack patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016; 172(1): 93–100. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0586-y>
13. Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., et al. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab. Brain Dis.* 2017; 32(3): 779–88. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-9967-6>
14. Skalny A.V., Skalnaya M.G., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. In: *Selenium*. Cham: Springer; 2018: 211–30.
15. Hu X.F., Eccles K.M., Chan H.M. High selenium exposure lowers the odds ratios for hypertension, stroke, and myocardial infarction associated with mercury exposure among Inuit in Canada. *Environ. Int.* 2017; 102: 200–6. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.03.002>
16. Virtamo J., Valkeila E., Alfthan G., Punsar S., Huttunen J.K., Karvonen M.J. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am. J. Epidemiol.* 1985; 122(2): 276–82. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114099>
17. Bleys J., Navas-Acien A., Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(4): 404–10. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.74>
18. Merrill P.D., Ampah S.B., He K., Rembert N.J., Brockman J., Kleindorfer D., et al. Association between trace elements in the environment and stroke risk: The reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 42: 45–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.04.003>

19. FAO, WHO. Human vitamin and mineral requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Bangkok, Thailand, Rome: Food and Nutrition Division, FAO; 2001: 235–47.
20. Aro A., Alfthan G., Varo P. Effects of supplementation of fertilizers on human selenium status in Finland. *Analyst*. 1995; 120(3): 841–3. <https://doi.org/10.1039/an9952000841>
21. Alfthan G., Eurola M., Ekholm P., Venäläinen E.R., Root T., Korkalainen K., et al. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 31: 142–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.04.009>
22. Lyons G.H., Judson G.J., Ortiz-Monasterio I., Genc Y., Stangoulis J.C., Graham R.D. Selenium in Australia: selenium status and biofortification of wheat for better health. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2005; 19(1): 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2005.04.005>
23. Cai X., Wang C., Yu W. Selenium exposure and cancer risk: An updated meta-analysis and meta-regression. *Sci. Rep.* 2016; 6: 19213. <https://doi.org/10.1038/srep19213>
24. Vinceti M., Dennert G., Crespi C.M., Dennert G., Zwahlen M., Brinkman M., et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014(3): CD005195. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005195.pub3>
25. Bjelakovic G., Nikolova D., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364(9441): 1219–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17138-9)
26. Lee E.H., Myung S.K., Jeon Y.J., Kim Y., Chang Y.J., Ju W., et al. Effects of selenium supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Cancer*. 2011; 63(8): 1185–95. <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.607544>
27. Fritz H., Kennedy D., Fergusson D., Fernandes R., Cooley K., Seely A., et al. Selenium and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6(11): e26259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026259>
28. Siegfried N., Irlam J.H., Visser M.E., Rollins N.N. Micronutrient supplementation in pregnant women with HIV infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (3): CD009755. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009755>
29. Darlow B.A., Austin N.C. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (4): CD003312. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003312>
30. Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriuso R., Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84(4): 762–73. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.762>
31. Huang T.S., Shyu Y.C., Chen H.Y., Lin L.M., Lo C.Y., Yuan S.S., et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054431>
32. Alhazzani W., Jacobi J., Sindi A., Hartog C., Reinhart K., Kokkoris S., et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41(6): 1555–64. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a24c6>
33. Landucci F., Mancinelli P., De Gaudio A.R., Virgili G. Selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*. 2014; 29(1): 150–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.08.017>
34. Zou K., Liu G., Wu T., Du L. Selenium for preventing Kashin-Beck osteoarthropathy in children: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17(2): 144–51. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.011>
35. Toulis K.A., Anastasilakis A.D., Tzellos T.G., Goulis D.G., Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 2010; 20(10): 1163–73. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0351>
36. Lenz M., Lens P.N. The essential toxin: the changing perception of selenium in environmental sciences. *Sci. Total Environ.* 2009; 407(12): 3620–33. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.07.056>
37. Stranges S., Sieri S., Vinceti M., Grioni S., Guallar E., Laclaustra M., et al. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health*. 2010; 10: 564. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-564>
38. Vinceti M., Bonvicini F., Rothman K.J. The relation between amyotrophic lateral sclerosis and inorganic selenium in drinking water: a population-based case-control study. *Environ. Health*. 2010; 9: 77. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-77>