

# ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

## ДЕФИЦИТ СЕЛЕНА В ЛАТВИИ КАК ОБЩЕЕВРОПЕЙСКАЯ ПРОБЛЕМА

### SELENIUM DEFICIENCY IN LATVIA AS A COMMON PROBLEM FOR EUROPEAN UNION

**В.И. Петухов\***  
**V.I. Petukhov\***

Высшая школа психологии, Рига, Латвия;  
Рижский университет Страдыня, Рига, Латвия  
Higher School of Psychology, Riga, Latvia;  
Riga's Stradin's University, Riga, Latvia

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Латвия, дефицит селена, демография, болезни кровообращения, рак  
**KEYWORDS:** Latvia, selenium deficiency, demography, cardiovascular diseases, cancer

**РЕЗЮМЕ:** В статье приводятся литературные данные о связи дефицита селена (Se) с болезнями системы кровообращения и некоторыми видами рака. Сообщается о результатах исследования, свидетельствующих о наличии у жителей Латвии выраженного Se-дефицита. Обсуждается возможная роль имеющегося Se-дефицита в переживаемом Латвией демографическом кризисе, а также проблемы, которые могут возникнуть с появлением в объединенной Европе стран с низким селеновым статусом.

**ABSTRACT:** This article presents literary data on the connection of selenium (Se) deficiency with circulatory diseases and some kinds of cancer. The author gives the results of the studies on selenium provision of Latvia's population, which are indicative of a pronounced Se deficiency in the said population. In discussion the author reviews the possible role of the existing Se deficiency against a background of demographic crisis currently experienced by Latvia's population, as well as some problems that may arise upon accession of the countries with a low selenium status to the European Union.

#### Дефицит селена и демографическая ситуация в Латвии

Изучение причин депопуляции должно стать сегодня одним из наиболее приоритетных научных направлений, которое способно объединить усилия демографов, врачей, психологов, специалистов в области социологии, экологии, биоэлементологии и других наук. Дело в том, что в Латвии, начиная с

1992 года, происходит постоянная убыль населения за счет так называемого "отрицательного естественного прироста" (превышения смертности над рождаемостью, составляющего в среднем 12,2 тыс. ежегодных людских потерь или ~ 0,5% от общей численности населения). Значимость этой проблемы не ограничивается интересами "чистой науки", поскольку для Латвии (с населением ~ 2,3 млн.) продолжающаяся и ничем не сдерживаемая депопуляция делает вполне реальной угрозу национальной демографической катастрофы, первые признаки которой могут стать ощутимыми уже в ближайшие 30–40 лет. Это ставит проблему депопуляции в один ряд с общегосударственными задачами, от решения которых зависит национальная безопасность страны.

Разразившийся в СССР на рубеже 90-х годов социально-экономический кризис под звонким названием "перестройка" (продолжение которого, правда, в смягченном варианте можно наблюдать и сегодня) имел настолько пагубное воздействие на общественное здоровье, что даже по прошествии 15 лет от его начала ни в Латвии, ни в России невозможно обнаружить малейшей тенденции к улучшению демографической ситуации. В этом убеждают данные сравнительного анализа основных демографических показателей с 1980 г. по 2003 г. (см. табл. 1, 2). Заметим, что в СССР во все годы так называемого "застоя" (как, кстати, и во все послевоенные годы) естественный прирост (алгебраическая сумма рождаемости и смертности) был положительным. Другими словами, ежегодно число родившихся превышало число умерших. Правда, это превышение не было слишком большим, особенно после наметившейся в конце 60-х годов тенденции к снижению коэффициента рождаемости (числа родившихся в пересчете на одну женщину детородного возраста: 15–49 лет).

\* Адрес для переписки:  
Петухов Валерий Иванович,  
Рижский университет Страдыня, Латвия, LV-1007, Рига,  
ул. Дzirциема, 16 (Dzirciema st., 16).

Таблица 1. Динамика демографических показателей в Латвии

	1980	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Коэффициент (на 1000 нас.)	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год
Рождаемость	14,1	15,4	14,2	13,1	12,0	10,3	9,7	8,7	8,1	7,7	7,6	8,1	8,5	8,3	8,6	9,0
Смертность	12,8	13,2	13,1	13,1	13,5	15,1	16,6	15,7	14,0	13,8	14,2	13,7	13,6	14,0	13,9	13,9
Естественный прирост	1,3	2,2	1,1	0	-1,5	-4,8	-6,9	-7,0	-5,9	-6,1	-6,6	-5,6	-5,1	-5,7	-5,3	-4,9

Таблица 2. Динамика демографических показателей в России (Щепин, 2001; Щепин, Тишук, 2001, 2005)

	1980	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Коэффициент (на 1000 нас.)	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год	год
Рождаемость	15,9	16,6	13,4	12,1	10,7	9,4	9,6	9,3	8,9	8,6	8,8	8,4	8,7	9,1	9,8	10,3	10,5
Смертность	11,0	11,3	11,2	11,4	12,2	14,5	15,7	15,0	14,2	13,8	13,6	14,7	15,3	15,6	16,3	16,5	16,0
Естественный прирост	4,9	5,3	2,2	0,7	-1,5	-5,1	-6,1	-5,7	-5,3	-5,2	-4,8	-6,3	-6,6	-6,5	-6,2	-6,2	-5,5

Как следует из таблиц 1 и 2, динамика изменений демографических показателей в до- и послеперестроечной Латвии практически совпадает с таковой в России.

Какова же цена отрицательного естественного прироста, если представить его в виде суммарной убыли населения за последние 15 лет? Для Латвии это составляет более 170 тыс. человек, что равноценно полному исчезновению населения в 5 из 26 районов таких, как Гулбенский, Елгавский, Краславский, Кулдигский и Салдусский.

Еще более впечатляюще выглядят депопуляционные потери в России, которые к 1 января 2005 года достигли 10361,4 тыс. человек, что практически равно общему количеству жителей таких российских регионов, как Якутия, Бурятия, Еврейская автономная область, Чукотский и Корякский национальный округ, Приморский и Хабаровский край, Сахалинская, Камчатская, Читинская, Амурская и Иркутская области (Щепин, Тишук, 2005).

Социальные причины депопуляционных сдвигов, к сожалению, еще не стали предметом всестороннего обсуждения среди ученых (социологов, политологов, социальных психологов и других представителей социальных наук). В то же время многие из этих причин представляются очевидными даже неспециалистам. Это – продолжающееся уже более 15 лет имущественное расслоение общества на очень бедных и очень богатых, низкий уровень жизни у подавляющего большинства населения и связанное с этим неполноценное питание (дефицит белка и микронутриентов), которое приводит к дисбалансу внутренней среды организма (эндэкологические нарушения); длительное (годами) пребывание в состоянии психологического стресса (неуверенность в завтрашнем дне, постоянный страх за будущее семьи и судьбу близких, боязнь потерять работу, межэтнические конфликты и т.д.).

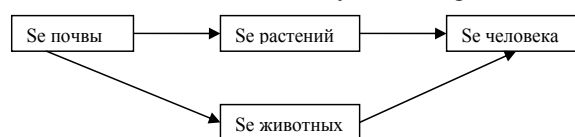
Дисбаланс микроэлементов в организме может объясняться не только неполноценным питанием, но и самим стрессом, который увеличивает потери необходимых для антистрессовой защиты эссенциальных микроэлементов, например, магния (Mg). Другими словами, взаимозависимость (или, точнее, взаимообусловленность) лежащих в основе депопуляции социальных и биологических факторов ведет к развитию своеобразного "порочного круга" в их сочетанном действии на здоровье человека. Это, в свою очередь, способно придать негативным демографическим сдвигам (при достижении определенного уровня депопуляции) необратимый характер.

Самого пристального внимания заслуживают неблагоприятные природные геохимические условия, негативное влияние которых на демографические показатели может до известной степени компенсироваться социальным благополучием и становиться значимым при появлении в обществе политических и/или экономических кризисов. Для стран Балтии (как, кстати, и для других стран бассейна Балтийского моря) такой геохимической аномалией является значительное обеднение почвы одним из наиболее

важных эссенциальных микроэлементов – селеном (Se), который еще сравнительно недавно (по крайней мере, до 1957 года, когда появилось первое сообщение о его гепатозащитном эффекте (Schwarz, Foltz, 1957)) не только не считали жизненно необходимым, но относили исключительно к разряду токсикантов.

В огромном количестве работ, опубликованных в последующие годы и продолжающих появляться в печати, содержатся убедительные доказательства его протекторной роли (как природного антиоксиданта) по отношению к клеткам и тканям организма, а также несомненной связи дефицита селена с развитием многих болезней не только у людей, но и у домашних животных ("бело-мышечная болезнь" телят, экссудативный диатез у цыплят и др.).

Пищевая цепь переноса селена из почвы в организм человека выглядит следующим образом:



Уровень селена в пище для стран с традиционным земледелием и скотоводством зависит от его содержания в почве и биодоступности для растений (в кислых, заболоченных почвах усвоение селена растениями заметно снижено). В этих странах зерновые культуры, а также мясо домашнего скота и птицы являются основными источниками селена. Согласно рекомендациям европейской и американской нутрициологических ассоциаций необходимый уровень потребления Se составляет 55-70 мкг в день. Недостаточное потребление селена, способствующее развитию его дефицита в организме человека, относят к факторам риска для некоторых форм рака и болезней системы кровообращения: ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), первичной артериальной гипертензии (ПАГ), инсульта, кардиомиопатии и др., а также репродуктивной недостаточности и внезапной смерти новорожденных (Кудрин и др., 2000). Поэтому в странах с низким селеновым статусом (например, Финляндия до 1985 года (Salonen et al., 1982)) можно наблюдать увеличение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых болезней. Пример Финляндии в этом отношении особенно показателен. Там, начиная с 1985 года, в почву (вместе с удобрениями) при выращивании кормовых культур стали добавлять селенат натрия, что привело не только к нормализации уровня селена в плазме крови у жителей Финляндии (наряду с трехкратным увеличением потребления Se с пищей), но и к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за последние 20 лет в среднем на 61% (Luoma et al., 1995; Борелла и др., 2005).

Интересно сопоставить содержание Se в плазме у жителей Латвии и других европейских государств с уровнем смертности от болезней системы кровообращения в этих странах (в таблице 3 приведены данные литературы за последние 10 лет о содержании селена в плазме/сыворотке крови у жителей Латвии, России и стран ЕС в сопоставлении с соответствующим

Таблица 3. Уровень селена в плазме/сыворотке и смертность от болезней системы кровообращения и от рака (по литературным данным)

Страна	n	Возраст в годах	Уровень селена в плазме/сыворотке в мкг/л $X \pm m$	Смертность от болезней системы кровообращения, от 25 до 64 лет, на 100 тыс. нас. [1]	Смертность от рака в возрасте от 25 до 64 лет, на 100 тыс. населения [1]
Франция	173	35-60	83,7 $\pm$ 1,1 [2]	55,2 (1999)	145,0 (1999)
Германия	5932	–	73,5 $\pm$ 0,2 [3]	87,7 (1999)	127,2 (1999)
Италия	56	49 $\pm$ 8,6	78,2 $\pm$ 1,3 [4]	65,0 (1999)	188,6 (1999)
Норвегия	32	–	110,5 $\pm$ 1,4 [5]	69,9 (1999)	114,0 (1999)
Финляндия	31	21-29	109 $\pm$ 2,5 [6]	91,0 (2001)	93,5 (2001)
Испания	395	6-75	74,7 $\pm$ 1,3 [7]	63,6 (1999)	127,7 (1999)
Португалия	45	20-60	98 $\pm$ 2,4 [8]	74,7 (2000)	120,4 (2000)
Швейцария	110	–	112,7 $\pm$ 3,1 [9]	56,8 (1999)	102,9 (1999)
Англия	46	33,4 $\pm$ 0,7	81 $\pm$ 0,3 [10]	91,2 (2000)	123,6 (2000)
Чехия	316	6-65	63,9 $\pm$ 0,8 [11]	135,9 (2001)	169,8 (2001)
Словакия	493	40-60	64 $\pm$ 1,0 [12]	188,1 (2000)	180,3 (2000)
Хорватия	62	35 $\pm$ 8	64,2 $\pm$ 1,5 [13]	153,1 (2001)	166,1 (2001)
Польша	22	24-60	72,6 $\pm$ 3,4 [14]	175,5 (2000)	174,6 (2000)
Латвия	50	21-59	41,8 $\pm$ 2,3 [15]	290,5 (2001)	172,0 (2001)
Россия	2462	20-53	61,5 – 145,3* [16]	442,7 (2001)	178,3 (2001)

Примечание: в квадратных [ ] скобках указан литературный источник, в круглых ( ) год проведения анализа; \*) пределы средних значений.

[1] – Атлас здоровья..., 2004; [2] – Roussel et al., 1998; [3] – Beazley et al., 1999; [4] – Bonomini et al., 1996; [5] – Meltzer et al., 1997; [6] – Wang et al., 1995; [7] – Romero et al., 2001; [8] – Viegas-Crespo et al., 2000; [9] – Forrer et al., 2001; [10] – Scott et al., 1998; [11] – Kvicala et al., 2003; [12] – Brtkova et al., 1998; [13] – Kljai, Runie, 2001; [14] – Zachara et al., 2001; [15] – Kumerova et al., 2000; [16] – Golubkina, Alfthan, 1999.

щими показателями смертности от болезней системы кровообращения).

В Латвии, по результатам исследования здоровых лиц с использованием различных критериев диагностики селенодефицита (уровень Se в плазме, активность Se-зависимой глутатионпероксидазы эритроцитов GSH-PxI, содержание Se в волосах), можно обнаружить выраженный недостаток этого микроэлемента среди постоянных жителей (Kumerova et al., 2000; Петухов и др., 2004). Так, средний уровень селена в плазме был всего 41,8  $\pm$  2,3 мкг/л (Kumerova et al., 2000), что вдвое ниже нормы (норма 80-120 мкг/л). Активность GSH-PxI в среднем не превышала 49,5% от максимальной нормы (Петухов и др., 2004), что говорит о недостаточной обеспеченности селеном. Содержание Se в волосах, измеренное методом атомно-эмиссионной спектроскопии, у большинства (65,1%) из 106 здоровых жителей Риги (из обеспеченных слоев населения) было заметно ниже нормы – 0,19  $\pm$  0,03 мкг/г (норма 0,69-2,5 мкг/г).

### Роль селена в профилактике болезней сердца и сосудов

Анализируя данные, представленные в табл. 3, легко сделать вывод, что нормальному (или близкому к норме) количеству селена в плазме/сыворотке крови

(в среднем 91,2 мкг/л) у жителей таких стран, как Франция, Швейцария, Великобритания, Германия, Италия, Испания, Португалия, Финляндия, Норвегия, соответствует относительно низкая смертность от сердечно-сосудистых болезней (в среднем 72,8 на 100 тыс. нас.). Однако было бы неверно связывать этот показатель только с оптимальным селеновым статусом, игнорируя тот факт, что все эти страны относятся к числу высокоразвитых, с хорошо налаженной системой здравоохранения и социальной помощи, высоким материальным уровнем жизни ее граждан и т.д. И все-таки чем объяснить, что значительно более высокая смертность от болезней системы кровообращения (в среднем 230,9 на 100 тыс. нас.) наблюдается в странах, которые не только уступают высокоразвитым в социальном благополучии, но и характеризуются низким селеновым статусом (Чехия, Словакия, Хорватия, Польша, Латвия, Россия)? Является ли случайностью сочетание этих признаков и нет ли между ними возможной причинной связи?

Окончательный ответ на этот вопрос может быть получен, очевидно, лишь в дальнейших эпидемиологических исследованиях, но, по крайней мере, для Se-дефицитных регионов связь уровня селена в организме с риском сердечно-сосудистой патологии представляется вполне вероятной (Salonen et al., 1982; Kardinal et al., 1997).

Предрасположенность к болезням сердца и сосудов при селенодефиците может объясняться ослаблением антиоксидантной защиты клеток, в которой Se принимает непосредственное участие в составе Se-протеинов и антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, тиоредоксин-редуктазы). Считается, что 57% содержащегося в плазме селена находится в виде селенопротеина Р, обладающего антиоксидантными свойствами; 20% входят в состав активного центра плазменной GSH-Px и 23% – связано с альбумином (Deagan et al., 1993). Сбои в антиоксидантной системе не только способствуют атеросклеротическому поражению сосудистой стенки, но и стимулируют синтез таких тромбогенных факторов, как тромбоксан А<sub>2</sub>, лейкотриены, повышая тем самым риск тромбоза сосудов и развития наиболее частых смертельных осложнений атеросклероза – инсульта и инфаркта миокарда (Vitoux et al., 1996).

С дефицитом селена связывают случаи тяжелой кардиомиопатии у пациентов, находящихся на парентеральном питании, а также у жителей некоторых геохимических провинций Китая с низким содержанием Se в почве (болезнь Кешана) (Chen et al., 1980). И хотя генез этой болезни нельзя считать полностью расшифрованным, ведущая роль селенодефицита в ее развитии признается большинством исследователей.

Нельзя исключить также возможное участие селена в регуляции сосудистого тонуса, на что указывают данные экспериментальных исследований на крысах со спонтанной гипертензией (May et al., 1997; May, Pollock, 1998). Было установлено, что содержащие селен синтетические фенил-амино-алкил-селениды обладают антигипертензивным действием.

Связь селенового статуса с регуляцией артериального давления (АД) может оказаться опосредованной через участие в этом процессе антагониста селена – свинца (Pb), который способен накапливаться в организме в условиях селенодефицита. Было показано, что увеличение концентрации Pb в крови с 12 мкг/дл до 25 мкг/дл приводит к повышению на 1-8 мм рт.ст. систолического и на 1-4 мм рт.ст. диастолического АД. Кумуляция свинца в течение длительного времени, которую оценивали по уровню этого металла в трубчатых костях, является, по мнению исследователей, одной из причин развития стойкой артериальной гипертензии (Скальный, 2004). Происхождение последней объясняют повышением генерации активных кислородных радикалов и недостаточной эндогенной продукцией оксида азота (NO) – основного компонента депрессорной системы контроля за тонусом сосудов (Deagan et al., 1993).

### Антиканцерогенный эффект селена

Кажется убедительной, по мнению многих исследователей, прямая зависимость риска возникновения злокачественных новообразований (рак легких, молочной железы, простаты, прямой и ободочной кишки и др.) от низкого селенового статуса. Показатели смертности от рака (без учета локализации)

в некоторых европейских странах и в России (см. табл. 3) указывают на отчетливую связь их значений с уровнем Se в плазме/сыворотке крови у жителей этих стран: нормальному уровню Se (в среднем 91,2 мкг/л) в крови жителей 9 наиболее развитых стран Европы (Франция, Германия, Италия, Норвегия, Финляндия, Испания, Португалия, Швейцария, Великобритания) соответствуют сравнительно низкие показатели смертности от рака в этих странах (в среднем 119,2 на 100 тыс. нас.). В то же время сниженная по сравнению с нормой концентрация Se в плазме/сыворотке (в среднем 60,1 мкг/л) у жителей таких стран, как Чехия, Словакия, Хорватия, Польша, Латвия, Россия (уступающих в экономическом и социальном развитии вышеупомянутой европейской "девятке"), сопровождается заметно более высоким уровнем смертности от злокачественных новообразований (в среднем 173,5 на 100 тыс. нас.).

Результаты рандомизированных исследований (с двойным слепым и плацебо-контролем), охватывающих 13 тыс. взрослых жителей Франции (программа SU.VI.MAX), подтверждают действенность селена в дозе 100 мкг/день (в виде селенированных дрожжей) вместе с другими антиоксидантами (120 мг/день витамина С, 30 мг/день витамина Е, 6 мг/день β-каротина и 20 мг/день цинка) в первичной профилактике рака (Hercberg et al., 1998). Прием в течение 7,5 лет указанных пищевых добавок значительно снижал общую заболеваемость и смертность от рака (правда, эти положительные эффекты были сцеплены с полом, встречаясь исключительно у мужчин).

Вместе с тем в Финляндии, несмотря на увеличение потребления селена с пищей в рамках общенациональной программы по обогащению пищевой цепи селена с 45 мкг/день в начале 1980-х до 110-120 мкг/день в 1987-1990 гг., ожидаемого снижения случаев рака зарегистрировано не было (Vinceti et al., 2000). Хотя для того, чтобы поддерживать концентрацию селена в плазме около 120 мкг/л, которая, по мнению Combs и соавт. (Combs et al., 2001), считается оптимальной для противораковой защиты, достаточно содержания Se в пище – 95-120 мкг/день (или 1,5 мкг Se/кг массы тела в день). Авторы приходят к выводу, что для успешной профилактики рака с помощью селеносодержащих препаратов мало поддерживать оптимальный уровень селена в крови, не менее важно иметь достаточную продукцию антигуморальных метаболитов селена, которая зависит от приема селеносодержащих препаратов (Combs et al., 2001).

Известен антиканцерогенный эффект высоких доз селена, которые подавляют пролиферацию опухолевых клеток за счет активного окисления глутатиона (GSH) и сдвига соотношения *восстановленный GSH: окисленный GSH* в сторону последнего. Это подтверждают эксперименты на крысах, которым в течение 6 недель вводили селенит натрия в дозе 6 мкг/кг (Le Boeuf, Hoekstra, 1983).

Соединения селена могут ослаблять опухолестимулирующее действие некоторых химических канцерогенов, например, бенз(а)пирена (Teel, Kain,

1984), снижая мутагенный эффект их метаболитов. Было обнаружено, что грибы, обогащенные селеном, подавляли образование токсичных канцерогенных продуктов за счет повышения активности глутатион-S-трансферазы клеток молочной железы и печени (Spolar et al., 1999).

Представляет интерес способность некоторых соединений селена (например, селенита, селеноцистамина и др.) стимулировать апоптоз опухолевых клеток (Stewart et al., 1999), что создает перспективу для апробации селеносодержащих препаратов в качестве адьювантных средств в химиотерапии рака.

Заметим, что для получения антиканцерогенного эффекта необходимы такие дозы селена, которые заведомо превышают обычно используемые для поддержания максимальной активности селенозависимых энзимов. Этот факт может косвенно свидетельствовать о сложном, опосредованном характере противоопухолевого действия селена, которое вряд ли подчиняется законам линейной регрессии (подобно его, как выяснилось, совсем не одномерному влиянию на работу сердца и сосудов).

### Существуют ли "изолированные" минералодефициты?

Примеры опосредованного (через металл-антагонист) участия селена в генезе сердечно-сосудистых заболеваний (Deagan et al., 1993; Скальный, 2004) настраивают на другой, отличный от существующего, подход к этой проблеме. Дело в том, что изолированного дефицита какого-либо одного минерала (монодефицит), без одновременного участия в происходящих количественных сдвигах других макро- и/или микроэлементов в природе не существует. Нарушения минерального состава внутренней среды организма чаще всего носят характер полиминералодефицита с преимущественным (наиболее заметным) недостатком одного минерала, с которым обычно связывают название самого нарушения. При этом полидефицит произвольно становится монодефицитом по определению.

Уже на уровне кишечной абсорбции своеобразным регулятором элементного гомеостаза может выступать синергизм и/или антагонизм, существующий между биоэлементами. Например, кальций (Ca) тормозит всасывание цинка (Zn) и марганца (Mn), а Mg и фосфор (P) – при прохождении через кишечную стенку препятствуют друг другу. От оптимального соотношения Ca и P, натрия (Na) и хлора (Cl), Zn и молибдена (Mo) зависит их абсорбция в кишечнике и т.д. (Kvicala et al., 2003). Принимают участие в гомеостазе и белки-транспортёры как на уровне кишечной стенки (металлотронеины), так и плазмы крови (трансферрин, церулоплазмин и др.). Более того, образование структурно-координационных связей металлов с белками, аминокислотами, пептидами, гормонами и другими лигандами (металлолигандные комплексы), которое имеет место в организме, чтобы обезопасить клетки и ткани от чрезвычайно токсичных и реактогенных ионов металлов, не может

не влиять на биоэлементный гомеостаз. Поэтому сбои, связанные с поступлением и недостаточной концентрацией в организме даже одного минерала (монодефицит), должны неминуемо приводить к нарушению общего минерального гомеостаза, другими словами, к биоэлементному дисбалансу.

Недостаток некоторых жизненно необходимых элементов (в том числе и селена) может приводить к накоплению в тканях их токсичных антагонистов (например, тяжелых металлов) и развитию гиперэлементозов. Поэтому использование термина "селенодефицит", как и названий других "изолированных" минералодефицитов, в значительной мере условно, т.к чаще всего мы имеем дело с общим дисбалансом биоэлементов, диагностика которого оказывается не всегда доступной и/или своевременной.

В когортных и популяционных исследованиях выявляемые "монодефициты" объединяются по степени их выраженности, после чего обычно следуют попытки обнаружить линейную зависимость между глубиной дефицита и его клиническим проявлением. На первый взгляд, такой подход кажется обоснованным и вполне логичным. Однако вопросы, которые возникают при этом, до сих пор остаются без ответа.

Во-первых, если речь идет о полиминералодефиците или минеральном дисбалансе, то насколько оправдана оценка этого дисбаланса по изменению содержания только одного из химических элементов?

Во-вторых, можно ли вообще ожидать линейных взаимоотношений между выраженностью "изолированного" минералодефицита и его клиническим эквивалентом? Не следует ли признать более вероятным (если такая связь действительно существует) ее нелинейный характер?

Показательны в этом отношении содержащиеся в работе Борелла и соавт. (Борелла и др., 2005) ссылки на результаты шести когортных исследований, в которых не обнаружено видимой корреляции между риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сниженным содержанием селена. В то же время достоверность такой связи, как уже говорилось, была подтверждена в странах с низким селеновым статусом (Salonen et al., 1982; Kardinal et al., 1997).

### Оправдано ли проведение йодопрофилактики в условиях селенодефицита?

Необходимость оптимальной обеспеченности селеном, определяемой по его концентрации в плазме (80-120 мкг/л), что соответствует содержанию Se в пище около 100 мкг в день, не вызывает сомнения у большинства исследователей. При этом есть все основания считать ликвидацию селенодефицита одной из неотложных оздоровительных мер, способных улучшить демографические показатели.

Это положение приобретает особую актуальность для жителей европейских стран с низким селеновым статусом (и в первую очередь для Латвии) на фоне энергичной рекламной политики фармацевтических фирм, заинтересованных в продаже минералосодер-

жащих препаратов. Не секрет, что большинство этих средств нацелено на устранение "изолированного" минералдефицита. При этом, как правило, игнорируются другие, не всегда выявляемые, нарушения минерального состава, что делает такую коррекцию не только неэффективной, но и способной привести к результату, диаметрально противоположному целям самой коррекции.

Основанием для таких опасений могут служить попытки ликвидации йододефицита с помощью йодосодержащих препаратов без предварительного устранения имеющегося недостатка селена. Такие попытки, как показывает опыт, увеличивают относительное количество зубных трансформаций (диффузное увеличение щитовидной железы, узловой и смешанный зуб, аутоиммунный тиреоидит) с 18% до 83% (Терпугова и др., 2004). Наблюдаемый парадоксальный эффект, по мнению авторов, объясняется стимулирующим действием йодосодержащих препаратов на функцию щитовидной железы, что, как известно, ведет к активизации окислительно-восстановительных процессов в тканях. При сбоях в антиоксидантной защите клетки, связанных с селенодефицитом, активизация редокс-процессов (окисление-восстановление) в железистом эпителии не проходит бесследно и становится патогенной. Кроме того, нельзя не учитывать, что Se входит в состав активного центра трех оксидоредуктаз (дейодиназ), катализирующих превращение тироксина (Т4) при его дейодировании в активную форму – трийодтиронин (Т3). Нарушения конверсии Т4, вызванные недостатком селена, и (что очень важно!) прием препаратов йода (J), стимулирующий гормональную активность щитовидной железы в условиях селенодефицита, по-видимому, также способствует появлению зубных трансформаций.

Это заставляет с осторожностью относиться к реализации национальных программ по йодопрфилактике в дефицитных по селену регионах, к числу которых безусловно относится Латвия (наряду с другими странами Балтии – Литвой и Эстонией), поскольку активная йодопрфилактика в условиях Se-дефицита (без одновременной ликвидации последнего) может привести к росту тиреоидной патологии. Закономерное опасение у медиков в этой связи вызывают выраженные окислительные свойства йодатов, применяемых для йодирования поваренной соли (Терпугова и др., 2004).

### Проблемы диагностики биоэлементозов

Уверенная диагностика минерального дисбаланса пока, к сожалению, не может быть отнесена к успехам современной элементологии. Только крайние его проявления (выраженный гипо- или гиперэлементоз) можно подтвердить с достаточной надежностью, в то время как латентные варианты нередко остаются нераспознанными. И дело здесь не только (и даже не столько) в неодинаковой технической оснащенности исследовательских центров, но и в отсутствии

бесспорной и детально разработанной методологии диагностического поиска. Поясним это подробнее.

О существовании минерального дисбаланса обычно судят по количеству химических элементов в доступных биосубстратах (кровь, моча, клетки крови, сыворотка или плазма крови, придатки кожи и др.). Но насколько безупречен и надежен такой подход? Можно ли избежать ошибочных представлений о тотальном содержании в организме того или иного минерала, если полагаться, например, лишь на его концентрацию в плазме? Врачам хорошо знакомы ситуации, когда плазменная концентрация Ca растет, в то время как его содержание в костной ткани, а, значит, и в организме в целом (99% Ca находится в костях), неуклонно снижается (миеломная болезнь, множественные внутрикостные метастазы рака и др.). Верификация железодефицитных состояний по уровню Fe в плазме/сыворотке возможна лишь при глубоком железодефиците или переизбытке Fe (гемохроматоз). Латентный же недостаток этого микроэлемента (абсолютное большинство всех железодефицитных состояний), достоверно не сказывается на его содержании в плазме/сыворотке (Петухов и др., 2003). Концентрация калия (K) в жидкой части крови и в моче не всегда отражает его действительное количество в организме не только из-за преимущественно внутриклеточной локализации K, но и в связи с возможными сбоями в регуляции гомеостаза внеклеточного K на уровне почек.

Все эти примеры убеждают в одном: экстраполировать лабораторные данные, полученные для определенного биосубстрата (клетка, ткань, биологическая жидкость), на весь организм, т.е. судить о *целом* по его *части* вряд ли оправдано, если нет доказательств, что взаимоотношения между *целым* и *частью* носят линейный характер.

Все это создает серьезные проблемы как в индивидуальной, так и в популяционной диагностике биоэлементозов. Поэтому для объективной оценки минеральной обеспеченности приходится прибегать к целому набору диагностических приемов, включающему сведения о геохимических особенностях региона проживания, элементном составе пищи и содержании в ней определенных компонентов (например, фитатов при подозрении на Zn-дефицит), о выявленных метаболических сдвигах (например, толерантности к инсулину и/или глюкозе при подозрении на дефицит хрома, признаков гипо- или гипертиреоза в связи с вероятностью Se-дефицита и т.д.).

Важная (а в некоторых случаях решающая) роль в достоверной диагностике минеральных расстройств принадлежит минералобелковым комплексам, многие из которых обладают энзимной активностью (GSH-PxI, лизилоксидаза, тимидинкиназа, супероксиддисмутаза и др.), а также хелатирующим и транспортным белкам (ферритин, церулоплазмин, металлотионеины и др.). Показательно, что информация об их содержании или энзимной активности почти во всех случаях оказывается более надежной для распознавания биоэлементозов, чем результаты количественного

исследования самих минералов.

Нельзя считать решенной и проблему достоверного выявления йододефицитных состояний. Общепринятый метод диагностики недостатка йода по его содержанию в моче (йодурия) не может не вызывать серьезных возражений, которые следует отнести к самому принципу диагностики нарушений элементного гомеостаза, когда объектом исследования становятся продукты выделения, т.к. сниженное или, наоборот, повышенное количество выделяемого продукта не всегда совпадает с его содержанием во внутренней среде. Это происходит потому, что в организме существуют механизмы удержания эссенциальных биоэлементов, играющие роль гомеостатических регуляторов. Например, удержание гемового железа (Fe) для последующей реутилизации происходит за счет связывания Fe-содержащего пигмента – гемоглобина (попадающего в кровеносное русло из разрушенных и/или состарившихся эритроцитов) плазмменным белком гаптоглобином. Образовавшийся комплекс гемоглобин-гаптоглобин уже в силу своих размеров не способен преодолеть базальную мембрану почек (в отличие от гемоглобина, который легко проходит через почечный фильтр) и остается в циркуляции. Таким образом удается сохранять гемовый пул Fe и использовать для ресинтеза гемоглобина. Феномен задержки (или, точнее, экономного расходования) существует и в отношении других минералов, в том числе и J (например, при его депонировании в стенке желудка), что вызывает оправданные сомнения при трактовке результатов элементного анализа по биосубстратам выделительной системы организма. Вот почему диагностика йододефицита по уровню йодурии, с помощью которой сегодня пытаются убедить в необходимости "всенародного" приема йодистых препаратов, требует более убедительных доказательств ее достоверности. В этой связи могут оказаться плодотворными поиски новых подходов к диагностике минерального дисбаланса.

Известно, что недостаток йода у детей напрямую коррелирует с их интеллектуальным развитием, измеряемым с помощью так называемого "коэффициента интеллекта" (IQ). Это настраивает на возможное использование когнитивной психодиагностики с целью выявления йододефицита. Обнадуживает в этом отношении и диагностический уровень современной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Доказано, что синхронность колебаний ЭЭГ-потенциалов в разных участках мозга может служить мерой умственного напряжения (Ливанов, 1989). Выявлен ряд ЭЭГ-индикаторов успешности обучения (Голубева, 1993), которые вместе с другими параметрами ЭЭГ были использованы в уравнениях линейной регрессии с предпологаемыми нейрофизиологическими предикторами интеллектуального развития (Лебедев и др., 1997). Все это позволяет с оптимизмом оценивать возможности современной психофизиологии в диагностике не только йододефицитных состояний, но и других гипо- и/или гиперэлементозов с атрибутивной психологической симптоматикой. При этом нельзя исключить, что анализ мочи на содержание йода может

оказаться менее достоверным для выявления йододефицита, чем указанные диагностические приемы.

### Угрожает ли здоровью европейцев дефицит селена в Латвии?

Обсуждая последствия Se-дефицита, нельзя не затронуть еще одну проблему, актуальность которой может стать очевидной в самом ближайшем будущем. Дело в том, что работами американских и китайских ученых, выполненными в последние годы, было показано, что недостаток селена в организме вирусносителя способствует генотипическим изменениям самого вируса, делая последний более вирулентным. В этом можно убедиться при попадании такого вируса в организм другого хозяина (животного или человека), где он начинает вести себя с несвойственной ему ранее агрессивностью. Причем, если у нового хозяина имеется недостаток селена, то агрессивность возрастает. Так, вирус Коксаки В3, выделенный у селендефицитного пациента (болезнь Кешана) и введенный мышам, чаще вызывал нарушения сердечной деятельности именно у животных с Se-дефицитом (Ge et al., 1987). Добавление селена в пищу мышам, инфицированным миокардитным штаммом вируса Коксаки В3 (CVB3/20), уменьшало патогенное действие вируса на сердечную мышцу (Beck et al., 1994). Амикокардитный штамм вируса Коксаки В3 (CVB3/0), не обладавший патогенным эффектом по отношению к миокарду у мышей контрольной группы (они находились на селенадекватной диете), приводил к умеренно выраженным кардиальным нарушениям у селендефицитных мышей (Levander, Beck, 1997). В то же время заражение вирусом, выделенным от селендефицитных мышей, здоровых животных влекло за собой появление у них кардиальной патологии.

Приобретение РНК-вирусом Коксаки В3 большей патогенности (после пребывания в организме Se-дефицитного хозяина), связано, как уже говорилось, с мутационными изменениями на уровне генома (по крайней мере, такой вывод напрашивается по результатам секвенирования последнего). Было обнаружено, что после прохождения вируса через Se-дефицитного хозяина мутировали 6 из 7 компонентов вирусного генома, отвечающих за вирулентность (Beck et al., 1995).

Требует оценки сам факт влияния пищевого статуса на вирусный генотип. В этой связи представляются вполне оправданными опасения, что мишенью генной модификации могут стать и другие РНК-содержащие вирусы: вирус гепатита С (HCV), вирус иммунодефицита человека (HIV), вирус полиомиелита и др. (Тутельян и др., 2002). Косвенно подтверждают такую возможность сообщения о том, что недостаток селена у HIV-инфицированных значительно повышает вероятность мутаций вирусной РНК, которые инициируют синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) (Miller et al., 1993; Campa et al., 1999).

Наблюдаемый в Латвии на протяжении последних 5-7 лет резкий скачок числа HIV- и HCV-инфицированных сопровождается одновременным нарастани-



ем количества больных с клинической и лабораторной манифестацией активности данных инфекций. Причем, это нарастание происходит опережающими темпами. Так, число HIV-инфицированных в Латвии в 2002 году выросло по сравнению с 1998 годом в 3,3 раза, тогда как количество заболевших СПИДом за этот срок увеличилось в 5 раз.

Индукцированный дефицитом селена рост патогенности вируса неминуемо осложняет течение и прогноз самой инфекции в каждом конкретном случае. Но только ли этим опасна вирусная трансформация? Ограничивается ли возможный вред от ее последствий интересами данного больного или может распространяться на целую популяцию (а в случае компактного проживания сразу на несколько популяций)? Не окажутся ли постоянные жители стран Балтии с их низким селеновым статусом невольными "помощниками" в приобретении уже известными HCV, HIV и другими РНК (и/или ДНК?)-содержащими вирусами большей агрессивности?

В этой ситуации Se-дефицитные регионы Европы, а это, в основном, страны, недавно вступившие в ЕС (см. табл. 3), могут стать своеобразным "инкубатором" для новых, более вирулентных вирусных штаммов. Если эти опасения не беспочвенны, то в ликвидации селенодефицита в Латвии и в других европейских странах, где обнаруживается недостаток Se, должны в одинаковой мере быть заинтересованы все государства ЕС (независимо от селенового статуса их граждан).

Обогащение (по примеру Финляндии) пищевой цепи селена в Латвии (внесение  $\text{Na}_2\text{SeO}_4$  в почву вместе с удобрениями или добавление в корм скоту, вымачивание овощных клубней в растворе  $\text{Na}_2\text{SeO}_4$  и др.) должно стать одной из главных составляющих общенациональной программы, цель которой – остановить дальнейшее прогрессирующее депопуляционные процессы в стране за счет реального повышения выживаемости и качества жизни ее постоянных жителей.

## Литература

- Атлас здоровья в Европе / Пер. с англ. 2004. М.: изд-во "Весь Мир". 120 с.
- Борелла П., Барджеллини А., Джакобаци П. и др. 2005. Взаимосвязь между микронутриентами и сердечно-сосудистыми заболеваниями: эпидемиологическое подтверждение // Микроэлементы в медицине. Т.6. Вып.2. С.21-26.
- Голубева Э.А. 1993. Способности и индивидуальность. М.: изд-во "Прометей".
- Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. 2000. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК. 537 с.
- Лебедев А.Н., Артеменко О.И., Белехов Ю.Н. 1997. Диагностика интеллектуальной одаренности по электроэнцефалограмме // Труды института психологии РАН. Вып.2. С.274-281.
- Ливанов М.Н. 1989. Пространственно-временная организация потенциалов и системная деятельность головного мозга // Избранные труды. М.: изд-во "Наука".
- Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондаре Д.К. и др. 2003. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний // Гематол. и трансфузиол. Т.48. № 2. С.36-41.
- Петухов В.И., Калвиныш И.Я., Шестакова И.К. и др. 2004. Нитрозирующий стресс: понятие о "функциональном дефиците" эссенциальных элементов // Микроэлементы в медицине. Т.5. Вып.4. С.110-111.
- Скальный А.В. 2004. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: изд. дом "ОНИКС 21 век": Мир. 216 с.
- Терпугова О.В., Яковуша Т.В., Алексеев А.В. 2004. Состояние антиоксидантной системы у жителей Москвы с впервые выявленными тиреопатиями. Возможность использования нутрицевтиков для коррекции антиоксидантного и тиреоидного статусов // Микроэлементы в медицине. Т.5. Вып.4. С.145-146.
- Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. 2002. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: изд-во РАМН. 224 с.
- Щепин О.П. 2001. Здоровье населения Российской Федерации и его прогноз на период до 2005 года // Вестник РАМН. №8. С.10-13.
- Щепин О.П., Тишук Е.А. 2001. Формирование медико-демографических процессов в Российской Федерации // Вестник РАМН. №5. С.43-48.
- Щепин О.П., Тишук Е.А. 2005. Медико-демографические проблемы в Российской Федерации // Вестник РАМН. №9. С.3-6.
- Beazley W.D., Gaze D., Panske A. et al. 1999. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo // Br. J. Dermatol. Vol.141. P.301-303.
- Beck M.A., Kolbeck P.C., Shi Q. et al. 1994. Increased virulence of human enterovirus (Coxsackie virus B3) in selenium-deficient mice // J. Inf. Dis. Vol.170. P.351-357.
- Beck M.A., Shi Q., Morris V.C., Levander O.A. 1995. Rapid genomic evolution of a non-virulent Coxsackie virus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates // Nature Med. Vol.1. No.5. P.433-436.
- Bonomini M., Forster S., Manfrini V. et al. 1996. Geographic factors and plasma selenium in uremia and dialysis // Nephron. Vol.72. P.194-204.
- Brtkova A., Magalova T., Bederova A. et al. 1998. Serum selenium, copper and zinc levels in selected Slovak population // Collery P., Brätter P., Negretti de Brätter V. et al. Metal ions in biology and medicine. Paris: J. Libbey Eurotext. Vol.5. P.737-742.
- Campa A., Shor-Poster G., Indacochea F. et al. 1999. Mortality risk in selenium deficient HIV-positive children // J. Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. Vol.20. No.5. P.508-513.
- Chen X., Yang G., Chen J. et al. 1980. Studies on the relations of selenium and Keshan disease // Biol. Trace Elem. Res. Vol.2. P.91-107.
- Combs G.F., Clark L.C., Turnbull B.W. 2001. An analysis of cancer prevention by selenium // BioFactors. Vol.14. P.153-159.
- Deagan J.T., Butler J.A., Zachara B.A., Whanger P.D. 1993. Determination of the distribution of selenium between glutathione peroxidase, selenoprotein P, and albumin in plasma // Anal. Biochem. Vol.208. P.176-181.
- Forrer R., Gautschi K., Lutz H. 2001. Simultaneous measurement of the trace elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe,

- Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in human serum and their reference ranges by ICP-MS // *Biol. Trace Elem. Res.* Vol.80. P.77-93.
- Ge K.Y., Bai J., Deng X.J. et al. 1987. The protective effect of selenium against viral myocarditis in mice / Eds. G.F. Combs et al. N.Y.: Van Nostrand Reinhold. Pt.2. P.761-768.
- Golubkina N.A., Alfthan G.J. 1999. The human selenium status in 27 regions of Russia // *J. Trace Elem. Med. Biol.* Vol.13. P.15-20.
- 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.
- Kardinal A.F.M., Kok F.J., Kohlmeier L. et al. 1997. Association between toenail selenium and risk of acute myocardial infarction in European men // *Am. J. Epidemiol.* Vol.145. P.373-379.
- Kljai K., Runie R. 2001. Selenium and glycogen levels in diabetic patients // *Biol. Trace Elem. Res.* Vol.83. P.223-229.
- Kumerova A., Lece A., Šķesters A. 2000. Selenium supplementation increases blood antioxidant defence of healthy volunteers in Riga, Latvia // *Proc. Latvian Acad. Sci., Section B.* Vol.54. No.1/2 (606/607). P.36-39.
- Kvicala J., Zamzaril V., Jiranek V. 2003. Selenium status of inhabitants in region Jablonec, Czech Republic // *Trace Elem. Electrolytes.* Vol.20. P.83-88.
- Le Boeuf R.A., Hoekstra W.G. 1983. Adaptive changes in hepatic glutathione metabolism in response to excess dietary selenium // *J. Nutr.* Vol.113. P.845.
- Levander O.A., Beck M.A. 1997. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from Coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E // *Biol. Trace Elem. Res.* Vol.56. P.5-21.
- Luoma P.V., N yh  S., Sikkil  K., Hassi J. 1995. High serum alpha-tocopherol, albumin, selenium, and cholesterol, and low mortality from coronary heart disease in northern Finland // *J. Intern. Med.* Vol.237. P.49-54.
- May S.W., Pollock S.H. 1998. Selenium-based antihypertensives. Rationale and Potentiale // *Drugs.* Vol.56. P.959-964.
- May S.W., Wang L., Gill-Woznichak M.M. et al. 1997. An orally active selenium-based antihypertensive agent with restricted CNS permeability // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Vol.283. P.470-471.
- Meltzer H.M., Folmer M., Wang S. et al. 1997. Supplementary selenium influences the response to fatty acid-induced oxidative stress in humans // *Biol. Trace Elem. Res.* Vol.60. P.51-68.
- Miller T.L., Orav E.J., McIntosh K., Lipshultz S.E. 1993. Is selenium deficiency clinically significant in pediatric HIV infection? // *Gastroenterology.* Vol.104. Suppl.A. P.746.
- Romero C.D., Blanco F.T., Sanchez P.H. et al. 2001. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population // *Sci. Tot. Environ.* Vol.269. P.65-73.
- Roussel A.M., Arnaud J., Richard M.J. et al. 1998. Antioxidant trace element status and related metalloenzymes in a French SU.VI.MAX subsample // In: Collyer P., Br tter P., Negretti de Br tter V. et al. *Metal ions in biology and medicine.* J. Libbey Eurotext. Paris. Vol.5. P.390-394.
- Salonen J.T., Alfthan G., Huttunen J.K. et al. 1982. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study // *Lancet.* Vol.2. P.175-179.
- Schwarz K., Foltz C. 1957. Selenium as an integral part of factor 3 against necrotic dietary liver degeneration // *J. Am. Chem. Soc.* Vol.79. P.3292-3293.
- Scott R., MacPherson A., Yates R.W. et al. 1998. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility // *Br. J. Urol.* Vol.82. P.76-80.
- Spolar M.R., Schaffer E.M., Beelman R.B., Milner J.A. 1999. Selenium-enriched *Agaricus bisporus* mushrooms suppress 7,12-dimethylbenz(a)anthracene bioactivation in mammary tissue // *Cancer Lett.* Vol.138. No.1-2. P.145-150.
- Stewart M.S., Spallholz J.E., Neldner K.H., Pence B.C. 1999. Selenium compounds have disparate abilities to impose oxidative stress and induce apoptosis // *Free Radic. Biol. Med.* Vol.26. No.1-2. P.42-48.
- Teel R.W., Kain S.R. 1984. Selenium modified mutagenicity and metabolism of benzo(a)pyrene in an S-dependent system // *Mutat. Res.* Vol.127. P.9.
- Viegas-Crespo A.M., Pavao M.L., Paulo O. et al. 2000. Trace element status (Se, Cu, Zn) and serum lipid profile in Portuguese subjects of San Miguel island from Azores' archipelago // *J. Trace Elem. Med. Biol.* Vol.14. P.1-5.
- Vinceti M., Rovesti S., Bergoni M. et al. 2000. The epidemiology of selenium and human cancer // *Tumori.* Vol.86. No.2. P.105-118.
- Vitoux D., Chappius P., Arnaud J. et al. 1996. Selenium glutathione peroxidase and platelet functions // *Ann. Biol. Clin.* Vol.54. P.181-187.
- Wang W-C., Heinonen O., M kel  A-L. et al. 1995. Serum selenium, Zinc and copper in Swedish and Finnish orienteers. A comparative study // *Analyst.* Vol.120. P.837-840.
- Zachara B.A., Trafikowska U., Adamovicz A. et al. 2001. Selenium glutathione peroxidases, and some other antioxidant parameters in blood of patients with chronic renal failure // *J. Trace Elem. Med. Biol.* Vol.15. P.161-166.