

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**  
**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение**  
**высшего образования**  
**Первый Московский государственный медицинский университет**  
**имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)**

*На правах рукописи*

**ШАБАЛИНА Елена Александровна**

**ПРЕПАРАТЫ СЕЛЕНА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ**  
**АУТОИММУННЫХ ТИРЕОПАТИЙ**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

**Фадеев Валентин Викторович**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Москва – 2023

## Оглавление

<b>Оглавление</b>	стр.2
Актуальность работы	стр.5
Степень разработанности темы диссертационной работы	стр.7
Цель и задачи	стр.8
Объект и предмет исследования	стр.8
Научная новизна исследования	стр.9
Теоретическая и практическая значимость	стр.9
Методология и методы исследования	стр.9
Основные положения, выносимые на защиту	стр.9
Степень достоверности и апробация научных результатов	стр.10
Внедрение результатов диссертационной работы	стр.10
Личный вклад соискателя	стр.11
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	стр.11
Публикации	стр.11
Объем и структура диссертации	стр.11
<b>Глава 1. Селен и щитовидная железа (Обзор литературы)</b>	стр.12
1.1 Введение	стр.12
1.2 Физиология селена	стр.13
1.2.1 Ассимиляция и пути метаболизма Se в организме	стр.13
1.2.2 Селенопротеины	стр.14
1.2.2.1 Тиоредоксинредуктазы	стр.15
1.2.2.2 Глутатионпероксидазы	стр.15
1.2.2.3 Дейодиназы	стр.16
1.2.2.4 Другие селенопротеины	стр.18
1.3 Дефицит селена	стр.19

1.3.1 Потребность человека в селене	стр.19
1.3.2 Эндемические селенодефицитные заболевания	стр.20
1.3.2.1 Болезнь Кашина-Бека	стр.21
1.3.2.2 Болезнь Кешана	стр. 22
1.3.2.3 Эндемический микседематозный кретинизм	стр.22
1.3.3 Неэндемические селенодефицитные состояния	стр.24
1.4 Селен и йод в метаболизме тиреоидных гормонов	стр.25
1.5 Селен и аутоиммунные тиреопатии	стр.27
1.5.1 Селен и болезнь Грейвса	стр.28
1.5.2 Селен и аутоиммунный тиреоидит	стр.32
1.6 Заключение	стр.36
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b>	стр.37
2.1 Материалы и дизайн исследования 1 (болезнь Грейвса)	стр.37
2.2 Материалы и дизайн исследования 2 (носительство АТ-ТПО, субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО)	стр.38
2.3 Лабораторные и инструментальные методы	стр.39
2.4 Статистический анализ	стр.40
2.5 Исходные показатели пациентов	стр.40
2.5.1 Болезнь Грейвса	стр.40
2.5.2 Носительство АТ-ТПО. Субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО	стр.41
<b>Глава 3. Результаты исследования</b>	стр.43
3.1 Болезнь Грейвса	стр.43
3.2 Носительство АТ-ТПО	стр.59
3.3 Субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО	стр.72
<b>Глава 4. Обсуждение результатов</b>	стр.86
<b>Выводы</b>	стр.94

<b>Практические рекомендации</b>	стр.94
<b>Список принятых сокращений</b>	стр.94
<b>Библиографический список</b>	стр.95

### **Актуальность работы**

Аутоиммунные тиреопатии (АТ) – наиболее распространенная аутоиммунная патология, которая встречается у 5% населения мира (преимущественно у женщин), клинически проявляющаяся нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ) (гипотиреоз и/или тиреотоксикоз) [1,2,3].

Болезнь Грейвса (БГ) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие воздействия специфических аутоантител (АТ-рТТГ) [3] на рецептор к тиреотропному гормону (ТТГ), клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропахия) [3]. Заболевание встречается у лиц различного возраста, в 5-10 раз чаще у женщин чем у мужчин. На сегодняшний день существует 3 варианта терапии БГ: 1) тиреостатические препараты (ТП) (тиамазол, пропилтиоурацил); 2) тиреоидэктомия и 3) терапия радиоактивным йодом, в исходе которой, как и после тиреоидэктомии, развивается гипотиреоз. В Европе первичным вариантом терапии обычно является лечение ТП, которое проводится в течение 12-18 месяцев с последующей отменой препаратов. Однако, только не более, чем у 50 % пациентов, получавших тиреостатическую терапию, будет наблюдаться длительная иммунологическая ремиссия заболевания [3,4].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) распространенное заболевание, гетерогенное по своей иммунологической природе, отдельные признаки которого выявляются более чем у 10% женщин и 2% взрослых мужчин [5]. АИТ характеризуется образованием воспалительных лимфоцитарных инфильтратов в паренхиме щитовидной железы (ЩЖ) и возможным развитием гипотиреоза в дальнейшем. В процессах, приводящих к поражению и/или гибели тироцитов при АИТ, вне зависимости от активирующей причины (цитотоксические Т – клетки, аутоантитела, дефекты апоптоза), принимают участие цитокины [6,7,8,9].

Патогенез аутоиммунных заболеваний ЩЖ на 70-80% обусловлен генетическими факторами и на 20-30% - факторами окружающей среды. Среди

генетических факторов, определяющих иммунопатологический процесс в ЩЖ, выделяют полиморфизм генов основной системы гистосовместимости (HLA), иммунорегуляторные гены (CTLA4, PTPN22, FOXP3, CD25, CD40, FRCL3), тироидспецифические гены (TSHR, Tg). Факторы окружающей среды, такие как вирусные инфекции, уровень потребления йода [9], лекарственные препараты, курение, алкоголь, стресс, витамин Д, селен (Se), вероятно, могут участвовать в развитии АТ [10]. Среди всех органов человека ЩЖ занимает первое место по содержанию Se на грамм ткани. Несколько селен-цистеин содержащих протеинов экспрессировано в ЩЖ, в основном в тироцитах [3]. К ним относятся 3 формы глутатионпероксидаз (сGPx, рGPx, РН-GPx), 5'-дейодиназа 1-го типа и селенопротеин Р. В литературе описаны различные механизмы влияния Se на развитие аутоиммунной патологии ЩЖ. Кроме регуливающей роли Se, заключающейся в дейодировании тироидных гормонов (Se - центральный структурный компонент дейодиназ), Se, посредством глутатионпероксидазы 1 и 3-го типов, нейтрализует активность  $H_2O_2$ , которая продуцируется в большом количестве, при синтезе тироидных гормонов, поддерживая окислительный баланс в тироцитах [9,11].

Помимо эффектов, оказываемых на уровне щитовидной железы, Se может влиять на работу иммунной системы. Известно, что увеличение потребления Se индуцирует (через активацию Т-клеточного рецептора (ТЛР)), дифференциацию CD4+Т-клеток до CD25+Foxp3+Т регуляторных лимфоцитов. Дефицит Se, как фактора окружающей среды, может сопровождаться активацией Т-лимфоцитов, смещению соотношения Т-хелперы1/Т-хелперы2 в пользу Т-хелперов 1-го типа, а, следовательно, увеличению уровня цитокинов ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , тем самым приводя к снижению CD25+Foxp3+Т-регуляторных лимфоцитов и параллельному подавлению активации дендритных клеток и макрофагов через толл-подобный рецептор (ТЛР). При развитии аутоиммунного тиреоидита преобладает активация Т-хелперов 1-го типа [9,12]. (рис.1)

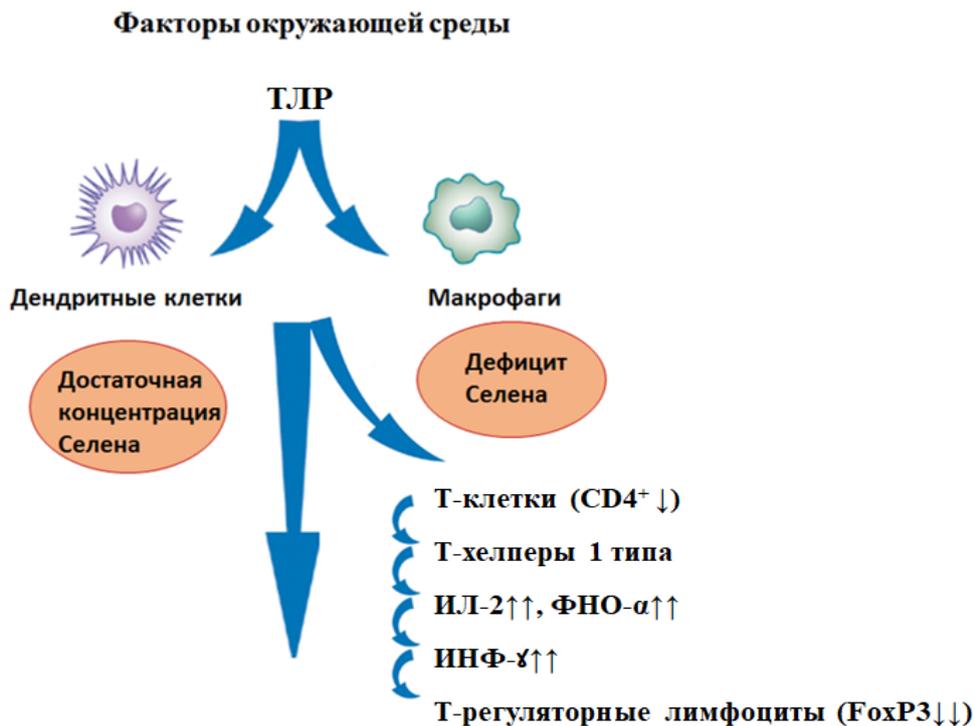


Рис. 1. Se и аутоиммунная патология ЩЖ

TLR – толл-подобные рецепторы; ИЛ-2 – интерлейкин 2; ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа; ИНФ-γ - интерферон гамма

После установления физиологического значения Se и Se-содержащих протеинов в работе ЩЖ, особый интерес стало представлять изучение влияния соединений микроэлемента на течение и прогноз АТ.

На сегодняшний день проведен ряд клинических исследований, в которых продемонстрировано как положительное, так и нейтральное влияние Se на течение аутоиммунной патологии ЩЖ. Исследования проведены с включением различных выборок пациентов: эутиреоидное антителоносительство; субклинический гипотиреоз с повышенной концентрацией АТ-ТПО; БГ; беременные носительницы АТ-ТПО; получавшие и не получавшие дополнительно терапию L-T4; проживающие в различных регионах [9].

### Степень разработанности темы диссертационной работы

В эпидемиологических исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между низкой обеспеченностью селеном и риском развития аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса и узлового зоба. За последние 10 лет проведен ряд исследований по применению селена в составе консервативной терапии БГ и при различных

формах АИТ. Результаты исследований достаточно противоречивы и характеризуются низкой воспроизводимостью эффекта. Несмотря на то, что селен включен только в клинические рекомендации по ЭОП и рекомендован пациентам с легкой офтальмопатией Грейвса, с относительно небольшой длительностью заболевания, поскольку данная терапия приводит к улучшению глазных проявлений и качества жизни, а также предупреждает прогрессирование заболевания до более тяжелых форм, препараты селена широко используются клиницистами при различных вариантах АТ.

Таким образом проведение клинических исследований с целью определения эффектов селена и выделения соответствующей популяции пациентов с аутоиммунным заболеванием ЩЖ, у которой применение препарата было бы наиболее эффективным является актуальной задачей.

### **Цель исследования**

Изучить возможность использования селенметионина в качестве сопутствующей иммуностропной терапии при основных аутоиммунных заболеваниях ЩЖ.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние селенметионина на вероятность ремиссии БГ на фоне стандартной консервативной тиреостатической терапии.
2. Изучить влияние селенметионина на прогноз функции ЩЖ при его назначении пациентам с эутиреоидным носительством антител к ТПО (АИТ в фазе эутиреоза).
3. Изучить влияние селенметионина на прогноз функции ЩЖ при его назначении пациентам с АИТ в фазе субклинического гипотиреоза.

### **Объект и предмет исследования**

Объект исследования – пациенты с БГ, которым планируется проведение консервативной терапии, эутиреозом и носительством АТ-ТПО, субклиническим гипотиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО. Предмет исследования – определение влияния селена на клинические исходы, функцию ЩЖ и отдельные признаки АТ (АТ-р.ТТГ, АТ-ТПО, эхогенность паренхимы ЩЖ, объем ЩЖ).

### **Научная новизна**

Установлено нейтральное действие селена в отношении клинических исходов и отдельных признаков болезни Грейвса.

Установлено нейтральное действие селена в отношении функции ЩЖ и отдельных признаков АИТ у пациентов с эутиреозом и носительством АТ-ТПО.

Определено, что применение селенметионина в дозе 200 мкг/сут сопровождается нормализацией функции ЩЖ у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

По результатам проведенного клинического исследования решена научная задача – выделена популяция пациентов с субклиническим гипотиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО, у которой применение селенметионина 200 мкг в сутки приводило к нормализации функции ЩЖ у большей части лиц. У пациентов с болезнью Грейвса и носительством АТ-ТПО применение селенметионина в дозе 200 мкг в сутки не влияло на функцию ЩЖ и отдельные признаки аутовоспалительного процесса.

### **Методология и методы исследования**

Проведено открытое, рандомизированное, контролируемое исследование с использованием клинических, гормональных, инструментальных и статистических методов с участием пациентов с БГ, носительством АТ-ТПО, субклиническим гипотиреозом. Все исследования выполнены на сертифицированном оборудовании. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ «SPSS 17.0», что обеспечило достоверность сформулированных выводов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Применение селенметионина на фоне консервативной терапии БГ сопровождается нейтральным эффектом в отношении клинических исходов и отдельных признаков заболевания (АТ-р.ТТГ, АТ-ТПО, эхогенность паренхимы ЩЖ, объем ЩЖ)

2. Применение селенметионина у пациентов с эутиреозом и носительством АТ-ТПО сопровождается нейтральным эффектом в отношении функции ЩЖ и отдельных признаков АИТ (уровень АТ-ТПО, эхогенность ЩЖ)
3. Применение селенметионина у пациентов с субклиническим гипотиреозом приводит к нормализации функции ЩЖ, но не влияет на уровень АТ-ТПО и эхогенность паренхимы ЩЖ

### **Степень достоверности и апробация научных результатов**

Определение лабораторных показателей проводилось на современных высокоточных биохимических анализаторах. Анализ данных проводился с помощью статистических методов, соответствующих особенностям распределения пациентов в группах. Проведение диссертационного исследования одобрено Межвузовским Комитетом по этике при ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗОВ (Протокол №10-08 от 11 декабря 2008 года). Апробация работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 23 от 21.06.2023г). Основные результаты диссертационной работы представлены на VII Международном научном конгрессе «Глобалистика-2023» (онлайн-формат, 19 апреля 2023г.)

### **Внедрение результатов диссертационной работы**

Результаты исследования используются при подготовке студентов, клинических ординаторов, аспирантов на кафедре эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского университета. Акт внедрения №275-У от 19.06.2023г.

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе врачами-эндокринологами отделения эндокринологии №2 клиники эндокринологии УКБ№2 Сеченовского университета. Акт внедрения №277-Л от 19.06.2023г.

**Личный вклад соискателя** выражается в планировании и реализации всех этапов работы: сбор материала, систематизация и статистическая обработка полученных данных, анализ результатов исследования. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы и представить практические рекомендации по результатам выполненной работы.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) в области исследования: п. 4. «этиология и патогенез эндокринных заболеваний, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п.5. «лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия, разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.)».

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных ВАК РФ в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для изложения основных научных результатов диссертационных исследований.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Работа изложена на 105 страницах, содержит 53 таблицы, 47 рисунков. Список литературы содержит ссылки на 5 отечественных и 95 зарубежных источников.

## Обзор литературы

### Глава 1. Селен и щитовидная железа

Дисбаланс микроэлементов в окружающей среде оказывает непосредственное влияние на функционирование практически всех органов и систем организма человека, и при избыточном или недостаточном поступлении этих веществ в организм начинают действовать механизмы адаптации. Микроэлементы принимают участие в синтезе и метаболизме гормонов, образовании ферментов, влияют на их активность, оказывают действие на деятельность сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем.

В настоящее время наблюдается быстрое увеличение объема научных работ о метаболизме соединений селена, селенопротеинах и их функциях, что определяется важностью их эффектов на здоровье человека.

Селен (Se), 34-й элемент периодической системы был открыт в 1817г. шведским химиком Джоном Якобом Берцелиусом. Эссенциальность микроэлемента в питании человека впервые установлена в 1957 г. Тем не менее, в течение значительного периода времени после этого конкретные биохимические механизмы действия соединений селена были не ясны [2].

В 1970г. описана связь выраженного дефицита Se с развитием болезни Кашина-Бека (дегенеративная остеоартропатия), и болезни Кешана (потенциально смертельная кардиомиопатия у детей) [13]. В ряде работ показана ассоциация умеренного дефицита Se с повышенным риском онкологических и инфекционных заболеваний, мужским бесплодием, нарушениями метаболизма тиреоидных гормонов, тяжелыми неврологическими заболеваниями, включая болезнь Паркинсона и Альцгеймера [14]. Однако для многих из этих состояний данные весьма противоречивы и требуют дальнейшего подтверждения.

Все описанные, на сегодняшний день, биологические эффекты Se на организм человека осуществляются через экспрессию 30 селенопротеинов (содержат в своем активном центре селенцистеин), кодируемых 25 соответствующими генами [15]. Большинство из них имеет четко определенную функцию: 1) участие в

поддержании окислительного баланса клетки - глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза; 2) ингибирование апоптоза и регуляция клеточного роста (снижение уровня тиоредоксина); 3) превращение T4 в реверсивный или активный T3 - дейодиназы 1 и 2 классов [2].

Среди различных органов человека щитовидная железа (ЩЖ) занимает первое место по содержанию Se на грамм ткани [16]. Несколько селенцистеинсодержащих протеинов экспрессировано в ЩЖ, в основном в тироцитах. К этим протеинам относятся 3 формы глутатионпероксидаз (сGPx, рGPx, PH-GPx), 5-дейодиназа 1-го типа и селенопротеин P. Поскольку тироциты постоянно активно выделяют перекись водорода, необходимо присутствие эффективной системы защиты против действия перекиси водорода и свободных радикалов, образующихся в ходе окислительных реакций [2].

Кроме того, была выявлена взаимосвязь Se и йода в метаболизме тиреоидных гормонов [2]. Особый интерес стало представлять изучение роли Se в развитии йододефицитных состояний, а также аутоиммунных заболеваний в регионах с различным потреблением йода [2]. В экспериментах на животных было показано, что длительная недостаточность Se приводит к некрозу и фиброзу в ЩЖ в условиях повышенного потребления йода [2,11].

Несмотря на большой объем информации о Se и селенопротеинах, имеющейся на сегодняшний день, точные молекулярные механизмы, оказываемых ими эффектов на физиологические и патологические состояния - неизвестны, а данные целого ряда проведенных исследований достаточно противоречивы и требуют дальнейшего подтверждения [2].

## **Физиология селена**

### ***Ассимиляция и пути метаболизма Se в организме***

Основной формой Se в почве является селенат. Под воздействием аденозинтрифосфат сульфорилазы селенат восстанавливается до селенита [17]. Поступая в организм человека, селенит под воздействием тиоредоксинредуктазы

(TRx) восстанавливается до селенида, который в дальнейшем метаболизируется тремя путями:

- 1) реакция инкорпорирования, при участии цистеинсинтетазы – преобразуется в органическую форму – селенцистеин (Sec),
- 2) образование экскреторных форм – селеносахара,
- 3) образование селенофосфата в реакции фосфорилирования (рис.1) [18].

Кроме селенита, вторым основным источником Se для человека является селенметионин (Se-Met), который в результате реакции транссульфирования преобразуется в Sec. Se-Met является основной химической формой Se у растений [2].

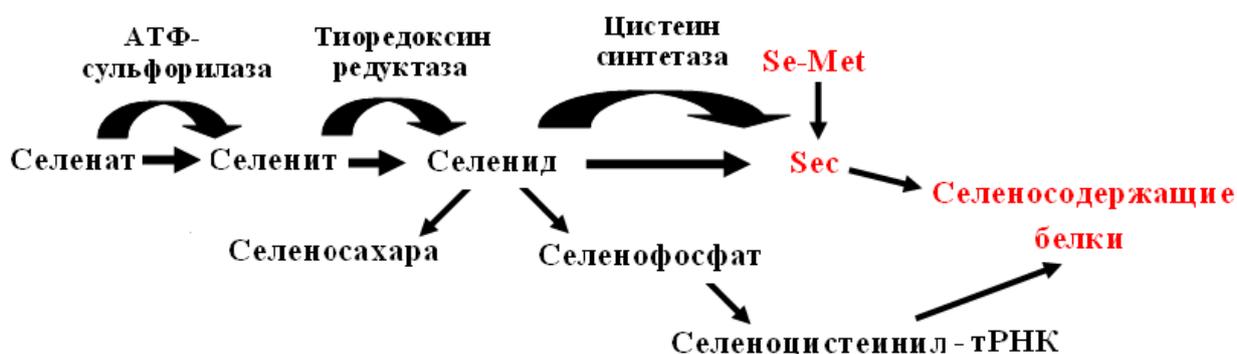


Рисунок 2. Пути метаболизма селена в организме человека.

Se выводится из организма в основном с мочой, фекалиями и выдыхаемым воздухом. Среди этих путей выведения доминирующим является первый, а последний характерен для острого и хронического отравления. При токсикозах альтернативным путем выведения можно считать его накопление в волосах и ногтях [2].

### **Селенопротеины**

Se в форме Sec является обязательным компонентом порядка 30 протеинов, кодируемых 25 соответствующими генами, за счет чего может участвовать в поддержании окислительного баланса клетки (система глутатионпероксидазы и

тиоредоксинредуктазы), регуляции клеточного роста и ингибировании апоптоза, метаболизме тиреоидных гормонов (дейодиназы) [2,15].

### **Тиоредоксинредуктазы**

Главная система, поддерживающая окислительный баланс в клетке всех живых организмов, представлена семейством тиоредоксинредуктаз (TRx) [6]. В настоящее время описаны три типа TRx: цитоплазматическая (TRx1), митохондриальная (TRx2) и TRx яичек (TRx3) [19,20]. Система TRx играет жизненно важную роль в развитии эмбриона. В эксперименте показано, что мыши, лишённые гена TRx нежизнеспособны, а эмбрионы мышей с гомозиготной мутацией TRx1 быстро погибают из-за неспособности к пролиферации, что демонстрирует незаменимую роль TRx в процессе дифференцировки и морфогенеза [21,22]. Эти процессы можно объяснить нарушением синтеза ДНК, за счёт накопления неактивных форм рибонуклеотидредуктаз. Приведённые данные свидетельствуют о том, что система TRx абсолютно необходима для процессов развития и клеточной пролиферации *in vivo*, и подчеркивают важность Sec в обеспечении активности ферментов этой группы. Также в эксперименте изучены мутации TRx2, которые проявляются гибелью гомозиготных эмбрионов, снижением у них гемопоэза, усилением апоптоза в печени, кардиальными дефектами [2,23,24].

### **Глутатионпероксидазы**

Глутатионпероксидаза (GPx) является первым протеином, в каталитическом центре которого был обнаружен Sec, и на примере которого впервые показано участие Se в создании системы защиты клетки против действия свободных радикалов. В настоящее время описаны 7 изоформ фермента. Цитоплазматическая изоформа фермента (GPX1) экспрессирована во всех клетках млекопитающих. Межклеточная GPx (GPx3) наиболее часто встречается в межклеточном пространстве и плазме, GPx (GPx4) обеспечивает специфическую деградацию фосфолипидных гидропероксидов [25] и участвует в регуляции апоптоза [26].

Локализация и основные функции семи изоформ GPx представлены в Таблице 1. [2,27].

**Таблица 1. Локализация и функции разных типов глутатионпероксидаз**

Тип GPx	Локализация	Функция
GPx 1	Печень, эритроциты	Цитоплазматический антиоксидант. Основная роль в условиях тяжелого окислительного стресса. Роль в вирусном инфекционном процессе. Депо Se ?
GPx 2	Печень, желудочно-кишечный тракт	Первая линия защиты при употреблении органических перекисей. Участвует в апоптозе и клеточной пролиферации.
GPx 3	Плазма, кишечник, грудное молоко, надпочечники, легкие, проксимальные почечные каналы	Антиоксидант во внеклеточном пространстве и плазме. Экспрессия вызывается гипоксией.
GPx 4	Распределена в цитоплазме, ядре и митохондриях. Экспрессирована в яичках, легких, сердце, мозжечке. Эссенциальный структурный компонент семенников.	Антиоксидант, обеспечивающий защиту мембран. Уменьшает количество фосфолипидных гидропероксидов в клеточных мембранах. Вовлечена в процесс сигнализации окисления и регуляторные процессы (апоптоз, ингибирование липоксигеназ). Необходима для фертильности спермы. Недостаток GPx 4 приводит к гибели в раннем эмбриональном периоде.
GPx 5	Эпидидимис	Предположительно выполняет «резервную» функцию для подтипов GPx в сперме. Может находиться в свободном или связанном с мембраной состоянии.
GPx 6	Боуманова железа, обонятельный эпителий, эмбриональные ткани	Обоняние. Фермент, преобразующий запах.
GPx 7	Молочная железа	Протекторное действие при раке груди.

В щитовидной железе экспрессированы GPx1 (cGPx), GPx3 (cGPx) и cGPx4 (phGPx), которые участвуют в метаболизме тиреоидных гормонов и обеспечивают защиту тироцитов от действия  $H_2O_2$  и свободных радикалов [2].

### Дейодиназы

Семейство Sec-содержащих оксидоредуктаз представлено тремя типами йодтирониндейодиназ (D1, D2, D3), которые катализируют активацию (D1 и D2) и инактивацию (D3) тироксина (T4), с образованием активного трийодтиронина (T3) и реверсивного T3 (rT3) в реакциях дейодирования (рис.2) [28]. Важно

отметить, что дейодиназы обладают тканевой и органной специфичностью, которая определяется их различной локализацией и функциями в тканях и органах человека [29]. Так D1 главным образом экспрессирована в печени, почках, щитовидной железе и гипофизе; D2 в щитовидной железе, сердце, центральной нервной системе, гипофизе, скелетной мускулатуре, бурой жировой ткани и плаценте; D3 в беременной матке, плаценте, печени, головном мозге и коже эмбриона [2].

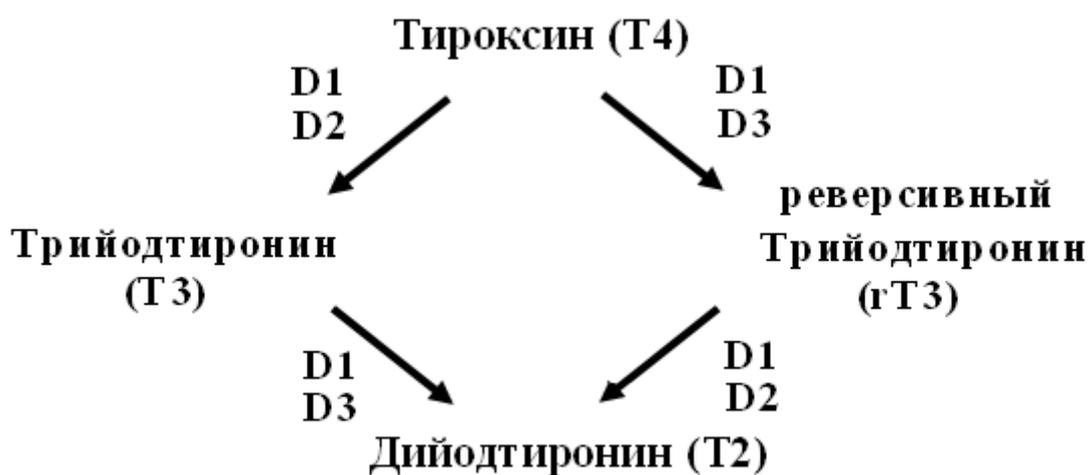


Рисунок 3. Метаболизм тиреоидных гормонов под действием дейодиназ.

Реакции центрального (в ЩЖ) и периферического (в других органах и тканях) дейодирования катализируются разными типами дейодиназ. Продукция T3 в ЩЖ и контроль за его уровнем в крови, в основном обеспечивается D1, в то время как D2 и D3 регулируют дейодирование в других органах и тканях. Последние данные указывают на то, что у людей с эутиреозом основное количество T3 в крови образуется при участии D2, тогда как D1 способствует более существенному повышению тиротоксических уровней T3 у пациентов с гипертиреозом [2].

Se абсолютно необходим для проявления католитической активности дейодиназ, а следовательно уровень Se крови оказывает прямое регулирующее действие на их экспрессию, точный механизм которого пока неизвестен [30,31]. Среди множества селенопротеинов, дейодиназы составляют первую линию ферментов, обеспечиваемых Se во время его дефицита, а экспрессия D1 в щитовидной железе

остается прежней или незначительно повышается в этот период. В условиях ограниченного поступления Se, экспрессия D1 и D3 поддерживается на прежнем уровне в головном мозге и плаценте, несмотря на то что в других органах и тканях происходит снижение экспрессии D1. Дополнительными факторами, регулирующими экспрессию дейодиназ являются T3, ТТГ (действует по механизму обратной связи) и циклический аденозин монофосфат (цАМФ) [32]. Экспериментальные модели с использованием трансгенных мышей, лишенных возможности экспрессировать тот или иной тип дейодиназ, доказывают ключевую роль ферментов в физиологии тиреоидных гормонов. В частности у мышей, лишенных способности экспрессировать D1, определяются аномальные концентрации тиреоидных гормонов и их метаболитов, что свидетельствует о участии фермента в регулировании запасов йода в организме; у D2-редуцированных мышей наблюдаются нарушения слуха, термогенеза и развития мозга; D3-редуцированные модели демонстрируют снижение жизнеспособности и фертильности, задержку роста, снижение T3 и повышение T4 уровней [2,29]. При БГ повышение уровня T3 индуцирует экспрессию D1, которая в дальнейшем способствует прогрессированию заболевания, в связи с этим назначение пропилтиоурацила, который ингибирует D1 за счет связывания остатков Sec, может иметь преимущество в лечении заболевания [33,34]. У пациентов с гипотиреозом наблюдается снижение D1 и повышение D2 активности, что можно объяснить необходимостью поддержания определенной концентрации T3 в органах и тканях [2,33].

### **Другие селенопротеины**

Помимо вышеописанных семейств селенопротеинов, на сегодняшний день определены локализация и функции многих других Sec-содержащих белков. Они обеспечивают транспорт Se, участвуют в регуляции апоптоза и клеточной пролиферации, работе мышечных волокон, воспалительных и окислительных процессах (таблица 2) [2,35].

**Таблица 2. Локализация и функции Seс-содержащих белков, не относящихся к семействам GPx, D, TRx**

Селенопротеин	Локализация	Функция
Селенопротеин P	Секретируется в плазму из печени. Экспрессируется во всех тканях.	Содержит 50% Se плазмы. Транспорт Se. Комплексон тяжелых металлов.
Селенопротеин 15	Головной мозг, легкие, яички, печень, ЩЖ, почки.	Участвует в фолдинге гликопротеинов. Вероятно осуществляет функцию тумор-супрессии.
Селенопротеин N	Экспрессируется во всех тканях.	Незаменим для мышечной ткани и ее функций.
Селенопротеин W	Мышцы, сердце, кишечник, простата, пищевод, кожа.	Защита от свободных радикалов. Вероятно необходим для работы мышц и головного мозга.
Селенофосфат синтетаза 2	Экспрессируется во всех тканях.	Эссенциальный компонент в биосинтезе Seс.
Селенопротеин R	Экспрессируется во всех тканях.	Восстановление протеинов, поврежденных в ходе окислительных реакций.
Селенопротеин M	Сердце, легкие, почки, матка, плацента, щитовидная железа, головной мозг.	Необходим для головного мозга (низкие уровни определяются при болезни Альцгеймера).
Селенопротеин S	Экспрессируется во всех тканях.	Связь между сахарным диабетом 2 типа, воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями.
Селенопротеин K	Сердце, мышцы, поджелудочная железа, печень, плацента.	Защита от свободных радикалов в сердце.

В Таблице 2 не указан ряд селенопротеинов (SeH, SeO, SeT и SeV), основной задачей которых является участие в регуляции окислительных процессов [2,36].

## **Дефицит селена**

### ***Потребность человека в Se***

На сегодняшний день четко определен физиологически допустимый интервал потребления Se для человека, который составляет 50-500 мкг/сут, а также интервал необходимого и достаточного потребления – 50-200 мкг/сут. Риск развития отравления Se-ом возникает при употреблении 700 мкг/сут и более. В США, где потребление микроэлемента с пищей выше чем в других странах,

рекомендован прием Se в количестве 55 мкг/сут, в Англии – 75 мкг/сут для мужчин и 60 мкг/сут для женщин [37]. Эти рекомендации основаны на определении оптимальной концентрации GPx в плазме. Однако известно, что для поддержания экспрессии SeP необходимо большее количество Se [38]. Высказано предположение о том, что SeP более точно отражает обеспеченность Se-ом организма, а, следовательно, количество микроэлемента, необходимое для ежедневного потребления должно быть больше вышеупомянутых цифр. Кроме того, потребление Se не влияет на экспрессию GPx4, которая является единственной эссенциальной изоформой фермента [2,39].

По результатам ряда работ были установлены референсные диапазоны концентрации Se в сыворотке крови у людей (таблица 3) [40].

**Таблица 3. Референсные диапазоны концентрации Se в сыворотке крови у человека**

	Сыворотка	
	мкг/л	μмоль/л
Сниженная	< 65	<0,81
Субоптималья	65-100	0,81-1,25
Оптимальная	101-135	1,26-1,71

При определении концентрации Se в сыворотке крови у жителей Москвы и Московской области в 1998г, у 87% обследованных она находилась в субоптимальном диапазоне, а именно 96-100 мкг/л [2,41].

### **Эндемические селенодефицитные заболевания**

Биогеохимическими провинциями с глубоким дефицитом Se в почве считают некоторые провинции Китая, Новую Зеландию, Северную Корею, некоторые области Восточной Сибири (Читинская, Иркутская, Бурятия).

К настоящему времени описан ряд заболеваний, в развитии которых немалое значение принадлежит дефициту Se, но ни при одном из них изолированный

дефицит селена не указан, как фактор, непосредственно послуживший причиной развития заболевания.

### **Болезнь Кашина-Бека (Уровская болезнь)**

Впервые заболевание описано в 1861г. Николаем Ивановичем Кашиным (рис.4), видным представителем отечественной профилактической медицины второй половины 19 в., автором исследований, посвященных краевой патологии Восточной Сибири: профилактике и лечению гельминтозов, эндемического зоба, цинги, малярии, оспы, вопросам бальнеологии, медицинской географии и общественной гигиены.



Рисунок 4. Н.И. Кашин (1825-1872)

Болезнь Кашина-Бека характерна для Тибета и других провинций Китая, Восточной Сибири и Северной Кореи. Это эндемическая остеоартропатия, поражающая преимущественно детей 5-15 лет. Атрофия, дегенерация и некроз хрящевой ткани приводят к увеличению суставов, уменьшению размеров пальцев и конечностей, карликовости [2,42]. Причина неясна, поскольку случаи заболевания встречаются не во всех селенодефицитных регионах. Предполагают, что возможными причинами могут быть микотоксины или неорганические соединения неизвестной природы. Дефицит Se рассматривается как фактор риска развития болезни в эндемичных для нее районах, что подтверждается более

низкими показателями Se плазмы у людей, проживающих на этой территории, и низким его содержанием в употребляемой пище. Однако данные по эффективности приема соединений Se с целью профилактики болезни достаточно противоречивы [43]. Кроме того, особый интерес для исследований представляет тот факт, что большинство провинций Китая, эндемичных по дефициту Se, также эндемичны и по дефициту йода, но не наоборот [44]. В работе Moreno-Reyes et al. сделаны следующие выводы: селен не предотвращает возникновение остеоартропатии, а также не влияет на течение уже развившегося заболевания, рост и тиреоидную функцию, пока не будет ликвидирован йодный дефицит [2,45].

### **Болезнь Кешана**

Болезнь Кешана – эндемическая кардиомиопатия, зарегистрированная в Китае и Забайкалье. Поражаются преимущественно дети 2-7 лет и женщины фертильного возраста. Наблюдаются аритмия, увеличение размеров сердца, фокальные некрозы миокарда, сердечная недостаточность, признаки тромбоэмболии. Связь заболевания с дефицитом Se не является определяющей, так как сезонность вариации свидетельствует в пользу существования инфекционного процесса (вирус Коксаки В), ответственного за развитие заболевания. Эпидемиологические исследования в Китае показали, что прием селенита натрия обеспечивает предупреждение и даже полное устранение болезни [2,38].

### **Эндемический микседематозный кретинизм**

Эндемический микседематозный кретинизм широко распространен в районах Центральной Африки, дефицитных одновременно по селену и йоду. Характеризуется гипотиреозом, нарушениями физического и умственного развития, степень выраженности которых пропорциональна тяжести гипотиреоза. Основные изменения начинают развиваться на поздних этапах внутриутробного развития, стремительно прогрессируя после рождения и в течение первых лет жизни. При тяжелейшем дефиците йода может происходить повышение уровня ТТГ. Длительная стимуляция ТТГ приводит к усиленному воздействию на

тиреоциты  $H_2O_2$  [46].  $H_2O_2$  используется тиреоидной пероксидазой (ТПО) в процессе йодирования тирозильных остатков и за счет этого является обязательным соединением для синтеза тиреоидных гормонов. В очаге некроза, который может развиваться под действием избытка  $H_2O_2$ , происходят усиленная продукция и высвобождение трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (ТРФ  $\beta$ ) макрофагами, что приводит к пролиферации фибробластов, снижению репаративных возможностей ткани ЩЖ и ее фиброзу [2].

Причем последние два процесса, как показано в эксперименте на крысах, в большей степени обусловлены дефицитом Se [47]. Кроме того, дефицит Se усугубляет ситуацию за счет снижения активности GPx, вследствие чего избыток  $H_2O_2$  накапливается в железе [48], а также снижения активности D1, из-за чего уменьшается дейодирование T4, что увеличивает его доступность для мозга плода [49]. Подтверждением этого может быть то, что другая форма кретинизма – эндемический неврологический кретинизм, не связанный с функцией щитовидной железы самого плода, встречается в Центральной Африке гораздо реже и в тех ее районах, где содержание Se в почве не снижено [2,50].

В отличие от Центральной Африки, в Тибете и других провинциях Китая с низким содержанием йода и Se в почвах эндемический микседематозный кретинизм не обнаружен, а, следовательно, наличия одного только сочетанного дефицита йода и селена недостаточно для развития заболевания [31]. Так, в ходе эпидемиологических исследований, был выявлен и описан другой очень важный фактор, способствующий возникновению и прогрессированию заболевания, – тиоцианаты. Тиоцианаты относятся к группе зобогенных веществ, механизм действия которых заключается в ингибировании захвата йода ЩЖ и стимуляции его высвобождения. Содержатся в растениях из семейства крестоцветных (капуста белокачанная, брюссельская, брокколи, репа, рапс, хрен), маниоке, сладком картофеле, кукурузе, входят в состав табака и попадают в организм при курении [51]. Чрезмерное поступление тиоцианатов связано с употреблением в пищу маниоки жителями Центральной Африки (но не Китая), для которых она

является основным продуктом питания [52]. Экспериментальные и эпидемиологические исследования показали, что чрезмерное поступление тиоцианатов приводит к усугублению йодного дефицита, за счет нарушения его поступления в ЩЖ [2,53].

Таким образом, суммируя сказанное выше, можно сделать вывод: коррекция дефицита йода и Se в данном регионе представляет собой логичную профилактическую стратегию, причем начинать нужно с ликвидации йодного дефицита, поскольку потребление Se может привести к усилению Т4-дейодирования и усугублению дефицита тироксина [2,54].

### **Неэндемические селендефицитные состояния**

У больных, находящихся длительное время на парентеральном питании, развивается выраженный дефицит Se, проявляющийся низким содержанием микроэлемента в крови, малой активностью GPx, кардиомиопатией, болями и чувством слабости в мышцах, а также повышенной активностью трансаминаз и креатининкиназы [55]. В ряде случаев может развиваться макроцитоз и псевдоальбинизм. При введении в парентеральную смесь Se большая часть указанных симптомов исчезает уже через 1-3 месяца, а через 6-12 месяцев восстанавливается цвет кожи и волос, нормализуется активность ферментов.

При ряде заболеваний и состояний (ишемическая болезнь сердца, синдром мальабсорбции, атрофический гастродуоденит, состояние после резекции желудка, бесплодие, импотенция, нарушение сперматогенеза, сахарный диабет (СД), онкологические заболевания, сепсис, заболевания требующие соблюдения низкопротеиновой диеты, состояния после облучения и др.) изменяется метаболизм Se в организме, приводя, в подавляющем большинстве случаев к перераспределению микроэлемента между органами и тканями [2,31].

Постепенное снижение уровня Se в сыворотке крови происходит в период беременности и лактации, что сопровождается изменениями практически всех показателей, характеризующих обмен микроэлемента в организме: содержания Se

в эритроцитах, изменения активности Sес-протеинов, уровня выведения микроэлемента с мочой [56,31]. Экспериментальные данные показывают, что речь идет о перераспределении Se в организме в результате интенсивного эндогенного регулирования, обеспечивающего накопление Se в тканях плода и амниотической мембране, снижение его уровня в сыворотке крови беременной и увеличение его концентрации в грудном молоке, уменьшение экскреции с мочой [2,31].

## **Селен и йод в метаболизме тиреоидных гормонов**

В результате многочисленных лабораторных экспериментов, клинических и эпидемиологических исследований была выявлена взаимосвязь Se и йода в метаболизме тиреоидных гормонов. В качестве примера представляет интерес рассмотреть состояние тяжелого йодного дефицита, при котором повышение уровня ТТГ приводит к увеличению концентрации  $H_2O_2$  в тироците [57]. Цитотоксическое действие  $H_2O_2$  и свободных радикалов на тироциты определяется их строением и состоянием защитной системы клетки. При дефиците Se происходит ослабление защитной системы клетки за счет снижения активности селенопротеинов [58]. Для того чтобы акцептировать электроны из окислительных реакций, тироциты на своей поверхности генерируют большое количество  $H_2O_2$ , которая является необходимым субстратом для ТПО. Образование  $H_2O_2$ , является лимитирующим этапом в синтезе тиреоидных гормонов, и контролируется ТТГ через систему вторичных мессенджеров [2,59] (рис.5).

Продукция  $H_2O_2$ , приводит к йодированию остатков тирозина, которые присутствуют в тироглобулине (Тg), синтезируемом фолликулярными клетками. После этого Тg изменяет свою структуру таким образом, что тирозильные остатки сближаются друг с другом, облегчая реакцию конденсации между ними. Йодирование тирозильных остатков и реакция конденсации происходят на наружной поверхности апикальной мембраны тироцита, где находится ТПО и накапливается  $H_2O_2$  [60], которая может легко проникать через апикальную

мембрану к ее наружной поверхности, где активизирует ТПО и таким образом запускает процесс йодирования Тг. Этот процесс строго контролируется GРх, под действием которой происходит восстановление  $H_2O_2$  до  $H_2O$ .

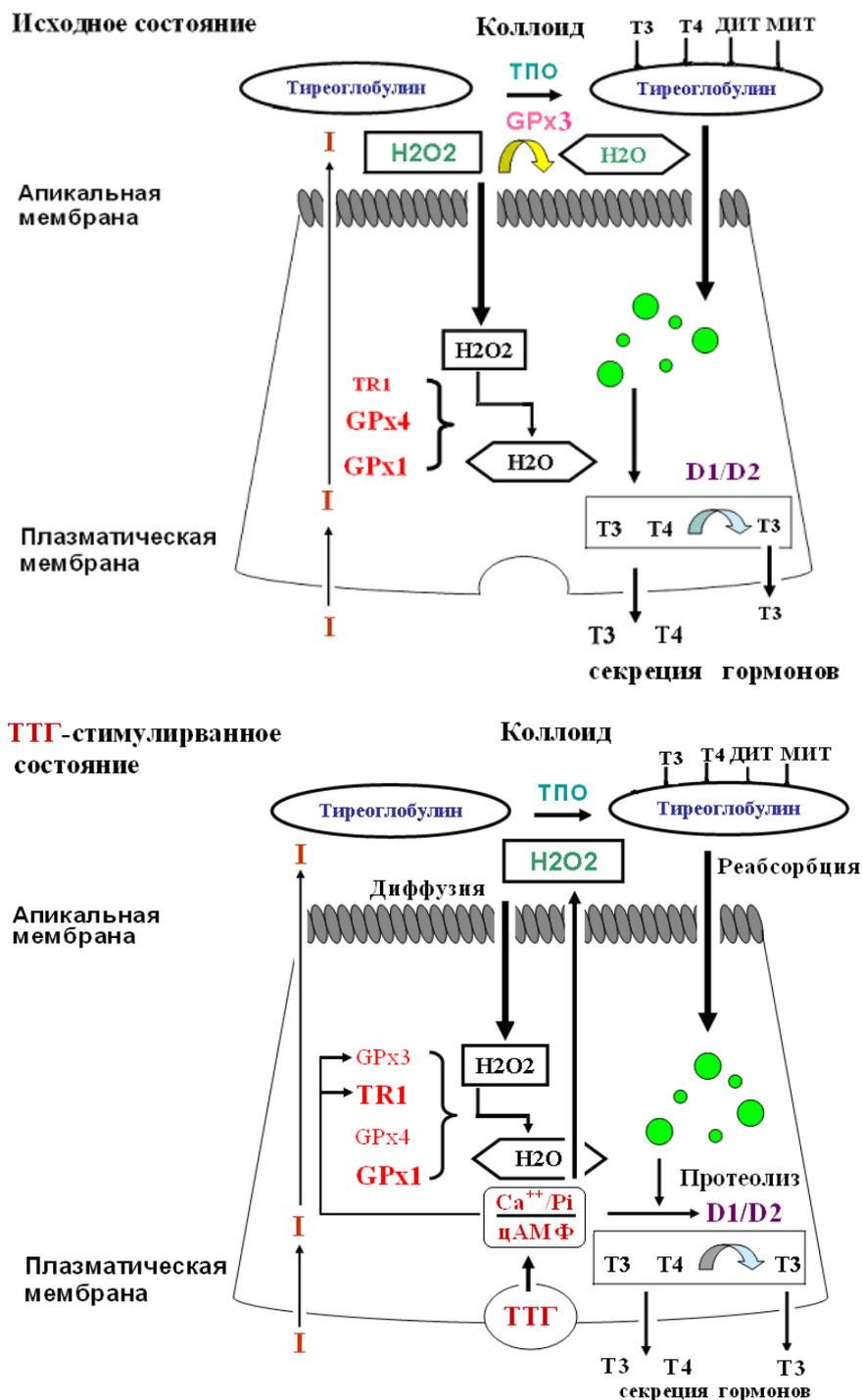


Рисунок 5. Изменения экспрессии селенопротеинов в исходном и ТТГ-стимулированном состоянии. В исходном состоянии GPr3 активно секретируется в коллоид, а экспрессия GPr1, TRx1 и D1 минимальна. В ТТГ –стимулированном: GPr3 не секретируется в коллоид, увеличение экспрессии GPr1, TRx1, D1 и D2 в тироците (увеличение образования Т3). Изменений экспрессии GPr4 под действием ТТГ не происходит.

Избыток перекиси может диффундировать в тироцит, где незамедлительно будет восстановлен до  $H_2O$  под действием GPx, TRx и каталазы пероксисом [2,61].

В случае дефицита Se происходит снижение активности GPx, вследствие чего происходят накопление избыточного количества  $H_2O_2$  и увеличение активности ТПО (рис.6). Следовательно, можно говорить о том, что система GPx занимает центральное место в процессе йодирования, а интратиреоидное содержание Se определяет ее активность.

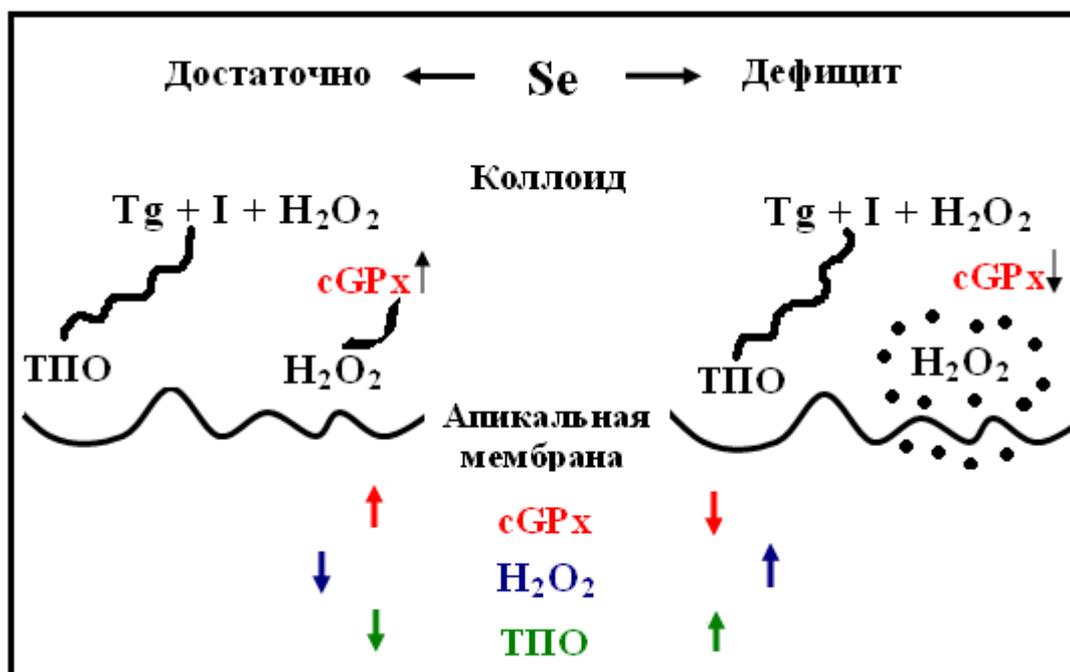


Рисунок 6. Изменения в тироците при дефиците Se.

Кроме того, следует отметить, что системы GPx и каталазы находятся под защитой тиолспецифического антиоксиданта (ТСА), который модулирует  $H_2O_2$ -опосредованные реакции. Образование ТСА контролируется ТТГ, хотя точные механизмы, по которым ТТГ регулирует экспрессию гена ТСА на транскрипционном уровне, пока неизвестны [2,62].

## Селен и аутоиммунные тиреопатии

Аутоиммунные тиреопатии (БГ, различные варианты АИТ)– наиболее распространенная органоспецифическая аутоиммунная патология, которая встречается у 5% населения мира (преимущественно у женщин), клинически

проявляющаяся нарушением функции ЩЖ (гипотиреоз и/или тиреотоксикоз) [1]. Этиология указанных заболеваний недостаточно изучена. Несмотря на это, на сегодняшний день четко установлено, что развитие аутоиммунных тиреопатий определяется взаимодействием между генетическими, эндогенными и факторами окружающей среды (рис.7).

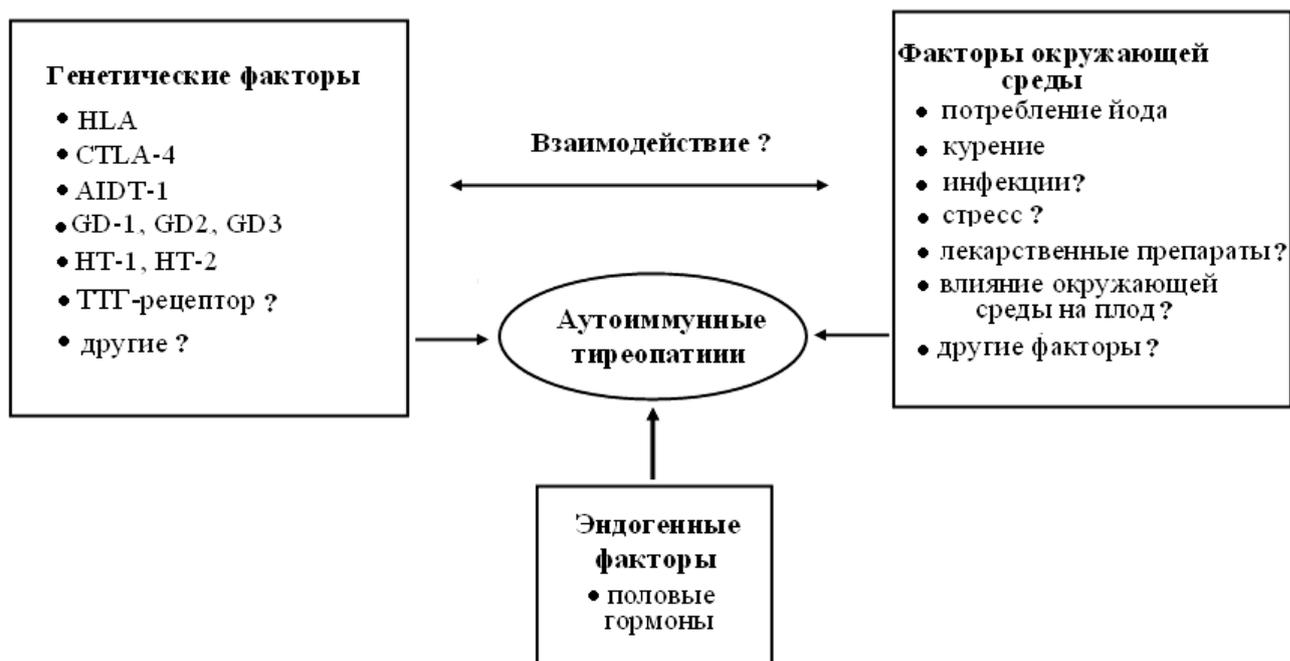


Рисунок 7. Этиология аутоиммунных тиреопатий.

После установления эссенциальности Se и Seс-содержащих протеинов в физиологии ЩЖ, интересным стало изучение влияния соединений микроэлемента на течение и прогноз аутоиммунных тиреопатий [2].

### ***Селен и болезнь Грейвса***

Несмотря на различные клинические проявления, АИТ и БГ, характеризуются продукцией в определенной степени схожих органоспецифических антител, и общим генетическим происхождением [63,64,65]. БГ характеризуется состоянием оксидативного стресса, не только в тиреотоксической фазе, но и в эутиреоидной фазе, достигнутой за счет приема препаратов из группы тиростатиков [66], а также увеличением активности антиоксидантных систем. Подтверждением вышесказанного является обнаружение достоверно более высоких концентраций

мочевого малондиальдегида (маркер оксидативного стресса) у пациентов с БГ по сравнению с группой контроля [67]. К настоящему моменту имеются данные о том, что прием тиростатиков (тирозол или пропицил) у пациентов с БГ, приводит к восстановлению окислительного баланса в тироцитах [68,69].

В исследовании T.Wertenbruch и соавт. было проведено сравнение концентрации Se в сыворотке крови у пациентов с рецидивом и ремиссией БГ. Исследователи отметили, что высокая концентрация Se в сыворотке крови (более 120 мкг/л) была обнаружена у пациентов в группе ремиссии, предполагая тем самым позитивное влияние высокого уровня Se на исход терапии БГ. В дополнение к этому авторы показали обратную корреляцию между концентрацией Se в сыворотке крови и уровнем АТ-рТТГ у пациентов в группе ремиссии, чего не наблюдалось в группе рецидива заболевания. Учитывая полученные данные, исследователи сделали предположение о возможном позитивном влиянии Se на течение аутоиммунного процесса при БГ [70].

В исследовании, проведенном в Хорватии, пациентам с БГ, получавшим лечение тиамазолом, к терапии был добавлен фиксированный комплекс антиоксидантов (витамин С и Е, бета-каротин и селен), с целью определения его влияния на активность супероксид-дисмутазы, концентрации цинка и меди в эритроцитах [71]. В ходе исследования отмечено более быстрое наступление эутиреоза у пациентов, принимавших тиамазол и антиоксидантный комплекс, по сравнению с пациентами, получавшими только тиамазол. Авторы наблюдали одинаковое снижение активности супероксид дисмутазы у пациентов в обеих группах, в то время как в группе, дополнительно принимавшей антиоксидантный комплекс, было отмечено улучшение показателей антиоксидантной системы эритроцитов [2,3].

В 2011 г. в *New England Journal of Medicine* (NEJM) были опубликованы данные многоцентрового клинического исследования (159 пациентов) применения Se при эндокринной офтальмопатии (ЭОП), согласно которым применение 200 мкг селенита натрия в сутки приводило к улучшению качества жизни, связанного с

заболеванием, и снижению выраженности глазных симптомов у пациентов с легкой офтальмопатией Грейвса без тиреотоксикоза [3,72]. Результаты исследования позволили экспертам Европейской тиреоидологической ассоциации (ЕТА) в 2016г. внести новую рекомендацию для терапии ЭОП - «Мы рекомендуем назначение Se в течение 6 месяцев пациентам с легкой ЭОП при относительно небольшой длительности заболевания, с целью улучшения глазных симптомов и качества жизни, а также предупреждения прогрессирования ЭОП до более тяжелых форм» - сильная рекомендация, средний уровень доказательности [3,73]. В последующем Pedersen и соавт. в своем исследовании сравнивают концентрации Se в сыворотке крови у пациентов с впервые выявленной БГ и здоровых людей [74] - концентрация Se в сыворотке крови в группе БГ достоверно ниже в сравнении с контрольной группой.

В 2015г. в Стокгольме было проведено исследование, целью которого являлась оценка влияния фармакотерапии Se на иммунные механизмы, уровень тиреоидных гормонов, депрессии и тревоги у пациентов с БГ [75]. В исследование были включены 38 пациентов с впервые выявленной БГ. Пациенты были рандомизированы в 2 группы терапии: 1) тиреостатическая терапия по схеме блокируй-замещай + 200 мкг Se 2) тиреостатическая терапия по схеме блокируй-замещай + плацебо. Оценивались уровни ТТГ, св.Т4, св.Т3, АТ-ТПО, АТ-р.ТТГ исходно и через 6, 18, 36 недель терапии. Исходно и через 36 недель терапии через опросники оценивался уровень депрессии и тревоги, а также симптомы заболевания. В группе Se отмечалось достоверно более значимое снижение уровней св.Т4 на 18 и 36 неделях терапии, уровень ТТГ достоверно более значимо возрастал в группе Se на 18 неделе. Выраженность депрессии и тревоги по шкале была сопоставима в обеих группах. Таким образом, авторы сделали заключение, что применение Se может приводить к улучшению биохимической компенсации тиреотоксикоза, в то время как для оценки влияния микроэлемента на динамику симптомов тиреотоксикоза и ментальные симптомы требуется проведение последующих исследований [3].

Недавно были опубликованы результаты 3-х месячного итальянского исследования, в котором исследовались краткосрочные эффекты Se на фоне консервативной терапии БГ [76]. В исследование были включены 30 пациентов с впервые выявленной БГ и исходно адекватной концентрацией Se в сыворотке крови ( $> 100$  нг/мл), которые были рандомизированы в 2 группы терапии: 1) тиамазол + Se (в среднем 166 мкг в сутки 2) тиамазол. В качестве первичных конечных точек через 90 дней терапии оценивались: контроль тиреотоксикоза (главным образом св.Т3 и св.Т4), клинические и другие биохимические признаки тиреотоксикоза (ЧСС, масса тела, общий холестерин, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), шкала оценки симптомов тиреотоксикоза). В качестве вторичных конечных точек оценивались: контроль тиреотоксикоза, клинические и другие биохимические признаки тиреотоксикоза через 45 дней терапии; концентрация Se в сыворотке крови, малондиальдегида, показателей окислительного стресса, нежелательные явления на фоне приема Se через 45 и 90 дней терапии. Как через 45, так и через 90 дней терапии не отмечалось статистически достоверных отличий между группами по динамике компенсации тиреотоксикоза (св.Т3 и св.Т4, ТТГ) и уровней АТ-р.ТТГ, ЧСС, массы тела, ГСПГ, общего холестерина, малондиальдегида. В группе пациентов, принимавших Se, отмечалось увеличение концентрации Se в сыворотке крови, которое сохранялось на достоверно более высоком уровне в течение 90 дней терапии [3].

На сайте ClinicalTrials.gov найдено 1 завершившееся (результаты исследования на данный момент все еще не опубликованы) клиническое исследование Se при БГ: NCT01611896 (492 пациента), исследование GRASS, в котором в качестве первичной конечной точки будет оцениваться частота рецидива БГ у пациентов, получающих тиреостатическую терапию + Se, в сравнении с пациентами, получающими тиреостатическую терапию (через 24 и 30 месяцев наблюдения). В качестве вторичной конечной точки будут оцениваться: качество жизни пациентов в течение первого года после рандомизации, концентрация АТ-рТТГ через 18, 24 и 30 месяцев после рандомизации; симптомы тиреотоксикоза в

течение первого года после рандомизации; глазные симптомы в течение первого года после рандомизации, а также через 18 и 24 месяца наблюдения; нежелательные явления в течение всего периода наблюдения; тяжелые нежелательные явления в течение всего периода наблюдения [3].

### ***Селен и аутоиммунный тиреоидит***

Первое исследование, целью которого являлось определение влияния соединений Se на течение и прогноз аутоиммунного тиреоидита (АИТ) было проведено в 2002г. в Южной Германии - регионе с пограничным потреблением Se. В ходе исследования было показано, что прием 200 мкг селенита натрия в течение 3 месяцев приводил к достоверно значимому снижению концентрации АТ-ТПО у их носителей, а также улучшению эхоструктуры ЩЖ по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) [77]. В 2003г., в 6-месячном перекрестном исследовании, было продемонстрировано дальнейшее снижение концентрации АТ-ТПО у их носителей, продолжающих принимать селенит натрия и рост их концентрации при отмене препарата [78]. Результаты описанных исследований были подтверждены в работах, проведенных в Греции, в районах с достаточным потреблением Se, где при приеме 200 мкг Se-Met в сочетании с левотироксином в течение 3 месяцев происходило достоверно значимое снижение концентрации АТ-ТПО. Продление сроков приема препаратов до 6 месяцев, сопровождалось дальнейшим снижением концентрации АТ-ТПО, что можно объяснить увеличением внутритиреоидного содержания Se и активности систем GPx и TRx [2,79]. В этом контексте следует упомянуть о SU.VIMAX-исследовании, проведенном во Франции, в которое были включены 792 мужчины и 1108 женщин [2,80]. Исследователи установили, что употребление Se снижает вероятность развития зоба, а также может обладать протекторным действием в отношении развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ. В другом исследовании (прием 200 мкг Se-Met пациентами с АИТ), проходившем в Греции, после 6 месяцев терапии получено снижение концентрации АТ-ТПО на 9,9%, при продлении лечения в одной из групп, происходило дальнейшее снижение

концентрации АТ-ТПО, в то время как прекращение приема препарата приводило к ее увеличению на 4,8 % [81]. Так же хочется сказать несколько слов о работе Монсауо, который в 2005г. описал несколько пациентов (дети и подростки) с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, с концентрацией Se в сыворотке крови ниже референсных границ, у которых наблюдалось восстановление функции и улучшение эхоструктуры ЩЖ по данным УЗИ после приема препаратов Se [82]. В последующем исследования были проведены и в ряде других стран: Австрии, Италии, Турции, Венгрии, Голландии, Китае. Изучалась возможность использования различных фармакологических форм (органические и неорганические) и доз Se в течение различного времени применения, исследовались различные категории пациентов: различного пола и возраста, в том числе и беременные пациентки, на терапии LT4 и без нее. В целом, можно говорить о том, что результаты исследований Se при АИТ характеризуются низкой воспроизводимостью как самого эффекта, так и степени его выраженности (табл.4).

Отдельно хочется упомянуть о ряде работ, в которых было высказано предположение, что прием Se может снижать вероятность развития АИТ у беременных с высокой концентрацией АТ-ТПО в сыворотке крови, которые находятся в группе риска по развитию преждевременного прерывания беременности, и с более низким содержанием Se в волосах по сравнению с контрольной группой [2,84,85].

Исходя из этого, особый интерес стало представлять изучение течения АИТ на фоне приема препаратов Se у беременных, которые входят в группу риска по развитию преждевременного прерывания беременности и преждевременных родов, а также нарушений функции ЩЖ после родов [86]. Так в 2007 г было проведено исследование, включившее 2143 беременные женщины (7,9 % из них с повышенной концентрацией АТ-ТПО) с показателями ТТГ, св.Т3 и св.Т4 в пределах допустимого референсного диапазона (ТТГ до 2,5).

**Таблица 4. Результаты рандомизированных исследований Se (органическая и неорганическая формы) у пациентов с АИТ [83].**

№ группа Se (ж/м)	Суточная доза, форма Se, длительность приема	Влияние на АТ-ТПО	Страна	Первый автор, год	Терапия LT4 (+/-)
36 взрослых (36/0)	200 мкг Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 90 дней	Нет эффекта	Австрия	Karanikas 2008	+
49 детей (33/16)	200 мкг Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 1 год	Нет эффекта	Германия	Bonfig 2010	+
61 взрослый (61/0)	200 мкг Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 6 месяцев	Нет эффекта	Голландия	Eskes 2013	-
70 взрослых (70/0)	200 мкг Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 3 и 6 месяцев, соответственно	Снижение на 36 и 44 %, соответственно	Германия	Gartner 2002, 2003	+
76 взрослых (65/11)	80 мкг Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 1 год	Снижение на 30%	Италия	Nacamulli 2010	-
77 беременных АТ-ТПО+	200 мкг SeMet беременность +12 месяцев после родов	Снижение на 62 и 48%	Италия	Negro 2007	-
65 взрослых (56/9)	200 мкг SeMet 6 месяцев	Снижение на 56%	Греция	Duntas 2003	+
80 взрослых (80/0)	200 мкг SeMet 6 месяцев	Снижение на 11%	Греция	Mazokorakis 2007	-
88 взрослых (88/0)	200 мкг SeMet 3 месяца	Снижение на 26%	Турция	Turker 2006	+
20 взрослых (20/0)	100 мкг SeMet 3 месяца	Нет эффекта	Турция	Turker 2006	+
70 взрослых (68/2)	200 мкг SeMet 6 месяцев	Есть эффект, выраженность эффекта не оценивалась	Венгрия	Balazs 2008	+
77 взрослых (не указаны)	200 мкг SeMet 6 месяцев	Снижение на 12,6-20,4%	Китай	Zhu 2012	-

Исследователи наблюдали развитие послеродовой дисфункции щитовидной железы и перманентного гипотиреоза в статистически достоверно меньшем проценте случаев у женщин, получавших 200 мкг Se-Met в течение всей беременности и после родов, по сравнению с пациентками, не получавшими препарат [2,87].

В литературе выделяют ряд аргументов «за» и «против» применения препаратов Se во время беременности. К числу аргументов «за» можно отнести: 1) концентрация микроэлемента в крови матери может оказывать влияние на развитие головного мозга плода, 2) широкая распространенность носительства АТ-ТПО, 3) снижение риска преждевременного прерывания беременности и преждевременных родов у пациенток с АИТ, 4) возможное предупреждение развития послеродового тиреоидита при приеме Se во время беременности (только 1 исследование). В качестве аргументов «против» выделяют: 1) достаточно узкий терапевтический диапазон Se и риски, связанные с его передозировкой, 2) отсутствие доказанных преимуществ применения Se у пациенток, планирующих беременность с точки зрения функции ЩЖ и концентрации АТ-ТПО, 3) недостаточно четко обозначенных преимуществ в отношении тиреоидного аутоиммунитета и беременности, а также возможные нежелательные явления на фоне применения Se [88].

В 2016г. был опубликован мета-анализ Wichman и др., где авторы суммировали данные 16 исследований, в которых оценивалось применение Se у лиц с АИТ [89]. Анализируемая популяция пациентов была разделена на 2 группы: 1) лица, которые уже получали терапию LT4, 2) пациенты без терапии LT4 с впервые выявленным АИТ. Среди пациентов, получавших LT4 + Se наблюдалось статистически достоверное снижение концентрации АТ-ТПО через 3 месяца (7 исследований), через 6 месяцев (3 исследования) и через 12 месяцев (1 исследование) терапии. У пациентов, которые не получали терапию LT4 (впервые выявленный АИТ), и при этом принимали Se, отмечалось статистически достоверное снижение уровня АТ-ТПО через 3 месяца терапии (3 исследования),

но при этом через 6 и 12 месяцев терапии таких отличий выявлено не было. Авторы определяют уровень статистической мощности мета-анализа как низкий [9].

## **Заключение**

Таким образом,

Необходимость Se для работы ЩЖ была установлена в течение последних 20 лет, благодаря большому количеству проведенных экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований.

Несмотря на большой объем информации о Se и селенопротеинах, имеющейся на сегодняшний день, точные молекулярные механизмы, оказываемых ими эффектов на физиологические и патологические состояния ЩЖ – неизвестны, вследствие чего возникает ряд вопросов:

- 1) определяются ли эффекты Se на течение аутоиммунного процесса исключительно максимальным увеличением активности GPx, или активность других ферментативных систем также важна,
- 2) до сих пор не определено количество и длительность приема Se, а также его фармакологическая форма, обеспечивающие проявление максимальной активности селенопротеинов и насыщение железа микроэлементом,
- 3) в целом, четко не определены факторы, влияющие на насыщение ЩЖ микроэлементом
- 4) тип и/или фаза заболевания, при которых следует назначать препараты Se
- 5) определение величины соотношения цена/эффективность при назначении препаратов Se, особенно учитывая тот факт, что исходом АИТ является развитие первичного гипотиреоза, требующего проведения заместительной терапии LT4, препаратом гораздо более дешевым, чем любой из препаратов Se, прием которого, в итоге, лишь отсрочит назначение LT4 [2].

Достаточно аргументированной перспективой назначения препаратов Se может быть их применение во время беременности (возможно в комбинированной

терапии с йодом) и в послеродовой период, в особенности принимая во внимание тот факт, что приблизительно у 10 % беременных определяется повышенная концентрация АТ-ТПО, и у 8 % всех беременных женщин развивается послеродовой тиреоидит [2,90,91].

## **Материалы и методы**

Было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование, включившее три категории пациентов: 1) БГ, 2) носительство АТ-ТПО, 3) субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО.

### **Материалы и дизайн исследования 1 (болезнь Грейвса)**

В исследование были включены 28 пациенток в возрасте от 19 до 52 лет с впервые выявленной БГ, легкого или среднетяжелого течения, которым планировалось проведение тиреостатической терапии в течение 12 месяцев. Критериями исключения из исследования являлись: беременность и кормление грудью, тяжелое течение заболевания, объем щитовидной железы более 40 мл, наличие сопутствующей тяжелой эндокринной офтальмопатии (требующей лечения глюкокортикоидами), тяжелая полиорганная патология, психологический статус пациентки, не позволяющий понять сущность и цели участия в исследовании, отказ от участия в исследовании в том числе и без объяснения причины. У каждой пациентки было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании, после чего пациентки с помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 2 группы: пациентки основной группы (n=14), которые помимо тиреостатической терапии получали Se (L-селенметионин) 200 мкг в сутки, в виде зарегистрированной в РФ (Селен, Альтера Холдинг) пищевой добавки, ежедневно, в один из приемов пищи и женщины контрольной группы (n=14), которые на протяжении исследования получали тиреостатическую терапию. У всех пациенток проводилась тиреостатическая терапия по схеме блокирующей-замещающей в течение 12 месяцев, в качестве тиреостатического препарата во всех случаях применялся тиамазол.

Исходно и каждые 3 месяца наблюдения оценивались показатели: ТТГ, св.Т4, св.Т3, АТ-ТПО и АТ-р.ТТГ, также проводилось УЗИ щитовидной железы, оценивались объем и эхогенность паренхимы ЩЖ. Период наблюдения составил 18 месяцев (12 месяцев терапии, 6 месяцев наблюдения после отмены тиреостатической терапии тиамазолом, Se отменялся после 15 месяцев наблюдения). Дизайн исследования представлен на Рис.8

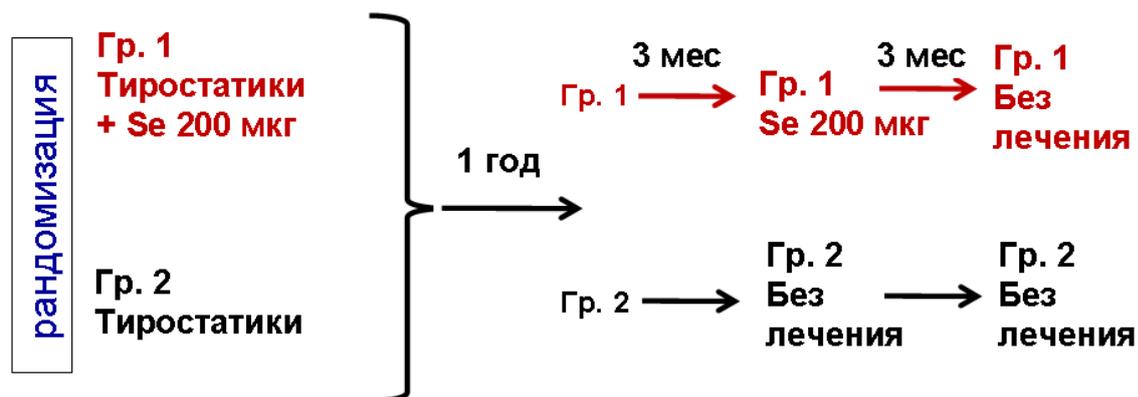


Рисунок 8. Дизайн исследования 1

Из 28 включенных в исследование пациенток, 27 завершили исследование. 1 пациентка выбыла на 10 месяце наблюдения по причине наступившей беременности (отмена комбинированного орального контрацептива по собственной инициативе).

### **Материалы и дизайн исследования 2 (носительство АТ-ТПО, субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО)**

В исследование были включены пациентки в возрасте от 20 до 50 лет: 40 пациенток носительниц АТ-ТПО (АТ-ТПО > 100 мЕд/л) с уровнем ТТГ (ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) и тиреоидных гормонов в пределах референсного диапазона, 11 пациенток с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 4,0-10,0 мЕд/л) и носительством АТ-ТПО (АТ-ТПО > 100 мЕд/л). Критериями исключения из исследования являлись: беременность и кормление грудью, тяжелая полиорганная патология, психологический статус пациентки, не позволяющий понять сущность и цели участия в исследовании, отказ от участия в исследовании в том числе и без

объяснения причины. У каждой пациентки было получено информированное согласие на участие в исследовании, после чего пациентки с помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 2 группы: пациентки основной группы (20 - носительницы АТ-ТПО; 6 - субклинический гипотиреоз), которые получали селен (L-селенметионин) (Se) 200 мкг в сутки, в виде зарегистрированной в РФ (Селен, Альтера Холдинг) пищевой добавки, ежедневно, в один из приемов пищи и женщины контрольной группы (20 - носительницы АТ-ТПО; 5 – субклинический гипотиреоз), которые на протяжении исследования находились под динамическим наблюдением. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на Рис. 9.

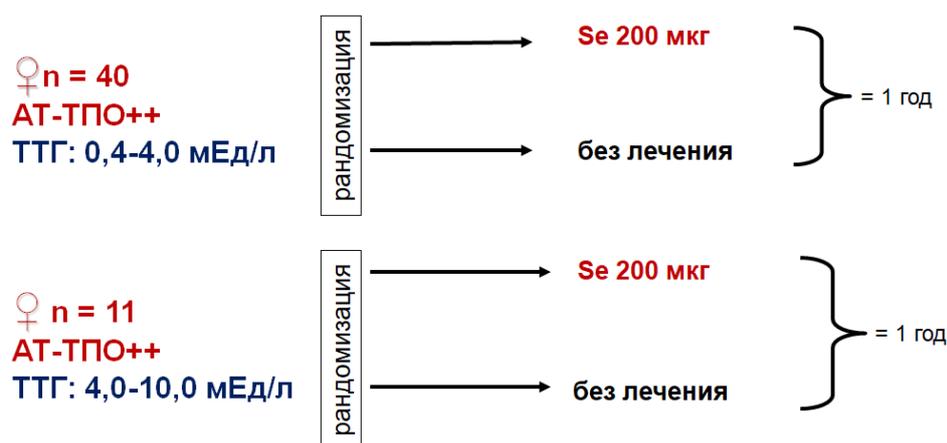


Рисунок 9. Дизайн исследования 2

Исходно и каждые 3 месяца наблюдения оценивались показатели: ТТГ, св.Т4, св.Т3, АТ-ТПО, также проводилось УЗИ щитовидной железы, оценивались объем и эхогенность паренхимы ЩЖ. Все пациентки, включенные в исследование, его завершили.

#### *Лабораторные методы.*

**Тиреотропный гормон (ТТГ)** – определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора “Immulite”(США); референс 0,4-4,0 мкМЕ/мл.

**Свободный тироксин (св.Т4)** – определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора “Immulite”(США); референс 11,5-23,2 пмоль/л.

**Свободный трийодтиронин (св.Т3)** – определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора “ Bayer-ACS:180” (Германия); референс 3,5-6,5 пмоль/л.

**Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО)** – определялись иммуноферментным методом с помощью набора “ Хема-Медика” (Россия); референс 0-60 МЕ/мл.

**Антитела к рецепторам ТТГ(2) (АТ-р.ТТГ)** – определялись радиорецепторным методом с помощью набора “ CIS Bio International ” (Франция); референс 0-1 МЕ/л.

### *Инструментальные методы.*

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЗ проводили аппаратом «Hitachi EUB-405 plus» с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считался объем ЩЖ, рассчитанный по формуле Брунна, превышающий 18 мл.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ «SPSS 17.0». Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также по величине асимметрии и эксцесса. Качественные, дискретные количественные и количественные непрерывные при ненормальном распределении величины оценивались методами непараметрической статистики: критерии Ман-Уитни,  $\chi^2$  (кси-квадрат). Изменения количественных показателей в связанных выборках оценивалось с помощью критерия Уилкоксона с последующим post-hoc анализом с поправкой на множественность сравнений. Результат или разница значений считалась достоверной при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Исходные показатели пациенток**

#### **Болезнь Грейвса**

Исходно по показателям ТТГ, св.Т4, св.Т3, АТ-ТПО, АТ-р.ТТГ, объему щитовидной железы по данным УЗИ пациентки двух групп между собой не

отличались ( $p > 0,05$ ) (табл. 5), что свидетельствует об относительной гомогенности выборок.

Также не наблюдалось достоверных отличий между группами и по распространенности изменения эхогенности паренхимы щитовидной железы (табл.6)

**Таблица 5. Исходные показатели у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Возраст, лет	34,00	27,00	41,00	35,50	26,00	50,00	0,678
ТТГ, кМЕ/мл	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	1
св. Т3, пмоль/л	9,12	7,40	15,40	12,30	10,60	17,90	0,089
св. Т4, пмоль/л	27,35	21,90	34,30	31,45	25,80	55,80	0,26
АТ-ТПО, МЕ/мл	293,00	30,00	1300,00	450,50	151,00	1300,00	0,483
АТ-р.ТТГ, МЕ/л	5,50	3,24	9,60	11,60	5,39	15,00	0,312
свТ4/свТ3	2,44	2,31	2,84	2,37	2,07	2,71	0,491
Объем, мл	14,80	13,70	20,70	19,00	16,00	25,80	0,301

**Таблица 6. Эхогенность паренхимы ЩЖ у пациенток с БГ исходно.**

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
Эхогенность исходно	сниженная	11	78,6	13	92,9	0,472
	смешанная	2	14,3	1	7,1	
	средняя	1	7,1	0	0,0	

### **Носительство АТ-ТПО. Субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО**

Исходно по показателям ТТГ, св.Т3, АТ-ТПО, объёму ЩЖ по данным УЗИ среди носительниц АТ-ТПО в двух группах отличий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) (табл.7).

Исходно отличия между группами отмечались только по уровню св.Т4, который в группе Se был статистически, но не клинически, значимо ниже, чем в группе контроля 13,15 [11,75; 14,40] и 14,15 [12,95; 15,40] пмоль/л ( $p = 0,029$ ).

**Таблица 7. Исходные показатели у пациенток с носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Возраст, лет	38,50	28,00	49,00	31,50	25,50	40,00	0,113
ТТГ, кМЕ/мл	2,28	1,57	3,40	2,00	1,40	2,90	0,432
св.Т3, пмоль/л	4,35	4,10	4,60	4,65	4,25	4,90	0,065
св.Т4, пмоль/л	13,15	11,75	14,40	14,15	12,95	15,40	0,029
АТ-ТПО, МЕ/мл	642,50	334,50	1043	435,50	223,50	1300	0,515
VЩЖ, мл	13,80	11,35	16,90	12,60	10,00	14,50	0,379
св.Т4/св.Т3 исх.	3,13	2,62	3,48	3,02	2,80	3,40	0,776

**Таблица 8. Эхогенность паренхимы ЩЖ у носительниц АТ-ТПО исходно**

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
Эхогенность исходно	сниженная	12	60	11	55	0,749
	смешанная	3	15	2	10	
	средняя	5	25	7	35	

Также не наблюдалось значимых отличий между группами по распространенности изменения эхогенности паренхимы ЩЖ (табл. 8).

Исходно по показателям ТТГ, св.Т3, св.Т4, объёму ЩЖ по данным УЗИ среди пациенток с субклиническим гипотиреозом и высоким уровнем АТ-ТПО в двух группах отличий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) (табл. 9). Отличия между группами исходно отмечались только по уровню АТ-ТПО, который в группе Se был статистически значимо выше, чем в группе контроля 719[417; 1422] и 207[171; 270] МЕ/мл соответственно ( $p = 0,028$ ).

**Таблица 9. Исходные показатели у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Возраст, лет	42,50	42,00	49,00	41,00	38,00	48,00	0,27
ТТГ, кМЕ/мл	6,05	5,70	6,70	4,60	4,20	5,04	0,273
св.Т3, пмоль/л	3,85	3,65	4,40	4,70	4,10	4,90	0,099
св.Т4, пмоль/л	12,66	11,50	13,70	12,90	12,50	14,80	0,712
АТ-ТПО, МЕ/мл	719,00	417,00	1422	207,00	171,00	270,00	0,028
VЩЖ, мл	14,62	6,00	24,50	13,80	9,60	14,80	0,715
св.Т4/св.Т3 исх.	3,37	3,15	3,56	3,04	2,45	3,39	0,361

**Таблица 10. Эхогенность паренхимы ЩЖ у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО исходно**

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
Эхогенность исходно	сниженная	6	100	4	80	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20	

Статистически значимых отличий между группами по распространенности нарушений эхогенности паренхимы ЩЖ не выявлено (табл.10).

## Результаты

### Болезнь Грейвса

К 3 месяцу терапии 14/14 (100%) пациенток из группы Se и 13/14 (93%) пациенток из контрольной группы были компенсированы на фоне проводимой терапии. У 1/14 (7%) пациентки из контрольной группы сохранялся манифестный тиреотоксикоз по причине нерегулярного, от случая к случаю, приема тиреостатических препаратов. На протяжении всего периода наблюдения не выявлено достоверно значимых отличий динамики показателей ТТГ, св. Т3

(таб.11,12,13,14; рис.10,11,12,13), также не отмечалось статистически значимых различий в динамике изменений указанных показателей (3-х месячные интервалы) - Δ; пациентки обеих групп с одинаковой скоростью достигали эутиреоза.

**Таблица 11. Динамика уровня ТТГ в течение 18 месяцев наблюдения у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ТТГ исх.	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	1,0
ТТГ 3мес.	0,20	0,01	1,70	0,01	0,01	0,10	0,177
ТТГ 6мес.	1,40	0,40	3,20	0,90	0,10	1,30	0,135
ТТГ 9мес.	2,00	0,70	3,50	1,50	0,50	1,80	0,223
ТТГ 12мес.	2,35	1,40	2,70	0,70	0,40	1,90	0,069
ТТГ 15мес.	1,00	0,30	1,30	0,85	0,50	1,00	0,46
ТТГ 18мес.	0,90	0,40	1,70	0,60	0,40	0,90	0,138

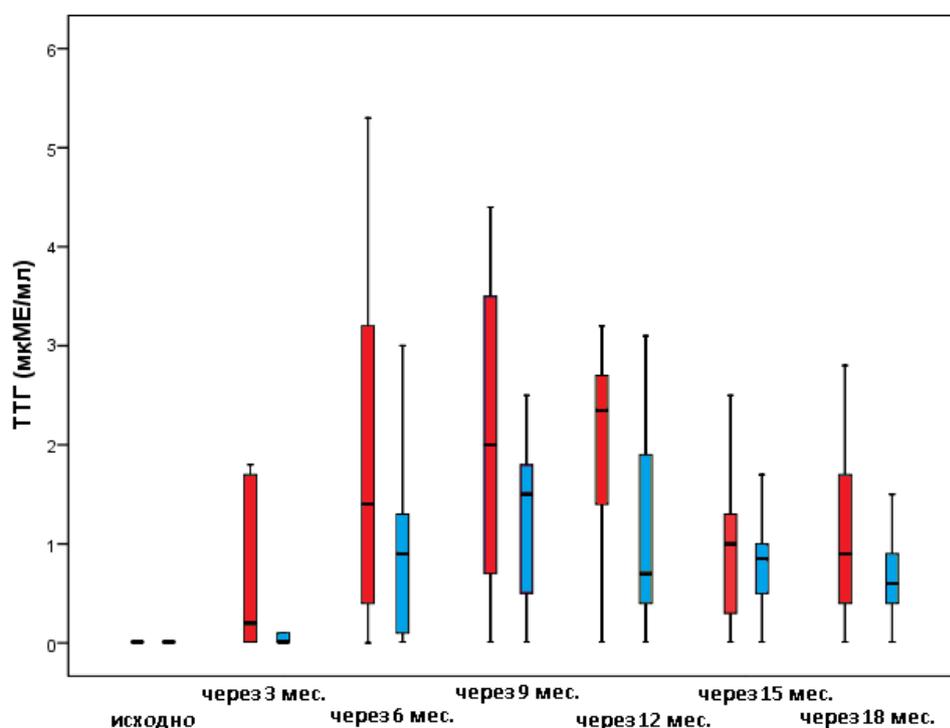


Рисунок 10. Динамика уровня ТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 12. Динамика изменений ТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ТТГ $\Delta 0-3$	0,19	0,00	1,69	0,00	0,00	0,09	0,177
ТТГ $\Delta 3-6$	0,84	0,29	3,40	0,79	0,09	1,29	0,345
ТТГ $\Delta 6-9$	0,75	0,40	1,50	0,70	0,40	1,30	0,818
ТТГ $\Delta 9-12$	0,75	0,20	1,50	0,75	0,39	1,40	0,982
ТТГ $\Delta 12-15$	0,99	0,50	1,80	0,55	0,40	1,30	0,154
ТТГ $\Delta 15-18$	0,50	0,20	0,89	0,30	0,20	0,59	0,644

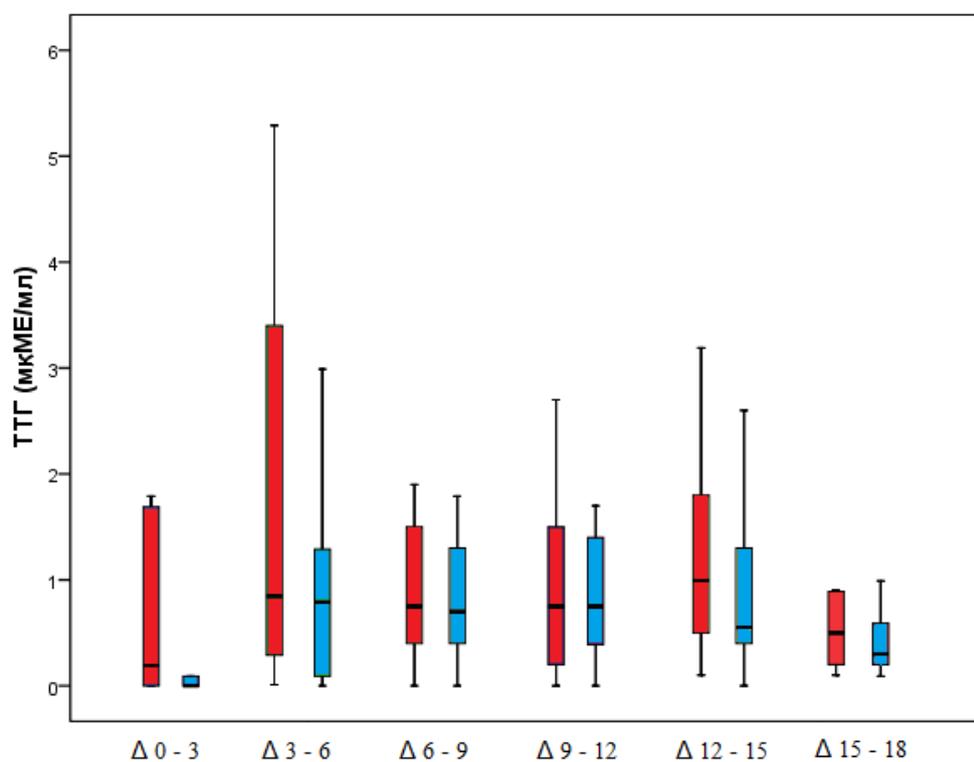


Рисунок 11. Динамика изменений ТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

**Таблица 13. Динамика уровня св.Т3 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
свТ3 исх.	9,11	7,40	15,40	12,30	10,60	17,90	0,089
свТ3 3мес.	5,00	4,20	5,30	4,85	4,30	6,00	0,836
свТ3 6мес.	4,70	4,20	5,10	4,65	4,20	4,90	0,927
свТ3 9мес.	4,60	4,30	5,10	4,50	4,00	5,10	0,549
свТ3 12мес.	4,70	4,50	5,00	4,50	4,20	4,70	0,299
свТ3 15мес.	4,90	4,30	5,10	4,65	4,40	4,80	0,613
свТ3 18мес.	5,20	4,80	5,40	4,70	4,50	5,20	0,079

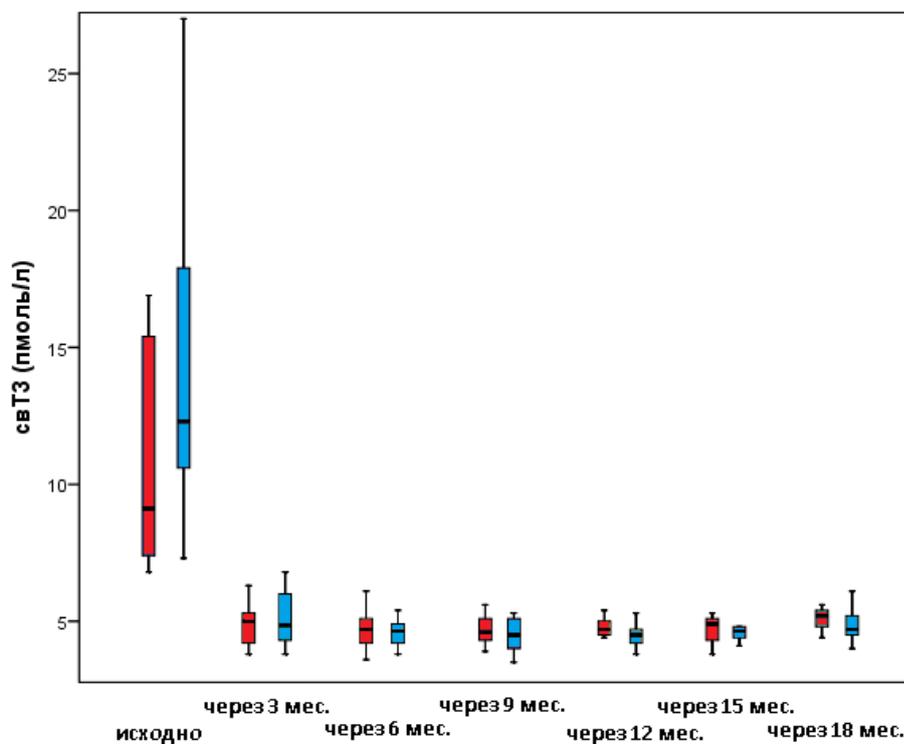


Рисунок 12. Динамика уровня св.Т3 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\* На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 14. Динамика изменений св.Т3 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т3 Δ0-3	4,40	3,10	9,60	8,25	4,40	11,90	0,190
св.Т3 Δ3-6	0,50	0,20	1,00	0,45	0,30	1,00	0,963
св.Т3 Δ6-9	0,30	0,10	0,50	0,65	0,20	0,90	0,158
свТ3 Δ9-12	0,30	0,20	0,60	0,45	0,20	0,60	0,531
свТ3 Δ12-15	0,40	0,20	0,70	0,25	0,10	0,80	0,460
свТ3 Δ15-18	0,75	0,30	1,30	0,30	0,20	1,30	0,321

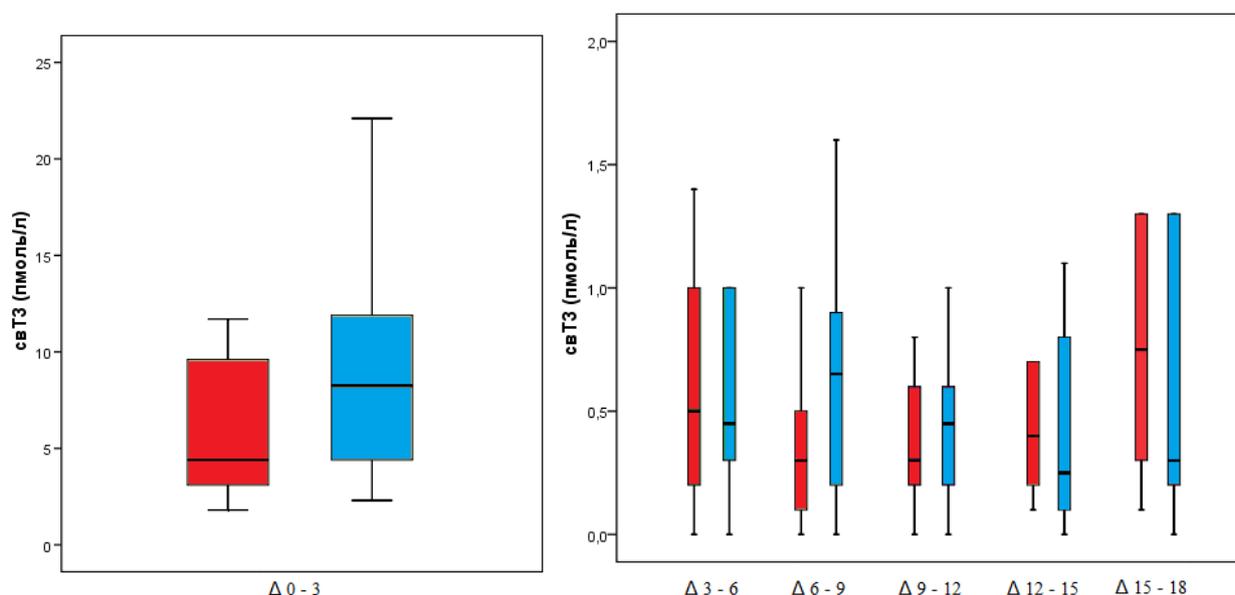


Рисунок 13. Динамика изменений св.Т3 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

При оценке динамики показателя св.Т4 (таб.15; рис.14) были выявлены статистически значимые отличия между группами на 6 и 18 месяцах наблюдения, при этом не отмечалось статистически значимых отличий между группами при анализе Δсв.Т4 в течение 18 месяцев наблюдения (табл.16; рис.15) .

На этих сроках показатель св.Т4 был достоверно выше в группе Se в сравнении с контрольной группой: на 6 месяце 14,75 [13,7;16,3] и 12,95 [12,1;14,2] пмоль/л (p=0,015), на 18 месяце 16,3 [13,9;16,8] и 13,1 [12,9;14,8] пмоль/л (p=0,008) соответственно. Подобные отличия были получены и при определении отношения

показателей св.Т4/св.Т3 (таб.17; рис.16), а также при анализе динамики разницы изменений св.Т4/св.Т3 (табл.18; рис.17). В группе Se на 3 и 18 месяцах наблюдения св.Т4/св.Т3 достоверно выше, чем в контрольной группе: на 3 месяце - 3,10 [2,85;3,5] и 2,57 [2,18;3,05] ( $p=0,01$ ), на 18 месяце - 3,06 [2,98;3,13] и 2,79 [2,69;2,80] ( $p=0,019$ ) соответственно;  $\Delta$ св.Т4/св.Т3 достоверно выше в группе Se в сравнении с контрольной группой при анализе разницы в период между 15 и 18 месяцами наблюдения: 0,57[0,24;0,75] и 0,16 [0,03;0,36] соответственно. Тенденция к большим значениям св.Т4 и отношения св.Т4/св.Т3 в группе Se в сравнении с группой контроля отмечена на разных сроках терапии, однако статистической значимости отличия достигли лишь в указанные сроки. Можно предположить, что полученные отличия вызваны большим ингибированием дейодиназы 1 типа на фоне терапии тирозолом и Se в сравнении с монотерапией тиреостатиком. В целом же не наблюдалось статистически значимых отличий между группами терапии в отношении изменения функции ЩЖ (сроков наступления эутиреоза).

**Таблица 15. Динамика уровня св.Т4 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
свТ4 исх.	27,35	21,90	34,30	31,45	25,80	55,80	0,260
свТ4 3мес.	15,20	14,00	16,90	13,85	11,50	15,90	0,161
свТ4 6мес.	14,75	13,70	16,30	12,95	12,10	14,20	<b>0,015</b>
свТ4 9мес.	14,35	13,50	16,20	13,55	11,90	14,60	0,129
свТ4 12мес.	14,40	12,90	15,20	13,20	12,30	15,10	0,312
свТ4 15мес.	14,20	13,70	15,40	12,85	11,50	14,60	0,098
свТ4 18мес.	16,30	13,90	16,80	13,10	12,90	14,80	<b>0,008</b>

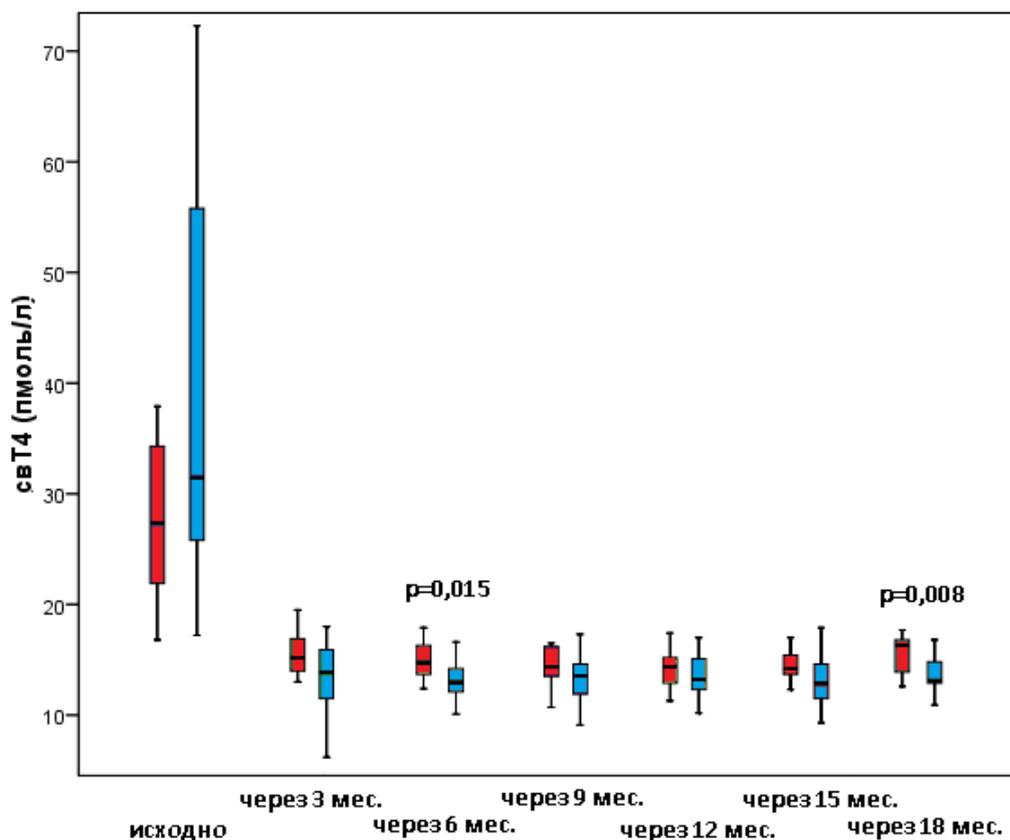


Рисунок 14. Динамика уровня св.Т4 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

Таблица 16. Динамика разницы изменений св.Т4 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4 $\Delta$ 0-3	11,75	7.20	14.80	16.35	10.20	44.30	0,198
св.Т4 $\Delta$ 3-6	1,80	0.90	3.00	2.40	0.70	3.90	0,730
св.Т4 $\Delta$ 6-9	2.00	0.70	2.80	1.00	0.50	3.10	0,549
свТ4 $\Delta$ 9-12	1.10	0.60	3.20	1.95	1.40	3.20	0,279
свТ4 $\Delta$ 12-15	1.75	1.30	2.40	2.40	0.50	3.60	0,350
свТ4 $\Delta$ 15-18	2.05	1.10	3.20	0.95	0.30	5.80	0,448

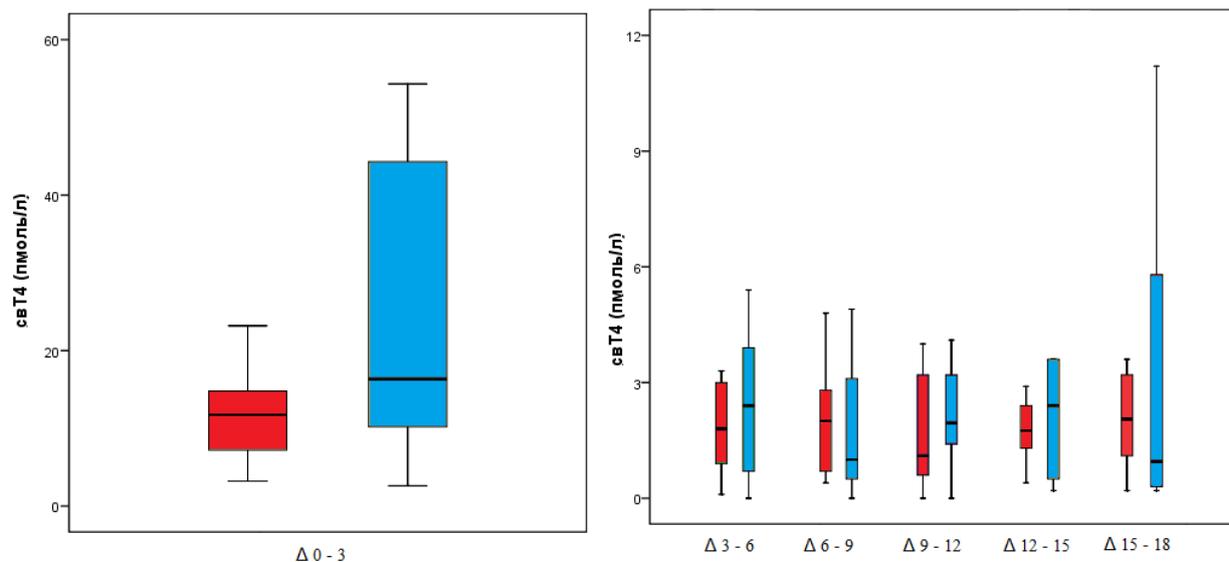


Рисунок 15. Динамика разницы изменений св.Т4 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ  
 \*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

Таблица 17. Динамика показателя св.Т4/св.Т3 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4/св.Т3 исх.	2,443	2,305	2,839	2,371	2,066	2,707	0,491
св.Т4/св.Т3 3мес.	3,101	2,847	3,500	2,574	2,184	3,052	<b>0,01</b>
св.Т4/св.Т3 6мес.	3,151	2,891	3,547	2,770	2,638	2,952	0,073
св.Т4/св.Т3 9мес.	3,164	2,875	3,452	2,820	2,600	3,148	0,168
св.Т4/св.Т3 12мес.	3,064	2,937	3,480	3,139	2,860	3,207	0,646
св.Т4/св.Т3 15мес.	2,901	2,500	3,276	2,799	2,500	3,122	0,73
св.Т4/св.Т3 18мес.	3,063	2,979	3,134	2,787	2,688	2,804	<b>0,019</b>

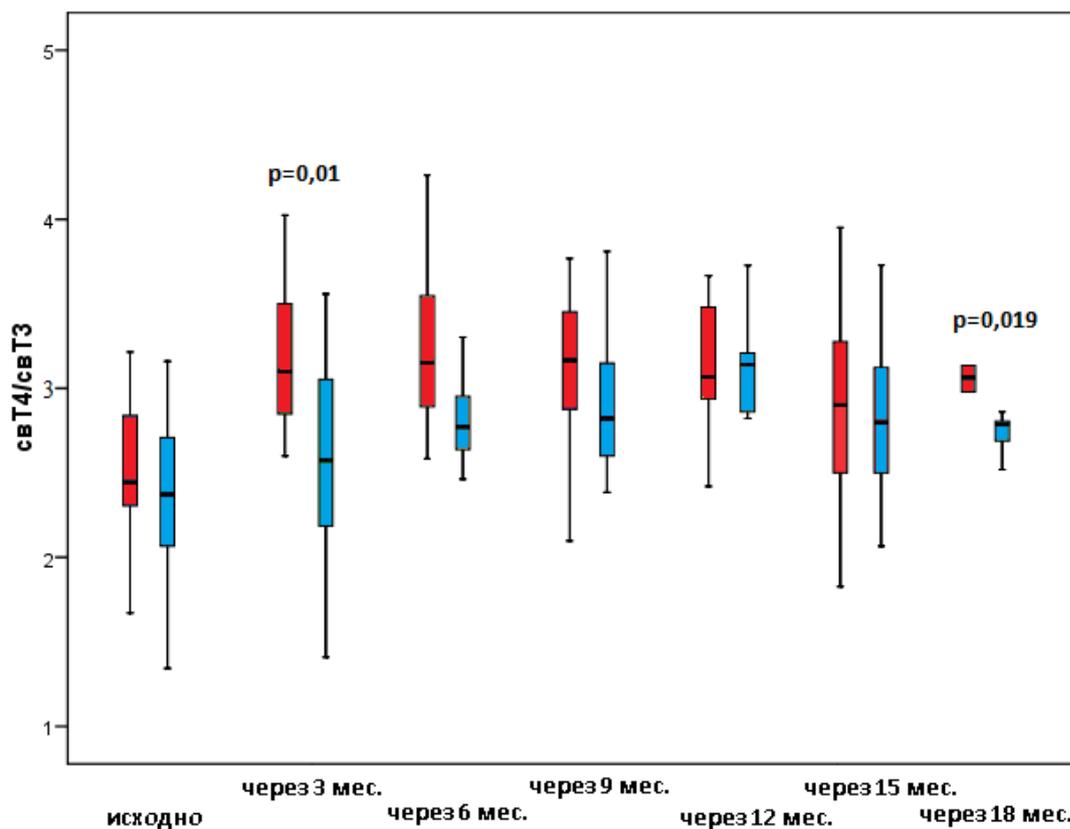


Рисунок 16. Динамика показателя св.Т4/св.Т3 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ  
\* На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 18. Динамика изменений св.Т4/св.Т3 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4/св.Т3 Δ0-3	0,609	0,337	1,039	0,877	0,502	1,274	0,312
св. Т4/св.Т3 Δ3-6	0,276	0,169	0,334	0,328	0,122	0,686	0,696
св. Т4/св.Т3 Δ6-9	0,407	0,152	0,600	0,258	0,151	0,723	0,927
св Т4/св.Т3 Δ9-12	0,380	0,123	0,575	0,321	0,156	0,510	0,854
св Т4/св.Т3 Δ12-15	0,445	0,200	0,740	0,575	0,410	0,690	0,462
св Т4/св.Т3 Δ15-18	0,572	0,239	0,749	0,164	0,030	0,360	<b>p=0,031</b>

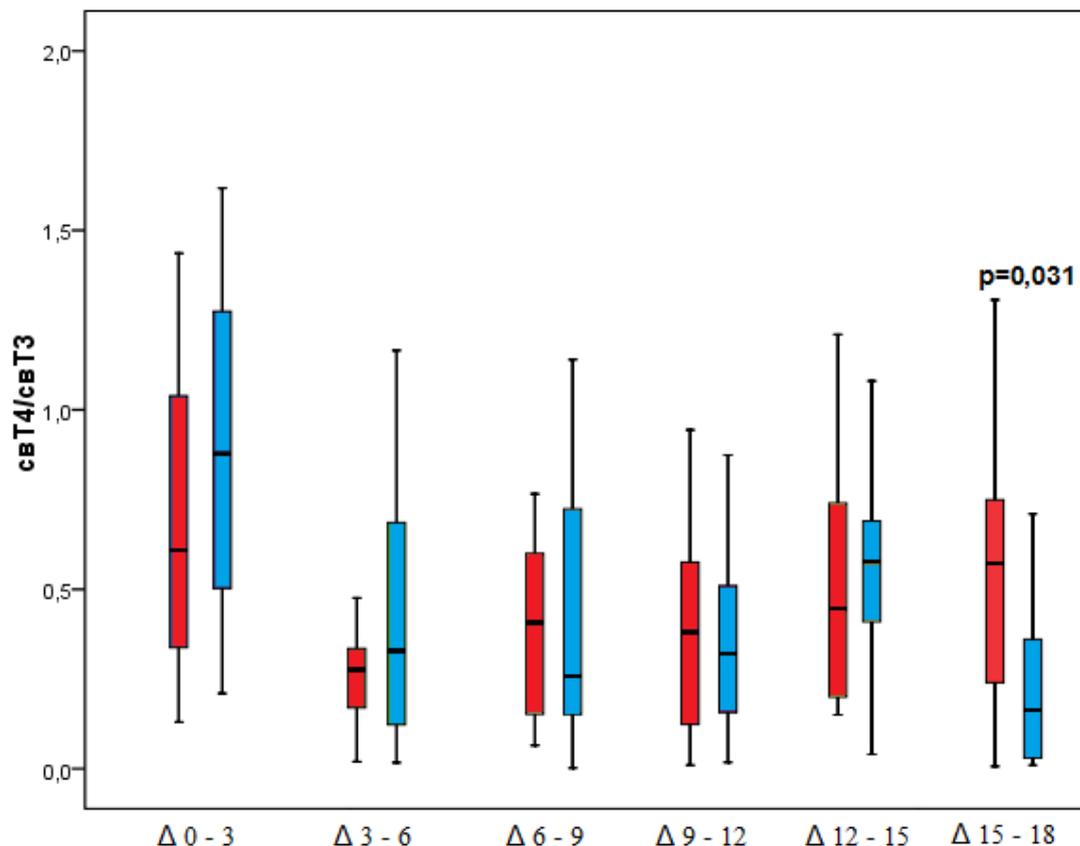


Рисунок 17. Динамика разницы изменений св.Т4/св.Т3 в течение 18 месяцев у пациенток с БГ  
 \*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

На протяжении всего периода наблюдения в обеих группах терапии наблюдалась тенденция к снижению АТ-ТПО и АТ-р.ТТГ, однако не наблюдалось статистически значимых различий между группами по данным показателям и динамике их изменений (табл. 19-22; рис. 18-21)

**Таблица 19. Динамика уровня АТ-ТПО в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АТ-ТПО исх.	293,00	30,00	1,300,00	450,50	151,00	1,300,00	0,483
АТ-ТПО 3 мес.	173,00	44,00	996,00	275,00	101,00	1,300,00	0,287
АТ-ТПО 6 мес.	182,50	37,00	534,00	161,00	108,00	441,00	0,713
АТ-ТПО 9 мес.	176,00	36,00	435,00	147,50	117,00	287,00	0,783
АТ-ТПО 12 мес.	167,00	21,00	429,00	129,00	92,00	234,00	0,945
АТ-ТПО 15 мес.	229,00	28,00	286,00	112,00	74,00	406,00	0,747
АТ-ТПО 18 мес.	109,00	84,00	286,00	139,50	108,00	149,00	0,611

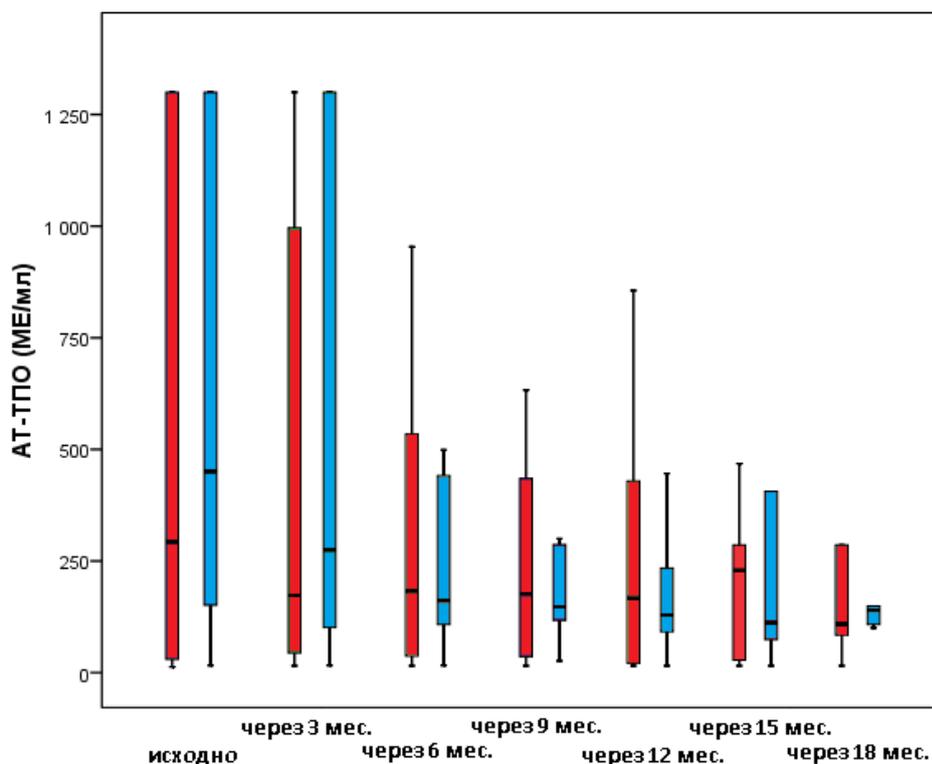


Рисунок 18. Динамика уровня АТ-ТПО в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

Таблица 20. Динамика изменений АТ-ТПО в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АТ-ТПО Δ0-3	19,50	5,00	167,00	12,50	0,00	129,00	0,341
АТ-ТПО Δ3-6	56,00	7,00	295,00	8,50	0,00	320,00	0,504
АТ-ТПО Δ6-9	28,50	19,00	100,00	27,00	15,00	93,00	0,597
АТ-ТПО Δ9-12	18,00	10,00	31,00	23,00	8,00	45,00	0,945
АТ-ТПО Δ12-15	18,00	3,00	39,00	18,50	6,00	40,00	0,963
АТ-ТПО Δ15-18	39,50	15,00	128,00	34,00	25,00	147,00	0,679

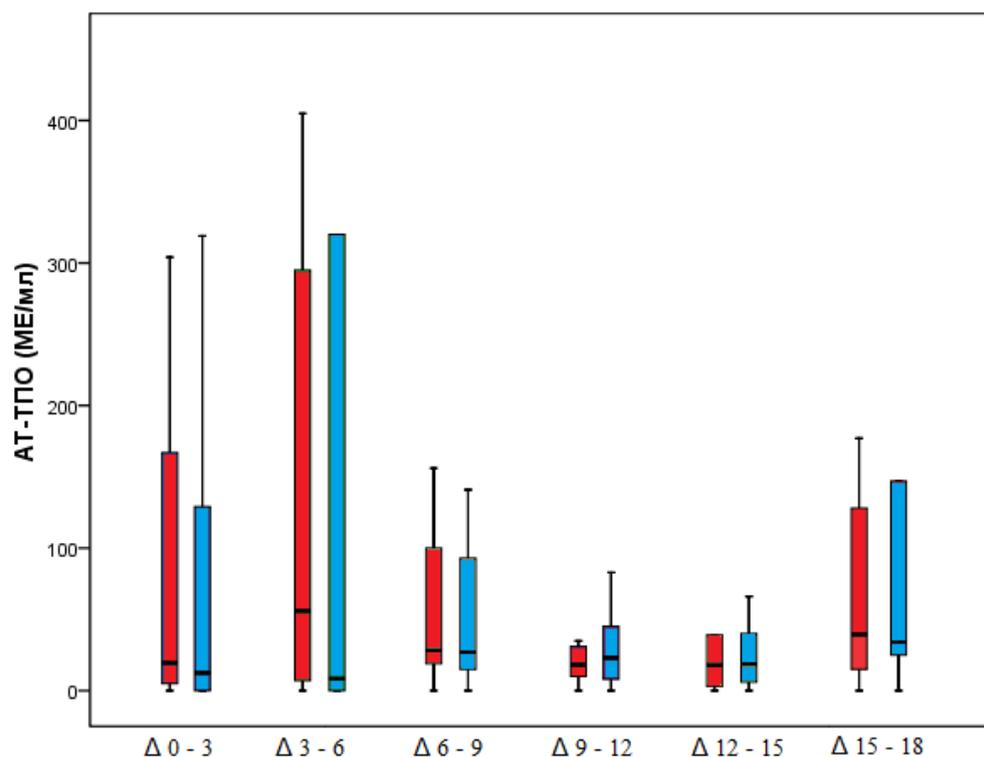


Рисунок 19. Динамика изменений АТ-ТПО в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 21. Динамика уровня АТ-рТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АТ-р.ТТГ исх.	5,50	3,24	9,60	11,60	5,39	15,00	0,312
АТ-р.ТТГ 3 мес.	2,05	1,20	3,10	5,40	1,40	12,00	0,420
АТ-р.ТТГ 6 мес.	1,25	0,80	2,20	1,65	0,80	5,10	0,553
АТ-р.ТТГ 9 мес.	1,00	0,80	2,40	1,95	0,80	5,00	0,407
АТ-р.ТТГ 12 мес.	0,95	0,80	1,90	1,90	0,90	2,60	0,141
АТ-р.ТТГ 15 мес.	0,90	0,80	1,80	1,35	0,80	2,00	0,300
АТ-р.ТТГ 18 мес.	1,20	0,90	1,50	0,85	0,80	1,90	0,243

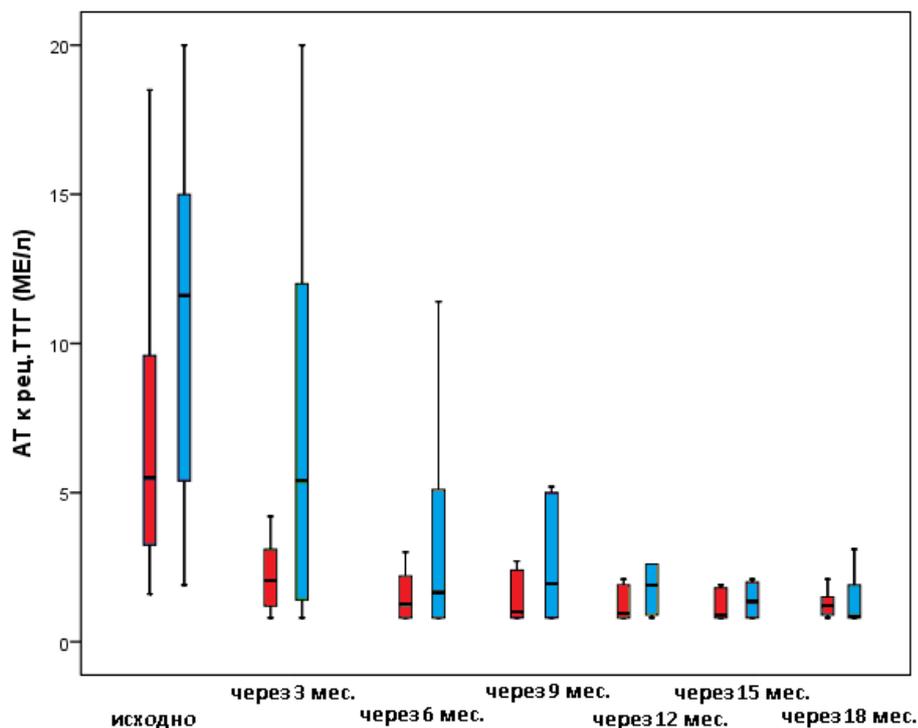


Рисунок 20. Динамика уровня АТ-рТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 22. Динамика изменений АТ-рТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АТ-р.ТТГ Δ 0-3 мес.	2,67	0,80	3,70	1,95	0,00	3,90	0,518
АТ-р.ТТГ Δ 3-6 мес.	0,70	0,40	2,30	1,35	0,00	6,40	0,678
АТ-р.ТТГ Δ 6-9 мес.	0,55	0,00	0,80	0,25	0,00	1,20	0,76
АТ-р.ТТГ Δ 9-12 мес.	0,20	0,00	0,70	1,15	0,30	2,60	0,087
АТ-р.ТТГ Δ 12-15 мес.	0,40	0,00	1,00	0,42	0,10	1,20	0,545
АТ-р.ТТГ Δ 15-18 мес.	0,40	0,00	1,00	0,50	0,00	1,10	0,762

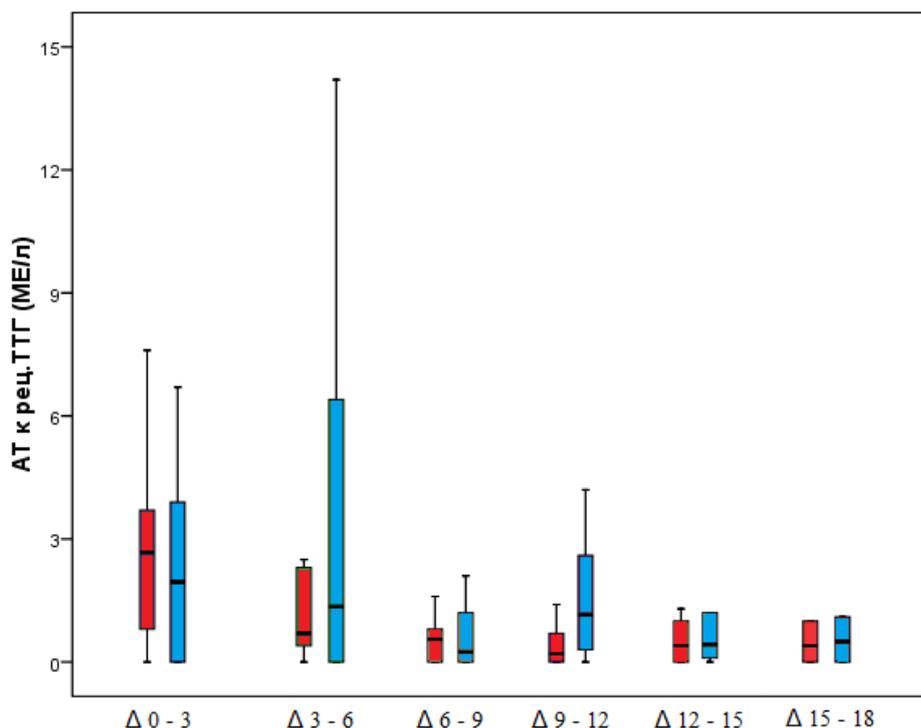


Рисунок 21. Динамика разницы изменений АТ-р.ТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

При оценке объема (V) ЩЖ, эхогенности паренхимы ЩЖ,  $\Delta V$ ЩЖ не наблюдалось статистически значимых отличий между группами терапии (табл. 23-25; рис.22, 23). В обеих группах наблюдалась тенденция к снижению V ЩЖ и изменения эхогенности паренхимы ЩЖ, вероятно свидетельствующие о снижении активности аутоиммунного процесса.

Таблица 23. Изменение объема ЩЖ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
УЗИ исх.	14,80	13,70	20,70	19,00	16,00	25,80	0,301
УЗИ 3 мес.	12,95	10,80	15,20	16,90	14,20	22,00	0,054
УЗИ 6 мес.	12,90	10,93	15,30	16,55	12,50	21,80	0,175
УЗИ 9 мес.	14,15	10,40	16,00	17,05	14,00	25,80	0,076
УЗИ 12 мес.	13,85	10,60	18,40	16,00	14,50	20,60	0,207
УЗИ 15 мес.	12,40	11,20	14,20	15,60	13,20	21,85	0,057
УЗИ 18 мес.	13,50	12,60	15,40	15,75	14,00	18,10	0,192

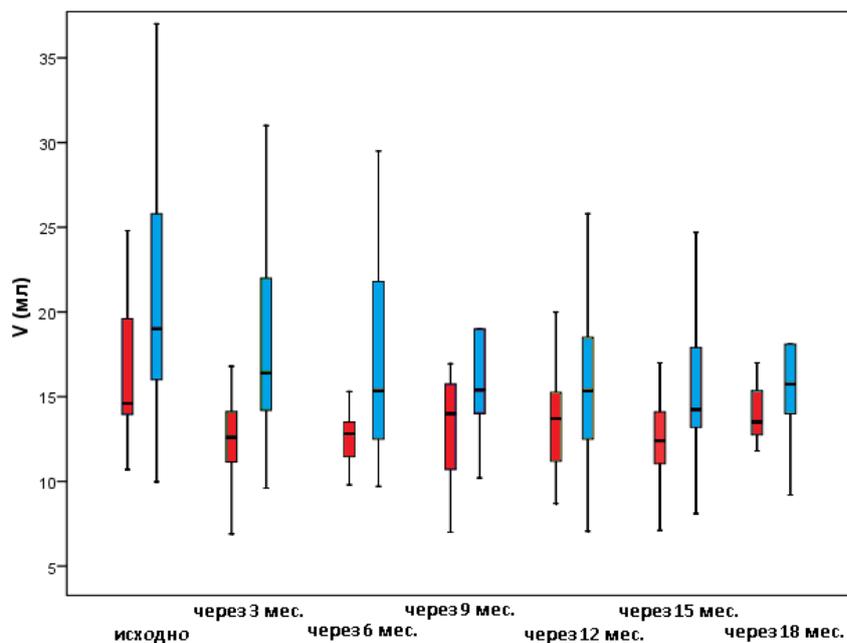


Рисунок 22. Изменение объема ЦЖ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\* На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

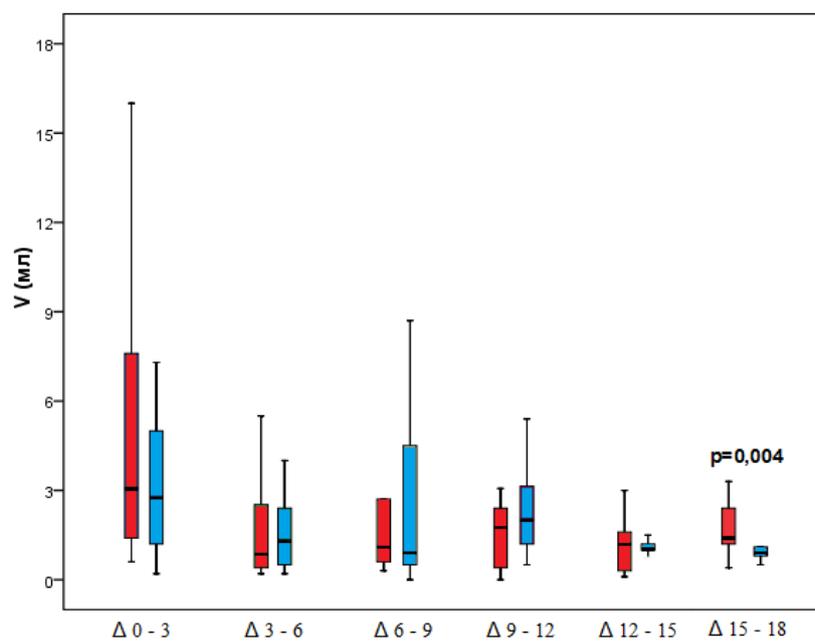


Рисунок 23. Динамика разницы изменений объема ЦЖ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

\* На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 24. Динамика изменений объема ЩЖ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
УЗИ Δ 0-3 мес.	3,05	1,40	7,60	2,75	1,20	5,00	0,679
УЗИ Δ 3-6 мес.	0,85	0,40	2,52	1,30	0,50	2,40	0,818
УЗИ Δ 6-9 мес.	1,10	0,60	2,70	0,90	0,50	4,50	0,818
УЗИ Δ 9-12 мес.	1,75	0,40	2,40	2,00	1,20	3,14	0,323
УЗИ Δ 12-15 мес.	1,20	0,30	1,60	1,02	1,00	1,20	0,818
УЗИ Δ 15-18 мес.	1,40	1,20	2,40	0,90	0,80	1,10	<b>0,004</b>

**Таблица 25. Сравнение эхогенности паренхимы ЩЖ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ**

Эхогенность		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
Исходно	сниженная	11	78,6	13	92,9	0,472
	смешанная	2	14,3	1	7,1	
	средняя	1	7,1	0	0	
3 мес.	сниженная	9	64,3	8	57,1	0,548
	смешанная	1	7,1	3	21,4	
	средняя	4	28,6	3	21,4	
6 мес.	сниженная	5	35,7	7	50,0	0,509
	смешанная	2	14,3	3	21,4	
	средняя	7	50,0	4	28,6	
9 мес.	сниженная	2	14,3	7	50,0	0,069
	смешанная	1	7,1	2	14,3	
	средняя	11	78,6	5	35,7	
12 мес.	сниженная	1	7,1	5	38,5	0,106
	смешанная	2	14,3	3	23,0	
	средняя	11	78,6	5	38,5	
15 мес.	сниженная	1	7,1	5	38,5	0,106
	смешанная	2	14,3	3	23,0	
	средняя	11	78,6	5	38,5	
18 мес.	сниженная	1	7,1	5	38,5	0,106
	смешанная	2	14,3	3	23,0	
	средняя	11	78,6	5	38,5	

Всего, на момент окончания периода наблюдения, было выявлено 8 рецидивов БГ: 4 в группе терапии Se и 4 случая в контрольной группе. Средний срок развития рецидива составил 3,25 (1,0; 6,0) в обеих исследуемых группах. Статистически значимой разницы в вероятности и сроках развития рецидива между группами не получено (табл.26, 27). Это свидетельствует о том, что добавление Se к тиреостатической терапии не влияло на вероятность и срок развития рецидива БГ, и не способствовало наступлению иммунологической ремиссии.

**Таблица 26. Частота развития рецидива БГ в группах терапии**

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
Рецидив	да	4	28,6	4	28,6	1
	нет	10	71,4	10	71,4	

**Таблица 27. Срок развития рецидива БГ в группах терапии**

Параметр	Основная группа (Se)				Контрольная группа				p
	M	Min	Max	Стандартное отклонение	M	Min	Max	Стандартное отклонение	
Срок рецидива	3,25	1,00	6,00	2,06	3,25	1,00	6,00	2,06	1

Таким образом применение Se-Met в дозе 200 мкг/сут в дополнение к консервативной терапии БГ не влияло на клинические исходы и не сопровождалось положительным эффектом в отношении отдельных проявлений заболевания (АТ-р.ТТГ, АТ-ТПО, эхогенность паренхимы ЩЖ, объем ЩЖ).

### **Носительство АТ-ТПО**

На протяжении всего периода наблюдения не выявлено значимых отличий в динамике уровня ТТГ между группами (табл. 28; рис. 24) При оценке динамики разницы изменений уровня ТТГ статистически значимые отличия были выявлены в первые 3 месяца наблюдения - ТТГ Δ 0-3 достоверно ниже в группе

Se в сравнении с группой контроля 0,34 [0,10; 1,07] и 1,0 [0,40; 1,60] мкМЕ/мл ( $p=0,027$ ) (табл.29; рис.25).

**Таблица 28. Динамика уровня ТТГ у носительниц АТ-ТПО в течение 12 месяцев**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ТТГ исх.	2,28	1,56	3,40	2,00	1,40	2,90	0,432
ТТГ 3мес.	2,15	1,55	3,35	2,05	0,40	3,65	0,617
ТТГ 6мес.	2,60	1,35	4,00	2,60	2,05	3,35	0,957
ТТГ 9мес.	2,45	1,55	3,80	2,20	1,95	3,20	0,399
ТТГ 12мес.	2,70	1,90	3,65	2,40	1,90	3,20	0,239

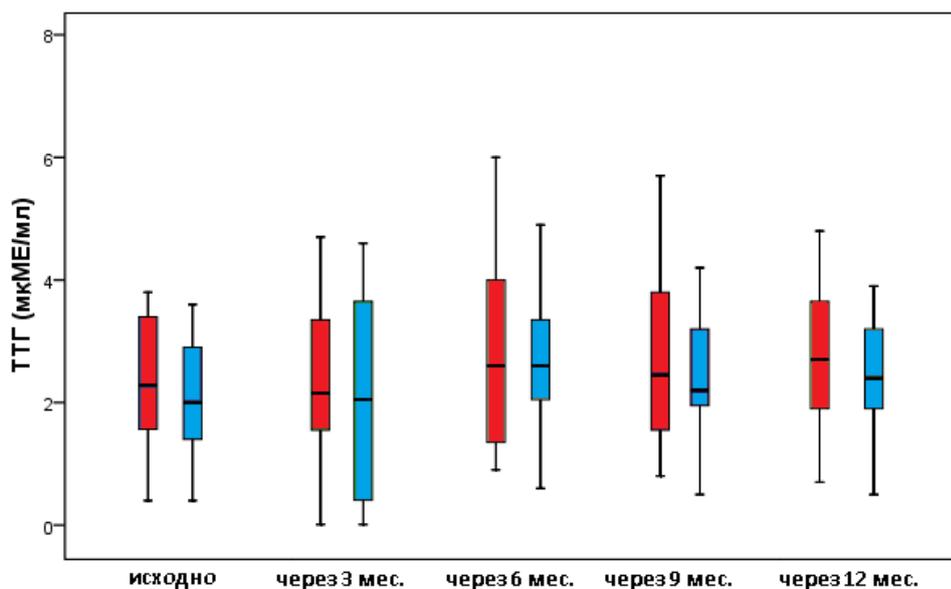


Рисунок 24. Динамика уровня ТТГ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 29. Динамика изменений уровня ТТГ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ТТГ $\Delta 0-3$	0,34	0,10	1,07	1,00	0,40	1,60	0,027
ТТГ $\Delta 3-6$	0,65	0,37	1,18	0,65	0,25	0,94	0,533
ТТГ $\Delta 6-9$	0,65	0,35	1,40	0,48	0,35	1,15	0,532
ТТГ $\Delta 9-12$	0,50	0,30	1,05	0,34	0,20	0,60	0,103

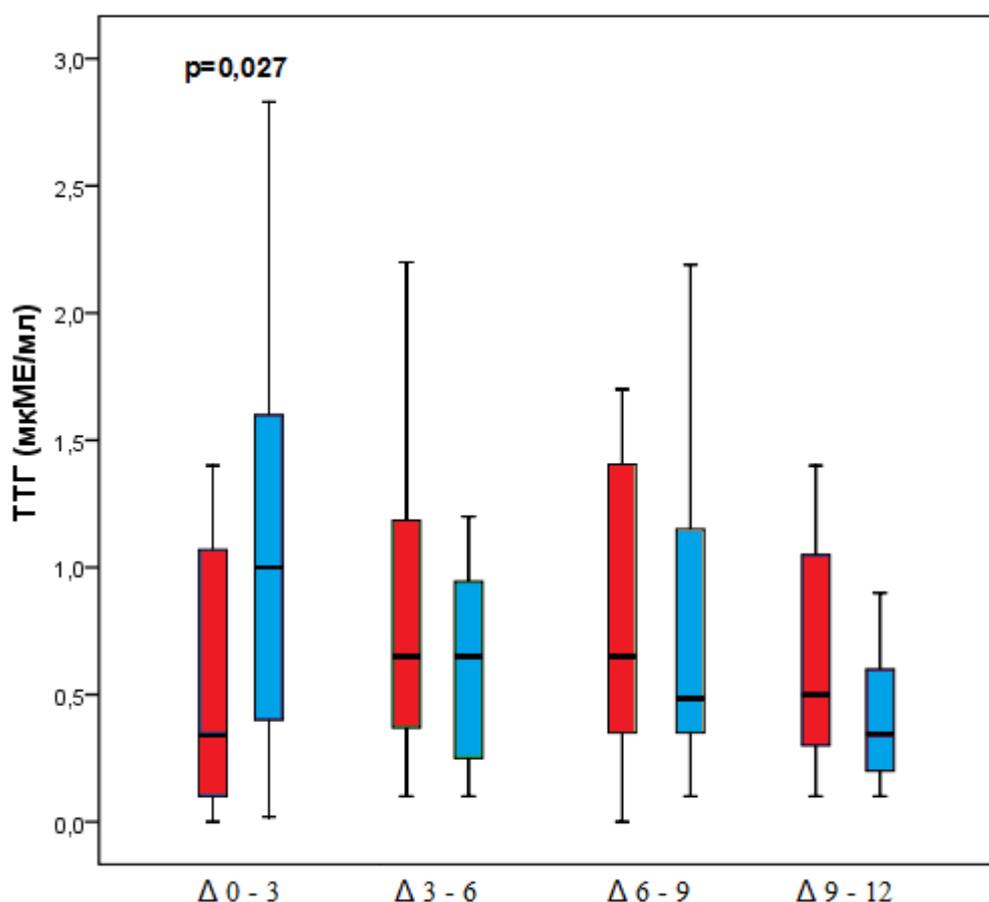


Рисунок 25. Динамика изменений уровня ТТГ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

При оценке динамики уровней св.Т3, св. Т4, св.Т4/св.Т3, а также динамики изменения указанных показателей статистически значимых отличий между группами выявлено не было. (табл.30-35; рис. 26-31).

**Таблица 30. Динамика уровня св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
свТ3 исх.	4,35	4,10	4,60	4,65	4,25	4,90	0,065
свТ3 3мес.	4,35	4,20	4,65	4,45	4,20	4,80	0,673
свТ3 6мес.	4,30	4,10	4,65	4,50	4,25	4,80	0,138
свТ3 9мес.	4,40	4,20	4,60	4,55	4,25	4,60	0,585
свТ3 12мес.	4,40	4,20	4,60	4,50	4,30	4,75	0,257

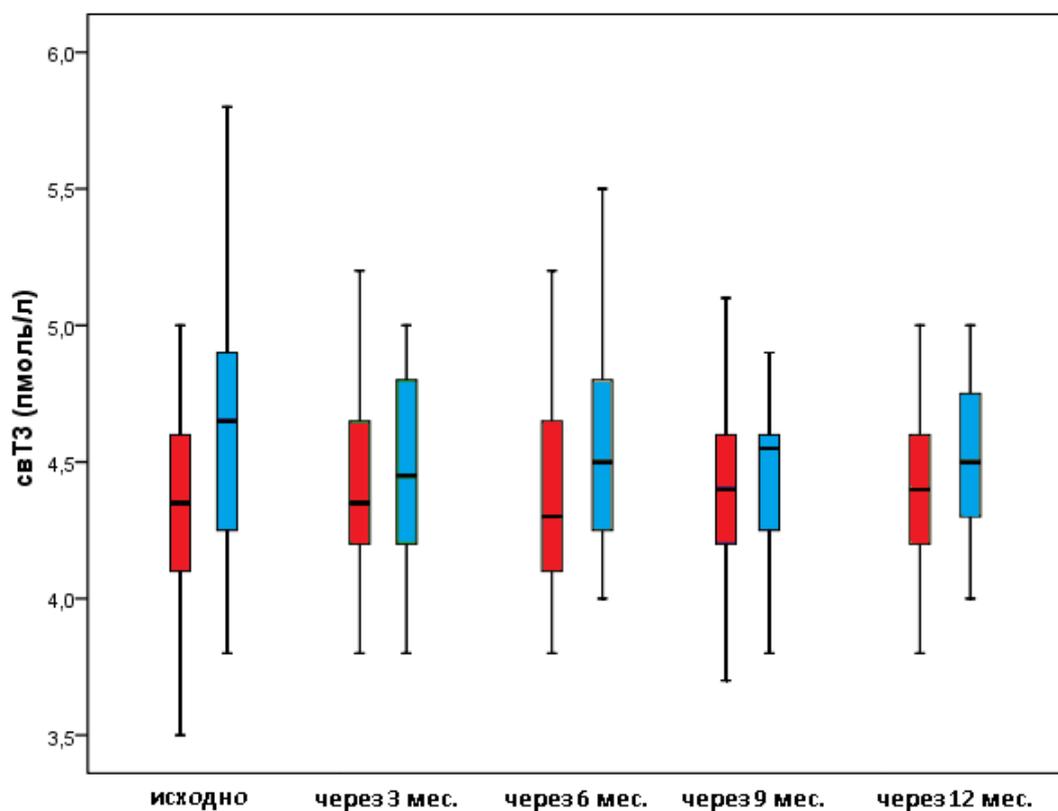


Рисунок 26. Динамика уровня св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

**Таблица 31. Динамика изменений уровня св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т3 Δ 0-3	0,25	0,20	0,45	0,35	0,10	0,75	0,522
св.Т3 Δ 3-6	0,20	0,15	0,40	0,25	0,20	0,40	0,414
св.Т3 Δ 6-9	0,25	0,10	0,55	0,25	0,20	0,50	0,826
св.Т3 Δ 9-12	0,20	0,20	0,35	0,25	0,10	0,30	0,912

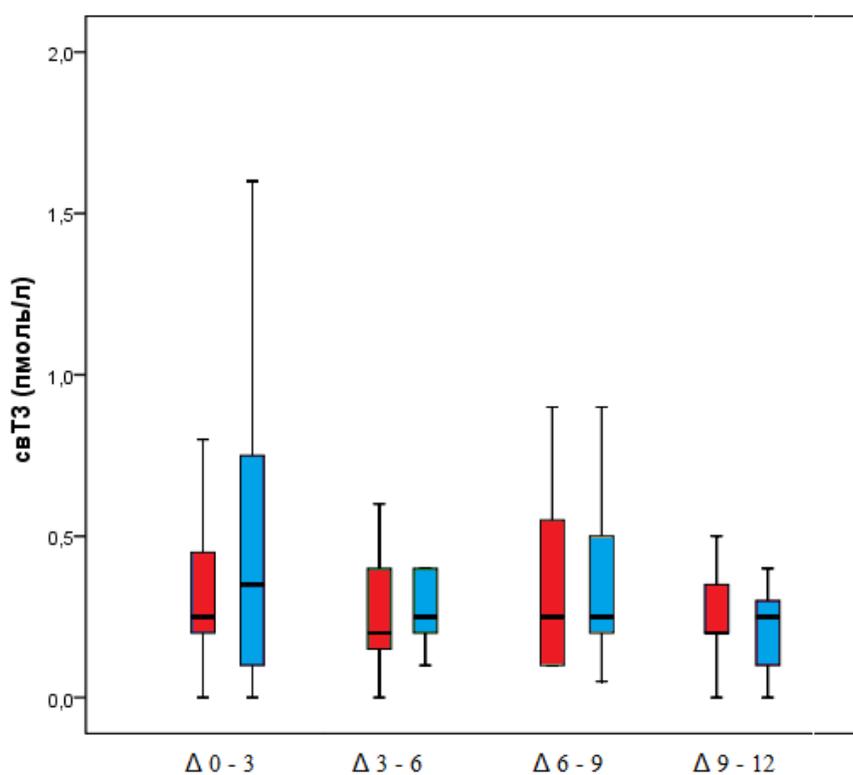


Рисунок 27. Динамика изменений уровня св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

**Таблица 32. Динамика уровня св.Т4 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4 исх.	13,15	11,75	14,40	14,15	12,95	15,40	<b>p=0,029</b>
св.Т4 3 мес.	13,55	12,80	14,85	13,65	11,75	15,70	0,892
св.Т4 6 мес.	13,60	12,75	14,75	13,55	13,00	15,60	0,645
св.Т4 9 мес.	13,75	12,40	14,30	13,75	12,80	14,30	0,85
св.Т4 12 мес.	14,00	13,20	14,70	13,20	12,85	14,00	0,119

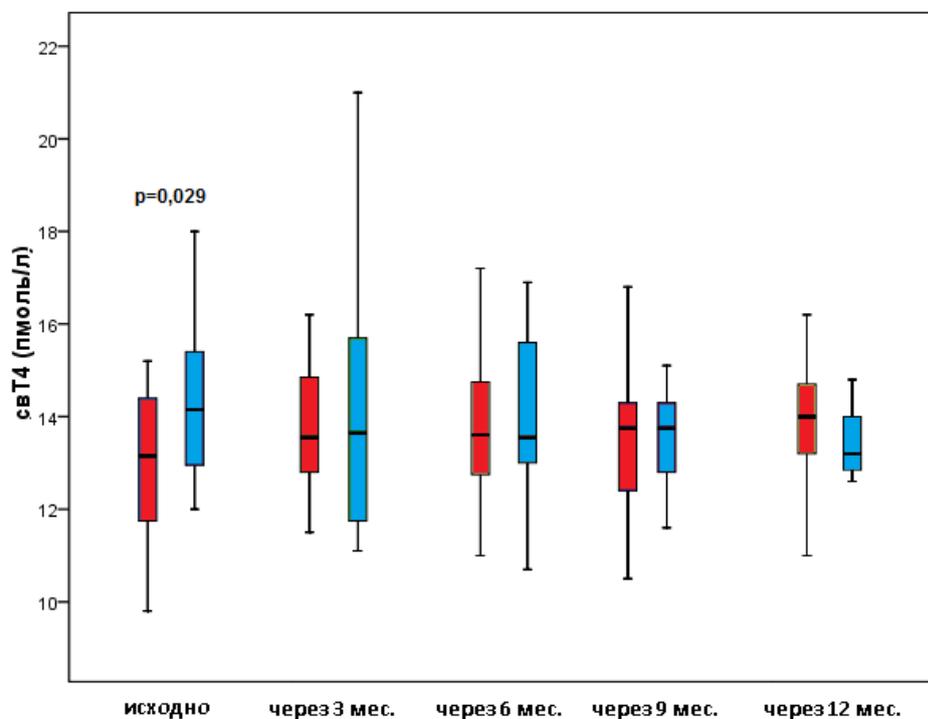


Рисунок 28. Динамика уровня св.Т4 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

\* На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 33. Динамика изменений уровня св.Т4 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4 Δ 0-3	1,10	0,55	1,75	1,05	0,40	2,35	0,871
св.Т4 Δ 3-6	0,80	0,45	1,50	1,45	1,00	2,50	0,058
св.Т4 Δ 6-9	1,20	0,75	1,95	1,25	0,75	1,85	0,903
св.Т4 Δ 9-12	0,75	0,40	1,55	0,65	0,40	1,05	0,586

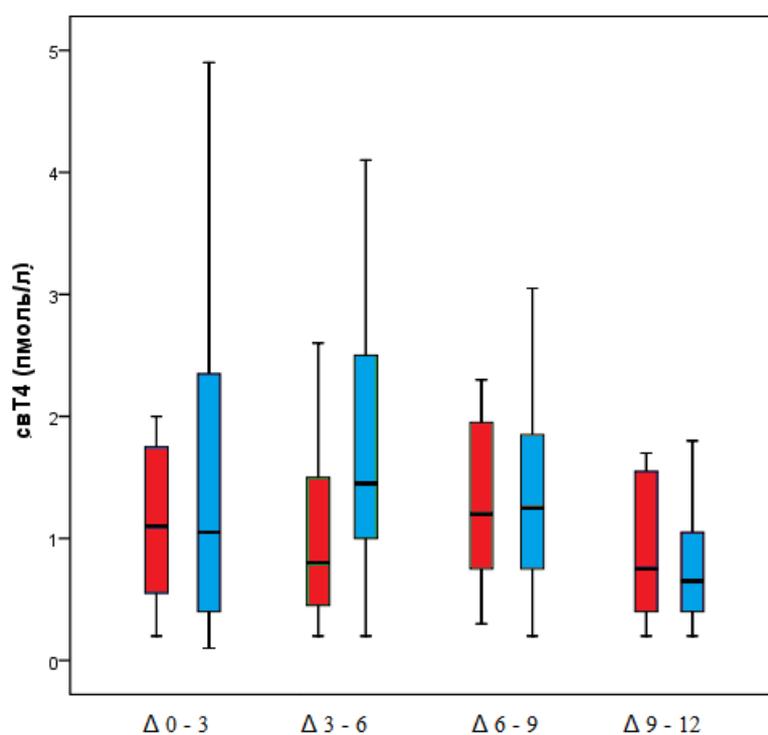


Рисунок 29. Динамика изменений уровня св.Т4 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 34. Динамика показателя св.Т4/св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4/св.Т3 исх.	3,13	2,62	3,48	3,02	2,80	3,40	0,776
св.Т4/св.Т3 3мес.	3,10	3,00	3,24	2,95	2,77	3,49	0,665
св.Т4/св.Т3 6мес.	3,28	2,77	3,39	3,12	2,76	3,44	0,705
св.Т4/св.Т3 9мес.	3,11	2,80	3,25	3,02	2,89	3,31	0,882
св.Т4/св.Т3 12мес.	3,19	3,02	3,35	2,96	2,85	3,17	0,064

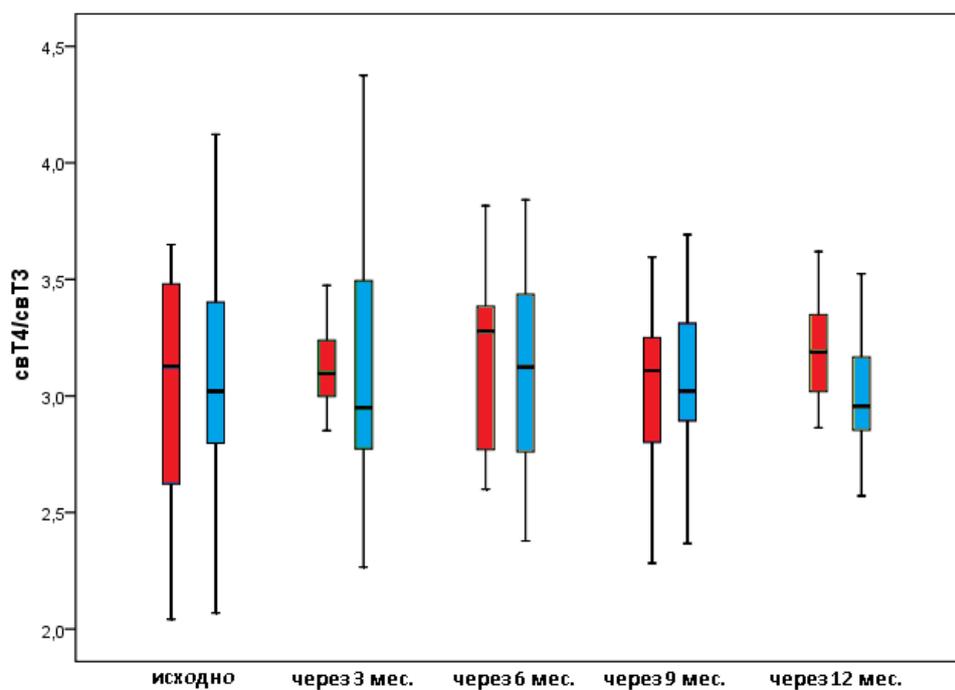


Рисунок 30. Динамика показателей св.Т4/св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

\* На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 35. Динамика изменений св.Т4/св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4/св.Т3 $\Delta$ 0-3	0,26	0,10	0,46	0,24	0,14	0,37	0,797
св.Т4/св.Т3 $\Delta$ 3-6	0,28	0,15	0,48	0,33	0,14	0,57	0,499
св.Т4/св.Т3 $\Delta$ 6-9	0,36	0,21	0,61	0,30	0,24	0,50	0,725
св.Т4/св.Т3 $\Delta$ 9-12	0,13	0,08	0,40	0,09	0,05	0,22	0,199

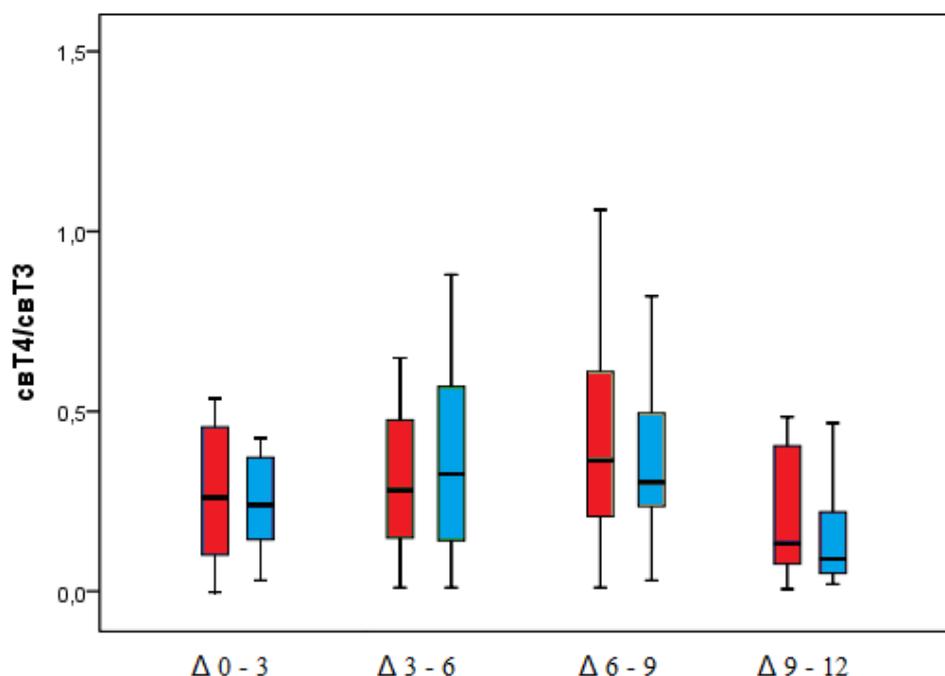


Рисунок 31. Динамика изменений св.Т4/св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

Полученные данные свидетельствуют о том, что прием Se-Met в дозе 200 мкг в сутки не влиял на функцию ЩЖ у пациенток с антителоносительством.

В течение всего периода наблюдения не отмечалось статистически достоверных отличий между группами в динамике уровня АТ-ТПО, а также динамике изменений уровня АТ-ТПО (табл.36,37; рис. 32,33). При анализе динамики АТ-ТПО в группе селена не наблюдалось статистически значимых отличий от

исходного к 12 месяцу наблюдения ( $p=0,5$ ), в группе контроля также не наблюдалось достоверных отличий по динамике данного показателя ( $p=0,2$ ).

**Таблица 36. Динамика уровня АТ-ТПО в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АТ-ТПО исх.	642,50	334,50	1043	435,50	223,50	1300	0,515
АТ-ТПО 3 мес.	660,00	333,00	943,0	500,00	225,50	1150	0,597
АТ-ТПО 6 мес.	704,00	410,00	1102	688,00	327,50	1236	0,85
АТ-ТПО 9 мес.	613,50	364,50	1144	729,00	428,00	1300	0,587
АТ-ТПО 12 мес.	420,00	325,00	1058	935,00	315,00	1300	0,363

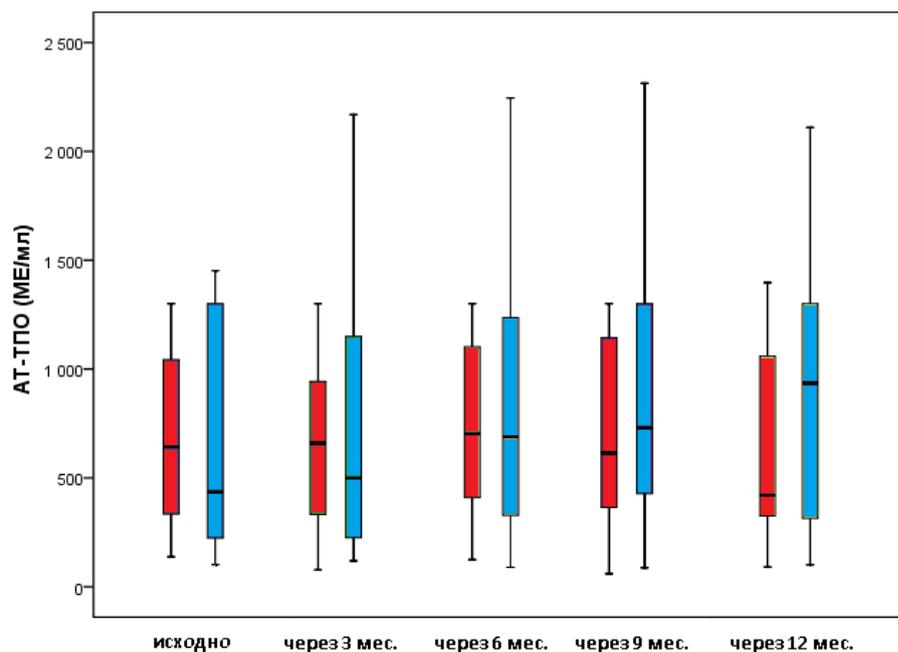


Рисунок 32. Динамика уровня АТ-ТПО в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 37. Динамика изменений АТ-ТПО в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АТ-ТПО $\Delta$ 0-3	90,50	28,50	216,50	76,50	10,00	280,50	0,914
АТ-ТПО $\Delta$ 3-6	72,00	44,50	232,00	59,00	17,00	169,00	0,498
АТ-ТПО $\Delta$ 6-9	106,50	14,50	258,00	117,00	44,50	211,00	0,924
АТ-ТПО $\Delta$ 9-12	114,00	7,50	171,50	93,00	15,50	204,50	0,892

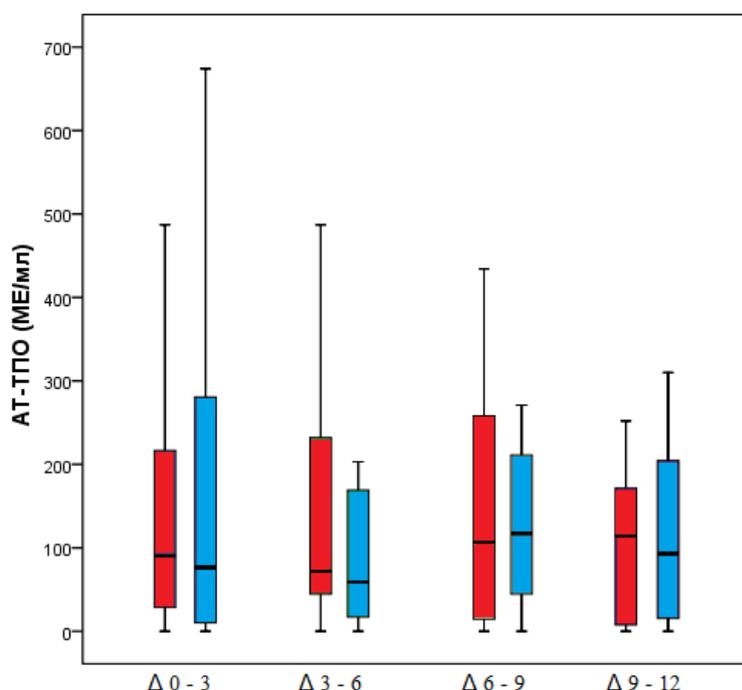


Рисунок 33. Динамика изменений АТ-ТПО в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

Таким образом, на основании данных оценки уровня АТ-ТПО на протяжении исследования, можно сделать вывод о том, что прием Se-Met в дозе 200 мкг в сутки не влиял на уровень АТ-ТПО у пациенток с антителоносительством.

Объем ЩЖ не изменялся в обеих группах в течение всего периода наблюдения. Также не наблюдалось статистически достоверных отличий между группами по

объему ЩЖ и динамике изменений объема ЩЖ в течение 12 месяцев наблюдения (табл. 38, 39; рис. 34, 35).

**Таблица 38. Изменение объема ЩЖ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
V исх.	13,80	11,35	16,90	12,60	10,00	14,50	0,379
V 3 мес.	13,75	10,10	16,65	12,10	9,35	14,00	0,298
V 6 мес.	13,20	10,00	17,30	12,80	10,00	14,90	0,665
V 9 мес.	11,90	11,00	14,10	12,40	10,80	14,70	0,914
V 12 мес.	12,85	10,80	17,30	13,60	10,90	14,40	0,828

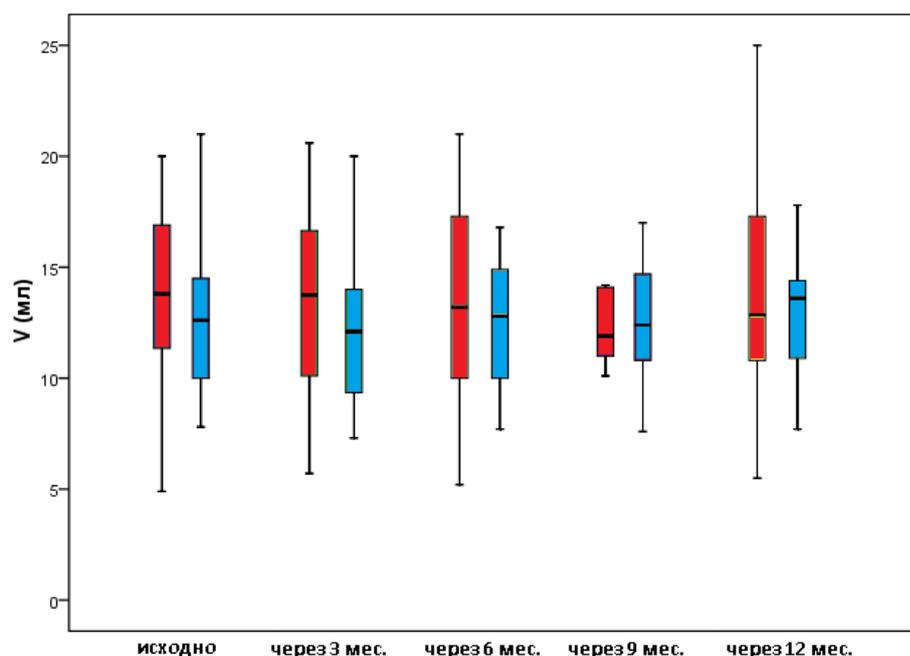


Рисунок 34. Изменение объема ЩЖ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

**Таблица 39. Динамика изменений объема ЩЖ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
V Δ 0-3	0,80	0,20	1,65	1,35	0,45	2,25	0,297
V Δ 3-6	1,20	0,45	2,00	1,25	0,30	2,55	0,914
V Δ 6-9	1,30	0,75	2,90	1,25	0,75	2,10	0,766
V Δ 9-12	0,90	0,45	1,80	0,80	0,50	1,25	0,569

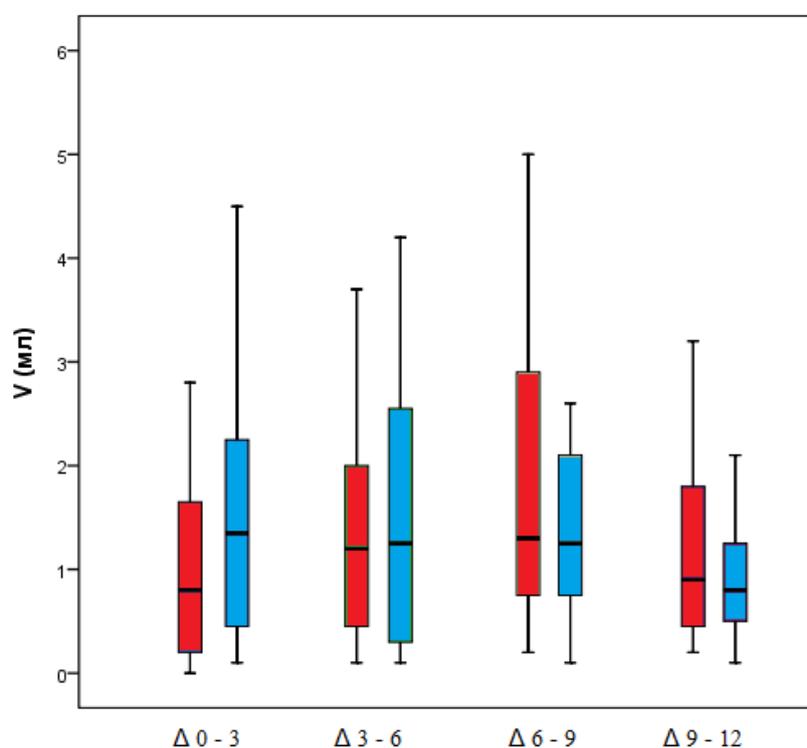


Рисунок 35. Динамика изменений объема ЩЖ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

В ходе всего периода наблюдения не отмечалось статистически значимых изменений эхогенности паренхимы ЩЖ в каждой группе терапии, а также между группами (табл.40).

**Таблица 40. Сравнение эхогенности паренхимы ЩЖ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО**

Эхогенность		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		п	%	п	%	
Исходно	сниженная	12	60,0	11	55,0	0,749
	смешанная	3	15,0	2	10,0	
	средняя	5	25,0	7	35,0	
3 мес.	сниженная	12	60,0	13	65,0	0,568
	смешанная	3	15,0	1	5,0	
	средняя	5	25,0	6	30,0	
6 мес.	сниженная	12	60,0	12	60,0	0,815
	смешанная	3	15,0	1	5,0	
	средняя	5	25,0	7	35,0	
9 мес.	сниженная	12	60,0	12	60,0	0,815
	смешанная	3	15,0	1	5,0	
	средняя	5	25,0	7	35,0	
12 мес.	сниженная	12	60,0	12	60,0	0,815
	смешанная	3	15,0	1	5,0	
	средняя	5	25,0	7	35,0	

Таким образом, на основании оценки показателей ТТГ, св.Т3, св.Т4, АТ-ТПО а также оценки УЗИ ЩЖ можно сделать вывод о том, что применение Se-Met в дозе 200 мкг/сут у пациенток с эутиреозом и носительством АТ-ТПО сопровождалось нейтральным эффектом в отношении функции ЩЖ и отдельных признаков АИТ (уровень АТ-ТПО, эхогенность ЩЖ).

### **Субклинический гипотиреоз и носительство АТ-ТПО**

При оценке показателя ТТГ не отмечалось статистически значимых отличий между группами исходно, на 3, 6, 9 месяце наблюдения. На 12 месяце наблюдения уровень ТТГ в группе Se был статистически значимо ниже чем в группе контроля 2,60 [2,20; 3,00] и 5,65 [4,40; 7,30] мкМЕ/мл соответственно ( $p=0,022$ ) (табл.41; рис.36). Разница изменений уровня ТТГ между исходным значением и через 3 месяца была статистически значимо выше в группе Se в сравнении с группой контроля 2,3 [1,9; 3,2] и 0,4 [0,28; 0,70] ( $p=0,045$ ). В

остальных временных интервалах статистически достоверных отличий между группами по данному показателю не наблюдалось (табл.42; рис.37). К 12-му месяцу наблюдения у всех пациенток с субклиническим гипотиреозом в группе Se (n=6) наблюдался эутиреоз (ТТГ менее 4,0 мкМЕ/мл), у 4-х из 5-ти пациенток в контрольной группе сохранялся субклинический гипотиреоз, у одной отмечался эутиреоз (табл.41; рис.36).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что прием Se-Met в дозе 200 мкг/сут ассоциировался со статистически значимо более низким показателем ТТГ на 12-м месяце терапии у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО. У 5 из 6-ти пациенток в группе, получавшей Se, на 12-м месяце наблюдения определялся эутиреоз, в группе же контроля эутиреоз наблюдался лишь у 1 из 5-ти пациенток.

**Таблица 41. Динамика уровня ТТГ в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ТТГ исх.	6,05	5,70	6,70	4,60	4,20	5,04	0,273
ТТГ 3 мес.	4,45	2,40	9,00	4,48	4,10	5,00	1
ТТГ 6 мес.	2,93	2,20	7,80	4,40	3,50	4,80	0,584
ТТГ 9 мес.	3,20	3,00	4,30	5,65	5,50	5,80	0,272
ТТГ 12 мес.	2,60	2,20	3,00	5,65	4,00	7,30	<b>0,022</b>

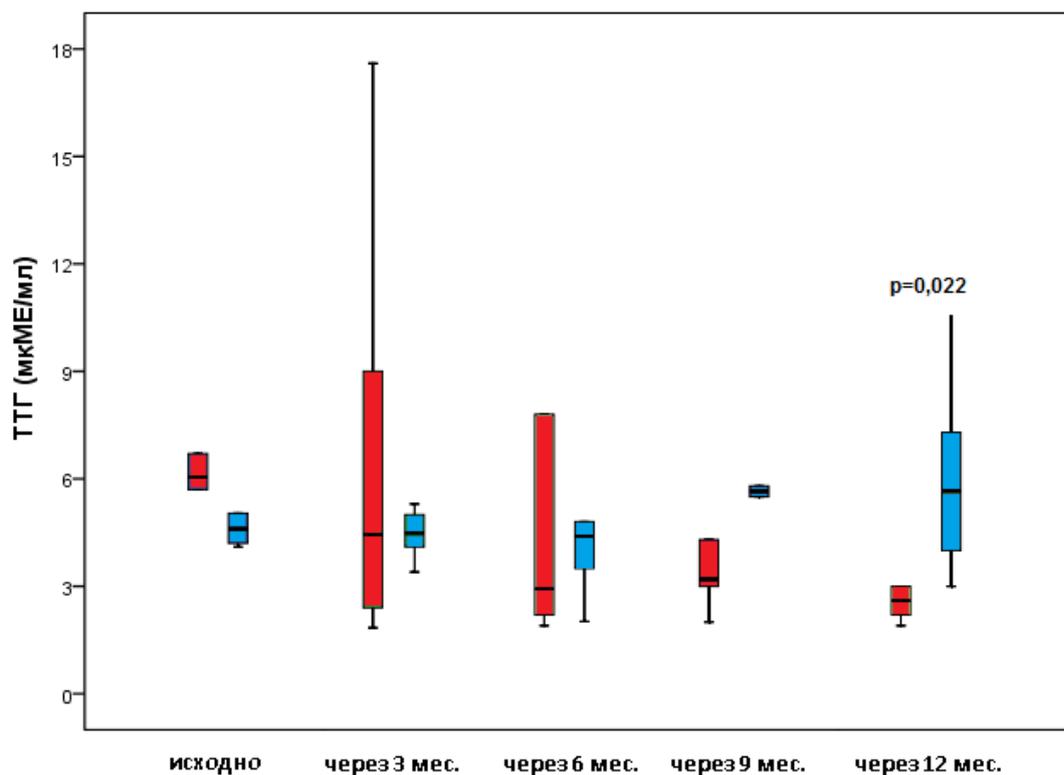


Рисунок 36. Динамика уровня ТТГ в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

Таблица 42. Динамика изменений уровня ТТГ в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ТТГ Δ 0-3	2,30	1,90	3,20	0,40	0,28	0,70	<b>0,045</b>
ТТГ Δ 3-6	1,80	0,40	5,94	1,38	0,50	1,50	0,465
ТТГ Δ 6-9	1,17	0,40	2,40	1,25	0,78	2,30	0,715
ТТГ Δ 9-12	0,45	0,20	0,80	0,50	0,20	1,50	0,927

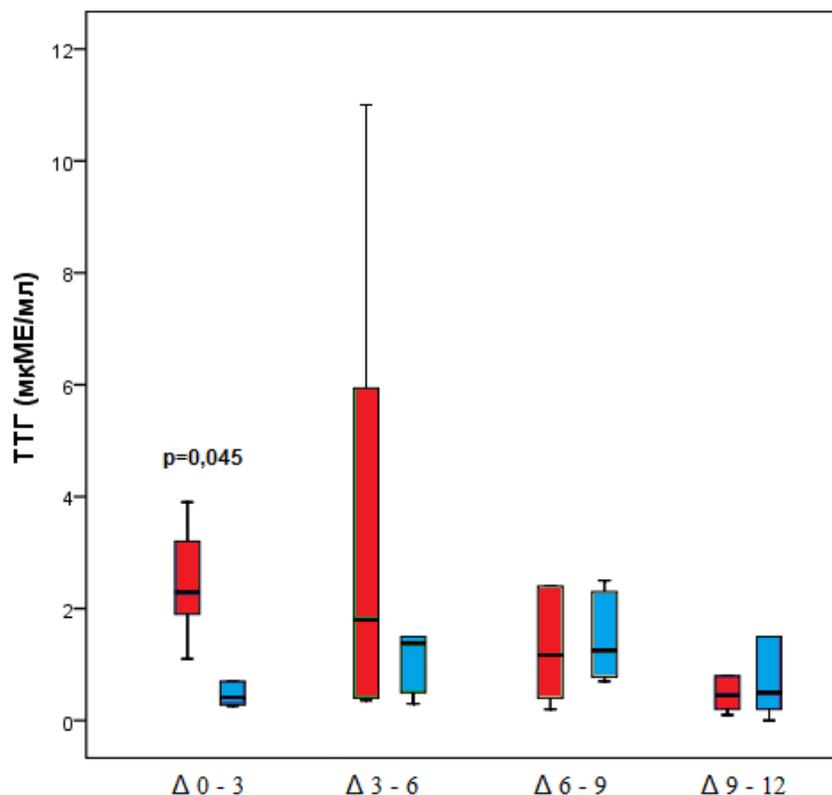


Рисунок 37. Динамика изменений уровня ТТГ в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

Уровень св. Т3 не изменялся у пациенток в группах в течение всего периода наблюдения, статистически значимых отличий показателя между группами не наблюдалось (табл.43; рис.38).

**Таблица 43. Динамика уровня св.Т3 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
свТ3 исх.	3,85	3,65	4,40	4,70	4,10	4,90	0,099
свТ3 3мес.	3,80	3,50	4,20	4,50	4,20	5,00	0,092
свТ3 6мес.	4,02	4,00	4,20	4,90	4,80	5,00	0,1
свТ3 9мес.	4,00	3,80	4,10	4,50	4,40	4,80	0,118
свТ3 12мес.	4,05	4,00	4,20	4,70	4,30	4,80	0,143

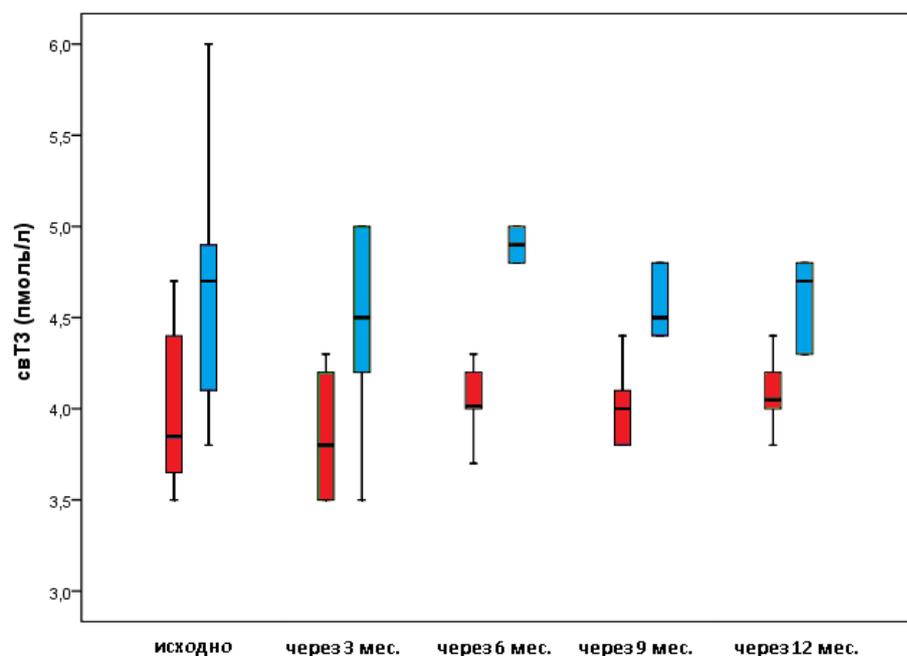


Рисунок 38. Динамика уровня св.Т3 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

При оценке динамики изменений св. Т3, статистически достоверно большая разница показателя отмечалась в группе Se между исходным состоянием и через 3 месяца наблюдения в сравнении с группой контроля 0,35 [0,3; 0,5] и 0,2 [0,1; 0,2] ( $p=0,042$ ), а между 6-м и 9-м месяцем значимо меньшая разница показателя отмечалась в группе Se в сравнении с группой контроля 0,1 [0,1; 0,1] и 0,3 [0,2; 0,3] ( $p=0,039$ ) (табл.44; рис.39).

**Таблица 44. Динамика изменений уровня св. Т3 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т3 Δ 0-3	0,35	0,30	0,50	0,20	0,10	0,20	<b>0,042</b>
св.Т3 Δ 3-6	0,20	0,20	0,50	0,40	0,20	0,50	0,639
св.Т3 Δ 6-9	0,10	0,10	0,10	0,30	0,20	0,30	<b>0,039</b>
св.Т3 Δ 9-12	0,20	0,20	0,30	0,10	0,10	0,20	0,118

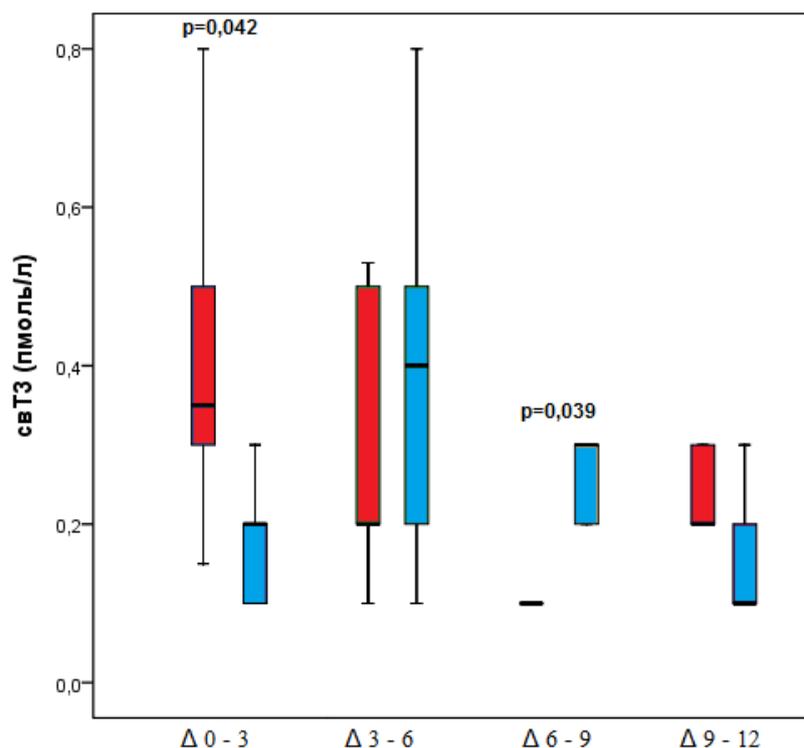


Рисунок 39. Динамика изменений уровня св.Т3 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

В течение 12 месяцев наблюдения не выявлено статистически значимых отличий по уровню св. Т4, св.Т4/св.Т3, а также динамики изменения указанных показателей (табл.45-48; рис. 40-43).

**Таблица 45. Динамика уровня св.Т4 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4 исх.	12,66	11,50	13,70	12,90	12,50	14,80	0,712
св.Т4 3 мес.	11,80	11,60	12,10	12,60	12,30	14,00	0,313
св.Т4 6 мес.	11,60	11,50	11,80	13,00	11,80	14,50	0,169
св.Т4 9 мес.	11,90	9,30	12,20	13,20	13,10	13,90	0,144
св.Т4 12 мес.	11,95	10,10	12,30	12,70	11,60	14,20	0,465

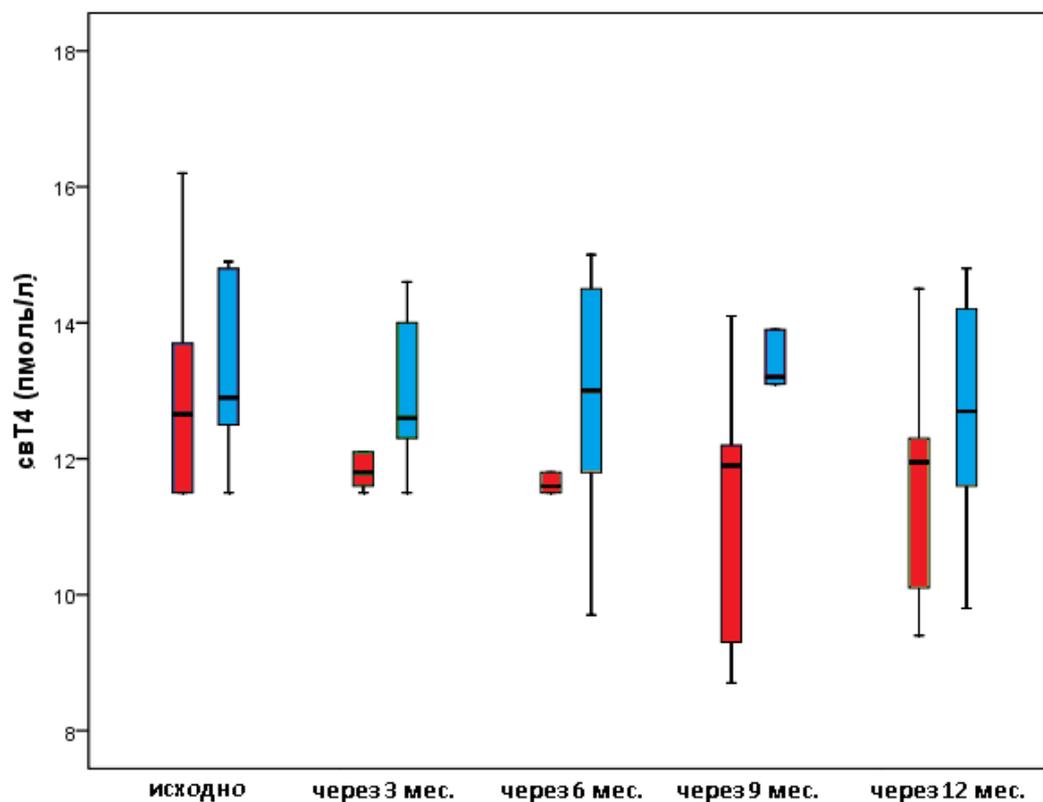


Рисунок 40. Динамика уровня св.Т4 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

**Таблица 46. Динамика изменений уровня св.Т4 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4 $\Delta$ 0-3	0,70	0,50	0,91	0,80	0,20	0,90	0,854
св.Т4 $\Delta$ 3-6	0,45	0,20	1,80	0,50	0,40	0,50	0,78
св.Т4 $\Delta$ 6-9	0,35	0,30	0,70	0,40	0,40	0,60	0,852
св.Т4 $\Delta$ 9-12	0,35	0,30	0,70	0,50	0,30	0,60	0,575

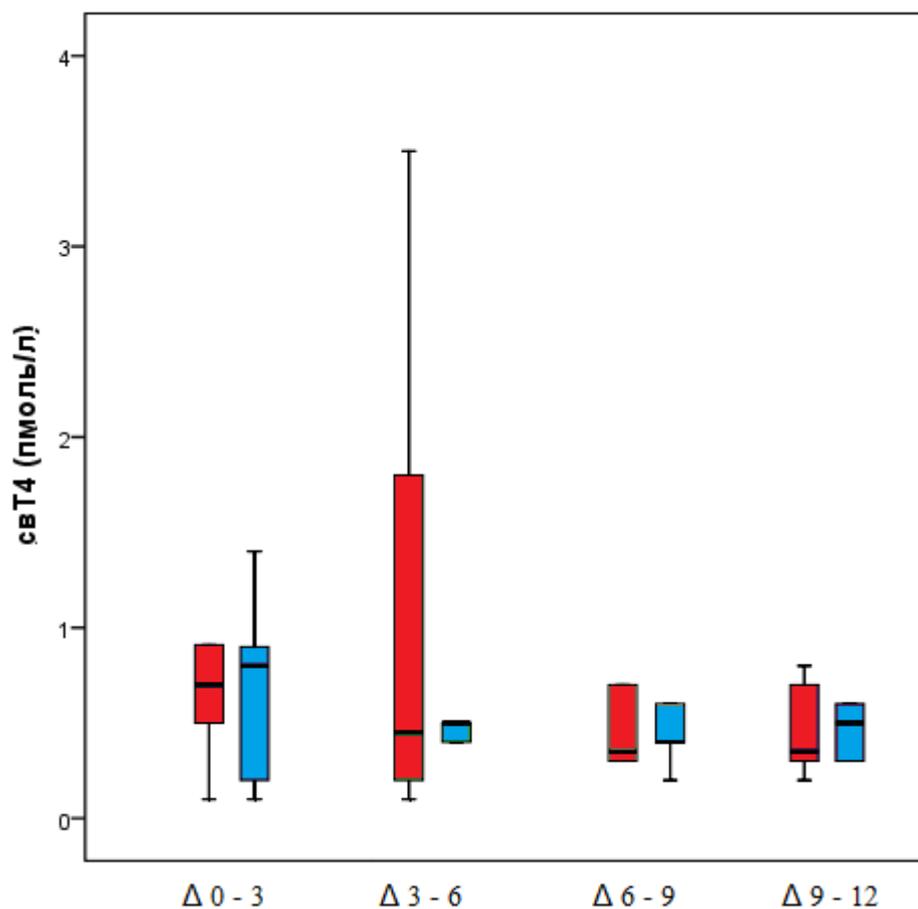


Рисунок 41. Динамика изменений уровня св.Т4 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

Таблица 47. Динамика св.Т4/св.Т3 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4/св.Т3 исх.	3,37	3,15	3,56	3,04	2,45	3,39	0,361
св.Т4/св.Т3 3 мес.	3,30	2,93	3,46	2,80	2,73	3,29	0,314
св.Т4/св.Т3 6 мес.	2,84	2,67	2,90	3,00	2,41	3,02	0,855
св.Т4/св.Т3 9 мес.	2,98	2,29	3,21	3,06	2,98	3,09	0,855
св.Т4/св.Т3 12 мес.	2,95	2,40	3,24	2,96	2,70	3,15	0,715

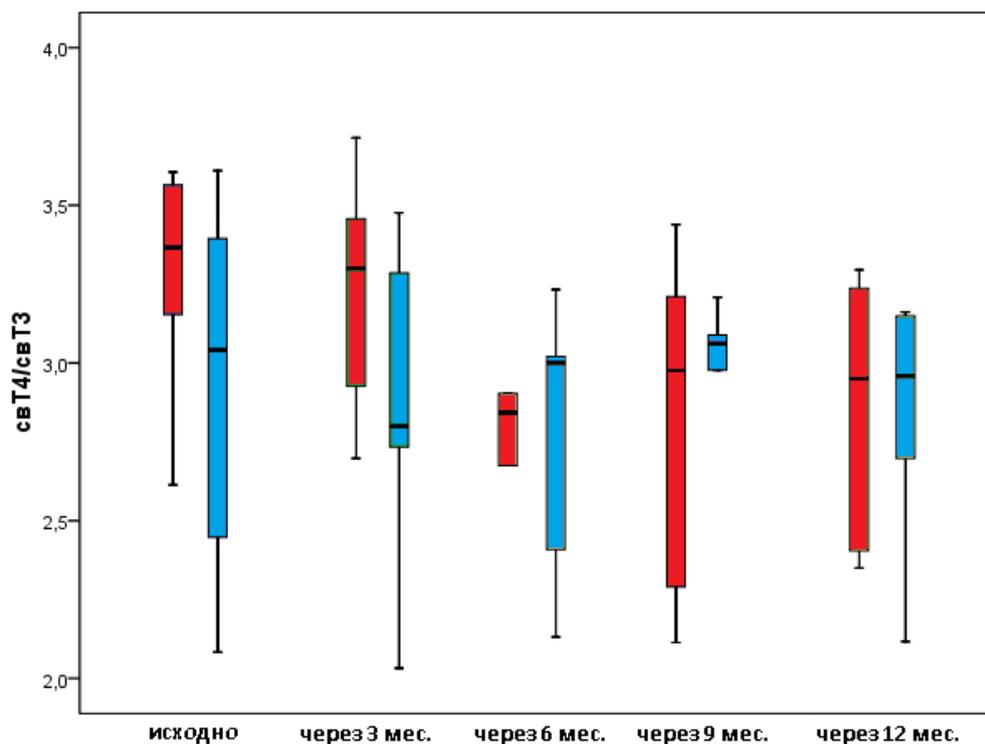


Рисунок 42. Динамика св.Т4/св.Т3 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

Таблица 48. Динамика изменений св.Т4/св.Т3 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
св.Т4/св.Т3 $\Delta$ 0-3	0,28	0,13	0,31	0,13	0,11	0,24	0,12
св.Т4/св.Т3 $\Delta$ 3-6	0,35	0,25	0,55	0,22	0,10	0,33	0,2
св.Т4/св.Т3 $\Delta$ 6-9	0,14	0,02	0,40	0,17	0,11	0,21	0,584
св.Т4/св.Т3 $\Delta$ 9-12	0,19	0,10	0,29	0,12	0,10	0,13	0,361

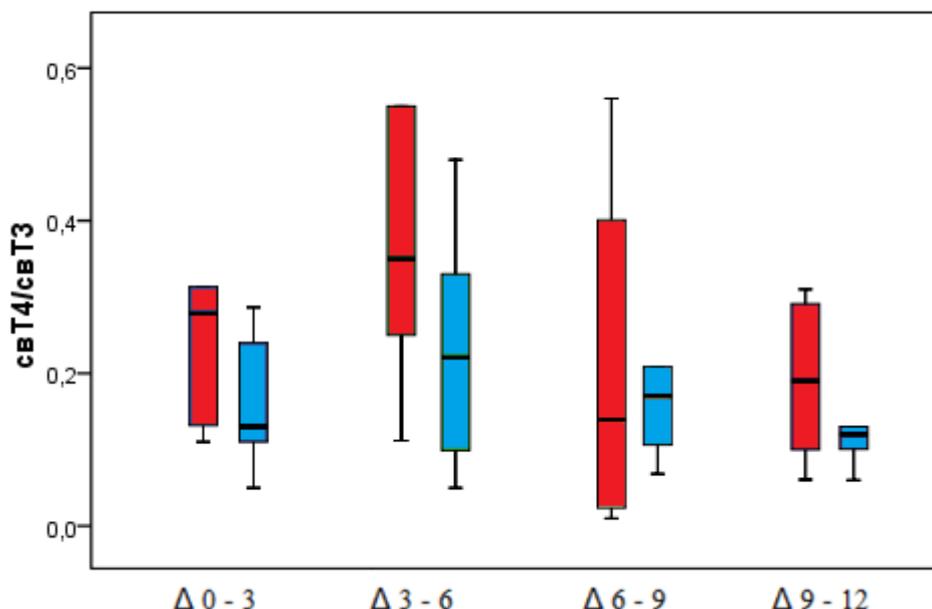


Рисунок 43. Динамика изменений св.Т4/св.Т3 в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

При оценке динамики уровня АТ-ТПО, а также при оценке динамики изменений уровня АТ-ТПО не отмечалось статистически значимых отличий между группами (табл.49,50; рис. 44,45). Также не наблюдалось статистически достоверных отличий в динамике АТ-ТПО внутри каждой группы от исходного к 12-му месяцу наблюдения ( $p=0,5$  для группы селена,  $p=0,7$  для группы контроля).

**Таблица 49. Динамика уровня АТ-ТПО в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АТ-ТПО исх.	719,00	417,00	1422	207,00	171,00	270,00	<b>0,028</b>
АТ-ТПО 3 мес.	813,00	321,00	1000	160,00	154,00	200,00	0,1
АТ-ТПО 6 мес.	270,50	242,00	1000	243,00	176,00	406,00	0,361
АТ-ТПО 9 мес.	654,50	201,00	1000	296,00	161,00	359,00	0,143
АТ-ТПО 12 мес.	517,00	198,00	1000	301,00	139,00	425,00	0,2

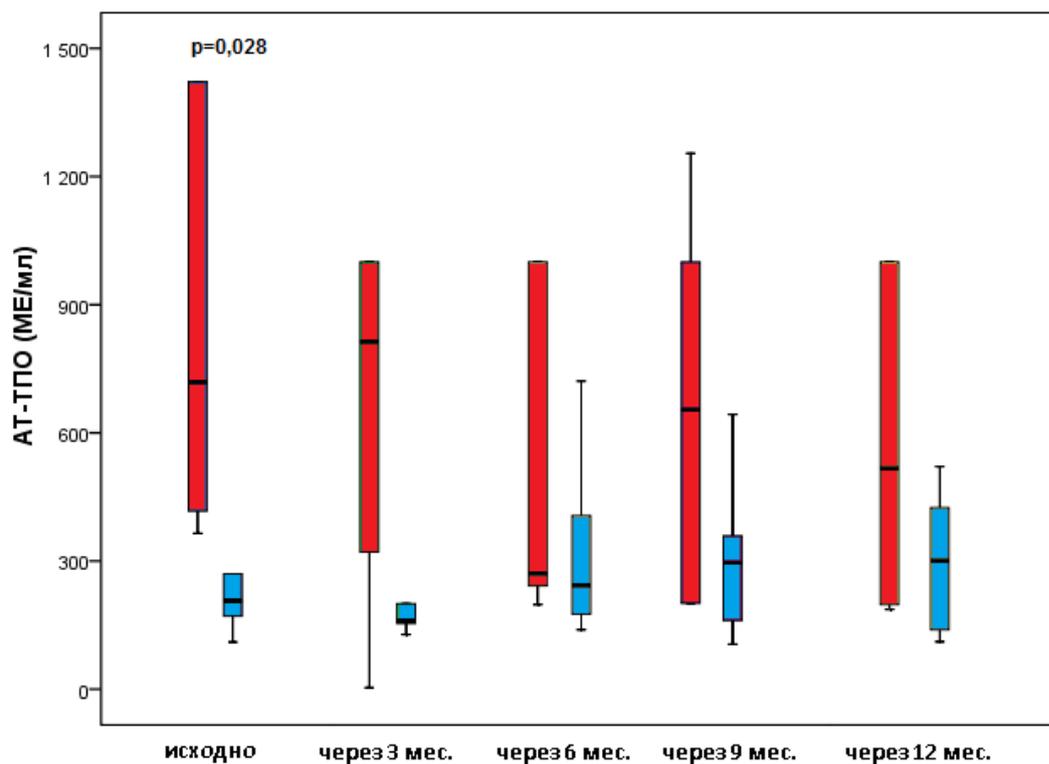


Рисунок 44. Динамика уровня АТ-ТПО в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

Таблица 50. Динамика изменений уровня АТ-ТПО в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АТ-ТПО Δ 0-3	177,50	117,00	361,75	18,00	11,00	76,00	0,068
АТ-ТПО Δ 3-6	273,88	69,00	742,00	83,00	61,00	103,00	0,273
АТ-ТПО Δ 6-9	186,50	3,00	456,00	47,00	34,00	53,00	0,584
АТ-ТПО Δ 9-12	35,00	3,00	219,00	22,00	6,00	66,00	1,0

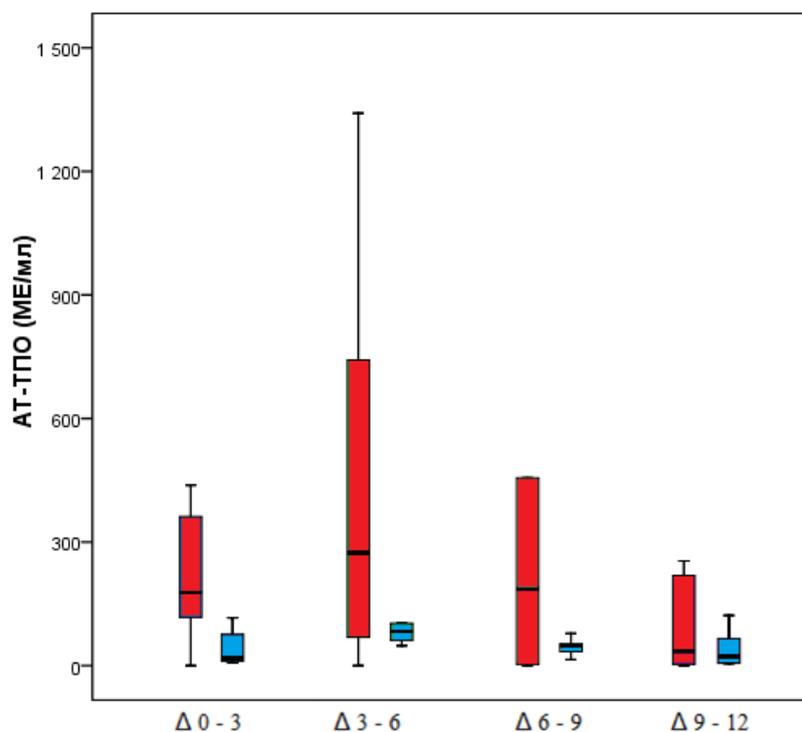


Рисунок 45. Динамика изменений уровня АТ-ТПО в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

Объем ЩЖ не изменялся в обеих группах в течение всего периода наблюдения. В течение 12 месяцев наблюдения статистически значимых отличий между группами по объему ЩЖ и динамике изменений объема ЩЖ не выявлено (табл. 51, 52; рис. 46, 47).

**Таблица 51. Изменение объема ЩЖ в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
V исх.	14,62	6,00	24,50	13,80	9,60	14,80	0,715
V 3 мес.	13,70	7,10	18,90	12,00	10,00	13,20	0,584
V 6 мес.	14,90	7,80	20,10	12,90	8,70	14,10	0,465
V 9 мес.	13,50	8,80	21,00	11,20	8,90	14,00	0,715
V 12 мес.	13,35	8,40	19,20	13,00	9,20	14,60	0,927

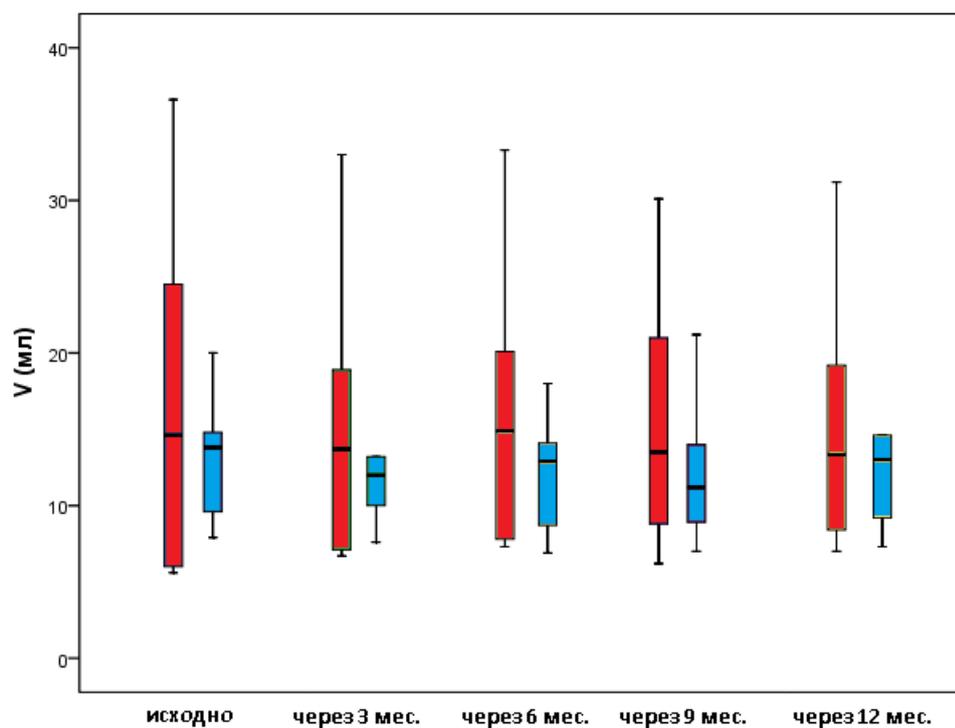


Рисунок 46. Изменение объема ЩЖ в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

\* На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.

Таблица 52. Динамика изменений объема ЩЖ в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
V Δ 0-3	1,30	1,10	3,60	1,60	0,40	1,80	0,714
V Δ 3-6	0,65	0,30	1,20	0,70	0,30	1,30	0,854
V Δ 6-9	1,55	0,90	2,90	1,10	0,20	2,90	0,783
V Δ 9-12	0,60	0,40	1,10	0,60	0,30	1,80	0,853

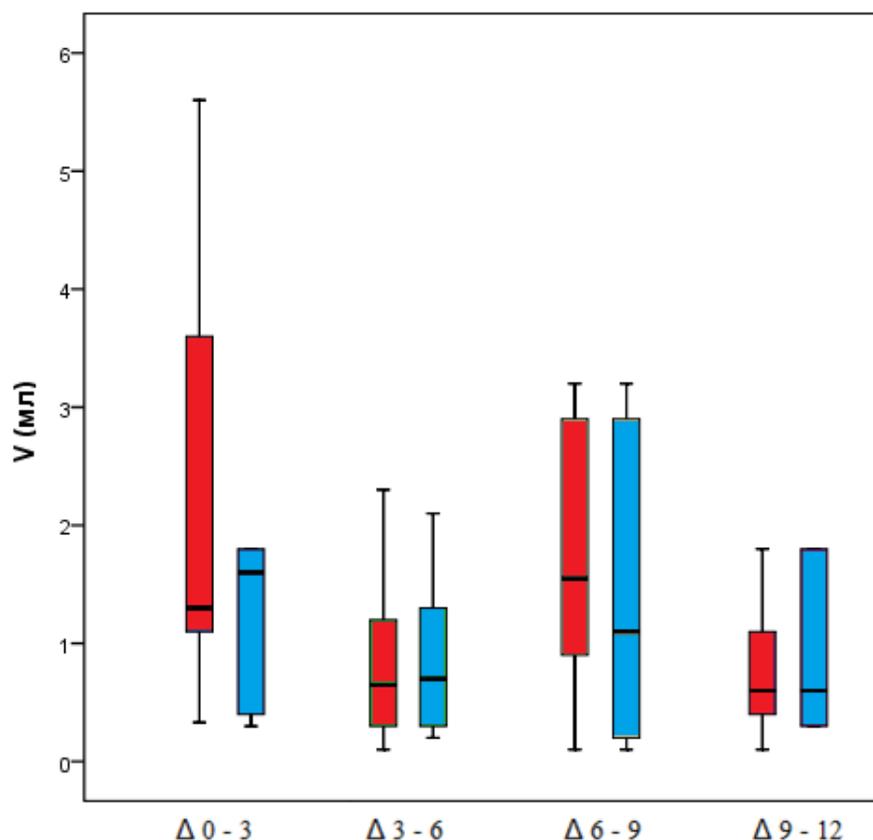


Рисунок 47. Динамика изменений объема ЩЖ в течение 12 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

**\*На всех рисунках группа Se выделена красным, группа контроля синим цветом.**

В ходе всего периода наблюдения не было отмечено отличий распространенности изменений паренхимы ЩЖ в каждой группе и между группами наблюдения (табл.53).

Таким образом, применение Se-Met в дозе 200 мкг/сут у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО приводило к нормализации функции ЩЖ, но не влияло на отдельные признаки АИТ (уровень АТ-ТПО, эхогенность ЩЖ).

В ходе всей работы среди пациенток, включенных в исследование (БГ, носительство АТ-ТПО, субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО) нежелательных явления не отмечались.

**Таблица 53. Сравнение эхогенности паренхимы ЩЖ в течение 18 месяцев у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО**

Эхогенность		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		п	%	п	%	
Исходно	сниженная	6	100,0	4	80,0	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20,0	
3 мес.	сниженная	6	100,0	4	80,0	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20,0	
6 мес.	сниженная	6	100,0	4	80,0	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20,0	
9 мес.	сниженная	6	100,0	4	80,0	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20,0	
12 мес.	сниженная	6	100,0	4	80,0	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20,0	

## Обсуждение результатов

### Болезнь Грейвса

Опубликованные, на сегодняшний день, данные клинических исследований в отношении Se и БГ позволяют предположить положительное влияние микроэлемента на течение заболевания.

По данным нашего исследования применение Se в фармакологических дозах (200 мкг в сутки) в рамках комплексной терапии БГ в течение 12 месяцев не приводило к статистически значимому эффекту в отношении клинических исходов заболевания, а также не сопровождалось положительным «аутоиммунным» эффектом. В нашем исследовании не получено статистически значимых отличий между группами терапии БГ по скорости достижения эутиреоза, динамике уровней АТ-р.ТТГ и АТ-ТПО в течение всего периода наблюдения, частоте развития рецидива заболевания в течение 6 месяцев после отмены тиреостатической терапии [3].

Статистически значимые отличия между группами наблюдались при оценке динамики показателя св.Т4, Δсв.Т4, св.Т4/св.Т3, Δсв.Т4/св.Т3 на 3, 6, 18 месяцах наблюдения. Можно предположить, что полученные отличия вызваны большим ингибированием дейодиназы 1 типа на фоне терапии тирозолом и Se в сравнении с монотерапией тиреостатиком. В работе Taurog и соавт. замена серы на Se в метилселеноимидазоле приводила к большему ингибированию дейодиназы 1 типа [89,90], хотя препарат и не нашел своего применения в клинике ввиду более слабого тиреостатического эффекта в сравнении с тиамазолом [3].

Противоречивые результаты получены в недавно проведенных исследованиях Se в комплексной терапии БГ Calissendorff [75] и Leo [76]. В шведском исследовании (9 месяцев терапии) было отмечено статистически достоверное улучшение показателей биохимического контроля тиреотоксикоза у пациентов с впервые выявленной БГ на фоне тиреостатической терапии + Se, в итальянском исследовании (3 месяца терапии) статистически значимых отличий по показателям биохимического контроля тиреотоксикоза между группами тиамазол + Se и тиамазол не наблюдалось. Возможно отличия в полученных результатах связаны с разной исходной концентрацией Se в сыворотке крови у пациентов в данных исследованиях: у пациентов в исследовании Calissendorff концентрация Se в сыворотке крови соответствовала значениям, свидетельствующим о селенодефиците, в то время как у пациентов в исследовании Leo значения Se в сыворотке крови соответствовали показателям достаточной обеспеченности организма микроэлементом. Также, как вероятные причины различий в результатах, можно выделить различные терапевтические режимы (схема блокируй – замещай в шведском исследовании и блокируй в итальянском) и различную длительность терапии пациентов. Данные нашего исследования совпадают с данными упомянутых выше исследований в отношении отсутствия отличий в динамике антитиреоидных антител (АТ-р.ТТГ, АТ-ТПО) между группами терапии (Se + тиреостатическая терапия в сравнении с тиреостатической терапией без Se) [3].

Наши данные по влиянию на серологические маркеры (АТ-р.ТТГ, АТ-ТПО) заболевания также сопоставимы с данными полученными в 2011г. EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy). В исследовании продемонстрировано положительное влияние Se на глазные симптомы и качество жизни пациентов с легкой ЭОП, которое, при этом, не сопровождалось выраженной динамикой (снижением) уровней антител (АТ-р.ТТГ, АТ-ТПО) [72].

Аналогичные нашим результаты, были получены в исследовании G.Kahaly и соавт. в 2017г. [94]. В исследование были включены 70 пациентов с впервые выявленной БГ, которым планировалось проведение тиреостатической терапии. Пациентки в группе Se получали селенит натрия в дозе 300 мкг. В качестве конечных точек определялись частота ответа на терапию через 24 недели терапии и частота рецидивов через 36 недель наблюдения (через 24 недели терапия отменялась). Кроме того, в исследовании оценивалась уровни Se и SePP в крови. По результатам исследования не отмечалось достоверных отличий между группами по частоте развития ответа на терапию и частоте развития рецидивов заболевания. Также не отмечалось и статистически значимых отличий по динамике уровней АТ-р.ТТГ и АТ-ТПО. В исследовании определялись достаточно высокие уровни Se и SePP в крови у пациентов обеих групп, что свидетельствует об отсутствии у них селенодефицита. Именно этот факт, по предположению авторов, мог стать причиной «нулевого» эффекта Se в данном исследовании. Тем не менее, результаты исследования могут свидетельствовать о наличии некой связи между обеспеченностью организма селеном и БГ, поскольку выявлена отрицательная корреляция между уровнем Se, SePP и АТ-р.ТТГ, а также положительная корреляция между уровнем SePP и ТТГ.

Положительный эффект Se продемонстрирован в небольшом исследовании, проведенном в Китае [95]. В исследование был включен 41 пациент с рецидивной БГ. Более высокая частота ремиссии, более быстрая компенсация тиреотоксикоза, больший процент пациентов с уровнем АТ-р.ТТГ в пределах референсного

диапазона наблюдался при добавлении к тиреостатической терапии селенита натрия в дозе 200 мкг в сутки в течение 6 месяцев.

Противоречивые результаты упомянутых выше исследований, свидетельствуют о том, что прямое сравнение доступных в настоящее время исследований Se при БГ затруднительно в виду большого числа различий – разные фармакологические формы Se, различная доза и длительность применения, отличия по исходному уровню обеспеченности селеном организма пациентов, включенных в исследования, который не во всех исследованиях определялся, а также по наличию отличий в критериях включения и исключения [3].

В дальнейшем необходимо проведение большого количества рандомизированных, плацебо контролируемых исследований с хорошо спланированным дизайном, которые позволят более точно исследовать эффекты Se у пациентов с БГ.

В заключение хотелось бы отметить, что слабыми сторонами нашего исследования являются небольшой объем выборки, а также отсутствие: оценки комплаентности пациенток в отношении приема Se; определения концентрации Se в сыворотке крови; плацебо контроля и двойного ослепления [3].

### **Носительство АТ-ТПО. Субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО**

По данным нашего исследования применение Se в дозе 200 мкг в сутки не приводило к положительной динамике функции ЩЖ и признаков АИТ. Так, нами не получено значимых отличий между основной и контрольной группами по динамике АТ-ТПО, ТТГ, а также в отношении изменения эхогенности паренхимы ЩЖ в течение 12 месяцев наблюдения. При оценке динамики показателей свободных фракций тиреоидных гормонов и их отношения (св.Т4/св.Т3) также не было выявлено статистически значимых изменений.

При анализе небольшой группы пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО на 12 месяце терапии были выявлены статистически значимые отличия функции ЩЖ: уровень ТТГ был статистически значимо ниже в группе, получавшей Se, в сравнении с группой контроля. У всех пациенток в группе, получавшей Se, на 12-м месяце наблюдения определялся эутиреоз, в

группе же контроля эутиреоз наблюдался лишь у 1 из 5-ти пациенток. При этом на протяжении всего периода наблюдения отличий в динамике АТ-ТПО и экзогенности паренхимы ЩЖ между группами не наблюдалось. Опубликованные данные в отношении использования препаратов Se при различных вариантах и фазах АИТ являются достаточно противоречивыми. Так, согласно данным нескольких исследований, проведенных за последние 15 лет, было отмечено статистически значимое снижение уровня АТ-ТПО на фоне приема 200 мкг Se [81,79], в других исследованиях данный эффект не наблюдался [96].

Причина низкой воспроизводимости эффектов Se в разных исследованиях остается неясной. В исследованиях, где продемонстрировано даже статистически значимое снижение уровня АТ-ТПО на фоне приема Se, выраженность данного эффекта значительно отличается (10-64%) [81,77,9].

Наблюдаемые отличия скорее всего не связаны с потреблением микроэлемента с пищей, поскольку подавляющее большинство исследований было проведено на территориях с достаточным содержанием или легким дефицитом Se в почве. На сегодняшний день известно, что концентрация микроэлемента в крови не отражает его содержание в ЩЖ, таким образом дополнительный прием микроэлемента из вне при высоком его содержании в железе, вероятно, не приведет к изменениям аутовоспалительного процесса при АИТ. Отсюда следует, что причинами расхождений результатов различных исследований могут быть как различное исходное содержание Se в ЩЖ и время, необходимое для ее насыщения микроэлементом, так и различные метаболические потребности в селене, которые регулируются на клеточном уровне [9].

В 2016г. был опубликован мета-анализ Wichman и др., где авторы суммировали данные 16 исследований, в которых оценивалось применение Se у лиц с АИТ [89]. Анализируемая популяция пациентов была разделена на 2 группы: 1) лица, которые уже получали терапию LT4, 2) пациенты без терапии LT4 с впервые выявленным АИТ. Среди пациентов, получавших LT4 + Se наблюдалось

статистически значимое снижение концентрации АТ-ТПО через 3 месяца (7 исследований), через 6 месяцев (3 исследования) и через 12 месяцев (1 исследование) терапии. У пациентов, которые не получали терапию LT4 (впервые выявленный АИТ), и при этом принимали Se, отмечалось статистически значимое снижение уровня АТ-ТПО через 3 месяца терапии (3 исследования), но при этом через 6 и 12 месяцев терапии таких отличий выявлено не было. Авторы определяют уровень статистической мощности мета-анализа как низкий. Концентрация АТ-ТПО безусловно не является определяющим критерием, который может обусловить исход заболевания, а является суррогатным маркером его активности. Методология исследований, включенных в системный анализ, является несовершенной: не все исследования были двойными слепыми, не все исследования были плацебо контролируемые, одни пациенты получали терапию LT4, другие нет, одно исследование было открытым, а одно включало всего лишь 36 человек. Положительный эффект в одних исследованиях и его отсутствие в других сложно объяснить на основании исходного уровня Se в организме, исходной концентрации АТ-ТПО, стадии заболевания, формы и дозы применяемого Se. Каким образом эффекты в данных исследованиях будут отражаться на клинических исходах заболевания остается неясным и требуется проведение дальнейших исследований [9].

Интересными представляются данные исследования SETI, проведенного в Италии в 2018г. В исследование были включены 45 пациентов с субклиническим гипотиреозом, которые получали селенметионин 83 мкг в сутки в течение 4-х месяцев. Эутиреоз был достигнут у 22 (ответили на терапию) из 45 пациентов (48,9%), в то время как у 23 пациентов (не ответили на терапию) наблюдался субклинический гипотиреоз. У всех пациентов не отмечалось статистически достоверных отличий в отношении уровней АТ-ТПО и индуцированных интерфероном- $\gamma$  хемокинов между исходным состоянием и окончанием исследования. В последующем, уровень ТТГ был дополнительно исследован через 6 месяцев после отмены терапии селенметионином: среди пациентов,

которые ответили на терапию 83,3 % оставались в фазе эутиреоза, в то время как среди пациентов, которые не ответили на терапию, только у 14,2% регистрировался эутиреоз [97]. Результаты, полученные в исследовании SETI, частично согласуются с результатами нашего исследования, полученными в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом. Безусловно, учитывая небольшой объем выборки и другие ограничения нашего исследования, мы не можем говорить о положительном влиянии терапии селенметионином на исходы субклинического гипотиреоза в популяции в целом, однако мы можем предположить, что данная категория пациентов, вероятно, является одной из наиболее перспективных в аспекте последующего изучения эффектов Se на течение аутоиммунного процесса в ЩЖ.

В исследовании CATALYST (предполагаемый срок публикации результатов конец 2023г.) предпринята попытка сместить фокус в теме Se и аутоиммунные заболевания на клинически более значимые исходы заболевания [98]. В исследование включены пациенты с АИТ, получающие терапию LT4 (впервые выявленные пациенты и пациенты уже получающие терапию) и концентрацией АТ-ТПО  $\geq 100$  МЕ/мл (в течение 12 месяцев до включения в исследование). В качестве первичной конечной точки оценивается качество жизни пациентов при помощи опросника ThyPRO (Thyroid patient-reported outcome), а в качестве вторичных конечных точек – концентрация АТ-ТПО, соотношение Т3/Т4 в сыворотке, доза LT4, нежелательные явления. Пациенты в основной группе получали 200 мкг Se (дрожжи, обогащенные Se). Интересной с клинической точки зрения является возможность оценки в данном исследовании влияния Se на дозу LT4, а также отличий по данному показателю у пациентов с впервые выявленным заболеванием и у пациентов с ранее установленным диагнозом, получающих терапию LT4 длительное время [9].

Доказательную базу по влиянию препаратов Se на течение АИТ на сегодняшний день следует признать не достаточной для того чтобы рекомендовать его

рутинное назначение. Но не смотря на этот факт достаточно большое число экспертов рекомендуют препараты Se пациентам с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ [9].

Так, в 2016 г. Итальянская тиреоидологическая ассоциация (АМЕ) провела опрос среди своих членов о использовании препаратов Se в клинической практике. Всего в опросе участвовало 815 экспертов (43%). 452 респондента заявили о том, что назначают препараты Se редко (от случая к случаю), 211 – часто/всегда, 105 – никогда. Наиболее частым состоянием, при котором эксперты назначают препараты Se является субклинический гипотиреоз с носительством АТ-ТПО (66%), достаточно часто при субклиническом гипотиреозе при отсутствии АТ-ТПО и в сочетании с LТ4 при терапии гипотиреоза. Авторы опроса делают заключение о том, что применение Se достаточно широко распространено, даже при состояниях, в отношении которых нет никаких доказательных данных [99]. Похожий опрос в 2018 г. инициировала Европейская тиреоидологическая ассоциация (ЕТА). 49% респондентов ответили, что назначают Se пациентам с заболеваниями ЩЖ редко (от случая к случаю), 21% - часто/всегда, 21 % - никогда. При ответе на вопрос о достаточной обоснованности такого рода терапии при АИТ, 41% респондентов ответил, что терапия является необоснованной, но тем не менее периодически они ее назначают своим пациентам, 20 % считают терапию обоснованной и назначают её всегда [9,100].

В заключение хотелось бы отметить, что ограничениями нашего исследования являются: 1) небольшой объем выборки; 2) отсутствие: оценки комплаентности пациенток в отношении приема Se; определения концентрации Se в сыворотке крови; плацебо контроля и двойного ослепления [9].

### **Выводы:**

1. Применение селенметионина в фармакологической дозе (200 мкг в сутки) в дополнение к консервативной терапии болезни Грейвса не влияет на клинические исходы и не сопровождается положительным эффектом в отношении отдельных проявлений заболевания (АТ-р.ТТГ, АТ-ТПО, эхогенность паренхимы ЩЖ, объем ЩЖ).
2. Применение селенметионина в фармакологической дозе (200 мкг в сутки) у пациенток с эутиреозом и носительством антител к тиреоидной пероксидазе не влияет на функцию ЩЖ и отдельные проявления АИТ (уровень АТ-ТПО, эхогенность ЩЖ).
3. Применение селенметионина в фармакологической дозе (200 мкг в сутки) у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством антител к тиреоидной пероксидазе приводит к нормализации функции ЩЖ, но не влияет на уровень АТ-ТПО и эхогенность паренхимы ЩЖ.

### **Практическая рекомендация:**

Применение селенметионина в фармакологической дозе (200 мкг в сутки) можно рассмотреть у пациентов с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО с целью достижения эутиреоза.

### **Список принятых сокращений:**

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АТ – аутоиммунные тиреопатии

АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

АМЕ – Итальянская тиреоидологическая ассоциация

БГ – болезнь Грейвса

ЕТА – Европейская тиреоидологическая ассоциация

ДИТ – дийодтирозин

МИТ – монойодтирозин

ТСА – тиолспецифический антиоксидант ТПО – тиреоидная пероксидаза

ТП – тиреостатические препараты

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин  
 Т4 - тетраiodтиронин  
 св.Т3 – свободный трийодтиронин  
 св.Т4 – свободный тетраiodтиронин  
 rТ3 – реверсивный трийодтиронин  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ЩЖ – щитовидная железа  
 ЭОП – эндокринная офтальмопатия  
 Vщж – объем щитовидной железы  
 D – дейодиназа  
 EUGOGO – Европейская группа по изучению орбитопатии Грейвса  
 $H_2O_2$  – пероксид водорода  
 I – йод  
 INF- $\gamma$  – интерферон гамма  
 GPx- глутатионпероксидаза  
 $Na_2SeO_3$ -селенит натрия  
 Se - селен  
 Sec - селенцистеин  
 Se-Met – селенметионин  
 TCR – Т-клеточный рецептор  
 TLR – толл-подобный рецептор  
 Tg – тиреоглобулин  
 TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа  
 TRx – тиоредоксинредуктаза

### Список использованной литературы:

1. Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L et al. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases //Neuroimmunomodulation. – 2008. – Т. 15. – №. 1. – С. 68-75.
2. Шабалина Е.А. Селен и щитовидная железа. / Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2010. - Т. 7. - №2. – С. 7-18 //Shabalina E. A. et al. Selenium and thyroid gland //Clinical and experimental thyroidology. – 2011. – Т. 7. – №. 2. – С. 7-18.

3. Шабалина Е. А., Фадеев В. В. Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12. – №. 4. – С. 16-30. //Shabalina E. A., Fadeyev V. V. Effects of selenium in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs //Clinical and experimental thyroidology. – 2017. – Т. 12. – №. 4. – С. 16-30.
4. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities //Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 2009. – Т. 38. – №. 2. – С. 355-371.
5. Weetman A. P., McGregor A. M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding //Endocrine reviews. – 1994. – Т. 15. – №. 6. – С. 788-830.
6. Mackenzie W. A., Davies T. F. An intrathyroidal T-cell clone specifically cytotoxic for human thyroid cells //Immunology. – 1987. – Т. 61. – №. 1. – С. 101.
7. Bogner U., Schleusener H., Wall J. R. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity against human thyroid cells in Hashimoto's thyroiditis but not Graves' disease //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1984. – Т. 59. – №. 4. – С. 734-738.
8. Rodien P, Madec AM, Ruf J. et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1996. – Т. 81. – №. 7. – С. 2595-2600.
9. Шабалина Е. А., Фадеев В. В. Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – №. 2. – С. 44-54. //Shabalina E. A., Fadeyev V. V. Effects of selenium in patients with autoimmune thyroiditis //Clinical and experimental thyroidology. – 2019. – Т. 15. – №. 2. – С. 44-54.

10. Wiersinga W. M. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease // *Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – T. 31. – №. 2. – С. 213-222.
11. Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland // *Biochimie*. – 1999. – T. 81. – №. 5. – С. 527-533.
12. Duntas L. H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis // *Hormone and Metabolic Research*. – 2015. – T. 47. – №. 10. – С. 721-726.
13. Levander OA, Beck MA. 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*. 1997; 56: 5–21.
14. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000; 356: 233–41.
15. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003; 300: 1439–43.
16. Köhrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action // *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. – 2000. – T. 57. – С. 1853-1863.
17. Kumar S., Bjoernstedt M., Holmgren A. Selenite is a substrate for calf thymus thioredoxin reductase and thioredoxin and elicits a large non-stoichiometric oxidation of NADPH in the presence of oxygen // *European journal of biochemistry*. – 1992. – T. 207. – №. 2. – С. 435-439.
18. Birringer M., Pilawa S., Flohé L. Trends in selenium biochemistry // *Natural product reports*. – 2002. – T. 19. – №. 6. – С. 693-718.
19. Sun QA, Wu Y, Zappacosta F, Jeang KT, et al. Redox regulation of cell signalling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J Biol Chem*. 1999; 274: 24522–3076.
20. Sun QA, Kirnarsky L, Sherman S, et al. Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 3673–875.

21. Matsui M, Oshima M, Oshima H, et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. *Dev Biol.* 1996; 178: 179–85.
22. Jakupoglu C, Przemeck GK, Schneider M, et al. Cytoplasmic thioredoxin reductase is essential for embryogenesis but dispensable for cardiac development. *Mol Cell Biol.* 2005; 25: 1980–839.
23. Nonn L, Williams RR, Erickson RP, et al. The absence of mitochondrial thioredoxin 2 causes massive apoptosis, exencephaly, and early embryonic lethality in homozygous mice. *Mol Cell Biol.* 2003; 23: 916–2263.
24. Conrad M, Jakupoglu C, Moreno SG, et al. Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function. *Mol Cell Biol.* 2004; 24: 9414–23.
25. Imai H., Nakagava Y. Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 2003; 34: 145-169.
26. Nomura K., Imai H., Nakagava Y. Involvement of mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase as an antiapoptotic factor *Biological Signals and receptors.* 2001; 10: 81-92.
27. Stawicki SP, Lyons M, Aloupis M, et al. Current evidence from phase III clinical trials of selenium supplementation in critically ill patients: why should we bother? *Mini Rev Med Chem.* 2007; 7: 693–9.
28. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of the thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2571–9.
29. St Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, et al. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid.* 2005; 15: 905–16.
30. Bates JM, Spate VL, Morris JS, et al. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development. *Endocrinology.* 2000;141:2490–500;

- 31.Kohrle J, Jakob F, Contempre B, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev.* 2005; 26: 944–84
- 32.Koenig RJ. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease. *Thyroid.* 2005; 15: 835–40.
- 33.Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002; 23: 38–89.
- 34.Leonard JL, Rosenberg IN. Thyroxine 5'-deiodinase activity of rat kidney. Observations on activation by thiols and inhibition by propylthiouracil. *Endocrinology.* 2003; 103: 2137–44.
- 35.Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity // *Biologics: Targets and Therapy.* – 2008. – T. 2. – №. 2. – C. 265-273.
- 36.Castellano S, Lobanov AV, Capple C, et al. Diversity and functional plasticity of eukaryotic selenoproteins: identification and characterization of the Selenium family. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 16188–93.
- 37.Surai P. Selenium in nutrition and health. Nottingham, UK: Nottingham University Press; 2006.
- 38.Xia Y, Hill KE, Byrne DW, et al. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 829–34.
- 39.Beckett G.J., Arthur JR. Selenium and endocrine systems // *J Endocrinol.* – 2005. – T. 184. – №. 3. – C. 455-465.
- 40.Neve J. Methods in determination of selenium states // *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease.* – 1991. – T. 5. – №. 1. – C. 1-17.
- 41.Golubkina N, Alftban G. The human selenium status in 27 regions of Russia // *J. Trace Elements Med. Biol.* – 1999. – T. 13. – C. 15-20.
- 42.Moreno-Reyes R., Suetens C, Mathieu F. et al. Kashin–Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status // *New England Journal of Medicine.* – 1998. – T. 339. – №. 16. – C. 1112-1120.

43. Yang GQ, Xia YM. Studies on human dietary requirements and safe range of dietary intakes of selenium in China and their application in the prevention of related endemic diseases. *Biomed Environ Sci* 1995; 8:187-201.
44. Ma T, Guo J, Wang F. The epidemiology of iodine-deficiency diseases in China. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 264S-266S.
45. Moreno-Reyes R, Mathieu F, Boelaert M. et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin-Beck osteoarthropathy. *Am J Clin Nutr*. 2003. V.78. P. 137-144.
46. Farber JL, Kyle ME, Coleman JB. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Lab Invest* 1990, 62: 670–679.
47. Contempre B, Le Moine O, Dumont JE. Et al. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). *Mol Cell Endocrinol* 1996, 124:7–15.
48. Contempre B, Dumont JE, Denef J-F, Many M-C. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol* 1995, 133: 99–109.
49. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, Morreale de Escobar G. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77:1719–1722.
50. Vanderpas JB, Contempre B, Duale NL. et al. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in Zaire. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:1087–1093.
51. Boyages S.C. Iodine deficiency disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993. V.77. P. 587-591.
52. Delange F. Cassava and the thyroid //Environmental goitrogenesis. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. – 1989. – C. 173-194.
53. Contempre B, de Escobar GM, Denef JF. et al. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in Central Africa. *Endocrinology* 2004, 145:994–1002.

54. Contempre' B, Duale NL, Dumont JE. et al. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992, 36:579–583.
55. Brown M.R., Cohen H.J., Lyons J.M. Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long-term parental nutrition. *Idid.* P. 549-554/
56. Голубкина Н.А., Шагова М.В. Уровень потребления селена беременными женщинами некоторых регионов России и стран СНГ. Тезисы докладов Всероссийской конференции «Питание детей 21 века». М., 2000. С.28.
57. Smyth PP. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors.* 2003; 19: 121–130.
58. Ekholm R, Bjorkman U. Glutathione peroxidase degrades intracellular hydrogen peroxide and thereby inhibits intracellular protein iodination in thyroid epithelium. *Endocrinology.* 1997; 138: 2871–8.
59. Kimura T, Okajima F, Sho K, et al. Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL-5 thyroid cells is mediated not by adenosine 3',5'-monophosphate, but by Ca<sup>2+</sup> signalling followed by phospholipase-A2 activation and potentiated by an adenosine derivative. *Endocrinology.* 1995; 136: 116–23.
60. Bjorkman U, Ekholm R. Hydrogen peroxide degradation and glutathione peroxidase activity in cultures of thyroidal cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1995; 111:99–107.
61. Corvilain B, Collyn L, van Sande J, et al. Stimulation by iodide of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation in thyroid slices from several species. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278: 692–9.
62. Kim H, Park S, Suh JM, et al. Thyroid-stimulating hormone transcriptionally regulates the thiol-specific antioxidant gene. *Cell Physiol Biochem.* 2001;11:247–52.
63. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996; 335: 99–107.

64. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 396–401.
65. Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, et al. Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 44–8.
66. Ademoğlu E, Ozbey N, Erbil Y, et al. Determination of oxidative stress in thyroid tissue and plasma of patients with Graves' disease. *Eur J Intern Med.* 2006; 17: 545–50.
67. Guerra LN, Ríos de Molina Mdel C, Miler EA, et al. Antioxidants and methimazole in the treatment of Graves' disease: effect on urinary malondialdehyde levels. *Clin Chim Acta.* 2005; 352: 115–20.
68. Seven R, Gelişgen R, Seven A, et al. Influence of propylthiouracil treatment on oxidative stress and nitric oxide in Basedow disease patients. *J Toxicol Environ Health A.* 2001; 62: 495–503.
69. Abalovich M, Llesuy S, Gutierrez S, et al. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 321–7.
70. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med Chem.* 2007; 3: 281–4.
71. Bacic-Vrca V, Skreb F, Cepelak I, et al. The effect of antioxidant supplementation on superoxide dismutase activity, Cu and Zn levels, and total antioxidant status in erythrocytes of patients with Graves' disease. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43: 383–8.
72. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy // *New England Journal of Medicine.* – 2011. – T. 364. – №. 20. – C. 1920-1931.
73. Bartalena L, Baldeschi L., Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the

- management of Graves' orbitopathy //European thyroid journal. – 2016. – T. 5. – №. 1. – C. 9-26.
- 74.Bülow Pedersen I., Nils Knudsen, Allan Carlé et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study //Clinical endocrinology. – 2013. – T. 79. – №. 4. – C. 584-590.
- 75.Calissendorff J., Mikulski E., Larsen E. et al. A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms //European thyroid journal. – 2015. – T. 4. – №. 2. – C. 93-98.
- 76.Leo, Bartalena, Premoli et.al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial. J Endocrinol Invest 2017 Mar;40(3):281-287.
- 77.Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1687–91.
- 78.Gärtner R, Gasnier BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. Biofactors. 2003;19:165–70.
- 79.Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. Eur J Endocrinol. 2003; 148: 389–93.
- 80.Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 3-to 60-year-old French adults. Eur J Endocrinol. 2003; 148: 309–15.
- 81.Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2007; 17: 609–12.
- 82.Moncayo R, Moncayo H. Nutritional treatment of incipient thyroid autoimmune disease. Influence of selenium supplementation on thyroid function and morphology in children and young adults. Clin Nutr. 2005; 24: 530–1.

83. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015 Apr; 48(3): 756-75.
84. Al Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, et al. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001; 108: 1094–7.
85. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: 751–5.
86. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2587–91.
87. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1263–8.
88. Hubalewska-Dydejczyk A., Duntas L., Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium // *Hormones*. – 2020. – T. 19. – №. 1. – С. 47-53.
89. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(12):1681–1692.
90. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003; 9: 149–61.
91. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18: 303–16.
92. Taurog, A., Dorris, M.L., Guziec, L.J. et al. (1994) The selenium analog of methimazole. Measurement of its inhibitory effect on type I 5'-deiodinase and of its antithyroid activity. *Biochemical Pharmacology*, 48, 1447–1453.
93. Roy, G. & Mugesh, G. (2008) Selenium analogues of antithyroid drugs—recent developments. *Chemistry & Biodiversity*, 5, 414–439.

94. Kahaly, Riedl, Konig et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2017, 102(11): 4333–4341.
95. Wang L, Wang B, Chen SR, Hou X, Wang XF, Zhao SH, Song JQ, Wang YG. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a prospective pilot study. *Horm Metab Res*. 2016;48(9):559–564.
96. Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2008;18(1):7–12.
97. Pirola I. et al. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*. – 2020. – T. 67. – №. 1. – C. 28-35.
98. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 115.
99. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, et al. A 2016 Italian survey about clinical use of selenium in thyroid disease. *Eur Thyroid J*. 2016;5(3):164–170.
100. Negro R, Hegedüs L, Attanasio R, et al. A 2018 European thyroid association survey on the use of selenium supplementation in Graves' hyperthyroidism and Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2019;8(1):7–15.