

Selenium and Health: Enrichment of Food Categories with Selenium-Enriched Yeast: A review

Saeideh Esmacili¹, Hossain Davoodi^{2,3}, Kianoush Khosravi-Darani^{1*}, Sara Sohrabvandi¹,
Ruhollah Ferdowsi¹

1. Department of Food Technology Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, P.O. Box. 4741-19395, Tehran, Iran.

2. Cancer Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Clinical Nutrition and Dietology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences, Food Science and Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, P.O. Box 4741-19395, Tehran, Iran.

(Received:2015/10/18

Accept: 2016/11/14)

Abstract

Background: Adequate dietary intake of Selenium (Se) with regard to crucial role in the body functions and prevention of cancer risks is more important. According to the world growing population and soil erode inadequate daily intake of Se is a noticeable concern. Selenium enriched yeast (Se-yeast) as a good food supplement of Se with high organic and bio-available form of Se, which imitate the dietary form of it (selenomethionine) has been mentioned nowadays. This paper has reviewed the beneficial health effects of Se-yeast in food enrichment in order to compensate inadequate dietary intake of Se, production process and its effective variables, Se-yeast specification, bioavailability, stability and safety.

Material and methods: This review article has been prepared with electronic searching keywords of Se, Se-yeast, production process, food enrichment, bioavailability, stability, safety, cellular, animal, human as well as biotechnological studies between 120 full text of English ISI articles from 1975 till 2016 in Pubmed, Science direct, Medline, Google scholar and SID databases. The selection of articles were conducted according to the relevance with the aim of this paper. Moreover, the methodology and findings of all eligible articles were used.

Results and discussion: According to the applicable potential of Se-yeast in food enrichment, it could be utilizing by appropriate biotechnological methods act in producing this efficient and cost effective carrier with high bioavailability. Hence, Se-yeast has been authorized as an additive for enrichment of different food categories to improve Se content of foods by FAD. Therefore, according to GRAS approval intake of 100µg/d Se-yeast is completely safe. Generally, due to lack of Se in different soil and food chain consequently, Se-yeast could be used in food-chain enrichment to compensate lack of dietary intake of Se.

Keywords: Selenium-Enriched Yeast, Food Enrichment, Biological Availability, Safety.

*Corresponding author: Kianoush Khosravi-Darani
Email: k.khosravi@sbmu.ac.ir

سelenium و سلامت: غنی سازی مواد غذایی با مخمر غنی شده با selenium؛ مروری

سعیده اسمعیلی^۱، سید حسین داودی^{۲*}، کیانوش خسروی دارانی^۳، سارا سهرابوندی^۱، روح الله فردوسی^۱

۱- گروه تحقیقات صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
۲- مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳- گروه تغذیه و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۷/۲۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۸/۲۴

چکیده:

سابقه و هدف: دریافت کافی selenium با توجه به نقش بسزایی آن در اعمال حیاتی بدن و پیشگیری از بروز بسیاری از سرطان‌ها حائز اهمیت است. با توجه به رشد جمعیت و فرسایش خاک، کمبود دریافت کافی روزانه selenium از دغدغه‌های بشر است. مخمر غنی شده با selenium به عنوان یک مکمل غذایی مناسب selenium که غنی از شکل آلی selenium با قابلیت دسترسی زیستی بالا بوده و شکل غذایی selenium (سلنومیتوین) را تقلید می‌کند، امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته شده است. هدف از این مطالعه مروری، بررسی ویژگی‌های سلامت بخش مخمر غنی شده با selenium در غنی سازی گروه‌های مختلف مواد غذایی برای جبران کمبود دریافت کافی روزانه selenium، فرایند تولید و متغیرهای تاثیرگذار در تولید آن، گونه شناسی selenium، زیست‌فراهمی، پایداری و ایمنی مخمر غنی شده است.

مواد و روش‌ها: مقاله مروری حاضر با استفاده از جست‌وجوی الکترونیکی در پایگاه‌های علمی *google scholar*, *Medline*, *Pubmed*, *Science direct* و *SID* کلمه‌های کلیدی selenium، مخمر غنی شده، تولید، زیست‌فراهمی، ایمنی و پایداری همچنین مطالعه‌های سلولی، حیوانی، انسانی و بیوتکنولوژیکی مرتبط با موضوع مقاله در بین ۱۲۰ مقاله کامل انگلیسی *ISI* از سال ۱۹۷۵ تا ۲۰۱۶ انجام شد. انتخاب مقاله‌ها بر اساس ارتباط موضوعی آن‌ها با هدف این مقاله مروری انجام شده است.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به قابلیت کاربردی مخمر غنی شده با selenium در غنی سازی گروه‌های مختلف غذایی، می‌توان با بهره‌گیری از روش‌های مناسب بیوتکنولوژیکی برای تولید موثر و کارای این حامل مناسب selenium به فرم آلی و ایمن با زیست‌دسترسی بالا و ارزان قیمت عمل کرد. مطابق تاییدیه *FDA* مخمر غنی شده با selenium به عنوان یک افزودنی مجاز در گروه‌های مختلف غذایی برای بهبود محتوای selenium مواد غذایی شناخته شده است و مصرف آن به میزان ۱۰۰ میکروگرم در روز به طور کامل ایمن (*safe*) اعلام شده است. در نتیجه با توجه اهمیت تغذیه‌ای و لزوم دریافت میزان کافی روزانه selenium از طریق مواد غذایی، می‌توان از مخمر غنی شده با selenium به منظور اهداف غنی سازی در جبران کمبود دریافت روزانه selenium در گروه‌های مختلف غذایی استفاده کرد.

واژگان کلیدی: مخمر غنی شده با selenium، غنی سازی مواد غذایی، زیست‌فراهمی، ایمنی.

مقدمه:

سelenium یک ضد اکسیدان قوی است که نقش مهمی در واکنش‌های اکسیداسیون و احیای داخل سلولی ایفا می‌کند. این عنصر یکی از اجزای سلنوپروتئین‌ها و آنزیم‌های مهم بدن مانند گلوکوتائون پراکسیداز (GPx)^۱ و یدوتیرونین ۵-دیدیناز^۲ است که برای اعمال متعددی از قبیل دفاعی ضد اکسیدانی و تولید هورمونی

نیروئید ضروری است. همچنین این عنصر باعث کاهش ذخیره خون تومورها می‌شود و سلول‌های سرطان‌زا را از بین می‌برد. تحقیقات نشان می‌دهد که selenium یک عامل چند کاره محافظت‌کننده در مقابل پاتوژن‌های بیولوژیکی و غیربیولوژیکی شامل ویروس‌های خاص، فلزهای سنگین سمی، آزن، تابش یونیزه‌کننده و مایکوتوکسین‌ها است. همچنین روی عملکردهای سلولی و هورمون‌های سیستم ایمنی اثر مثبت دارد (۱-۳). در مطالعه‌های بسیاری ارتباط بین سطوح پایین selenium سرم با شیوع انواع سرطان‌ها مثل پروستات، ریه، پوست،

- 1 Glutathione-peroxydase
- 2 Iodothyronine 5-deiodinase

نویسنده مسئول: کیانوش خسروی دارانی
پست الکترونیک: k.khosravi@sbmu.ac.ir

خاک و مواد غذایی از دغدغه‌های بشر است (۳۴).

از جمله راهکارهای زیست فناوری برای جبران کمبود دریافت سلنیوم از طریق رژیم غذایی، تولید فرآورده‌های غذایی غنی شده با این ریزمغذی است. همچنین غنی‌سازی رژیم غذایی دام و طیور و ماکیان با این ریزمغذی حیاتی در بهبود محتوی سلنیوم در زنجیره غذایی انسان موثر است (۳۵، ۳۶). از دیگر کاربردهای مهم بیوتکنولوژی در صنایع غذایی، تولید ماده غذایی تکمیل شده با توده سلولی باکتریایی یا توده سلولی غنی شده با فرم آلی سلنیوم است (۳۷، ۳۶) و از آنجا که بهترین فرم سلنیوم برای متابولیسم انسان، سلنومیتونین است (۳۷-۳۹). این فرم می‌تواند در توده سلولی مخمر رشد یافته در محیط کشت حاوی سلنیوم معدنی تجمع پیدا کند (۴۰، ۴۱).

بررسی اثراافزودن مستقیم سلنیوم از طریق کود به خاک، ضمن زمان بر بودن و عدم زیست دسترسی، به دلیل وجود عوامل مداخله گر متعدد اقلیمی و کشاورزی بسیار پیچیده است.

از این رو برای تامین نیاز تغذیه‌ای انسان به سلنیوم، غنی‌سازی رژیم غذایی با این ریزمغذی حیاتی است. در نتیجه استفاده از مکمل‌های غذایی سلنیوم در مناطقی که دریافت سلنیوم از طریق رژیم غذایی در حد کافی نیست، توصیه می‌شود. در این زمینه، FDA^۲ (اداره غذا و داروی آمریکا) غنی‌سازی غذای حیوانات را با سلنیوم (سلنیت سدیم یا سلنات سدیم) در غلظت ۰/۳ ppm تایید کرده است (۳۵).

امروزه تقاضای روز افزون برای استفاده از مکمل‌های سلنیوم به ویژه مخمر سلنیوم (سلنیوم آلی) که با الگوبرداری از طبیعت ساخته شده است (یعنی در ساختار آمینواسیدهای گوگرددار سلنیوم جایگزین گوگرد شده) وجود دارد (۴۰-۴۴). مزایایی که برای سلنیوم آلی عنوان می‌شود عبارتند از: جذب سلنیوم آلی از محل ویژه آمینواسیدها انجام می‌شود، بنابراین دارای آثار متقابل با سایر مواد معدنی و رسوب نیست و به طور کامل قابل جذب بوده و در بدن نیز ذخیره می‌شود. مخمر سلنیوم یک محصول مخمری خوراکی دارای میزان بالایی سلنیوم داخل سلولی و به فرم آلی است (۴۱، ۴۵-۴۷). تحقیق‌ها نشان می‌دهد که برخی از میکروارگانیسم‌ها به خصوص مخمر می‌تواند با بهره‌گیری از قندهای محلول واسیدهای آلی، توده سلولی با محتوای بالایی پروتئین تولید کند. در ضمن می‌تواند سلنیوم معدنی (که زیست دسترسی کمی دارد و بالقوه سمی است) را به فرم آلی (که ایمن‌تر و از نظر زیستی فعال‌تر است) تبدیل کند (۴۱، ۴۶).

طبق مطالعه‌های انجام شده، افزایش دریافت سلنیوم به صورت مخمر سلنیوم به عنوان یک روش بسیار مناسب، ایمن و زیست دسترسی در غنی‌سازی مواد غذایی شناخته شده است، زیرا در این روش، سد بیولوژیک بین سلنیوم معدنی و فرد مصرف‌کننده قرار دارد و خطر دریافت سلنیوم در حد زیاد، کاهش می‌یابد (۴۲). از این رو یک راهکار مناسب برای جبران کمبود دریافت سلنیوم از طریق رژیم غذایی، غنی‌سازی مواد غذایی از طریق تولید ماده غذایی تکمیل شده با توده سلولی باکتریایی یا مخمری در شکل آلی سلنیوم (۴۸، ۴۹) است، زیرا برای سوخت‌وساز انسان سلنومیتونین مناسب‌تر بوده (۵۱، ۵۰)، در بدن ساخته نمی‌شود و باید از طریق منابع غذایی تامین شود. تحقیق‌ها نشان می‌دهد این ترکیب می‌تواند در توده سلولی مخمر رشد یافته در محیط کشت حاوی سلنیوم معدنی تجمع پیدا کند (۵۳، ۵۲).

بشر سال‌هاست که از مخمرها در تولید و بهبود فرآوری غذا استفاده کرده است (۵۳-۵۷). مخمر سلنیوم یک محصول مخمری خوراکی دارای میزان بالایی سلنیوم داخل سلولی و به شکل آلی است (۵۲-۵۱).

تحقیق‌های پیشین نشان دادند که مخمر یک حامل مناسب برای بیوترانسفورماسیون سلنیوم است (۵۳، ۶۰، ۶۲). از این رو یکی از اقتصادی‌ترین منابع سلنیوم آلی، مخمر رشد یافته در محیط کشت غنی شده با سلنیوم است (۵۶). سنتز زیستی و متابولیسم ترکیب‌های سلنیوم با مرجع مخمر غنی شده با سلنیوم در محصولات علوفه‌ای و غلات، سلنیوم اغلب به شکل سلنومیتونین تبدیل می‌شود. سلنیوم در پروتئین در محل متیونین جذب می‌شود. در حالت

کولون، دستگاه گوارش فوقانی (۴-۸)، ناهنجاری‌های پوستی و مو، سلول‌های خونی (۹، ۱۰) و بیماری‌های قلبی و عروقی به اثبات رسیده است (۱۱، ۱۲-۱۴). همچنین اثر کمبود سلنیوم در شیوع و شدت اختلال‌های کمبود ید در تحقیق‌های متعددی بررسی شده است (۱۶، ۱۵). یافته‌های پیشین نشان می‌دهند که به وسیله حفظ سطح مناسب سلنیوم در رژیم غذایی می‌توان از برخی انواع سرطان‌ها پیشگیری کرد (۱۷).

به‌طور خلاصه و طبق مطالعه‌های سال‌های اخیر برخی از خواص تغذیه‌ای سلنیوم عبارتند از: کاهش ریسک انواع خاصی از سرطان‌ها (۱۸-۲۰)، فراهم کردن دفاع متابولیکی در مقابل استرس اکسیداتیو (۱۸-۲۰)، پشتیبانی از عملکرد پروستات در مردان (۲۰)، کاهش علائم یائسگی در زنان (۲۰)، فراهم کردن تنظیم هورمونی سوخت و ساز انرژی (۱۸)، ارتقای پاسخ ایمنی و تقویت سیستم ایمنی (۱۹، ۲۰)، بهبود باروری و تولید مثل، کاهش التهاب (۱۹)، درمان عفونت HIV (۱۹، ۲۱)، حفظ حالت اکسیداسیون-احیای درون سلولی (۲۸)، بهبود اختلال‌های پوستی (۲۲)، محافظت در برابر قرار گرفتن در معرض فلزات سنگین (۲۰)، اثر بر متابولیسم هورمون تیروئید، اثر بر متابولیسم کلسترول، تاخیر در آلزایمر در سالخوردگان، تاخیر در شروع علائم پیری پوست (۲۳).

در نتیجه دریافت میزان کافی سلنیوم از نظر سلامتی حائز اهمیت است (۲۴-۲۶). از این رو میزان مصرف روزانه پیشنهاد شده برای سلنیوم برای حفظ سلامتی برای زنان و مردان به ترتیب ۵۵ و ۷۰ میکروگرم است (۲۷-۳۱).

منابع غذایی سلنیوم:

سلنیوم در غذاهای مختلف یافت می‌شود، ولی میزان آن بسیار متفاوت است. از آنجا که سلنیوم و پروتئین در مواد بیولوژیکی به هم پیوسته هستند، بنابراین غذاهای محتوی پروتئین بالا به‌طور معمول دارای بیشترین مقدار سلنیوم هستند. از این رو مواد گوشتی به خصوص جگر و قلوه و غذاهای دریایی سلنیوم بیشتری نسبت به حبوبات و محصولات لبنی دارند (۳۲). مقدار سلنیوم موجود در بعضی از مواد غذایی مختلف در جدول ۱- نشان داده شده است.

(جدول-۱): میزان سلنیوم در مواد غذایی مختلف

نوع غذا	مقدار سلنیوم برحسب میکروگرم
ماهی آزاد (۱۰۰ گرم)	۱۴۸
ماهی	۷۰-۱۱۳
میگو (یک چهارم فنجان)	۳۵
جوانه گندم (دوقاشق غذاخوری)	۲۸
گوشت چرخ کرده گوساله (۱۰۰ گرم)	۲۲
تخمه آفتاب گردان (یک چهارم فنجان)	۲۳
سینه مرغ (۱۰۰ گرم)	۱۷
نان (۱ قطعه)	۱۶
تخم مرغ (۱ عدد)	۱۲
شیر ۲ درصد چربی (۱ فنجان)	۶
پنیر (۱۰۰ گرم)	۴

از آنجا که نیازهای تغذیه‌ای انسان به سلنیوم از طریق منابع گیاهی و حیوانی تامین می‌شود، در نتیجه دریافت سلنیوم در انسان به سطوح در دسترس سلنیوم خاکی که ماده غذایی در آن رشد یافته بستگی دارد. با توجه به اینکه شرایط آب و هوایی مسئول شست‌وشوی سلنیوم و ترکیب‌های آن از خاک هستند، میزان این عنصر ممکن است در محصولات کشاورزی به دلیل کمبود در خاک یا کاهش زیست‌فراهمی کافی نباشد (۳۳).

امروز با توجه به رشد بالای جمعیت و فرسایش خاک، بحث کمبود سلنیوم در

که در تولید سلنوپروتئین‌ها موثر است (۶۷، ۶۸). سلنیوم اضافی توسط متیلاسیون H_2Se سم‌زدایی شده که حاصل متیل سلنول^۷، دی متیل سلنید^۸، یون تری متیل سلنیوم^۹ است، دو محصول اخیر به ترتیب به داخل تنفس و ادراک ترشح می‌شوند. متیل سلنول و پیش‌ساز آن (CH_3SeCys) ظاهراً دارای پتانسیل ضدسرطان هستند (۶۸).

فرآیند تولید مخمر غنی شده با سلنیوم

مخمر غنی شده با سلنیوم محصول تخمیر هوازی *S. cerevisiae* در محیط غنی از سلنیوم است که تحت شرایط کمبود گوگرد در محیط کشت، سلنیوم به عنوان جایگزین گوگرد جذب مخمر می‌شود (۵۷، ۶۹). از این نظر مخمر یک حامل مناسب برای بیوترانسفورماسیون سلنیوم است (۵۳، ۷۰-۷۴).

محیط کشت پایه ملاس نیشکر یا چغندر است که به آن ویتامین‌ها و نمک‌های مغذی و دیگر فاکتورهای رشد برای اطمینان از ایجاد حداکثر توده سلولی اضافه می‌شود. منبع سلنیوم به شکل نمک سلنیوم (سلنیت سدیم) به محیط کشت افزوده می‌شود. دما، pH، غلظت منبع سلنیوم، زمان تزریق آن به محیط کشت و هوادهی و میزان مایه تلقیح و زمان افزودن آن و محیط کشت پایه در رشد بهینه مخمر و بازده جذب سلنیوم موثر هستند. اگرچه کشت به روش غیر پیوسته، نیمه پیوسته و پیوسته برای تولید صنعتی مخمر غنی شده با سلنیوم استفاده می‌شود، ولی استفاده از روش کشت غیر پیوسته متداول‌تر است.

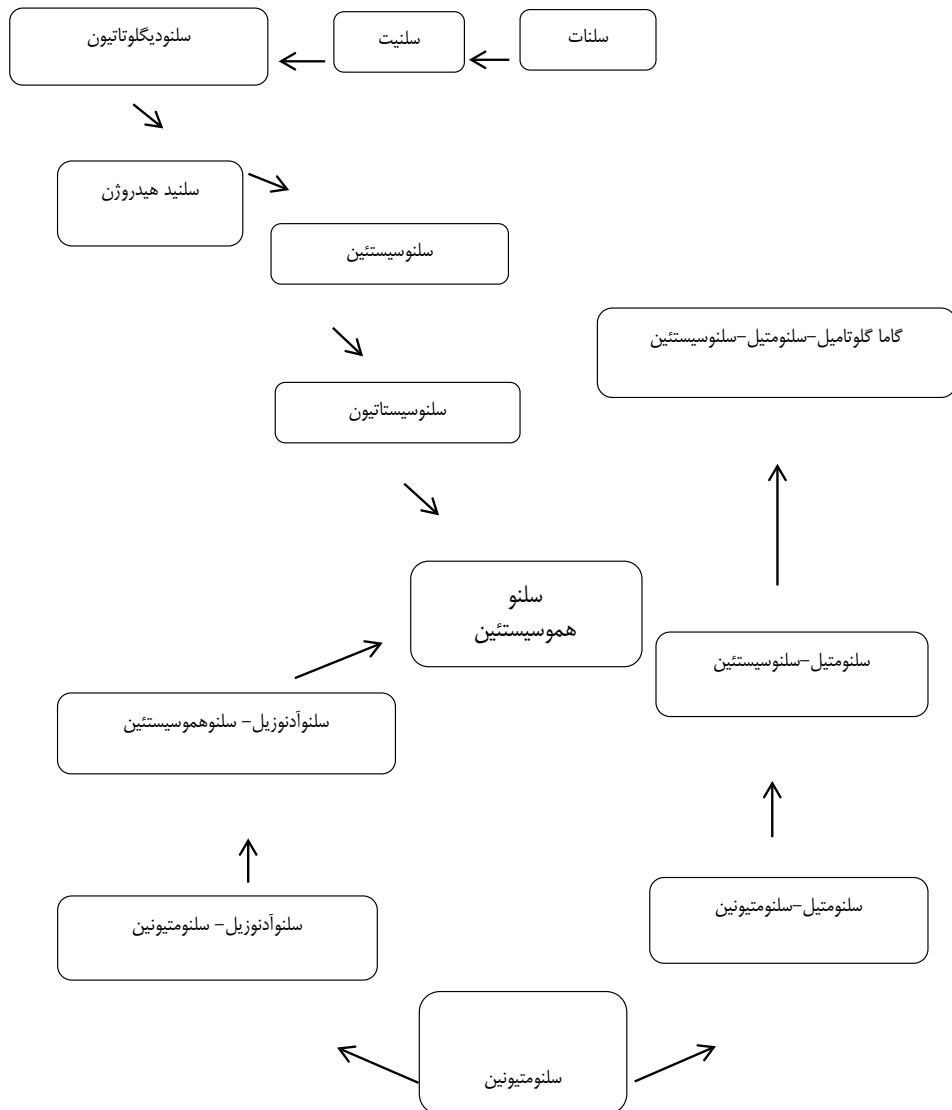
در نتیجه تخمیر در محیط غنی شده با سلنیوم، این عنصر به شکل آلی با مخمر اتصال برقرار می‌کند (۵۳، ۵۷، ۷۲-۷۴). پس از مرحله تخمیر، مخمر به وسیله سانتریفیوژ از محیط کشت جدا شده و برای حذف سلنیوم معدنی متصل شده به دیواره سلولی، توده سلولی چندین مرتبه شست‌وشو داده می‌شود و در نهایت خشک می‌شود.

میزان سلنیوم آلی در مخمر باید بیش از ۹۰ درصد (به طور معمول ۹۴ درصد) باشد و پودر مخمر خشک شده در نهایت در هر گرم حاوی ۲ میلی گرم سلنیوم است (۷۴، ۷۵).

گونه‌های موجود در مخمر غنی شده با سلنیوم: گونه‌شناسی

استفاده وسیع از مخمر غنی شده با سلنیوم در مطالعه‌های تغذیه‌ای و مداخله‌ای نظیر آزمون پیشگیری تغذیه‌ای از سرطان (NPC) در آمریکا که کاهش معناداری در وقوع سرطان و مرگ و میر را با مصرف $200 \mu g$ غنی غذایی سلنیوم نشان داد، دانشمندان را برآن داشت که به شناسایی گونه‌های مختلف سلنیوم موجود در مخمر غنی شده با سلنیوم بپردازند. در جدول ۲- انواع بسیاری از ترکیب‌های

مشابه، ساکارومایسس سرویزیه (مخمر نانوائی یا مخمر آجرو) ممکن است تا $30000 \mu g/g$ سلنیوم را جذب کند؛ که فرآورده اصلی سلنومتیونین است. سلنیوم جذب شده در پروتئین‌های مخمر به شکل فیزیکی با ماکرومولکول‌ها به ویژه اجزای سازنده دیواره سلولی پیوند برقرار کرده است (۶۳-۶۵). شکل ۱- مسیرهای سنتز زیستی سلنیوم را در گیاهان و مخمر نشان می‌دهد که در ارتباط با تشکیل سلنومتیونین است (۶۶).



(شکل-۱): مسیر پیشنهاد شده برای متابولیسم سلنیوم در گیاهان

سلنومتیونین حاصل از سنتز زیستی به صورت ایزومر L و سلنومتیونین مخمر به شکل $L-SeMet^4$ است. سلنومتیونین مخمر غنی شده با سلنیوم و پروتئین‌های غذایی می‌تواند به طور غیراختصاصی در پروتئین‌هایی مانند آلبومین و هموگلوبین در محل متیونین جذب شود یا به $SeCys$ و سپس به سلنید هیدروژن^۵ توسط β -لیاز تبدیل شود. سلنید هیدروژن تشکیل شده ممکن است به سلنوفسفات توسط سلنوفسفات سنتتاز تبدیل شود. سلنوفسفات با باقی مانده‌های tRNA متصل شده به سرنیل واکنش داده و حاصل tRNA باند شده با $SeCys$ است

7	CH_3SeH
8	$(CH_3)_2Se$
9	$[(CH_3)_3Se]^+$

4	L-selenomethionine ¹
5	H_2Se^4
6	$HSePo_3^{2-}$

فراهمی سلنومیتوین بیشتر از شکل‌های غیرآلی سلنیوم است (به طور تقریبی ۲ برابر) که در انسان بیش از ۹۰ درصد است. پس از جذب، سلنیوم موجود در سلنومیتوین در بافت‌های پروتئینی مانند عضله اسکلتی، کبد، گلبول قرمز و آلبومین پلاسما جذب می‌شود. متوسط نیمه عمر گزارش شده برای سلنومیتوین و سلنیت در انسان‌ها به ترتیب ۲۵۲ و ۱۰۲ روز است که بیانگر این است سلنومیتوین ۲/۵ برابر بیشتر از سلنیت در بدن باقی می‌ماند و حفظ می‌شود (۸۲). سلنومیتوین این قابلیت را دارد که به‌طور اختصاصی در پروتئین‌های بدن در محل متیونین جذب شود. بنابراین به عنوان ذخیره‌ای بالقوه برای سلنیوم عمل می‌کند (۲، ۵۷، ۸۳). به علاوه مطالعه‌ها نشان می‌دهد که مخمر غنی شده با سلنیوم قادر به افزایش فعالیت سلنوازییم‌ها است و برخلاف سلنیت و سلنات می‌تواند در بافت‌ها به شکل سلنومیتوین ذخیره شود و به آن این امکان را می‌دهد که سرعت بازیابی^{۱۱} کم‌تری در کل بدن و پشتیبانی بیشتری از غلظت سلنیوم بافت‌ها نسبت به سلنیوم غیرآلی داشته باشد (۷۴).

کاربرد مخمر غنی شده با سلنیوم در غنی‌سازی مواد غذایی

ریزسازواره‌ها (شامل مخمر، ریزجلیک، باکتری) به عنوان منبع سرشار بسیاری از ویتامین‌ها، اسیدهای چرب، اسیدهای آمینه، املاح معدنی، رنگدانه‌ها و ... برای غنی‌سازی مواد غذایی با مصارف تغذیه‌ای خاص یا استفاده عموم استفاده می‌شوند (۸۴-۸۹). برخی از این غنی‌سازی‌ها جنبه پیشگیری از ابتلا به نارسایی‌ها بوده و برخی جنبه درمانی نیز دارند (۹۰-۹۲). مخمر غنی شده با سلنیوم می‌تواند برای محصولات غذایی به خصوص در شکل پودر یا نوشیدنی مناسب باشد. استفاده از مخمر غنی شده با سلنیوم برای غنی‌سازی رژیم غذایی گاو‌ها در مقایسه با سلنیوم غیرآلی در افزایش غلظت سلنیوم شیر و پنیر به مراتب موثرتر است (۹۳، ۹۴). همچنین از مخمر غنی شده با سلنیوم می‌توان به صورت قرص یا کپسول به عنوان غنی‌سازی برای مصارف خاص تغذیه‌ای استفاده کرد (۶۸، ۶۹). سطوح مورد استفاده مخمر غنی شده با سلنیوم در غنی‌سازی مواد غذایی یا غنی‌های غذایی توسط فرمول‌های خاص تعیین می‌شود. چنانچه از ۲۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم مخمر غنی شده از سلنیوم در فرمول غذایی استفاده شود، این میزان ۵۰ تا ۲۰۰ میکروگرم سلنیوم مورد نیاز فرد را در روز تأمین می‌کند. طی تحقیقی سطح پیشنهاد شده برای دریافت مخمر غنی شده با سلنیوم در کودکان زیر ۱۱ سال، ۵۰ میکروگرم در روز تعریف شده است. همچنین پیشنهاد شده است که سطوح افزوده شده مخمر غنی شده با سلنیوم به مواد غذایی به گونه‌ای باشد که میزان ۵۰ میکروگرم سلنیوم مورد نیاز فرد در روز یا کمتر را تأمین کند (۷۴، ۷۵). با فرض اینکه سطح استفاده مخمر غنی شده با سلنیوم در مواد غذایی برای استفاده‌های تغذیه‌ای خاص و برای اهداف غنی‌سازی دریافت روزانه کمتر از ۵۰ میکروگرم سلنیوم را فراهم کند، کل دریافت روزانه برای یک فرد بزرگسال با دریافت سطح متوسط رژیم غذایی از این منبع به اضافه منابع غذایی دیگر حدود ۸۰ تا ۱۲۰ میکروگرم است (۷۵).

FDA چندین گروه مواد غذایی را برای استفاده مخمر غنی شده با سلنیوم در آن‌ها در ۲۱ CFR ۱۷۰، ۳(n) تعریف کرده است. این گروه‌های غذایی در جدول ۳ آورده شده‌اند که CSI^{۱۲} قصد دارد مخمر غنی شده با سلنیوم را به آن‌ها اضافه کند (۷۶).

علاوه بر این، حداکثر سروینگ روزانه برای استفاده این مواد غذایی به همراه سطح پیش‌بینی دریافت سلنیوم از هر سروینگ در جدول ۲ نشان داده شده‌است. حداکثر دریافت سلنیوم از طریق این منابع غذایی ۱۰۰ میکروگرم در روز است (۹۵). دریافت روزانه مخمر غنی شده با سلنیوم به عنوان غنی‌سازی تا سطح ۱۰۰ میکروگرم برای بزرگسالان از طریق گروه‌های غذایی ارائه شده در جدول ۱-۶ به طور کلی ایمن شناخته شده‌است (GRAS) (۹۵).

پایداری مخمر غنی شده سلنیوم

در زمینه پایداری مخمر غنی شده با سلنیوم در فرمولاسیون مواد غذایی مطالعه‌هایی انجام شده است. در این زمینه تحقیق‌ها نشان می‌دهد محتوای

شناسایی شده در مخمر غنی شده با سلنیوم نشان داده شده است. سلنیوم موجود در مخمر غنی شده با سلنیوم تولید شده با سلنیت سدیم به عنوان منبع سلنیوم به طور معمول به شکل سلنوامینواسید، سلنومیتوین است که به طور تقریبی ۶۰ تا ۸۰ درصد کل گونه‌های سلنیوم مخمر غنی شده با سلنیوم را تشکیل می‌دهد. دومین گونه غالب موجود در مخمر غنی شده با سلنیوم، سلنوسیتین است که به طور تقریبی ۲ تا ۴ درصد کل گونه‌های سلنیوم موجود در مخمر غنی شده با سلنیوم را تشکیل می‌دهد (۵۷، ۷۶).

(جدول ۲): گونه‌های سلنیوم شناسایی شده در مخمر غنی شده با سلنیوم تجاری

گونه‌های سلنیوم	درصد
سلنومیتوین	۸۴
سلنیت	۰/۱
گاما-گلوتامیل-سلنو-متیل-سلنو-سیستین ۱	۰/۵
سلنو-آدنوزیل-سلنو-هموسیتین ۲	۰/۵
سلنو-لاتیونین ۳	شناسایی نشده است
سلنو-متیل-سلنو-سیستین ۴	شناسایی نشده است
سلنو-سیستاتین ۵	شناسایی نشده است
سلنو-سیستین ۶	شناسایی نشده است
سلنو-سیستین ۷	شناسایی نشده است
مجموع گونه‌های سلنیوم شناسایی شده در مخمر غنی شده با سلنیوم تجاری	۸۵/۱

زیست فراهمی^{۱۰} مخمر غنی شده با سلنیوم

زیست فراهمی به طور معمول به عنوان جزء هضم شده غذایی تعریف می‌شود که برای اعمال فیزیولوژی نرمال استفاده می‌شود (۷۷). از آنجا که یک روش مستقیم برای اندازه‌گیری زیست‌فراهمی وجود ندارد، جذب و باقی‌ماندگی ماده غذایی به صورت اندازه‌گیری‌های غیرمستقیم زیست فراهمی ارزیابی می‌شود (۷۷). جذب سلنیوم براساس هموستازی تنظیم نمی‌شود و به ظاهر تحت تأثیر وضعیت تغذیه‌ای نیز نیست. فاکتورهای رژیمی اندکی شناخته شده‌اند که بر زیست فراهمی سلنیوم تأثیرگذار هستند. به نظر می‌رسد پروتئین زیست‌فراهمی سلنیوم را تشدید می‌کند (۷۸). ویتامین C زیست‌فراهمی سلنیوم را بهبود می‌بخشد (۷۹). Combs در سال ۱۹۸۸ ویتامین A، ویتامین E، ضداکسیدان‌ها را به عنوان تشدیدکننده زیست فراهمی سلنیوم رژیمی در حیوانات معرفی کرد. فلزات سنگین و رژیم غذایی حاوی سولفور بالا از ممانعت‌کنندگان زیست‌فراهمی سلنیوم در حیوانات هستند (۷۸).

مطالعه‌ها نشان می‌دهد جذب سلنیوم آلی مثل سلنومیتوین که در غذاهای طبیعی یافت می‌شود، چندین بار سریع‌تر در بافت‌های بدن نسبت به سلنیوم معدنی انجام می‌شود و ثابت شده است که در کنترل برخی اختلال‌ها که به وسیله کمبود سلنیوم ایجاد شده مؤثرتر است (۵۷، ۸۰). همچنین جذب سلنومیتوین در روده کوچک و روده کور و کولون به شکل قابل توجهی سریع‌تر از سلنیت معدنی است (۶۱). به علاوه شکل‌های آلی سلنیوم به خصوص سلنومیتوین نسبت به سلنیت‌های معدنی و سلنات در افزایش سطح سلنیوم خون و فعالیت‌های گلوکاتینون پراکسیداز خون توانایی بیشتری دارند (۶۹، ۸۱). در نتیجه کمپلکس‌های سلنیوم آلی و سلنیوم دارای آمینواسیدها به عنوان بیشترین زیست‌دسترسی برای انسان‌ها و حیوانات در نظر گرفته شده‌اند (۵۲، ۵۸، ۶۰).

طبق مطالعه‌های انجام شده در انسان و حیوان، به نظر می‌رسد زیست‌فراهمی سلنیوم به شکل مخمر غنی شده با سلنیوم مشابه با سلنومیتوین باشد. زیست

11 Turnover

12 Cypress Systems, Inc

10 Bioavailability

(جدول-۳): گروه‌های غذایی پیشنهاد شده برای استفاده مخمر غنی شده با سلنیوم در آن‌ها

میزان دریافت روزانه سلنیوم	محتوی سلنیوم در هر سروینگ	تعداد سروینگ پیشنهاد شده برای مصرف روزانه	گروه‌های غذایی در نظر گرفته شده
30 µg	5µg	۶	محصولات نانوايي
20 µg	5µg	۴	نوشیدنی‌های غیرالکلی
20µg	5µg	۴	غلات صبحانه
25 µg	5µg	۵	ماکارونی
25 µg	5µg	۵	محصولات لبنی
10µg	5µg	۲	میوه جات فرآیند شده و آب میوه‌ها
10µg	5µg	۲	آب سبزیجات فرآیند شده
10 µg	5µg	۲	سوپ‌ها
100 µg	5µg	۲۰	غذاهای بالینی

ممکن است سبب واکنش‌های جانبی و ایجاد سمیت شود (۷۵).

مطالعه‌های بالینی اخیر در زمینه مخمر غنی شده با سلنیوم نشان می‌دهد که دریافت سلنیوم تا ۳۰۰ µg Se/Day ۳۴۳ µg Se/Day از مخمر غنی شده با سلنیوم و تقریباً ۴۳ µg Se/Day از طریق رژیم غذایی) و سطح سلنیوم پلاسما ۴۴۱ µg/l حتی پس از دوره‌های طولانی مدت مصرف غنی مخمری (۴ سال و ۸ ماه) سبب سمیت نمی‌شود. البته درک انشعاب‌های تغذیه و سم‌شناسی هر عنصر بستگی به اشکال شیمیایی خاص آن عنصر همراه با مقادیر نسبی آن‌ها و فعل و انفعالات‌های شیمیایی نمک آن عنصر دارد (۵۷).

از آنجا که اهمیت زیستی سلنیوم نظیر آثار ضد اکسیدانی، آثار ضد سرطانی و ضد بیماری قلبی از ویژگی‌های شکل آزاد سلنیوم نیست، بلکه آثار آن توسط ترکیب‌های شیمیایی متنوع آن انجام می‌گیرد، بنابراین ارزیابی سطوح مناسب مصرف سلنیوم از طریق رژیم غذایی نیاز به در نظر گرفتن سطوح واقعی سلنیوم و شکل‌های شیمیایی سلنیوم مصرف شده دارد (۷۵). میزان LD50^{۱۵} (دوز کشنده) مخمر غنی شده با سلنیوم 3/37 mg/kg در مقایسه با سلنیت سدیم (۱۲/۷ mg/kg) نشان می‌دهد که سمیت حاد سلنیوم آلی به شکل مخمر غنی شده با سلنیوم کمتر از سلنیوم معدنی به شکل سلنیت سدیم است (۵۷، ۸۲، ۹۹). به طور کلی پذیرفته شده است که اشکال غیر آلی سلنیوم نسبت به اشکال آلی نظیر مخمر غنی شده با سلنیوم سمی تر هستند. تعدادی از مطالعه‌های تداخلی نشان می‌دهند که مصرف مزمن مخمر غنی شده با سلنیوم تا ۸۰۰ µg Se/Day هیچ اثر سمی ندارد (۷۵) و مطابق تاییدیه GRAS مصرف مخمر غنی شده با سلنیوم در بزرگسالان به عنوان افزودنی در گروه‌هایی از مواد غذایی در سطح ترکیبی کم تر از ۱۰۰ µg Se/Day ایمن است (۷۶، ۱۰۰). تحقیق‌ها نشان می‌دهند، مخمر غنی شده با سلنیوم یک شکل ایمن و موثر مکمل سلنیوم روده‌ای کوتاه مدت برای نوزادان نارس (پری ترم)^{۱۶} است (۹۵). با توجه به این حقیقت که مقدار توصیه شده دریافت سلنیوم در روز برای کودکان در حال حاضر در ۳۰ درصد شیرخواران در سطح جهان حاصل نمی‌شود، مطابق پیشنهادیه EFSA (۷۵) مخمر غنی شده با سلنیوم می‌تواند به عنوان یک مکمل غذایی ارزان به جلوگیری از عدم کفایت سلنیوم در این گروه آسیب‌پذیر کمک کند (۱۰۰).

مطابق تحقیق‌های انجام شده، مخمر غنی شده با سلنیوم، شکل ایمن با قابلیت دسترسی زیستی بالا است که شکل غذایی سلنیوم (سلنومیتوئین) را تقلید می‌کند. از آنجا که سلنومیتوئین در بدن ساخته نمی‌شود و باید برای سنتز سلنوپروتئین‌ها از طریق منابع غذایی تامین شود (۵۷) و با توجه به این که شکل غالب سلنیوم در مخمر غنی شده با سلنیوم، سلنومیتوئین است (۵۳)، بنابراین مخمر غنی شده با سلنیوم می‌تواند به عنوان پیش‌ساز برای سنتز سلنوپروتئین‌ها که آنزیم‌های ضد اکسایشی بوده و از تخریب سلولی حاصل از فعالیت‌های رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کنند، عمل کند. همچنین مطالعه‌ها نشان می‌دهد با مصرف طولانی مدت مکمل غذایی مخمر غنی شده با سلنیوم با دوزهای ۳۰۰، ۴۰۰ و

Se-methyl-Se-cysteine
Se-cystathionine
Se-cystine
Se-cysteine

سلنیوم یا درصد سلنیوم متصل شده به مخمر در طول دوره ارزیابی (۳ تا ۳۲ سال) کم یا بدون تغییر باقی می‌ماند و ارزیابی زمان ماندگاری محصولات مخمر غنی شده با سلنیوم، ثبات بلندمدت را نشان می‌دهد (۳۶ ماه یا بیشتر). همچنین مخمر غنی شده با سلنیوم پایداری حرارتی بالایی داشته و شرایط دمایی پخت را در فرآورده‌های نانوايي به خوبی تحمل می‌کند و دمای بالا تاثیر معناداری در کاهش پایداری سلنیوم در مخمر غنی شده با سلنیوم ندارد (۷۴، ۷۵).

ایمنی مخمر غنی شده با سلنیوم

با وجود این که کمبود دریافت سلنیوم در قسمت‌هایی از جهان وجود دارد اما باید به این نکته نیز توجه کرد که مصرف سلنیوم در سطوح خیلی بالا می‌تواند نیز سمی باشد. بنابراین دریافت سلنیوم کمتر از سطح قابل قبول^{۱۳} (RDA) به عواقب نامطلوب ناشی از کمبود سلنیوم منجر می‌شود و دریافت سلنیوم در سطوح بالاتر از حد قابل قبول سمیت سلنیوم را سبب می‌شود. سطوح بالاتر از حد تحمل سلنیوم (ULS) در آمریکا برای مردان و زنان بالغ ۴۰۰ µg Se/Day در نظر گرفته شده است (۹۶). سلنیوم سمی مزمن شناخته شده است و سلنوزیس^{۱۴} (مسمومیت با سلنیوم) در انسان‌ها و حیوانات در مناطق غنی از سلنیوم گزارش شده است. دریافت سلنیوم در محدوده ۶۹۹۰ تا ۳۲۰۰ میکروگرم در روز (میانگین ۴۹۹۰ µg Se/Day) باعث سلنوزمزم می‌شود درحالی که دریافت تقریباً ۱۵۱۰-۲۴۰۰ µg Se/Day (میانگین ۷۵۰ µg Se/Day) باعث سلنوز نمی‌شود (۹۷).

از علائم سلنوزیس ریزش مو، شکنندگی و ناصاف شدن سطح ناخن، تنفس با بوی سیر و ضایعات پوستی است (۹۸). تحقیق‌ها در زمینه اثر مضر سلامتی دریافت بالای سلنیوم از طریق رژیم غذایی در جمعیت ساکن در مناطق غنی از سلنیوم در ونزوئلا، چین و جنوب والوتا نشان می‌دهد که حداکثر میزان دریافت درازمدت سلنیوم بدون ایجاد سمیت در اغلب افراد به طور تقریبی ۸۰۰ میکروگرم است. در حالی که دریافت طولانی مدت دوز ۱۰۰۰ میکروگرم یا بیشتر در روز

15 Lethal Dose, 50% i.e. dose that causes death among 50 % of treated animal

16 pre-term infants

13 Recommended Daily Allowance

14 Selenosis

قادرند در شرایط هوازی اغلب در فرآیند ناپیوسته این تبدیل را انجام دهند. سلنیوم مخمر اغلب حاوی شکل آلی سلنومیتوین است که پایداری مناسبی حتی در درجه حرارت بالا داشته و سمیت کمتری در مقایسه با شکل معدنی دارد. مخمر غنی شده با سلنیوم را می توان به گروه های مختلف غذایی مانند محصولات شیری و نانوائی و همچنین نوشیدنی ها و ... اضافه کرد. غنی سازی با هدف ایجاد اثرات سلامتی بخش متعدد انجام شده و به پیشگیری و یا بهبود کمبود دریافت تغذیه ای سلنیوم آحاد جامعه منجر می شود. علاوه بر این، استفاده از مخمر غنی شده با سلنیوم در غنی سازی رژیم غذایی دام، طیور و یا ماکیان از دیگر راهکارهای مناسب برای جبران کمبود سلنیوم در زنجیره غذایی انسان است.

با توجه به افزایش برخی بیماری ها مانند سرطان و بیماری های قلبی - عروقی در ایران و ارتباط ثابت شده این نارسایی ها با کمبود دریافت سلنیوم، افزودن مخمر غنی شده به گروه های مختلف غذایی و مطالعه های بالینی در این زمینه پیشنهاد می شود. همچنین پژوهش های آتی در این زمینه می تواند شامل غربالگری ریزاندامگان مولد، سوبسترای مناسب، مدل سازی ریاضی فرایند تولید، بهینه سازی انتقال جرم و حرارت و نیز به کارگیری فناوری پیشرفته برای کنترل بیوترانسفورماسیون و تعیین میزان و نوع سلنیوم حاصله باشد.

منابع:

- Haug A, Graham RD, Christophersen OA, Lyons GH. How to use the world's scarce selenium resources efficiently to increase the selenium concentration in food. *Microb Ecol Health Dis* 2007; 19 (4):209-28.
- Kieliszek M, Błazejak, S. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition* 2013, 29,713-718.
- Kieliszek M, Błazejak S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules* 2016;21(5):609.
- Whanger PD. Selenium in the treatment of heavy metal poisoning and chemical carcinogenesis. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992; 6: 209-221.
- Ridlington JW, Whanger PD. Interactions of selenium and antioxidants with mercury, cadmium and silver. *Fund Appl Toxicol* 1981; 1:368.
- Wei W, Abnet C, Qiao Y. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 80-85.
- Suhajda I, Janz B, Hegczki J, Pals I. In: Accumulation of microelements in yeast. 6th International Trace Element Symposium. Proceedings 1994; 123-134.
- Blot W, Li J, Taylor, P. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483-1492.
- Pourmand G, Mehraei A. Serum selenium level and prostate cancer: a case-control study. *Nutr Cancer* 2008; 60(2):171-176.
- Allegrini ME, Lanzola E, Gallorini M. Dietary selenium intake in a coronary heart disease study in Northern Italy. *Nutr Res Suppl* 1985; 1: 398-402.
- Levander OA. A global view of human selenium nutrition. *Ann Rev Nutr* 1987; 7: 227-250.
- Andersen O, Nielson JB. Effects of simultaneous low-level dietary supplementation with inorganic and organic Se on blood and organ toxic levels of metals in mice. *J Trace Elem-Electrolytes Health Dis* 1993; 7: 122.
- Hassanzadeh M, Faridhosseini R, Mahini M. Serum levels of TNF- α , IL-6, and selenium in patients with acute and chronic coronary artery disease, Iran. *J Immunol* 2006; 3(3):142-145.
- Vanderpas, J. B., Contempre, B., Duale, N. L., Goossens, W., Bebe, N. and Thorpe, R. 1990. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr* 52:1087-1093.
- Hashempour M, Siavash M, Amini M, Aminoroaya, A. Goiter persistence after iodine replenishment, the Potential role of selenium deficiency in goitrous school children of Semirom, Iran. *Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 75 - 79.

حتی $800 \mu\text{g Se/Day}$ هیچ مدرکی از سمیت دیده نشده است و توانایی مخمر غنی شده با سلنیوم در ذخیره شدن در بافت ها و آزادسازی برگشت پذیر توسط فرآیندهای متابولیکی برای مقابله با دوره های دریافت ناکافی سلنیوم در مناطق با دریافت سلنیوم پایین بارز است. به خصوص چنانچه دستورالعمل های مرتبط با حداکثر سطح ایمن دریافت سلنیوم $\text{Ec,2000, } 300 \mu\text{g Se/Day-Food}$ (Ec,2000, $300 \mu\text{g Se/Day}$) Nutrition Board,2000, $400 \mu\text{g Se/Day}$) رعایت شود. با این وجود مخمر غنی شده با سلنیوم تنها شکل سلنیوم است که تاکنون در مطالعه های تداخلی ضدسرطان در انسان ها کارایی داشته است (۱۰۱،۱۰۲).

نتیجه گیری:

نظر به آثار سلامتی بخش عنصر سلنیوم مانند خواص ضداکسیدانی، ضدسرطانی و درمانی در بیماری های قلبی - عروقی دریافت کافی روزانه این ریزمغذی بسیار حائز اهمیت است. رشد بالای جمعیت و نیاز به تولید غذای بیشتر از یک سو و فرسایش خاک از سوی دیگر خطر کمبود دریافت سلنیوم را بیش از پیش مطرح می کند. بنابراین می توان با بهره گیری از غنی سازی های مناسب برای جبران کمبود دریافت این عنصر عمل کرد. غنی سازی به روش های بیوتکنولوژی با استفاده از ریزسازواره های ایمن از راه حل های مناسب، ارزان و کاراست. مخمرها

16. Combs JR. Analysis of the arguments for and against selenium-enriched yeast in experimental and practical applications, unpublished report. 2000.

17. Stankov M, Ivana S, Olgan J. Bioavailability and possible benefits of wheat intake naturally enriched with selenium and its products. *Biol Trace Elem Res* 2000; 77:273-285.

18. Ip C, Thompson HJ, Zhu Z, Ganther HE. In vitro and in vivo studies of methylseleninic acid: Evidence that a monomethylated selenium metabolite is critical for cancer chemoprevention. *Cancer Res* 2000 60, 2882-2886.

19. Schauss, AG. Selenium. 2006. (<http://www.traceminerals.com/products/selenium.html>).

20. Expert Group on Vitamins and Minerals. Medicines and healthcare products regulatory agency. uk department of health. "safe upper levels for vitamins and minerals part 3 trace elements: Selenium," Food Standards Agency 2003; 232-239.

21. Scientific Committee on Food (EC). Opinion of the scientific committee on food on the revision of reference values for nutrition labelling, brussels: Commission of the European Communities.2003.

22. Diplock AT. Indexes of selenium status in human populations. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 256S-258S.

23. Diowksz A, Peczkowska B, odarczyk M, Ambroziak W. Bacteria/yeast and plant biomass enriched in Se via bioconversion process as a source of Se supplementation in food. in Se via bioconversion process as a source of Se supplementation in food. *Progr Biotechnol.* 2000, 17: 295-300.

24. Oldfield J. The two faces of selenium. *J Nutr* 1987; 117(12):2002-2008.

Jach ME, Serefko A, Sajnaga E, Kozak E, Poleszak E, Malm A. Dietary supplements based on the yeast therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr* 2015; 6: 73-82.

25. Shils M, Olson J, Shike M. Modern nutrition in health and disease, 8th Ed. Lea and Febiger. 1984; 243-254.

26. Fordyce F, Guangdi Z, Green, K, Xinping, L. Soil, grain and water chemistry in relation to human Se-responsive diseases in Enshi District, China *Appl Geochem* 2000; 15: 117-132.

27. Adams M, Lombi E, Zhao F, McGrath S. Evidence of low selenium concentrations in UK bread-making wheat grain. *J Sci Food Agric* 2002; 82:1160-116.

28. Keshan Disease Research Group. Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J* 1979; 92: 477-482.

29. Thomson C. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:391-402.

30. Dickson RC, Thomlinson, RH. Selenium in blood and human tissue. *Chim Acta* 1976; 16:311-321.

Kromhout D. Essential micronutrients in relation to carcinogenesis. *Am J Clin Nutr*

- 1987; 45:1361-1367.
31. McSheehy S, Yang L., Mešter Z. Selenomethionine extraction from selenized yeast: An LC-MS. Study of the acid hydrolysis of a synthetic selenopeptide. *Microchim. Acta (MCA)* 2006; 155: 373-377.
 32. Nazemi L, Nazmara S, Eshraghyan MR, Nasser S, Djafarian K, Yunesian M, Sereshi H, Moameni A, Shahtaheri SJ. Selenium status in soil, water and essential crops of Iran. *Iran. J Environ Health Sci Eng* 2012; 9: 1-11.
 33. Pérez-Corona MT, Sánchez-Martínez M, Valderrama M, Rodríguez ME, Cámara C, Madrid Y. Selenium biotransformation by *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces bayanus* during white wine manufacture: Laboratory-scale experiments. *Food Chem.* 2011; 124, 1050-1055.
 34. Nam H, Kim S, Lee S. Yeast selection for high resistance to and uptake of Se: Cultural optimization of organic selenium production. *African Journal of Microbiology Research* 2013; 7(18): 1858-1864.
 35. Rajashree K, Muthukumar T. Selection of culture medium and conditions for the production of selenium enriched *Saccharomyces cerevisiae*. *African Journal of Biotechnology* 2013; 12(20), 2972-2977.
 36. Shini S, Sultan A, Bryden WL. Selenium biochemistry and bioavailability: Implications for animal agriculture. *Agriculture* 2015; 5: 1277-1288.
 37. Suhajda A, Hegoczki J, Janzso B, Pais I, Vereczkey, G. Preparation of selenium yeasts I. Preparation of selenium-enriched *Saccharomyces cerevisiae*. *J Trace Elem Med Bio* 2000; 14(1): 43-47.
 38. Ponce de leon CA, Bayon MM, Paquin C. Selenium incorporation into *Saccharomyces cerevisiae* cells: a study of different incorporation method. *J Appl Mic* 2002; 92:602-610.
 39. Esmaili S, Khosravi-Darani K, Pourahmad R, Nazemi L, Komeili R. An experimental design for production of selenium enriched yeast. *World Appl Sci* 2012; 19(1): 31-37.
 40. FDA. Food additives permitted in feed and drinking water of animals: Selenium. *Fed Regist* 1987; 52:10887.
 41. Kieliszek, M.; Błażej, S.; Bzducha-Wróbel, A. Influence of selenium content in the culture medium on protein profile of yeast cells *Candida utilis* ATCC 9950. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015, 1-6.
 42. Suhajda A, Janz B, Hegoczki J. In: New form of microelements, *Int. Symp. On Novel Foods, Int Com for Food Industries*, Paris, 13.14 Oct. 1993.
 43. Kieliszek M, Błażej, S, Bzducha-Wróbel A, Kurcz A. Effects of selenium on morphological changes in *Candida utilis* ATCC 9950 yeast cells. *Biol Trace Elem Res.* 2016; 169: 387-393.
 44. Janz B, Suhajda A, Pais I. In: Yeasts enriched with microelements. *Food Technol Int Europe* 1993; 173-177.
 45. Lavu RVS, Van De Wiele T, Pratti VL, Tack F, Du Laing G. Selenium bioaccessibility in stomach, small intestine and colon: Comparison between pure Se compounds, Se-enriched food crops and food supplements. *Food Chem* 2016; 197: 382-387.
 46. Diowski A, Ambrozak W, Wodarczyk M. Investigation of the ability of selenium accumulation by lactic acid bacteria of *Lactobacillus* species and yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Pol J Food Nutr Sci* 1999; 8(1): 17-22.
 47. Fisinin VI, Papazyan TT, Surai PF. Producing selenium-enriched eggs and meat to improve the selenium status of the general population. *Crit Rev Biotechnol* 2009; 29: 18-28.
 48. Alfthan G, Xu GL, Tan WH, Aro A, Wu J, Yang YX. Selenium supplementation of children in a selenium-deficient area in China: Blood selenium levels and glutathione peroxidase activities. *Bio Trace Elem Res* 2000; 73(2): 113-25.
 49. Schrauzer GN. Nutritional selenium supplements: Product types, quality, and Safety. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(1): 1-4.
 50. Mapelli V, Hilleström PR, Kopolna E, Larsen EH, Olsson L. Metabolic and bioprocess engineering for production of selenized yeast with increased content of seleno-methylselenocysteine. *Metab Eng* 2011; 13:282-293.
 51. Esmaili S, Khosravi-Darani K, Pourahmad R, Nazemi L, Komeili R. An experimental design for production of selenium enriched yeast. *World Appl Sci* 2012; 19(1): 31-7.
 52. Khosravi-Darani K, Shojasadi S. A.. Solid State Fermentation of Apple Pomace for Production of Ethanol by *Saccharomyces*. *Modares J Eng Sci* 2002; 10: 55-60. [in Persian]
 53. Chasteen TG, Bentley R. Biomethylation of selenium and tellurium: microorganisms and plants. *Chem Rev* 2003; 103: 1-25.
 54. Hongfei Y, Zhigang C, Zhenxin G, Yongbin H. Optimization of natural fermentive medium for selenium-enriched yeast by D-optimal mixture design. *Food Sci Technol J* 2009; 42: 327-31.
 55. Jach M, Serefko A, Sajnaga E, Kozak E, Poleszak E, Malm A. Dietary supplements based on the yeast biomass. *Current Topics in Nutraceuticals Research.* 2015;13(2):83
 56. Gharieb MM, Gadd GM. Role of glutathione in detoxification of metal(loid)s by *Saccharomyces cerevisiae*. *BioMetals* 2004; 17:183-188.
 57. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Advances in Nutrition: An International Review Journal* 2015;6(1):73-82.
 58. Kitajima T, Chiba Y (2013) Selenomethionine metabolism and its toxicity in yeast. *Biomol Concepts* 4(6):611-616.
 59. Olena S, Volodymyr I, Irina L, Viktor S. Ukrainian dietary bakery product with selenium-enriched yeast. *Food Sci Technol (LWT)* 2008; 41:890-5.
 60. Choi MH, Ji GE, Koh KH, Ryu YW, Jo DH, Park YH. Use of waste Chinese cabbage as a substrate for yeast biomass production. *Bioresource Technol* 2002; 83: 251-3.
 61. Chanda S, Chakrabarti S. Plant origin liquid waste: a resource for singlecell protein production by yeast. *Bioresource Technol* 1996; 57: 51-4.
 62. Demirci A, Pometto AL. Production of organically bound selenium yeast by continuous fermentation. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 2491-5.
 63. Berry MJ, Banu L, Chen, YY, Mandel SJ, Kieffer JD, Harney JW, et al. Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I diiodinase requires sequences in the 30 untranslated region. *Nature J* 1991; 353: 273-6.
 64. Berry MJ, Banu L, Harney JW, Larsen PR. Functional characterization of the eukaryotic SECIS elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons. *EMBO J* 1993; 12: 3315-22.
 65. Polatajko A, Sliwka-Kaszynska M, Dermovics M, Ruzik R, Encinar JR, Szpunar JA. Systematic approach to selenium speciation in selenized yeast. *J Anal At Spectrom* 2004; 19: 114-20.
 66. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr* 2004; 91: 11-28.
 67. Ferhance A. A novel method for the production of a selenium-enriched yeast. PHD thesis of philosophy. National library of Canada. 2001.
 68. Zhan X, Qie Y, Wang M, Li X, Zhao R. Selenomethionine: an effective selenium source for sow to improve Se distribution, antioxidant status, and growth performance of pig offspring. *Biol Trace Elem Res* 2011; 142(3):481-491
 69. Faye B, Saleh SK, Konuspayeva G, Musaad A, Bengoumi MR. Seboussi. Comparative effect of organic and inorganic selenium supplementation on selenium status in camel. *J King Saud Univ Sci* 2014; 26: 149-58.
 70. Kieliszek M, Błażej, S, Gientka I, Bzducha-Wróbel A. Accumulation and metabolism of selenium by yeast cells. *Applied microbiology and biotechnology.* 2015;99(13):5373-82.
 71. Alidee T, Habbal H, Tohla M. Optimization of selenium enriched *Saccharomyces cerevisiae* by Response Surface Methodology (RSM). *International Journal of ChemTech Research* 2016; 9(2):221-226.
 72. Rayman M. The use of high – selenium yeast to raise selenium status: how dose it measure up? *Cambridge Journals Online. Brit J Nutr* 2004; 92: 557-73.
 73. European Food Safety Authority (EFSA). Selenium-enriched yeast as source for selenium added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses and foods (including food supplements) for the general population. *EFSA J* 2008; 766: 1-42
 74. GRAS Associates, LLC. Food and Drug Administration. Center for Food Safety & Applied Nutrition, Office of Food Additive Safety (HFS-200). a high-selenium yeast product. 2008. 21 CFR 170.36(1).

75. Fox T, van den Heuvel E, Atherton C, Dainty JR, Lewis DJ, et al. Bioavailability of selenium from fish, yeast and selenate: a comparative study in humans using stable isotopes. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 343-9.
76. Combs GF. Selenium in foods. In: Chichester C, Schweiger B, editors. *Advances in Food Research*. San Diego: Academic Press. 1998. p. 85-113.
77. Fairweather-Tait SJ. Bioavailability of selenium. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: Suppl. 1: S20-3.
78. Cantor AH, Langevin ML, Noguchi T, Scott ML. Efficacy of selenium compounds and feed for prevention of pancreatic fibrosis in chicks. *J Nutr* 1975; 105(1):106-11.
79. Clausen J, Nielsen SA. Comparison of whole blood selenium values and erythrocyte glutathione peroxidase activities on supplementation with selenate, selenite, L-selenomethionine and high selenium yeast. *Biol Trace Elem Res* 1988; 15: 125-38.
80. Schrauzer GN. Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J Nutr* 2000; 130: 1653-6.
81. Thomson C, Robinson M, Butler J, Whanger P. Long-term supplementation with selenate and selenomethionine: selenium and glutathione peroxidase (EC 1.11 1.9) in blood components of New Zealand women. *Br J Nutr* 1993; 69:577-88.
82. Beheshtipour H, Haratian P, Mortazavian AM, Khosravi-Darani K. Effects of *Chlorella vulgaris* and *Arthrospira platensis* addition on viability of probiotic bacteria in yogurt and its biochemical properties. *Eur Food Res Technol* 2012; 235: 719-28.
83. Beheshtipour H, Mortazavian AM, Mohammadi R, Sohrabvandi S, Khosravi-Darani K. Supplementation of *Spirulina platensis* and *Chlorella vulgaris* Algae into Probiotic Fermented Milks, *Compr Rev Food Sci Food Safety* 2013; 12 (2): 144-54.
84. Fadaei V, Mohamadi-Alašti F, Khosravi-Darani K. Influence of *Spirulina platensis* powder on the starter culture viability in probiotic yoghurt containing spinach during cold storage. *Eur J Exp Biol* 2013; 3(3):389-93.
85. Shahbazadeh S, Khosravi-Darani K, Sohrabvandi S. Healthy cookies with *Spirulina platensis* microalgae. *Annu Rev Res Biol* 2015; 7(3): 144-54.
86. Fadaei V, Eslami-Moshkenani A, Khosravi-Darani K. Effects of powdered *spirulina platensis* biomass on pH and titratable acidity of probiotic dough containing powdered mint during cold storage. *Int J Biol Biotech* 2013; 10 (4): 631-5.
87. Massoud R, Khosravi-Darani K, Nakhsaz F, Varga L. Evaluation of physico-chemical, microbiological and sensory properties of croissants fortified with *Arthrospira platensis* (*Spirulina*). *Czech J Food Sci* 2015. (Under Review).
89. Hoseini M, Khosravi-Darani K, Mozafari MR. Nutritional and Medical Applications of *Spirulina* Microalgae. *Mini-Rev Med Chem* 2013; 13: 1231-7.
90. Soheili M, Khosravi-Darani K. The potential health benefits of algae and micro algae in medicine: A review on *Spirulina platensis*. *Current Nutr Food Sci* 7 (4); 279-85.
91. Marzieh Hosseini M, Shahbazadeh S, Khosravi-Darani K, Mozafari MR. *Spirulina platensis*: Food and Function. *Current Nut Food Sci* 2013; 9: 00-00.
92. Malbe M, Klaassen M, Fang W, Myllys V, Vikerpuur M, Nyholm K, et al. Comparisons of selenite and selenium yeast feed supplements on Se-incorporation, mastitis and leucocyte function in Se-deficient dairy cows. *Zentralbl Veterinarmed* 1995; 42A: 111-121.
93. Ortman K, Pehrson B. Effect of selenate as a feed supplement to dairy cows in comparison to selenite and selenium yeast. *J Anim Sci* 1999; 77:3365-70.
94. GRAS Associates, LLC. Food and Drug Administration. Center for Food Safety & Applied Nutrition, Office of Food Additive Safety (HFS-200). Amendment to the dossier in support of the generally recognized as safe (gras) status of sel-plex® as a food ingredient. Burdockgroup. 2010. P. 2-59.
95. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. "Dietary reference intakes for vitamin c, vitamin e, selenium, and carotenoids,". WashingtonDC: National Academy Press. 2000.
96. Yang G, Wang S, Zhou R, Sun S. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:872-81.
97. Whanger P, Vendeland S, Park Y, Xia Y. Metabolism of sub-toxic levels of selenium in animals and humans. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26: 99-113.
98. Spallholz JE, Rafferty A. Nutritional, chemical and toxicological evaluation of high-selenium yeast. In: Combs GF, et al., eds. *Selenium in Biology and Medicine*. New York: Avi-Van Nostrand Reinhold 1987. pp. 516-529.
99. Bogye G, Alftan G, Machay T. Randomized clinical trial of enteral yeast-selenium supplementation in preterm infants. *Biofactors J* 1998; 8:1-2: 139-42.
100. Blot W, Li J, Taylor P. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483-92.
101. Yu S, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 117-24.