



# Селен и нарушения функции щитовидной железы: от патофизиологии к терапевтическим возможностям

Е.Н. Дудинская✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉Katharina.gin@gmail.com

## Аннотация

Обзор посвящен обсуждению роли селена в метаболизме гормонов щитовидной железы и его влияния на риски развития тиреоидных заболеваний, наиболее распространенными из которых являются аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото) и болезнь Грейвса. Селен, входящий в состав селенопротеинов, таких как глутатионпероксидазы и йодтирониндейодиназы, участвует в синтезе и регуляции тиреоидных гормонов, а также оказывает антиоксидантное воздействие на тиреоциты. Дефицит селена может способствовать развитию тиреоидной патологии, усугубляя процессы воспаления и увеличивая уровень антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Клинические исследования показывают, что добавки с селеном способны снижать уровень тиреоидных аутоантител у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, улучшая структуру щитовидной железы и уменьшая активность воспаления. При болезни Грейвса добавки с селеном демонстрируют положительное влияние на прогрессирование офтальмопатии и качество жизни пациентов. Однако эффект селена варьируется в зависимости от исходных уровней микроэлемента, что подчеркивает необходимость индивидуального подхода к лечению. Обзор литературы указывает на значительную роль селена в поддержании здоровья щитовидной железы и подчеркивает необходимость дальнейших исследований для оптимизации терапии на основе добавок с селеном.

**Ключевые слова:** тиреоидные гормоны, тиреотоксикоз, аутоиммунный тиреоидит, селен, антиоксиданты.

**Для цитирования:** Дудинская Е.Н. Селен и нарушения функции щитовидной железы: от патофизиологии к терапевтическим возможностям. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 91–98. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00486

## Selenium and thyroid dysfunction: from pathophysiology to treatment options

Ekaterina N. Dudinskaya✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉Katharina.gin@gmail.com

## Abstract

The review focuses on the discussion of the role of selenium in the thyroid hormone metabolism and its impact on the risk of thyroid disorders, among which the most common are autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease) and Graves' disease. Selenium, which is a component of selenoproteins, such as glutathione peroxidase and iodothyronine deiodinases, is involved in the thyroid hormone synthesis and regulation and has an antioxidant effect on thyrocytes. Selenium deficiency can contribute to the development of thyroid disorders, aggravating the inflammatory processes and increasing the levels of antibodies against thyroid peroxidase (TPO AB) and thyroglobulin (TG AB).

Clinical trials show that selenium supplements can reduce the levels of thyroid autoantibodies in patients with autoimmune thyroiditis, thereby improving the thyroid structure and reducing inflammation. In patients with Graves' disease, selenium supplements demonstrate a positive effect on the ophthalmopathy progression and quality of life. However, the effect of selenium varies depending on the mineral baseline levels, which emphasizes the need for individual approach to treatment. The literature review shows an important role of selenium in maintaining health of the thyroid gland and emphasizes the need for further research aimed to optimize therapy based on the selenium supplementation.

**Keywords:** thyroid hormones, thyrotoxicosis, autoimmune thyroiditis, selenium, antioxidants.

**For citation:** Dudinskaya E.N. Selenium and thyroid dysfunction: from pathophysiology to treatment options. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 91–98 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00486

## Введение

Селен является жизненно важным микроэлементом, играющим ключевую роль в различных биологических процессах, включая антиоксидантную защиту, иммунную функцию и регуляцию синтеза гормонов щитовидной железы. В организме человека селен входит в состав селенопротеинов, таких как глутатионпероксидазы (GPx) и йодтирониндейодиназы, которые участвуют в метаболизме тиреоидных гормонов и обеспечивают защиту клеток и тканей от оксидативного стресса. Особенно важен селен для нормального функционирования щитовидной железы,

которая содержит больше селена на грамм ткани, чем любой другой орган [1].

Распространенность дефицита селена в мире варьируется в зависимости от географических факторов, поскольку концентрация селена в почвах и продуктах питания различается в разных регионах. Наибольший дефицит селена наблюдается в регионах с низким содержанием микроэлемента в почве, таких как определенные части Европы, Китая и Новой Зеландии [2].

По данным исследований, примерно 1 млрд человек во всем мире может страдать от дефицита селена, что увеличивает риск развития различных заболеваний,

включая нарушения в работе щитовидной железы и иммунной системы [3].

Селен необходим для регуляции синтеза тиреоидных гормонов – трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), а также для защиты щитовидной железы от повреждений, вызванных оксидативным стрессом. Дефицит селена может привести к нарушению активности селенопротеинов, что отрицательно сказывается на функции щитовидной железы и способствует развитию таких заболеваний, как аутоиммунный тиреоидит и болезнь Грейвса и др. [4]. С учетом глобальной распространенности дефицита селена и его ключевой роли в поддержании здоровья щитовидной железы, изучение воздействия добавок с селеном на заболевания щитовидной железы является актуальной проблемой современной клинической медицины.

### Селен и селеносодержащие белки

Селен присутствует в природе в органических и неорганических формах.

#### 1. Органические формы селена:

- селенометионин (Se-Met), селеноцистеин (Se-c) и метилселеноцистеин – основные органические формы селена;
- Se-Met биотрансформируется для синтеза определенных селенопротеинов и не является напрямую токсичным даже в высоких дозах [5]. Поступивший в организм селенометионин может связываться с белками тканей, особенно мышечными белками, образуя резервуар, который медленно высвобождается в соответствии со скоростью оборота белка в организме [6];
- Se-Met встречается в растительных источниках, таких как зерновые, а также в селеновых дрожжах;
- Se-c является активным компонентом селеносодержащих белков.

2. Неорганические формы селена. Присутствуют в почвах (например, в виде селенита и селената) и часто используются в биологически активных добавках. Неорганический Селен имеет большую кумулятивную токсичность, плохо усваивается [7] и не подходит для использования человеком.

В организме животных Se-Met может заменять метионин в различных белках. А Se-c входит в состав активных центров ключевых селеносодержащих белков, или селенопротеинов, которые играют ключевую роль в метаболизме тиреоидных гормонов и защите клеток щитовидной железы от оксидативного стресса. Щитовидная железа содержит наибольшее количество селена среди всех органов человека, что подчеркивает его важность в поддержании ее нормальной функции.

Основными селенопротеинами являются:

- **Глутатионпероксидаза (GPX)** – это основной антиоксидантный фермент, поддерживающий внутриклеточную концентрацию восстановленного глутатиона, катализирующий восстановление пероксида водорода ( $H_2O_2$ ), тем самым GPX защищает клетки от оксидативного стресса, уменьшает количество фосфо-

липидных гидропероксидаз, предотвращает преждевременный апоптоз клетки.

- **Йодтирониндейодиназы (ID)**, которые необходимы для преобразования неактивного Т4 в активный Т3. Существует три типа йодтирониндейодиназ:

- дейодиназы 1 и 2-го типа, которые катализируют локальное (внутриклеточное) превращение Т4 в активный Т3 в периферических тканях;

- дейодиназа 3-го типа: отвечает за инактивацию гормонов, превращая Т4 в реверсивный Т3 (rТ3) и Т3 в Т2, что предотвращает чрезмерное накопление активных форм гормонов.

Йодтирониндейодиназы обеспечивают антиоксидантную защиту и участвуют в синтезе гормонов Т3 и Т4 из йода и тирозина, их активации и деактивации. Этот процесс контролируется ферментом тиреопероксидазой (ТПО) [4].

В активном центре этих трех дейодиназ присутствует редкая аминокислота – Se-c. В селенопротеинах кодон UGA, обычно отвечающий за завершение трансляции, кодирует включение Se-c. В мРНК селенопротеинов содержится особая петлеобразная структура, называемая элементом вставки Se-c. Эта структура активирует специфический фактор элонгации, который связывается с селеноцистеиновой тРНК, что способствует внедрению Se-c в растущую полипептидную цепь на рибосоме [8].

- **Тиоредоксинредуктаза (TXNRD)** – относится к группе пиридиновых оксидоредуктаз и обеспечивает оксидоредуктазную активность, регулирует клеточный окислительно-восстановительный потенциал, пролиферацию и рост клеток.

- **Селенопротеин P (SELENOP)** – основной переносчик селена. Именно уровень селенопротеина P используется как маркер селенового статуса организма. SELENOP – единственный белок, содержащий более одного атома селена (при высокой обеспеченности селеном может содержать вплоть до 10 атомов). Основная же функция SELENOP также состоит в антиоксидантной защите клеток.

- **Селенопротеин N (SELENON)**, способствующий распаду  $H_2O_2$ .

- **Селенопротеин S (SELENOS)**, регулирующий контроль функции эндоплазматической сети.

- **Метионинсульфоксидредуктаза B1 (MSRB1)**, отвечающая за антиоксидантную защиту клеток.

Синтез тиреоидных гормонов осуществляется в несколько последовательных стадий [9].

1. Тиреоциты поглощают йодиды, которые проникают через базальную мембрану в фолликулярные клетки щитовидной железы.

2. Йодиды подвергаются окислению, после чего молекулярный йод связывается с тиреоглобулином (ТГ).

3. Происходит формирование монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ), которые далее конденсируются, образуя Т4 и Т3.

4. Тироксин и трийодтиронин, а также МИТ и ДИТ высвобождаются в результате протеолитического распада ТГ.

5. Происходит дейодирование йодтиронинов, что позволяет повторно использовать йодид в дальнейшем синтезе гормонов.

6. Т4 подвергается 5'-дейодированию с образованием активной формы – трийодтиронина (Т3).

После попадания в клетки щитовидной железы ионы йода активируются  $H_2O_2$  под действием ТПО, которая катализирует йодирование тирозина, создавая промежуточные соединения, такие как МИТ и ДИТ, которые затем комбинируются для формирования Т3 и Т4. Активация и дезактивация Т4 требуют участия йодотирониндейодиназы для завершения процесса [10].

Когда йода в организме достаточно, выработка  $H_2O_2$  является необходимым шагом, который ограничивает синтез гормонов щитовидной железы. Но в условиях дефицита йода, при стимуляции высоким тиреотропным гормоном, тиреоциты вырабатывают больше  $H_2O_2$ , накопление которого постепенно повреждает клетки щитовидной железы. Селенопротеины, такие как GPx и TXNRD, могут разрушать  $H_2O_2$ , защищать структуру и функцию клеточной мембраны, восстанавливать место молекулярного повреждения, снижать активность окислительного стресса и оказывать местный защитный эффект клетки. При дефиците селена активность GPx снижается, деградация  $H_2O_2$  снижается и клетки щитовидной железы становятся менее устойчивыми к окислительному стрессу, происходит их апоптоз и гибель [11]. С другой стороны, активность йодотирониндейодиназы снижается при дефиците селена, Т4 не активируется и влияет на гормоны щитовидной железы, чтобы выполнять их биологические функции.

### Дефицит селена и болезнь Грейвса

Основное клиническое проявление болезни Грейвса (БГ), также известной как диффузный токсический зоб, – тиреотоксикоз, возникающий вследствие чрезмерной продукции гормонов щитовидной железы. В условиях тиреоидного гиперметаболизма организм вырабатывает значительное количество активных форм кислорода, которые могут повреждать эпителиальные клетки щитовидной железы, стимулировать активацию аутоантигенов и вызывать аутоиммунное повреждение щитовидной ткани. Эндокринная офтальмопатия – наиболее выраженное и распространенное внетиреоидное проявление БГ, характеризующееся синтезом и накоплением гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты, в ретробульбарных и периорбитальных тканях. Это приводит к выпячиванию глазных яблок (экзофтальму) и ограничению подвижности глазных мышц [12]. До недавнего времени было проведено немало клинических испытаний, которые продемонстрировали эффективность добавок селена в лечении БГ, но результаты были несколько противоречивыми. Недавно китайскими исследователями были проанализированы 11 крупных исследований по изучению роли селена в терапии БГ. После контроля критериев 9 клинических исследований подтвердили, что добавление селена приводило к более быстрому до-

стижению эутиреоза у пациентов с гипертиреозом, но 2 все еще не показали адьювантного эффекта селена [13].

Подтверждается факт того, что дефицит селена является важным фактором риска развития БГ даже в районах с адекватным уровнем микроэлемента в почве [14–17]. Примечательно, что поперечное исследование, проведенное в районе с бедной селеном почве, показало, что уровни его у пациентов с БГ как с эндокринной офтальмопатией, так и без нее были ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы [18], что, по-видимому, может демонстрировать, что относительно низкий уровень селена является независимым фактором риска БГ.

Основываясь на механизме повреждения клеток щитовидной железы, вызванном низким уровнем селена, исследователи предположили, что добавление этого микроэлемента может улучшить клиническое течение БГ, и провели ряд клинических исследований.

В этих исследованиях пациенты в экспериментальной группе принимали добавки селена или антиоксиданты, содержащие селен, в сочетании с антитиреоидными препаратами (обычно метимазол). Примечательно, что полученные результаты оказались не всегда последовательными. В исследовании M. Nordio [19] участники ежедневно принимали одну таблетку, содержащую 500 мг L-карнитина и 83 мкг селена (L-Carn + Se), в течение одного месяца. Это привело к значительному облегчению симптомов тиреотоксикоза и улучшению качества жизни пациентов, однако на функцию щитовидной железы существенного влияния не было отмечено. В противоположность этому, результаты D. Gallo продемонстрировали, что лечение метимазолом в сочетании с антиоксидантами (83 мкг селенометионина, 17 мкг дрожжевого селена и витамин D) на протяжении 6 мес оказывало более выраженное влияние на функцию щитовидной железы, чем применение только метимазола [20]. Авторы предположили, что различия в результатах могут быть связаны с видом селеновой добавки, ее дозировкой, продолжительностью лечения, а также с питательным статусом испытуемых. В исследованиях, где экспериментальным группам назначали только селен, также наблюдалась вариативность результатов. Например, исследование M. Leo показало, что уровни сывороточного селена и концентрации селенопротеина не коррелировали с краткосрочным контролем над БГ [21], в то время как рандомизированное контролируемое исследование В. Ху продемонстрировало, что добавление селена улучшало функцию щитовидной железы [22]. В первом исследовании, проведенном в регионе с достаточным содержанием селена, краткосрочный терапевтический эффект селена при гипертиреозе не был выявлен, что может объяснить различие в полученных результатах.

Хотя текущие результаты неоднозначны, а данные клинических испытаний пока не говорят в пользу использования добавок селена в качестве рутинного варианта лечения при БГ, использование селена не влияет на показатели ремиссии и рецидивов БГ [23]. Однако нельзя отрицать, что коррекция умеренного или тяже-

лого дефицита селена оказывает положительное влияние на профилактику БГ.

### Селен и аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) или тиреоидит Хашимото, также известный как хронический лимфоцитарный тиреоидит, представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание щитовидной железы, которое приводит к прогрессирующей деструкции тиреоидной ткани и развитию гипотиреоза. Этот процесс включает взаимодействие генетических, иммунных и экологических факторов, что приводит к нарушению толерантности иммунной системы к собственным тиреоидным аутоантителам. Хроническое воспаление и иммунная атака на ткань щитовидной железы приводят к постепенному замещению тиреоидной ткани фиброзной тканью и снижению функциональных клеток, что вызывает гипотиреоз. Механизмы апоптоза клеток щитовидной железы, вызванные воздействием цитокинов, играют ключевую роль в прогрессирующей потере клеток.

Одним из ключевых факторов в патогенезе АИТ является генетическая предрасположенность. Исследования семейных кластеров и близнецов указывают на значительное участие наследственных факторов в развитии заболевания. Аллели генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), такие как HLA-DR3 и HLA-DR4, ассоциированы с повышенным риском развития АИТ. Кроме того, значительное влияние оказывают полиморфизмы в генах, регулирующих работу иммунной системы, например в генах CTLA-4, PTPN22 и FOXP3, которые играют роль в регуляции Т-клеточного ответа и аутоиммунных процессов [24].

Другим важнейшим звеном патогенеза АИТ является активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. Аутоантигены щитовидной железы, такие как ТПО и ТГ, распознаются и атакуются иммунной системой, что запускает каскад аутоиммунных реакций. На ранних стадиях заболевания происходит инфильтрация ткани щитовидной железы CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками [25].

Т-хелперы (Th1 и Th17), активированные антиген-презентирующими клетками, продуцируют провоспалительные цитокины, такие как интерферон (ИФН)- $\gamma$  и интерлейкин-17, которые усиливают воспаление и деструкцию ткани. Важным аспектом также является снижение активности регуляторных Т-клеток (Treg), которые в норме подавляют аутоиммунные ответы [24].

Гуморальный компонент аутоиммунного процесса представлен продукцией антител против основных антигенов щитовидной железы, таких как ТПО и ТГ. Эти антитела связываются с антигенами щитовидной железы, приводя к активации системы комплемента и дальнейшему повреждению ткани. Особенно важным считается воздействие антител на ТПО, которое приводит к нарушению синтеза тиреоидных гормонов и последующему развитию гипотиреоза [26].

Важную роль в триггеринге аутоиммунного ответа играют факторы окружающей среды, среди которых наиболее изучены дефицит йода, инфекции, стресс и влияние курения. Например, избыток йода может стимулировать продукцию антигенов, повышая вероятность аутоиммунного ответа на щитовидную железу. Вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна–Барр и вирус гепатита С, могут активировать перекрестную реактивность иммунной системы, что также способствует развитию АИТ [26].

Многие исследователи рассматривают дефицит селена как значимый фактор риска для развития АИТ [6, 18, 27].

В ряде исследований был выявлен общий дефицит этого антиоксиданта у пациентов с гипертиреозом и субклиническим гипотиреозом в регионе Анкары, Турция, который характеризуется высоким содержанием йода [6]. В одном из поперечных исследований, проведенном в районе с дефицитом селена, хотя статистически значимой разницы между пациентами с гипертиреозом и контрольной группой не было выявлено, уровни селена у пациентов с гипертиреозом оказались ниже, чем у контрольных субъектов. Однако, возможно, это связано с ограничениями исследования, такими как небольшой размер выборки. В итоге, дефицит селена продолжает рассматриваться как потенциальный фактор риска развития гипертиреоза. Это, вероятно, связано с уменьшением активности селенозависимых ферментов, таких как GPx, обладающая мощной антиоксидантной активностью, способной нейтрализовать избыток супероксида в щитовидной железе и поддерживать целостность клеточных мембран.

Дефицит селена часто сопровождается ухудшением иммунной функции [28, 29]. В отношении клеточного иммунитета селен может снижать уровень антител к щитовидной железе за счет повышения активности регуляторных Т-клеток (Treg). При недостатке селена наблюдается усиление активности эффекторных клеток Th1/Th2, что приводит к более активным иммунным реакциям. Потенциальный терапевтический эффект селена при АИТ был подтвержден в проспективном исследовании 2022 г., которое показало, что ежедневный прием 100 мкг селена улучшил функцию щитовидной железы и повысил качество жизни пациентов. Это было достигнуто за счет снижения уровня ИФН- $\gamma$  и увеличения концентрации интерлейкина-1 $\beta$  [30].

Кроме того, еще в 2017 г. исследователи изучили иммунологические эффекты Se-Met у 21 пациента с гипертиреозом при нормальной функции щитовидной железы [31]. Пациенты принимали комбинацию миоинозитола и селена (600 мг миоинозитола и 83 мкг селена) дважды в день на протяжении 6 мес. Интересно, что наряду с существенным снижением уровня тиреотропного гормона было также зафиксировано уменьшение сыровоточного уровня хемокина CXCL10-хемокин-лиганда 10 (CXCL10), стимулированного ИФН- $\gamma$ . CXCL10 выделяется клетками щитовидной железы в ответ на стимуляцию ИФН- $\gamma$ , и его уровень в сыворотке коррелирует с

инфильтрацией лимфоцитов в ткани щитовидной железы и степенью ее разрушения. Иммунорегуляторный эффект миоинозитола в сочетании с селеном на CXCL10 продемонстрировал способность снижать иммунный ответ организма [32]. Однако точный механизм этого процесса остается не до конца изученным, и роль селена как антиоксиданта в данном контексте требует дальнейшего исследования.

У пациентов с АИТ и выраженным гипотиреозом стандартным методом лечения является прием левотироксина (L-T4). В открытом контролируемом исследовании, включавшем 60 пациентов с АИТ [33], комбинированная терапия L-T4 с добавлением селена оказалась более эффективной, чем только левотироксин. В группе, получавшей комбинированное лечение, наблюдалось значительное снижение уровней антител к ТПО и антител к ТГ по сравнению с пациентами, получавшими лишь L-T4. Однако в другом исследовании с комбинированной терапией [34] было отмечено более высокое количество побочных эффектов в группе, принимавшей селен. Это, предположительно, может быть связано с неопределенным исходным уровнем селена у участников и более узким терапевтическим окном безопасности при его приеме.

### Селен и терапевтические возможности

Ежедневное поступление селена в организм человека зависит от его содержания в рационе, состава пищи и структуры питания. Концентрация селена в продуктах питания значительно варьирует в зависимости от уровня селена в почве, где выращиваются растения и животные [35–37]. Поскольку селен не синтезируется в организме, необходимо регулярное его поступление с пищей для поддержания нормальных физиологических процессов. Это обусловило интерес исследователей к дополнительному приему селена, особенно у людей с низким его уровнем, с целью снижения риска развития заболеваний и замедления их прогрессирования.

### Факторы, влияющие на усвоение добавок селена

**Витамин Е.** Адекватное количество витамина Е улучшает способность организма использовать селен и может усилить накопление селена в печени [38].

**Железо.** У пациентов с железодефицитной анемией часто наблюдается снижение активности GPx. В этом случае железо следует добавлять вместе с селеном, чтобы своевременно восстановить его активность до нормального уровня [39].

**Тиаминсодержащие аминокислоты.** Тиаминсодержащие аминокислоты являются сырьем для синтеза глутатиона. Он напрямую влияет на синтез глутатиона, когда содержание тиаминсодержащих аминокислот в рационе низкое. Поэтому вегетарианцы с низким потреблением белка имеют более низкие уровни как аминокислот, так и селена.

**Микробиота кишечника.** Заболевания щитовидной железы и заболевания кишечника часто сосуще-

ствуют, вероятно из-за нарушения кишечного барьера, через который антигенам легче проходить и реагировать с иммунной системой или с внекишечными тканями, пересекая и разрушая клетки щитовидной железы. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* положительно связаны с абсорбцией селена, и пул этих бактерий уменьшается при АИТ. *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium difficile* и некоторые виды сальмонелл могут связывать селен со своими собственными ферментами, чтобы использовать аминокислоты вместо тиаминсодержащих аминокислот, а также преобразовывать растворимую форму селена в нерастворимую, делая ее недоступной для усвоения организмом [40].

### Токсичность селена

Исследование, проведенное в Китае, показало, что самый низкий порог концентрации селена, при котором наблюдаются эффекты его токсичности, составил 900–1000 мкг/день [41]. Клинические признаки токсичности селена в основном включают ломкость волос и онихолизис, желудочно-кишечные расстройства, сыпь, рахит и неврологические расстройства [9].

Исходя из вышеописанных фактов, исходный уровень селена является определяющим элементом для оценки потребности в селенсодержащих добавках. Считается, что дозы селена в пределах 50–80 мкг/сут являются безопасными и потенциально полезными для сохранения антиоксидантного потенциала [42]. Измерения уровня селена в сыворотке должны проводиться у пациентов до, во время и после приема добавок селена для оценки его уровня в организме.

Селен может выводиться с мочой, калом и легкими. Рутинные методы определения концентрации селена в организме включают анализ мочи, сыворотки крови и анализ волос [43, 44].

Важно отметить, что сывороточный селен не отражает напрямую концентрацию селена в тканях, и даже нормальное содержание сывороточного селена не исключает возможности дефицита селена в щитовидной железе [45]. Определение SELENOP многими исследователями признается более оптимальным биомаркером статуса селена, чем сывороточный селен, так как в случае дефицита селена сначала снизится SELENOP. А после приема селена организм сначала увеличит уровень селенопротеинов, таких как GPx, а затем SELENOP до нормального уровня [46].

Восполнять дефицит селена рекомендуется в зависимости от его статуса [42]. Следует отметить, что в настоящее время существует несколько разновидностей добавок селена. Первые применения препаратов селена начались еще в 1970-х годах, когда основными формами селена в пище были неорганические формы – селенит и селенат натрия. На сегодняшний день доступны несколько органических селенсодержащих соединений, таких как селеноцистеин, селенопиран, эбселен, наноселен и другие. Также существует форма селена в виде дрожжей, обогащенных этим элементом.

При выборе химической формы селена следует учитывать эффективность и безопасность. Несмотря на то что органические формы селена обладают наименьшей токсичностью, неорганические соединения (натрия селенит и натрия селенат) легче выводятся из организма, и их потребление в рекомендуемых фиксированных дозах более безопасно по сравнению с органическими формами, особенно при высоких дозах Se-Met. Однако препараты селена назначают в микрограммах, и ни одно из разрешенных в России соединений селена не достигает токсического порога при рекомендованных дозах.

Одним из зарегистрированных в России препаратов селена является Селцинк Плюс (производитель PRO.MED.CS Praha a. s.), содержащий комплекс антиоксидантов: селенит натрия (0,05 мг), цинк (7,2 мг),  $\beta$ -каротин (4,8 мг), витамин Е (31,5 мг) и витамин С (180 мг). Селцинк Плюс обладает рядом значительных преимуществ [47]. Входящий в его состав цинк имеет высокую биодоступность благодаря органической форме лактата. Кроме того, синергическое взаимодействие компонентов, таких как  $\beta$ -каротин и витамин Е в сочетании с цинком и оптимальной и безопасной дозой селена, усиливает общий антиоксидантный эффект препарата.

## Литература / References

- Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones* (Athens) 2018;17(2):183-96. DOI: 10.1007/s42000-018-0033-5
- Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5180-8. DOI: 10.1210/jc.2010-0191
- Wang P, Wang S, Huang B et al. Clinicopathological features and prognosis of idiopathic membranous nephropathy with thyroid dysfunction. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2023;14:1133521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133521
- Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagnostics* (Basel) 2018;8(4):70. DOI: 10.3390/diagnostics8040070
- Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid: Off J Am Thyroid Assoc* 2013;23(5):523-8. DOI: 10.1089/thy.2013.0128
- Erdal M, Sahin M, Hasimi A et al. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Element Res* 2008;123(1-3):1-7. DOI: 10.1007/s12011-008-8117-8
- Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE et al. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):804-10. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-05-0950
- Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы). *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(2):46-52. DOI: 0.14341/probl201662246-52
- Artykbaeva G.M. The role of type 1 and type 2 deiodinase in thyroid hormone metabolism (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):46-52. DOI: 0.14341/probl201662246-52 (in Russian).
- Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(4):192-205. DOI: 10.14341/ket10157
- Troshina E.A., Senyushkina E.S., Terekhova M.A. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(4):192-205. DOI: 10.14341/ket10157 (in Russian).
- Darras VM, Van Herck SL. Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans. *J Endocrinol* 2012;215(2):189-206. DOI: 10.1530/JOE-12-0204

## Заключение

Микроэлемент селен играет важную роль в поддержании нормальных функций организма, особенно щитовидной железы. Дефицит селена является фактором риска для многих заболеваний щитовидной железы, и применение добавок селена открывает новые идеи для тиреоидологии. Добавление селена широко изучается и используется для лечения БГ и АИТ.

Ключевые положения:

- основные механизмы действия селена связаны с регуляцией внутриклеточной концентрации активных форм кислорода, а также углеводного и липидного обмена;
- при потреблении в достаточных количествах для поддержания концентрации в плазме в диапазоне 80–120 мкг/л селен действует как антиоксидант;
- однако при повышении концентрации селена более 120 мкг/л окислительно-восстановительное состояние клеток может нарушаться, что изменяет метаболизм тиреоидных гормонов;
- влияние препаратов и добавок селена на функцию щитовидной железы зависит от его химической формы (органической или неорганической), дозы и времени воздействия.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

- Rotondo Dottore G, Leo M, Casini G et al. Antioxidant Actions of Selenium in Orbital Fibroblasts: A Basis for the Effects of Selenium in Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 2017;27(2):271-278. DOI: 10.1089/thy.2016.0397
- Marinò M, Dottore GR, Leo M, Marcocci C. Mechanistic Pathways of Selenium in the Treatment of Graves' Disease and Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 2018;50(12):887-93. DOI: 10.1055/a-0658-7889
- Wang P, Wang S, Huang B et al. Clinicopathological features and prognosis of idiopathic membranous nephropathy with thyroid dysfunction. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2023;14:1133521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133521
- Arikan TA. Plasma Selenium Levels in First Trimester Pregnant Women with Hyperthyroidism and the Relationship with Thyroid Hormone Status. *Biol Trace Elem Res* 2015;167(2):194-9. DOI: 10.1007/s12011-015-0310-y
- Büllow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(4):584-90. DOI: 10.1111/cen.12185
- Kim TH, Ko J, Kim BR et al. Serum Selenium Levels in Patients with Graves Disease: Associations with Clinical Activity and Severity in a Retrospective Case-control Study. *Korean J Ophthalmol* 2022;36(1):36-43. DOI: 10.3341/kjo.2021.0146
- Wang Y, Zhao F, Rijntjes E et al. Role of Selenium Intake for Risk and Development of Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(2):568-80. DOI: 10.1210/jc.2018-01713
- Federige MAF, Romaldini JH, Miklos ABPP et al. Serum selenium and selenoprotein-P levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: a transversal study. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61(6):600-7. DOI: 10.1590/2359-3997000000309
- Nordio M. A novel treatment for subclinical hyperthyroidism: A pilot study on the beneficial effects of l-carnitine and selenium. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(9):2268-73.
- Gallo D, Mortara L, Veronesi G et al. Add-on effect of selenium and vitamin d combined supplementation in early control of graves' disease hyperthyroidism during methimazole treatment. *Front Endocrinol* 2022;13:886451. DOI: 10.3389/fendo.2022.886451
- Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G 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;40(3):281-7. DOI: 10.1007/s40618-016-0559-9
22. Xu B, Wu D, Ying H, Zhang Y. A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with graves' disease. *Turkish J Med Sci* 2019;49(3):715-22. DOI: 10.3906/sag-1808-67
  23. Kahaly GJ, Riedl M, König J et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(11):4333-41. DOI: 10.1210/jc.2017-01736
  24. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):391-7. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007
  25. Wang F, Li C, Li S et al. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1133000. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133000
  26. Ragusa F, Fallahi P, Elia G et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(6):101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367
  27. Ferrari SM, Ragusa F, Elia G et al. Precision medicine in autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *Front Pharmacol* 2021;12:750380. DOI: 10.3389/fphar.2021.750380
  28. Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann New York Acad Sci* 1990;587:123-39. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb00140.x
  29. Taylor EW. Selenium and cellular immunity. evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human Cd4, Cd8, and hla-Dr genes. *Biol Trace Element Res* 1995;49(2-3):85-95. DOI: 10.1007/bfo2788958
  30. Kryczyk-Kozioł J, Prochownik E, Błażewska-Gruszczyk A et al. Assessment of the effect of selenium supplementation on production of selected cytokines in women with hashimoto's thyroiditis. *Nutrients* 2022;14(14):2869. DOI: 10.3390/nu14142869
  31. Ferrari SM, Fallahi P, Di Bari F et al. Myo-inositol and selenium reduce the risk of developing overt hypothyroidism in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(2 Suppl):36-42.
  32. Paparo SR, Ferrari SM, Patrizio A et al. Myoinositol in autoimmune thyroiditis. *Front Endocrinol* 2022;13:930756. DOI: 10.3389/fendo.2022.930756
  33. Yu L, Zhou L, Xu E et al. Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2017;40(11):1243-50. DOI: 10.1007/s40618-017-0693-z
  34. Qiu Y, Xing Z, Xiang Q et al. Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis. *Endocrine* 2021;73(2):384-97. DOI: 10.1007/s12020-021-02642-z
  35. Dumont E, Vanhaecke F, Cornelis R. Selenium speciation from food source to metabolites: A critical review. *Anal Bioanal Chem* 2006;385(7):1304-23. DOI: 10.1007/s00216-006-0529-8
  36. Huang Y, Wang Q, Gao J et al. Daily dietary selenium intake in a high selenium area of enshi, China. *Nutrients* 2013;5(3):700-10. DOI: 10.3390/nu5030700
  37. Hawkes WC, Richter BD, Alkan Z et al. Response of selenium status indicators to supplementation of healthy north American men with high-selenium yeast. *Biol Trace Element Res* 2008;122(2):107-21. DOI: 10.1007/s12011-007-8066-7
  38. Maria Del Bas J, Rodríguez B, Puiggròs F et al. Hepatic accumulation of s-adenosylmethionine in hamsters with non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome under selenium and vitamin e deficiency. *Clin Sci (London)* 2019;133(3):409-23. DOI: 10.1042/cs20171039
  39. Yetgin S, Hincal F, Başaran N, Ciliv G. Serum selenium status in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1992;88(4):185-8. DOI: 10.1159/000204683
  40. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients* 2020;12(6):1769. DOI: 10.3390/nu12061769
  41. Zhou J, Chen X. Tolerable upper intake level on vitamins and minerals. Wei sheng yan jiu = *J Hyg Res* 2004;33(6):771-3.

42. Дудинская Е.Н. Роль селена в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(6):95-101. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00441  
Dudinskaya E.N. Role of selenium in the pathogenesis of insulin resistance and diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2024;5(6):95-101. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00441 (in Russian).
43. Glattre E, Thomassen Y, Thoresen SO et al. Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):45-9. DOI: 10.1093/ije/18.1.45
44. Liu M, Song J, Jiang Y et al. A case-control study on the association of mineral elements exposure and thyroid tumor and goiter. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021;208:111615. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111615
45. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):389-93. DOI: 10.1530/eje.o.1480389
46. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein p: An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2005;25:215-35. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132120
47. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*. 2018;20(7):63-8. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.63-68 (in Russian).  
Borisov V.V. Trace elements selenium and zinc in the body of women and men: problems and solutions. *Consilium Medicum*. 2018;20(7):63-8. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.63-68 (in Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Дудинская Екатерина Наильевна** – д-р мед. наук, зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений РГНКЦ, зав. отделением эндокринологии РГНКЦ, проф. каф. болезней старения ФДПО, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Katharina.gin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315

Поступила в редакцию: 23.09.2024

Поступила после рецензирования: 25.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Ekaterina N. Dudinskaya** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.  
E-mail: Katharina.gin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315

Received: 23.09.2024

Revised: 25.09.2024

Accepted: 26.09.2024