

# СЕЛЕН В ОНКОЛОГИИ

**О.А. Обухова, И.А. Курмуков**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Цель исследования.** Провести анализ данных, имеющихся в современной литературе, о терапевтических возможностях применения антиоксиданта селена в профилактике и лечении онкологических заболеваний.

**Материал и методы.** В обзор литературы включены данные англоязычных и отечественных авторов.

**Результаты.** Показана роль селена в антиоксидантной системе и его значение для гомеостаза, проанализировано влияние селена на течение инфекционных осложнений противоопухолевого лечения и его значение в профилактике различных злокачественных новообразований.

**Заключение.** Необходимо дальнейшее изучение роли селена в канцерогенезе, его терапевтических возможностей в комплексной противоопухолевой терапии. Хотя имеющиеся экспериментальные данные обнадеживают, необходимо проведение дополнительных доказательных исследований.

**Ключевые слова:** селен, селенит натрия, онкология, противоопухолевая терапия, сепсис.

## SELENIUM IN ONCOLOGY

**O.A. Obukhova, I.A. Kurmukov**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study** is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the therapeutic possibilities of the use of antioxidant selenium in the prevention and treatment of oncologic diseases.

**Materials and Methods.** The literature overview comprises the data presented in the works written by English language and Russian authors.

**Results.** The article testifies the role of selenium in antioxidant system and its significance for homeostasis, analyzes the influence of selenium on the course of infectious complications of antitumor treatment and its implication in the prevention of different malignant neoplasms.

**Conclusion.** It is necessary to carry out further research on the role of selenium in carcinogenesis, its therapeutic implications in comprehensive antitumor therapy. Although the existing findings are encouraging, there is still a great need for additional evidence-based research.

**Keywords:** selenium, sodium selenite, oncology, antitumor therapy, sepsis.

**Роль антиоксидантов в системе гомеостаза.** Несмотря на полноценное питание, содержащее достаточное количество антиоксидантов, множество людей обогащают свой рацион антиоксидантными добавками, пытаясь застраховать себя от возможных недугов или в надежде избавиться от уже имеющихся болезней. Как следствие, объем употребляемых в пищу витаминов, микроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в многочисленных БАДах, неуклонно растет.

Фактически, в зависимости от множества причин, в окислительно-восстановительных реакциях внутри клетки каждый антиоксидант

(донор электронов) может играть роль и прооксиданта (акцептора электронов), и простое увеличение ежедневной дозы антиоксидантов может сыграть злую шутку, так как точно предугадать их воздействие на гомеостаз очень трудно [1].

Известно, что каскад реакций свободно-радикального окисления является нормальным метаболическим процессом в митохондриях клеток. Высокая концентрация активных промежуточных метаболитов этих реакций (свободных радикалов), их неблагоприятное воздействие на клеточные мембраны могут привести к повреждению молекул ДНК, белков

и липидов, провоцируя развитие патологических реакций в клетке.

От пагубного действия свободных радикалов клетку спасает ферментная защита, основными компонентами которой являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. В активном центре последней имеется остаток селенсодержащей аминокислоты — селеноцистеина, поэтому пониженная концентрация селена в сыворотке крови снижает активность глутатионпероксидазы и других селенсодержащих ферментов, тем самым подавляя антиоксидантную защиту [2]. Этим и обусловлены антиоксидантные свойства, присущие селену.

Известно, что в результате системного воздействия опухоли развивается дисбаланс между анти- и прооксидантами, следствием чего является повышение интенсивности процессов окисления. Это способствует дальнейшему развитию уже имеющихся метаболических нарушений, усиливающихся при проведении противоопухолевого лечения и ведущих к повышению резистентности опухолевой ткани к проводимой терапии, развитию и нарастанию органной дисфункции и в конечном итоге — к ухудшению результатов лечения [3]. Подобные процессы описаны при злокачественном поражении легких, желудка, печени, молочной железы, яичников, шейки матки и эндометрия [4]. Для коррекции нарушенного окислительно-восстановительного состояния, а также для улучшения результатов противоопухолевого лечения назначение антиоксидантов кажется логичным, особенно тогда, когда пациент страдает алиментарной недостаточностью (например, при поражении желудочно-кишечного тракта) или находится на парентеральном питании (например, в раннем послеоперационном периоде) [5, 6].

Тем не менее важно учитывать, что использование антиоксидантов не всегда безопасно, а назначение высоких доз чревато развитием токсических эффектов. Например, у здоровых добровольцев доза витамина Е, одного из наиболее изученных антиоксидантов, равная 200–800 мг/день, переносится удовлетворительно. Увеличение дозы витамина Е до 800–1200 мг/день приводит к подавлению агрегации тромбоцитов и развитию геморрагического синдрома,

а дозы, превышающие 1200 мг/день, могут вызвать головную боль, слабость, повышенную утомляемость, эмоциональную неуравновешенность и диспепсические расстройства [7].

Таким образом, антиоксиданты не являются панацеей, и излишнее увлечение ими способно нанести ощутимый вред здоровью больного.

**Селен** — микроэлемент, по своей химической природе относящийся к группе неметаллов. Поступая с пищей в неактивной форме, он проходит ряд метаболических преобразований и вместе с белками образует селенопротеины, играющие важную роль в поддержании гомеостаза. Внутри клетки в составе селенопротеинов он является незаменимым элементом глутатионпероксидазы и других ферментов. Селен связывает тяжелые металлы и смягчает их токсическое действие при их повышенной концентрации.

Его дефицит существенно отражается на гомеостазе. Развивается специфическая кардиомиопатия, отмечается дегенерация мышц с развитием периферической миопатии, поражаются кожные покровы, развивается бесплодие у мужчин [8].

Известно, что селен принимает активное участие в регуляции эндокринной системы. В метаболизме тиреоидных гормонов одним из центральных ферментов является 5-йодтиронин дейодиназа I, в состав которой также входит селен. Сравнительно недавно выделена и идентифицирована селензависимая тиредоксинредуктаза, которая является катализатором реакции окисления/восстановления тиредоксина — белка, ответственного за поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза в клетке [9].

Гипоселенозы наиболее часто развиваются у жителей в районах с выраженным недостатком селена в почве и продуктах питания. Наиболее ярким проявлением эндемического гипоселеноза является кэшаньская болезнь, получившая название от города Кэшань на северо-востоке Китая — в районе, где отмечается дефицит селена в почве и пищевых продуктах. В 1935 г. там впервые было зарегистрировано развитие селенодефицитной кардиомиопатии, поразившей около 5 млн человек. При обследовании больных было обнаружено, что содержание селена в крови и волосах больных

оказалось очень низким: до 5–10 мкг/л и 0,03–0,12 мкг/г при норме 90–150 мкг/л и 0,2–0,8 мкг/г соответственно. К другим эндемическим районам можно отнести Восточную Финляндию, Новую Зеландию, Белоруссию, часть Украины, Ярославскую, Омскую области и некоторые районы северо-запада России [10, 11].

По данным разных авторов, концентрация селена в сыворотке крови онкологических больных невысока [3, 8, 11]. Например, J.B. Lopez-Saez и соавт. на примере 300 больных показали, что средняя концентрация сывороточного селена у больных раком молочной железы до начала противоопухолевого лечения уже была снижена до 81,1 мкг/л, в то время как у здоровых женщин сывороточный уровень селена составил 98,5 мкг/л (при норме 90–150 мкг/л) [12].

Однако корректировать гипоселенемия нужно с большой осторожностью, учитывая низкий порог токсичности селена. При его передозировке отмечают гастроэнтериты, дерматиты, неврологические расстройства, судороги, резко выраженную слабость и снижение когнитивной способности [13].

### Применение селена при развитии септических осложнений

Несколько лет назад в интенсивной терапии широко использовался селенит натрия в высоких дозах. Интерес к этому микроэлементу объяснялся тем, что при развитии септического состояния отмечается значительное снижение концентрации селена в сыворотке крови, что уменьшает активность глутатионпероксидазы и снижает антиоксидантную защиту. По данным X. Forceville и соавт., это приводит к значительному увеличению смертности больных при возникновении синдрома системной воспалительной реакции [14].

В работах, посвященных применению препаратов селена в интенсивной терапии, было показано, что назначение высоких доз селенита натрия пациентам с тяжелым сепсисом и септическим шоком значительно уменьшает летальность [15, 16].

В клиническом исследовании С.Ю. Мухачевой и соавт. показано, что у больных с абдоминальным сепсисом и тяжелой органной дис-

функцией снижается активность ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту. При включении селенита натрия в программу интенсивной терапии исследователи отметили достоверное увеличение активности антиоксидантных ферментов в течение трех суток. Следует оговориться, что в исследовании не определялась концентрация селена в сыворотке крови обследованных больных. Тем не менее авторы отмечают, что применение селенита натрия способствовало уменьшению проявлений органной дисфункции и более быстрой нормализации свертывающей системы [17].

Использование высоких доз селена (2 мг в первые сутки, по 1 мг в течение последующих четырех дней) в раннем послеоперационном периоде у больных колоректальным раком, оперированных по поводу метастатического поражения печени, позволяет добиться улучшения антиоксидантного статуса больных, что положительно отражается на течении послеоперационного периода и достоверно снижает число энцефалопатий в раннем послеоперационном периоде [18].

Авторы статьи изучали влияние высоких доз селена при развитии тяжелых инфекционных осложнений, возникших после проведения комбинированной химиотерапии. В рандомизированное исследование было включено 40 больных, часть которых ( $n = 20$ ) находилась на стандартной интенсивной терапии, а другая часть больных получала высокие дозы селенита натрия (2 мг в первый день, 1 мг в последующие девять дней). Было обнаружено, что при поступлении в отделение интенсивной терапии концентрация селена у всех обследованных была невысокой. За время исследования скорость снижения маркеров воспаления в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной. Кроме того, в группе селенита натрия отмечен рост активности НК-клеток по сравнению с группой стандартной терапии. И хотя не было отмечено статистически значимых различий в 28-дневной и полугодовой летальности, в группе селенита натрия зафиксировано статистически значимое меньшее число рецидивов фебрильной нейтропении, развившейся в течение последующих 28 дней ( $p = 0,034$ ). Таким образом, несмотря на небольшое количество наблюдений, можно предполагать, что назначе-

ние высоких доз селена в составе интенсивной терапии инфекционных осложнений, развившихся при проведении комбинированной химиотерапии, способствует улучшению результатов лечения [19].

### Применение селена в онкологии

В 1996 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, в которое было включено 1312 мужчин, страдавших базалиомой или плоскоклеточным раком кожи. Целью исследования было определить, влияет ли ежедневный прием с пищей повышенного количества селена на заболеваемость раком.

Работа продолжалась с 1983 по 1991 г. Во время исследования часть больных в течение длительного времени (в среднем 4,5 года) получала селенсодержащие добавки (200 мкг/сутки). Анализируя полученные данные, авторы работы обнаружили, что прием дополнительного количества селена не предупреждает развитие рака кожи, однако у пациентов, длительно получавших эти добавки, отмечалась более низкая заболеваемость раком легких, толстой кишки и предстательной железы, и общая смертность в этой группе по сравнению с контрольной была значительно ниже [20].

Это послужило очередным толчком в изучении роли селена в профилактике развития злокачественных новообразований и возможного использования микроэлемента в комплексной противоопухолевой терапии.

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что препараты селена обладают неким противоопухолевым эффектом. Например, было выявлено, что назначение селена на различных стадиях развития индуцированного гепатоканцерогенеза оказывает различное воздействие на развитие опухоли. Так, пероральное введение препаратов селена до начала эксперимента не предупредило развитие болезни. Дальнейшее введение селена сопровождалось достоверным уменьшением объема пренеопластического образования в печени. Затем, на фоне введения препаратов селена, отмечалось достоверное замедление роста уже развившейся опухоли у животных экспериментальной группы по сравнению с контрольной. На основании полученных дан-

ных авторы делают вывод, что использование препаратов селена способно замедлить рост уже имеющейся опухоли, однако превентивным противоопухолевым эффектом селен не обладает [21].

В экспериментальных работах было показано, что комбинация препаратов селена с противоопухолевыми препаратами (доксорубицином, иринотеканом, цисплатином, таксоллом) усиливает противоопухолевый эффект последних, а также позволяет уменьшить проявления цитотоксичности и снизить резистентность опухоли к лечению [22–26].

Эти данные позволяют предположить, что применение препаратов селена в комплексной противоопухолевой терапии имеет потенциальную пользу, хотя механизм противоопухолевого действия селена до конца не ясен. По некоторым данным, селен значительно увеличивает метилирование промоторной области гена p53 (опухолевого супрессора), а также блокирует митоз в фазах S и G<sub>2</sub> [27]. Наряду с этим селен обладает способностью ингибировать транслокацию NF- $\kappa$ B, видоизменять метаболизм и связывать ДНК опухоли клетки, подавляя ее пролиферацию [28–29].

Кроме того, оказалось, что селен обладает и некоторыми иммуномодулирующими свойствами. Он существенно повышает противоопухолевый цитотоксический потенциал лимфоцитов — естественных киллеров (NK-клеток). Это важно для онкологических больных, так как активность этих клеток лежит в основе антиметастатического действия иммунной системы [19].

Селен обладает иммуномодулирующим действием, которое проявляется в повышении митогенной активности Т-клеток и фагоцитарной активности макрофагов. Дефицит селена сопряжен со снижением продукции антител и нарушением дифференцировки Т-лимфоцитов (низкое число CD8<sup>+</sup>b CD4-CD8<sup>-</sup>-лимфоцитов) [30].

Интересно, что на фоне гипоселенемии концентрация селена в опухоли повышена по сравнению с непораженными тканями того же органа [31]. По-видимому, высокая концентрация селена в клетках опухоли оказывает цитотоксический эффект, в результате чего тормозится пролиферация клеток опухоли и отмечается повышение их апоптоза [8].

Однако эпидемиологические исследования не столь обнадеживают. Например, исследования, проведенные в США в конце прошлого века, показали, что пониженное содержание селена в ежедневном рационе не влияет на заболеваемость раком молочной железы [32]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2009 г., было показано, что ежедневное употребление в течение нескольких лет (от 7 до 12) здоровыми мужчинами разных возрастных групп различной расовой принадлежности препаратов селена и витамина Е, по отдельности или в комбинации, не влияло на заболеваемость раком простаты [33].

В работе, опубликованной в 2000 г., приводятся данные исследования, проведенного в Финляндии, эндемичной по низкому содержанию селена. В этой стране начиная с 1984 г. осуществлялась программа по обогащению почвы селенсодержащими удобрениями, в результате которой уровень селена в пищевых продуктах стал одним из самых высоких в Европе. Через 10 лет проведения этой программы S. Mannisto и соавт. оценили возможную корреляцию между содержанием селена в организме и риском развития рака молочной железы. Исследование было построено по принципу случай-контроль, в него было включено 433 женщины, находившиеся в пре- и постклимактерическом возрасте. В результате проделанной работы было показано, что содержание селена в организме обследованных женщин соответствовало нормальным показателям, однако это никоим образом не повлияло на динамику заболеваемости раком молочной железы [34].

Интересно, что у женщин, носителей мутации BRCA-1, регулярно употреблявших в пищу селенсодержащие добавки (87,19 мкг/день) в течение 12 мес, восстановление поврежденных участков ДНК шло значительно быстрее, чем у здоровых женщин без BRCA-1 мутации. Возможно, селен обладает некими защитными свойствами у носителей такой мутации [35].

Тем не менее в настоящее время активно изучается влияние селена на проявления токсичности противоопухолевой терапии, и в некоторых клинических исследованиях показано, что назначение неорганического селена приводит к уменьшению проявлений токсичности хими-

отерапии. Например, в 2004 г. K. Sieja и соавт. опубликовали результаты клинического исследования, в которое была включена 31 больная раком яичников. Им всем проводилась противоопухолевая химиотерапия. Было показано, что ежедневный пероральный прием 200 мкг селена способствовал повышению активности глутатионпероксидазы в эритроцитах, уменьшению алопеции, метеоризма, снижению интенсивности абдоминальной боли, уменьшению проявлений слабости и анорексии. Авторы делают вывод, что применение препаратов селена в составе сопроводительной терапии полезно при проведении противоопухолевого лечения рака яичников [36].

В другом клиническом исследовании изучался биохимический ответ на 8-недельный курс лечения селенитом натрия (200 мкг/день) и витамином Е (300 мкг/день) в комбинации или по отдельности. В исследование была включена 41 больная раком яичников. Использование селенита натрия или его комбинации с витамином Е достоверно повышало концентрацию селена в сыворотке крови, однако активность глутатионпероксидазы увеличивалась только у тех больных, у которых до начала исследования она была снижена. Было обнаружено, что цитотоксическая химиотерапия не оказывала влияния на активность глутатионпероксидазы, однако на фоне противоопухолевой химиотерапии отмечалось снижение концентрации пероксипиридов, причем селенит натрия не влиял на этот процесс. Кроме того, при введении селенита натрия были отмечены подавление продукции тромбосана  $A_2$ , повышение концентрации липопротеинов высокой плотности и отсутствие динамики в концентрации креатинкиназы. Авторами сделан вывод, что назначение селена во время проведения цитотоксической химиотерапии у больных раком яичников может быть полезно при условии, что исходный уровень селена был низким [37].

### Заключение

Существует множество работ, показывающих влияние селена на канцерогенез. Еще в прошлом веке выявлена корреляция между уровнем онкологической заболеваемости и дефицитом селена в диете. Несколько проспективных клинических исследований показали взаимосвязь

между заболеваемостью раком и гипоселением и необходимость применения селена в эндемичных по его дефициту районах [38].

Безопасный и достаточный уровень суточного потребления селена составляет 50–200 мкг. Селенодефицит развивается при поступлении менее 11 мкг/сут. Для жителей Европы суточная дозировка составляет 50 мкг/сут; в США рекомендовано получать 70 мкг/сут для взрослых мужчин и 55 мкг/сут для взрослых женщин; такие же дозы рекомендованы ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Фармакологическая доза селена в 200–300 мкг/сут, по мнению многих ученых, обеспечивает профилактику развития колоректального рака, рака легкого

и предстательной железы. Клинические проявления селеноза (токсические эффекты) при использовании селена в дозе 600–800 мкг/сут не выявлены, они наблюдаются при более высоких дозировках — от 1540–1600 мкг/сут, а повреждение ДНК — при поступлении 3200–5000 мкг селена в сутки [39].

Тем не менее вопросы о роли селена в канцерогенезе и его терапевтических возможностях в комплексной противоопухолевой терапии остаются нерешенными. Полученные экспериментальные данные, показывающие противоопухолевую активность селена, обнадеживают; однако необходимо проведение дополнительных доказательных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Schwartz J.L.* The dual roles of nutrients as antioxidants and prooxidants: their effects on tumor cell growth. *J. Nutr.* 1996; 126: 1221S–1227S.
2. *Lim M.Y., Roach J.N.* The roles of NADPH. In: *Metabolism and Nutrition*. 3<sup>rd</sup> edition. Mosby-Elsevier, 2007: 52–57.
3. *Seifried H.E., McDonald S.S., Anderson D.E. et al.* The Antioxidant Conundrum in Cancer. *Cancer Research*. 2003; 63, 4295–4298.
4. *Кормош Н.Г.* Роль антиоксидантов в комбинированном лечении рака яичников: дис. ... канд. мед. наук. — М.: Онколог. научный центр им. Н.Н. Блохина, 1997. — 143 с.
5. *Brown M.R., Harvey J.C., Lyons J.M. et al.* Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1986;43:549–554.
6. *Fleming C.R.* Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1989; 49:573–579.
7. *Fairfield K.M., Fletcher R.H.* Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *J. Am. Med. Assoc.* 2002, 287: 3116–3126.
8. *Барабой В.А., Шестакова Е.Н.* Селен: биологическая роль и антиоксидантная активность // *Укр. біохім. журн.* — 2004. — Т. 76. — № 1. — С. 23–32.
10. *Кактурский Л.В., Строчкова Л.С., Истомин А.А.* Гипоселенозы // *Архив патол.* — 1990. — Т. 52 (12). — С. 3–8.
11. *Баранова Т.А.* Гигиеническое и эпидемиологическое обоснование системы профилактики селенодефицитных состояний у населения Омской области: дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2008. — 180 с.
9. *Köhrle J., Jakob F., Contempéré B., Dumont J.E.* Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Endocrine Reviews*. 2005; 26(7):944–984.
12. *Lopez-Saez J.B., Senra-Varela A., Pousa-Estevéz L.* Selenium in breast cancer. *Oncology*. 2003;64(3):227–231.
13. *Raich P.C., Lu J., Thompson H.J., Combs G.F.Jr.* Selenium in cancer prevention: clinical issues and implications. *Cancer Investig.* 2001;19:540–553.
14. *Forceville X., Vitoux D., Gauzit R. et al.* Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998;26:1536–1544.
15. *Angstwurm M.W.A., Schottdorf J., Schopohl J., Gaertner R.* Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999; 27:1807–1813.
16. *Gartner R., Angstwurm M.W., Schottdorf J.* Selenium administration in sepsis patients. *Med Klin.* 1997;92:12–14.
17. *Мухачева С.Ю., Руднов В.А., Галян С.Л. и др.* Эффективность селена и  $\alpha$ -токоферола в терапии больных с абдоминальным сепсисом // *Инфекция в хирургии.* — 2007. — № 5(1). — С. 24–28.
18. *Obukhova O., Kashiya S., Gorojanskaya E., Chekini J., Sviridova S.* Effects of high doses of selenium on the antioxidant status after liver resection. *Critical Care*. 2011;15:132.
19. *Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Обухова О.А., Байкова В.Н. и др.* Применение антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии инфекционных осложнений лекарственного противоопухолевого лечения // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* — 2012. — Т. 5. — № 1. — С. 54–60.

20. Clark L.C., Combs G.F., Turnbull B.W. et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *J. Am. Med. Assoc.* 1996; 276:1957–1985.
21. Björkhem-Bergman L., Torndal U.-B., Eken S. et al. Selenium prevents tumor development in a rat model for chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2005;26(1):125–131.
22. Cao S., Durrani F.A., Rustum Y.M. Selective modulation of the therapeutic efficacy of anti-cancer drugs by selenium containing compounds against human tumor xenografts. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:2561–2569.
23. Fischer J.L., Mihelc E.M., Pollok K.E. et al. Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53-dependent DNA repair. *Mol Cancer Ther.* 2007; 6(1):355–361.
24. Vadgama J.V., Wu Y., Shen D. et al. Effect of selenium in combination with Adriamycin or Taxol on several different cancer cells. *Anticancer Res.* 2000 May-Jun; 20(3A):1391–1414.
25. Caffrey P.B., Frenkel G.D. Selenium compounds prevent the induction of drug resistance by cisplatin in human ovarian tumor xenografts in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000; 46(1):74–78.
26. Rustum Y., Pendyala L., Creaven P. et al. A phase I dose escalation study of selenomethionine (SLM) in combination with fixed dose irinotecan (Iri) in patients with solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). 2007; 25(18S):2574.
27. Seo Y.R., Kelley M.R., Smith M.L. Selenomethionine regulation of p53 by a refl-dependent redox mechanism. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002;99:14548–14553.
28. Menter D.G., Sabichi A.L., Lippman S.M. Selenium effects on prostate cell growth. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2000; 9:1171–1182.
29. Gopee N.V., Johnson V.J., Sharma R.P. Sodium Selenite-Induced Apoptosis in Murine B-Lymphoma Cells Is Associated with Inhibition of Protein Kinase C-, Nuclear Factor B, and Inhibitor of Apoptosis Protein. *Toxicological Sciences.* 2004; 78:204–214.
30. Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. Selenium in the Immune System. *J. Nutr.* 2003; 133:1457S–1459S.
31. Charalabopoulos K., Kotsalos A., Batistatou A. et al. Selenium in serum and neoplastic tissue in breast cancer: correlation with CEA. *Br J Cancer.* September 18, 2006;95(6):674–676.
32. Hunter D.J., Morris J.S., Stampfer M.J. et al. A Prospective Study of Selenium Status and Breast Cancer Risk. *JAMA.* 1990; 264(9):1128–1131.
33. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman Ph.J. et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and other Cancers. *JAMA.* January 7, 2009;301(1):39–51.
34. Mannisto S., Alfthan G., Virtanen M. et al. Toenail selenium and breast cancer—a case-control study in Finland. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54(2):98–103.
35. Kotsopoulos J., Chen Z., Vallis K.A., Poll A. et al. Toenail selenium status and DNA repair capacity among female BRCA1 mutation carriers. *Cancer Causes Control.* 2010;21:679–687. DOI 10.1007/s10552-009-9495-8.
36. Sieja K., Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2004 May;93(2):320–327.
37. Sundström H., Korpela H., Sajanti E. et al. Supplementation with selenium, vitamin E and their combination in gynaecological cancer during cytotoxic chemotherapy. *Carcinogenesis.* 1989; 10:273–278.
38. Ip Cl. Lessons from Basic Research in Selenium and Cancer Prevention. *Jour. of Nutr.* 1998;128(11),1845–1854.
39. Свиридова С.П., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Чукуев Е.С. Возможности эссенциального селена в онкологии // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2012. — Т. 23. — № 3(89). — С. 6–14.

## АВТОРЫ

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением реабилитации отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: obukhova0404@yandex.ru.

Obukhova Olga Arkadiyevna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, head of the Department of Rehabilitation of the Department of Functional Diagnostics, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: obukhova0404@yandex.ru.

Курмуков Ильядар Анварович, кандидат медицинских наук, отделение реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kurmukovia@gmail.com.

Kurmukov Ildar Anvarovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kurmukovia@gmail.com.