



Не йодом единым. Роль селена, цинка, витаминов А, С, Е в физиологии и патологии щитовидной железы

Д.И. Трухан✉, И.В. Друк, И.А. Викторова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают одно из центральных мест в клинической эндокринологии. Основными компонентами для синтеза гормонов ЩЖ являются йод и аминокислота тирозин. Исследования, проведенные в XXI в., свидетельствуют об определенном влиянии на метаболизм и функцию ЩЖ и других микроэлементов и витаминов. Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных изучению влияния микроэлементов селена, цинка, витаминов А, С, Е на физиологию и патологию ЩЖ, включавший источники до 29.02.2024. Адекватное поступление селена, цинка вместе с двумя другими важными микроэлементами (йодом и железом), а также витаминами А, С, Е способствует нормальному метаболизму ЩЖ. Поддержание физиологического баланса микроэлементов и витаминов посредством разумной диеты или приема нутрицевтиков необходимо для предотвращения заболеваний ЩЖ и поддержания общего состояния здоровья. Базальный анализ микроэлементов и витаминов представляется целесообразным для лучшего отбора пациентов, нуждающихся в заместительной терапии с использованием нутрицевтиков.

Ключевые слова: щитовидная железа, йод, селен, цинк, витамин А, бета-каротин, витамин С, витамин Е, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, рак щитовидной железы.

Для цитирования: Трухан Д.И., Друк И.В., Викторова И.А. Не йодом единым. Роль селена, цинка, витаминов А, С, Е в физиологии и патологии щитовидной железы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 34–45. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00417

Not iodine alone. Role of selenium, zinc, vitamins A, C, E in the physiology and pathology of the thyroid gland

Dmitry I. Trukhan✉, Inna V. Druk, Inna A. Viktorova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Diseases of the thyroid gland occupy one of the central places in clinical endocrinology. The main components for the synthesis of thyroid hormones are iodine and the amino acid tyrosine. Studies conducted in the 21st century indicate a certain effect on the metabolism and function of the thyroid gland and other microelements and vitamins. We searched the PubMed and Scopus information databases for publications devoted to the study of the influence of trace elements selenium, zinc, vitamins A, C, E on the physiology and pathology of the thyroid gland, including sources up to 29.02.2024. Adequate intake of selenium, zinc, along with two other important microelements (iodine and iron), as well as vitamins A, C, E, contributes to normal metabolism of the thyroid gland. Maintaining a physiological balance of micronutrients and vitamins through a sensible diet or taking nutraceuticals is essential to preventing thyroid disease and maintaining overall health. Basal analysis of microelements and vitamins seems appropriate for better selection of patients in need of replacement therapy using nutraceuticals

Keywords: thyroid gland, iodine, selenium, zinc, vitamin A, beta-carotene, vitamin C, vitamin E, diffuse toxic goiter, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyroid cancer.

For citation: Trukhan D.I., Druk I.V., Viktorova I.A. Not iodine alone. Role of selenium, zinc, vitamins A, C, E in the physiology and pathology of the thyroid gland. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 34–45 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00417

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают одно из центральных мест в клинической эндокринологии. Этот орган, по форме напоминающий бабочку, весит от 20 до 40 г, но его патология по распространенности делит пальму первенства с сахарным диабетом, намного опережая другие эндокринные нарушения [1]. Значимость патологии ЩЖ особенно возросла в последние десятилетия в связи с ростом йододефицитных состояний и последствиями аварии на АЭС в Чернобыле и Фукусиме.

Общепринятой единой классификации заболеваний ЩЖ не существует. Наиболее обоснована и распространена классификация, в основу которой положено функциональное состояние этого органа. В соответствии с данной классификацией выделяют:

- синдром тиреотоксикоза;
- синдром гипотиреоза;
- болезни ЩЖ без нарушения ее функции [2].

Синдром тиреотоксикоза – клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов. В большинстве случаев тиреотоксикоз развивается вследствие избыточной продукции тиреоидных гормонов ЩЖ (гипертиреоз).

Диффузный токсический зоб – генетическое аутоиммунное заболевание с врожденным дефектом в системе иммунологического выживания, обусловленное повышенной секрецией ЩЖ гормонов тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). В англоязычной специализированной литературе чаще используется синоним «болезнь Грейвса». Аутоиммунный тиреоидит – органо-

специфическое аутоиммунное заболевание ЩЖ, которое в ряде случаев приводит к ее деструкции с формированием первичного гипотиреоза [1, 2].

Тиреоидные гормоны – T_4 и T_3 . Основными компонентами для синтеза являются йод (150–200 мкг/сут) и аминокислота тирозин [3].

Исследования, проведенные в XXI в., свидетельствуют об определенном влиянии на метаболизм и функцию ЩЖ других микроэлементов и витаминов. Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных изучению влияния микроэлементов селена, цинка, витаминов А, С, Е на физиологию и патологию ЩЖ, включавший источники до 29.02.2024.

Селен

Селен является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека и особенно для сбалансированного иммунного ответа. Он замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма. Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, которые образуются как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов, в том числе ионизирующего излучения [4].

Впервые селен был признан необходимым для здоровья в 1957 г. [5]. Считается, что содержание селена в организме человека находится в диапазоне 13–20 мг [6]. Рекомендуемая в США диетическая норма селена для подростков и взрослых составляет 55 мкг в день [7].

Селен оказывает комплексное воздействие на эндокринную систему [8], имеет решающее значение для гомеостаза нескольких важнейших функций, например, связанных с иммуно-эндокринной функцией и путями сигнальной трансдукции [9]. Селен также участвует в росте клеток, апоптозе и модификации действия клеточных сигнальных систем и факторов транскрипции [10].

Адекватная доступность и метаболизм трех важнейших микроэлементов – йода, селена и железа – обеспечивают основные требования для функционирования и действия гормональной системы ЩЖ у человека, позвоночных животных и их эволюционных предшественников [11]. Йод и селен по-разному взаимодействуют в метаболизме ЩЖ. Данные на животных и людях показали, что концентрация селена и экспрессия селенопротеина связаны с потреблением йода [12].

Высокое потребление или воздействие йода может снизить концентрацию селена и экспрессию селенопротеина в ЩЖ, тогда как низкое потребление йода может быть связано с повышенным уровнем селена в ЩЖ, селенопротеина и маркеров селена в крови [13–16]. Чрезмерное потребление селена усугубляет последствия дефицита йода, в то время как соответствующее поступле-

ние селена может уменьшить неблагоприятное воздействие избытка йода на ЩЖ и предотвратить воспаление, фиброз и разрушение ЩЖ [17]. Селен является важным элементом в биосинтезе и метаболизме гормонов ЩЖ [18].

Селен имеет высокую концентрацию в ткани ЩЖ и используется для синтеза селенопротеинов [16, 19]. Он осуществляет свою биологическую функцию через селенопротеины, основными классами которых являются глутатионпероксидаза (GPX), йодтирониндейодиназа (DIO), тиоредоксинредуктаза (TXNRD), селенопротеин P (SEPP), селенопротеин K (SELK). Они участвуют во многих разнообразных биологических процессах, включая синтез ДНК, оксидоредукцию, антиоксидантную защиту, передачу окислительно-восстановительных сигналов, метаболизм гормонов ЩЖ, иммунные реакции и ряд других [20, 21]. Три различных селензависимых йодтирониндейодиназы (типы I, II и III) могут как активировать, так и инактивировать гормоны ЩЖ, что делает селен важным микроэлементом для нормального развития, роста и обмена веществ [22, 23]. Селен содержится в виде селеноцистеина в каталитическом центре ферментов, защищающих ЩЖ от повреждения свободными радикалами [23, 24].

Статус селена изменяется при доброкачественных и злокачественных заболеваниях ЩЖ [17]. Концентрация селена в сыворотке (возможно, также на тканевом уровне) снижается при воспалительных состояниях и может варьировать в зависимости от тяжести и продолжительности воспалительного процесса [21]. Различные соединения селена используются для профилактики или лечения широко распространенных заболеваний, таких как зоб, аутоиммунные заболевания ЩЖ или рак ЩЖ (РЩЖ). В таких случаях эффект от добавления селена кажется полезным и рациональным [17, 21].

Адекватное питание селеном поддерживает эффективный синтез и метаболизм гормонов ЩЖ и защищает ЩЖ от повреждения чрезмерным воздействием йода. В регионах с комбинированным тяжелым дефицитом йода и селена нормализация снабжения йодом обязательна перед началом приема добавок селена с целью профилактики гипотиреоза [25]. Селенопротеины DIO (йодтирониндейодиназы) катализируют превращение T_4 в более активный T_3 и поддерживают его стабильный уровень. Дефицит селена снижает способность T_4 превращаться в T_3 [26].

В датском исследовании [14] у пациентов с впервые диагностированной болезнью Грейвса (диффузным токсическим зобом) и аутоиммунным гипотиреозом наблюдался значительно более низкий уровень селена. В китайском перекрестном обсервационном исследовании [27] распространенность патологических состояний ЩЖ (гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и увеличение ЩЖ) была значительно ниже в округе с достаточным содержанием селена, чем в округе с низким содержанием селена (18,0% против 30,5%; $p < 0,001$). Более высокий уровень селена в сыворотке был связан с более низким

риском развития аутоиммунного тиреоидита (отношение шансов – ОШ 0,47; 95% доверительный интервал – ДИ 0,35–0,65), субклинического гипотиреоза (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,58–0,93), гипотиреоза (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90) и увеличения ЩЖ (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,59–0,97).

Хотя йод является основным фактором множественной этиологии заболеваний ЩЖ и основным фактором, определяющим размер ЩЖ, эндокринологи предположили, что селен также влияет на размер ЩЖ [15]. В ходе биосинтеза и хранения тиреоидных гормонов нормальная функция клеток ЩЖ и сосудистых фолликулярных единиц требует адекватного поступления селена. Йодный статус является основным фактором изменения размера ЩЖ у людей с дефицитом йода. У людей с высоким содержанием йода влияние селена на размер ЩЖ было более выраженным, чем у людей с дефицитом йода. Крупное французское интервенционное исследование показало, что недостаточное потребление селена связано с увеличением объема ЩЖ у женщин, но не у мужчин [28], что усложняет клиническое использование селена. Так, у женщин наблюдалась обратная связь между статусом селена и объемом ЩЖ ($p=0,003$). Наблюдался защитный эффект селена против зоба (ОШ 0,07; 95% ДИ 0,008–0,6) и повреждения ткани ЩЖ (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,06–0,7) [28]. Поэтому при определении оптимальной дозировки селена в будущих исследованиях следует учитывать пол пациентов. В польском исследовании [29] было отмечено, что средняя концентрация селена в крови была статистически достоверно ниже у детей с зобом по сравнению с детьми с ЩЖ в пределах нормы ($44,4 \pm 7,8$ мкг/л против $49,2 \pm 9,1$ мкг/л, $p=0,044$). Авторы отметили, что наблюдаемая несмотря на надлежащую йодную профилактику частота возникновения зоба у школьников в 7% случаев свидетельствует о том, что на развитие зоба влияют иные факторы, помимо дефицита йода [29].

Немецкое наблюдательное исследование взаимосвязи между селеном и болезнью Грейвса показало, что концентрация селена в сыворотке у пациентов в стадии ремиссии была выше (>120 мкг/л), чем у пациентов с рецидивом [30], тогда как концентрация селена в сыворотке у впервые диагностированных пациентов ниже, чем у здоровых лиц [14]. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии селена на аутоиммунный процесс в ЩЖ. В китайском исследовании [31] установлено, что дефицит селена увеличивает риск гипертиреоза как при болезни Грейвса, так и при узловом зобе, но добавление селена не влияет на уровни аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) и пролиферацию Т-клеток. Выздоровление от гипертиреоза происходило быстрее при приеме соответствующих добавок селена в сочетании с лечением тиамазолом, чем при использовании только тиамазола [32].

Хорватские ученые [33] оценили влияние приема фиксированной комбинации антиоксидантов (селен, витамины С и Е, бета-каротин) на скорость достижения эутиреоза в группе пациентов болезнью Грейвса, полу-

чавших тиреостатик метимазол. Результаты этого исследования показали, что пациенты, получавшие добавки с антиоксидантами в дополнение к терапии метимазолом, достигали эутиреоза быстрее, чем группа, получавшая только метимазол.

Селен может влиять на прогрессирование аутоиммунных заболеваний ЩЖ, воздействуя на иммунные реакции [5]. Патогенез аутоиммунных заболеваний ЩЖ в условиях низкого содержания селена неясен. Возможные механизмы включают снижение клеточного иммунного ответа, снижение продукции интерферона- γ и других цитокинов при дефиците селена или чрезмерную реакцию иммунной системы. Баланс между окислением и антиоксидантами является важной особенностью аутоиммунитета ЩЖ [34]. Статус селена влияет на иммунные функции, например, на дифференцировку Т-клеток, а дефицит селена связан с клетками/маркерами Th2, в то время как более высокие концентрации селена, по-видимому, способствуют усилению ответа Th1 и Treg [35]. В американском экспериментальном исследовании у мышей с дефицитом селена наблюдались снижение количества зрелых и функциональных Т-клеток, а также неспособность Т-клеток подавлять продукцию свободных радикалов кислорода с последующей гиперпродукцией оксидантов с последующим подавлением пролиферации Т-клеток [36]. Селенометионин ингибирует интерферон- γ , фактор некроза опухоли α и интерлейкин-2, и этот эффект усиливается в сочетании с лечением левотироксином. Т-клетки особенно чувствительны к окислительному стрессу, а Т-клетки с дефицитом селенопротеинов не могут пролиферировать в ответ на стимуляцию своего рецептора из-за его неспособности подавлять выработку свободных радикалов кислорода [36].

В экспериментальных исследованиях добавление селена снижало распространенность тиреоидита и инфильтрацию лимфоцитов в ЩЖ, влияло на дифференцировку Т-клеток и повышало активность регуляторных Т-клеток. Диета с низким содержанием селена может способствовать выработке аутоантител против тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы [37, 38]. Селен может подавлять чрезмерную активность иммунной системы или нарушать иммунную функцию Т-лимфоцитов посредством антиоксидантных механизмов, участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ [21, 39, 40].

Введение селена как при аутоиммунном тиреоидите (тиреоидит Хашимото), так и при легкой болезни Грейвса улучшает клинические показатели и самочувствие пациентов и снижает титры антител к тиреопероксидазе [17]. Добавки селена могут подавлять Th1-зависимый иммунный ответ, подавляя воспалительную реакцию и деструктивное повреждение ЩЖ. В датском метаанализе [41] сообщается, что добавление селена снижает уровень антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, получавших левотироксин, через 3, 6 и 12 мес, а также у нелеченых пациентов через 3 мес. В китайском

метаанализе [42] отмечается также снижение уровня антител к тиреоглобулину при совместном применении левотироксина и добавки селена через 3 и 6 мес.

Снижение уровня аутоантител ЩЖ при приеме добавок селена продемонстрировано и в других исследованиях [43–47]. Таким образом, низкое потребление селена (низкий статус селена) коррелирует с повышенным риском развития антитиреоидных аутоантител, а его прием снижает их титры. Существует возможность потенциального снижения дозы заместительной терапии левотироксином, необходимой при гипотиреозе, и/или вероятность того, что это предотвращает прогрессирование субклинического гипотиреоза [48].

Добавление селена к лечению левотироксином может быть полезным у пациентов с низким потреблением селена и с легкой формой или ранней стадией аутоиммунного тиреоидита [21]. Прием добавок селена у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом связан не только со снижением уровня антител к тиреоидной пероксидазе, но и с улучшением ультразвуковых показателей ЩЖ и улучшением качества жизни [49, 50].

Связь между селеном и раком изучается уже давно. Добавки селена могут снизить заболеваемость раком печени, пищевода, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и молочной железы [51, 52]. Ряд данных подтверждает гипотезу о том, что низкие уровни селена связаны с увеличением заболеваемости РЩЖ [53, 54].

Антиканцерогенное действие селена, хотя и не до конца изучено, в основном объясняется антиоксидантными свойствами селенопротеинов, а также способностью модулировать пролиферацию клеток (клеточный цикл и апоптоз), энергетический метаболизм и клеточный иммунный ответ, которые значительно изменяются во время онкогенеза [55]. Селен способствует гибели и апоптозу раковых клеток, продуцируя супероксидные радикалы и запуская апоптоз митохондрий. При этом селен может избирательно вызывать апоптоз раковых клеток, не вызывая значительного повреждения нормальных клеток [56]. Соответственно, колебания уровня селена могут влиять на нормальный физиологический процесс ЩЖ и способствовать развитию патологических процессов, в том числе онкологических [57, 58].

При диффузном токсическом зобе (болезни Грейвса) часто возникают ассоциированные иммунопатии, наиболее изученной является эндокринная инфильтративная офтальмопатия (орбитопатия Грейвса) [59, 60]. В австралийском исследовании концентрация селена в сыворотке пациентов с орбитопатией Грейвса ниже, чем у здоровых людей [61], что указывает на то, что дефицит селена может быть независимым фактором риска этого состояния. Средние уровни селена в сыворотке были значительно ниже при наличии орбитопатии ($1,10 \pm 0,18$ мкм), чем при болезни Грейвса без орбитопатии ($1,19 \pm 0,20$ мкм); $p=0,001$. Средние уровни селена снижались параллельно с увеличением тяжести орбитопатии; уровень селена составил $1,19 \pm 0,20$ мкм при болезни Грейвса без орбитопатии, $1,10 \pm 0,19$ мкм –

при среднетяжелой и тяжелой орбитопатии и $1,09 \pm 0,17$ мкм – при угрожающей зрению орбитопатии ($p=0,003$) [61]. Многоцентровое проспективное плацебо- и сывороточно-контролируемое исследование пациентов с орбитопатией Грейвса продемонстрировало улучшение качества жизни и показателей активности заболевания [62]. При оценке через 6 мес лечение селеном было связано с улучшением качества жизни ($p<0,001$), меньшим поражением глаз ($p=0,01$) и замедлением прогрессирования орбитопатии Грейвса ($p=0,01$) по сравнению с плацебо. Португальские эндокринологи [49] считают, что добавки селена при орбитопатии Грейвса связаны с улучшением качества жизни и поражением глаз, а также с задержкой прогрессирования глазных заболеваний. Добавление селена полезно в случаях легкой/умеренной орбитопатии Грейвса [21]. В одном из последних обзоров [63] также отмечается, что добавки селена показали свою пользу у пациентов с легкой орбитопатией Грейвса в европейских популяциях, предположительно селенодефицитных. На целесообразность использования селена при умеренно активной орбитопатии в клинической практике указывают итальянские эндокринологи [64], эндокринологи американской Mayo Clinic [65], мексиканские офтальмологи [66].

Рекомендации по клинической практике Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO) 2021 г. по медикаментозному лечению орбитопатии Грейвса [67] включают добавки селена в схему лечения легкой формы орбитопатии, рекомендуя 6-месячное лечение препаратами селена для пациентов с легкой формой орбитопатии кратковременной продолжительности для предотвращения прогрессирования до более тяжелых форм орбитопатии [67].

Таким образом, статус селена оказывает большое влияние на нормальное развитие и функцию ЩЖ, и он является потенциальным кандидатом на улучшение клинических маркеров, эффективности базовой терапии и качества жизни пациентов с болезнью Грейвса, аутоиммунным тиреоидитом и связанным с ним гипотиреозом, РЩЖ.

Адекватное поступление селена вместе с двумя другими важными микроэлементами – йодом и железом – необходимо для здоровья ЩЖ в период развития и подросткового возраста, а также у взрослого и стареющего населения [11, 15, 17]. Поддержание физиологического баланса селена посредством разумной диеты или приема добавок селена необходимо для предотвращения заболеваний ЩЖ и поддержания общего состояния здоровья [21]. Базальный анализ селена представляется целесообразным для лучшего отбора пациентов, нуждающихся в заместительной терапии [48].

В нескольких исследованиях отмечено улучшение функции ЩЖ при совместном применении добавок селена с цинком [68, 69].

Цинк

Цинк необходим для здоровья человека и играет роль в экспрессии генов, делении и росте клеток, а также в

работе различных ферментов, участвующих в иммунной и репродуктивной функции [19].

Научные данные показывают, что цинк играет ключевую роль в метаболизме гормонов ЩЖ, в частности, регулируя активность ферментов дейодиназ, синтез тиреотропин-рилизинг-гормона и ТТГ, а также модулируя структуры основных вовлеченных факторов транскрипции в синтезе гормонов ЩЖ. Концентрация цинка в сыворотке также влияет на уровни T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке. Кроме того, исследования показали, что переносчики цинка (ZnT) присутствуют в гипоталамусе, гипофизе и ЩЖ, но их функции остаются неизвестными [70].

Установлено, что цинк влияет на множество аспектов иммунной системы, от кожного барьера до регуляции генов в лимфоцитах. Для нормального развития и функционирования клеток, опосредующих неспецифический иммунитет, таких как нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, цинк имеет решающее значение. Дефицит цинка также влияет на развитие приобретенного иммунитета, препятствуя как росту, так и некоторым функциям Т-лимфоцитов (активация, выработка Th1-цитокинов и помощь В-лимфоцитам). Аналогично нарушаются развитие В-лимфоцитов и выработка антител, особенно иммуноглобулина класса G [71, 72].

Дефицит цинка негативно влияет на макрофаги – ключевые клетки многих иммунологических функций, что может привести к нарушению регуляции внутриклеточного уничтожения, продукции цитокинов и фагоцитоза. Влияние цинка на эти ключевые иммунологические медиаторы обусловлено многогранностью его участия в основных клеточных функциях, таких как репликация ДНК, транскрипция РНК, клеточное деление и активация клеток. Апоптоз также потенцируется дефицитом цинка. Важным моментом является действие цинка как антиоксиданта, а также его участие в метаболизме и стабилизации клеточных мембран [73–75].

Американские ученые [76] отмечают, что дефицит цинка, связанный с гипотиреозом, приводит к подавлению активности Т-лимфоцитов, и предполагают важность оценки уровня цинка и его восстановления, когда это необходимо, для поддержания эффективного иммунного ответа у пациентов с гипотиреозом.

Гипотиреоз сопровождается низким уровнем цинка [77]. В турецком исследовании [78] у пациентов с нормальной ЩЖ уровни цинка достоверно положительно коррелировали с уровнями свободного T_3 ($p < 0,001$). В группе пациентов с узловым зобом объем ЩЖ отрицательно коррелировал с уровнями ТТГ ($p = 0,014$) и циркулирующего цинка ($p = 0,045$). Множественный регрессионный анализ выявил достоверную связь между объемом ЩЖ и цинком только у пациентов с узловым зобом ($p = 0,043$). В группе пациентов с аутоиммунным тиреоидитом уровни аутоантител ЩЖ и цинка имели значительную положительную корреляцию [78].

Цинк также может влиять на объем ЩЖ, отмечена его положительная корреляция с концентрацией цинка [79, 80]. Ученые из Саудовской Аравии [81] отметили,

что уровень цинка в моче ($p < 0,005$) был снижен у пациентов с заболеваниями ЩЖ по сравнению с контрольной группой.

Диетические добавки цинка, первоначально использовавшиеся для восстановления иммунной функции, также улучшают функцию ЩЖ, например, снижают уровень ТТГ [19].

Изменения микроэлементов в сыворотке крови и тканях ЩЖ могут быть связаны с патогенезом РЩЖ. Цинк необходим для метаболизма гормонов ЩЖ и потенциально связан с раком. Поэтому крайне важно оценить дефицит микроэлементов для оптимизации целенаправленной нутритивной терапии у пациентов с РЩЖ [19]. В чешском метаанализе [82] отмечено, что снижение уровня цинка в сыворотке обнаруживается у пациентов с РЩЖ. В исследовании турецких ученых [83] отмечено, что уровни цинка и селена у мужчин и женщин с РЩЖ в до- и послеоперационных измерениях были достоверно ниже. В кувейтском исследовании [84] уровни цинка в сыворотке крови больных РЩЖ были ниже, чем у здоровых людей. После хирургического лечения отмечена тенденция к восстановлению уровня цинка. В иранском исследовании [85] концентрации цинка ($p = 0,01$) и витамина Е ($p = 0,002$) в сыворотке крови были ниже у больных РЩЖ по сравнению со здоровыми лицами из контрольной группы.

В экспериментальном исследовании малайзийских ученых [86] показано, что совместное применение лития и цинка генерирует более высокие уровни T_3 и T_4 , что позволяет предполагать, что цинк оказывает регулирующее воздействие на гормоны ЩЖ.

В греческом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [69] прием цинка/селена в сочетании с гипокалорийной диетой увеличивал скорость метаболизма в состоянии покоя (RMR), показатели теста «вставай и иди» (TUG) и уровни селена у людей с избыточной массой тела и ожирением. В иранском двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании [68] прием цинка отдельно или в сочетании с селеном улучшает функцию ЩЖ у женщин с избыточной массой тела или ожирением с гипотиреозом.

В британском обзоре, опубликованном в текущем году [87], отмечается, что цинк не может храниться в значительных количествах в организме, поэтому его регулярное потребление с пищей имеет важное значение. ZIP4 и/или ZnT5B транспортируют ионы цинка, поступающие с пищей, из двенадцатиперстной кишки в энтероцит, ZnT1 транспортирует ионы цинка из энтероцита в кровотоки, а ZnT5B (двунаправленный переносчик цинка) способствует эндогенной секреции цинка в просвет кишечника. Предполагаемые промоторы абсорбции цинка, которые увеличивают его биодоступность, включают аминокислоты, высвобождаемые в результате переваривания белка, и цитрат, тогда как пищевые фитаты, казеин и кальций могут снижать биодоступность цинка. В кровообращении 70% цинка связано с альбумином, а большая часть цинка в организме содер-

жится в скелетных мышцах и костях. Приобретенный дефицит цинка обычно проявляется в более позднем возрасте наряду с такими факторами риска, как синдром мальабсорбции, но такие лекарства, как тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид) и блокаторы рецепторов ангиотензина, также могут вызывать дефицит цинка [87].

Таким образом, статус цинка также влияет на развитие и функцию ЩЖ.

Витамины (А, С, Е) могут сдвигать провоспалительный Th17-опосредованный иммунный ответ, возникающий при аутоиммунных заболеваниях, в сторону регуляторного фенотипа Т-клеток [88], что позволяет предполагать их позитивный эффект при аутоиммунном тиреоидите и болезни Грейвса.

Витамин А

Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам. Он оказывает многообразное влияние на жизнедеятельность организма, играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах (вследствие большого количества ненасыщенных связей), участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липидов. Термин «витамин А» охватывает группу химически родственных органических соединений, которая включает ретинол, ретиналь, ретиноевую кислоту и ее производные (ретиноиды), несколько провитаминов (предшественников) каротиноидов, в первую очередь бета-каротин.

Витамин А и его активные производные оказывают значимое влияние на морфологию, функцию и гомеостаз ЩЖ [89].

Пищевой статус витамина А и ретиноидов (т.е. наличие или отсутствие дефицита) способен модулировать метаболизм ЩЖ [90] отдельно или во взаимодействии с другими микроэлементами, особенно с йодом [91–93]. Дефицит витамина А может отрицательно влиять на метаболизм ЩЖ, коррелирует со структурными и функциональными нарушениями ЩЖ и часто связан с дефицитом йода [92, 94–96].

Витамин А участвует в модуляции функции гипотиреоидизма, связанной с секрецией ТТГ [90, 97]. Ретинол и ретинол-связывающий белок (RBP) образуют третичный комплекс с транстиретином (TTR), который также участвует в транспортировке гормонов ЩЖ в крови [91, 92, 96, 98]. Статус витамина А также влияет на периферический метаболизм гормонов ЩЖ [93, 94].

Ретиноиды участвуют в различных иммунных функциях, а также в процессе активации, пролиферации и дифференцировки регуляторных Т-клеток (Treg). Это особенно важно, учитывая высокую распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ, патогенез которых, по-видимому, связан с изменением гомеостаза регуляторных Т-клеток [89]. Кроме того, витамин А поддерживает фагоцитарную активность макрофагов [99].

Ретиноиды также участвуют в модуляции экспрессии генов посредством взаимодействия с ядерными рецепторами, а также действуют как кофакторы роста и диф-

ференцировки клеток. Способность ретиноевой кислоты увеличивать поглощение йода и активность трансмембранного белка – симпортера натрия-йода в клеточных линиях РЩЖ человека позволяет предположить, что некоторые ретиноиды и их производные могут быть использованы при лечении различных опухолей ЩЖ [89].

Основной предшественник витамина А бета-каротин известен своими антиоксидантными свойствами и, как было доказано, играет роль в профилактике различных клинических состояний, таких как рак, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, также ряд исследований продемонстрировали положительную связь между уровнем бета-каротина и функцией ЩЖ. T₄ усиливает превращение бета-каротина в ретинол [100].

В индийском исследовании было обнаружено, что наблюдаются увеличение содержания бета-каротина и ретинола при гипотиреозе и их снижение при гипертиреоидных состояниях соответственно [101].

В немецком исследовании [102] уровень бета-каротина в сыворотке крови в группе гипотиреоза (в среднем 1,1 мкг/мл) был значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с эутиреоидным контролем (0,6 мкг/мл), в группе гипертиреоза наблюдались значительно более низкие значения (0,3 мкг/мл). Уровни ретинола существенно не различались, хотя в группе с гипертиреозом они были немного ниже (0,6 мкг/мл), чем среднее значение (0,7 мкг/мл) в других группах. По мнению авторов, принятая в Центральной Европе диета, богатая витамином А и белком, по-видимому, исключает дефицит витамина А как при гипер-, так и при гипотиреозе [102].

В итальянском исследовании [103] у больных с гипотиреозом отмечалось значительное увеличение содержания бета-каротина, с ретинолом такого увеличения не отмечено. У пациентов с гипертиреозом уровни бета-каротина и ретинола были нормальными. Уровни транспортных белков (РА и RBP) оказались ниже только при гипертиреозе, но не изменились при гипотиреозе. По мнению авторов, результаты показывают, что изменение уровня бета-каротина в плазме, обнаруженное у пациентов с гипотиреозом, не является прямым следствием недостатка гормона ЩЖ в метаболизме витамина А, а является косвенным следствием заболевания ЩЖ [103].

Среди дерматологических проявлений гипотиреоза отмечается желтушность кожных покровов, обусловленная не патологией билиарного тракта, а гиперкаротинемией [104, 105].

В недавнем обзоре, посвященном гиперкаротинемии [106], отмечено, что она характеризуется каротинодермией, приводящей к пожелтению кожи, особенно ладоней и подошв. Гиперкаротинемия развивается у лиц, потребляющих высокие дозы продуктов, богатых каротиноидами, или добавок бета-каротина (>30 мг в день) в течение нескольких месяцев. Меньшее или нормальное потребление каротиноидов очень редко приводит к

метаболической каротиноемии из-за генетических дефектов фермента бета-каротин-15,15'-диоксигеназы. Более того, известно, что у людей с гипотиреозом и сахарным диабетом при нормальном потреблении продуктов, богатых каротиноидами, гиперкаротиноемия склонна к развитию. Однако недавно ряд исследований показали, что нет никакой существенной корреляции между потреблением каротиноидов и гиперкаротинемией, что указывает на то, что в развитии гиперкаротинемии играет роль генетический фактор [106].

Витамин С

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует в поддержании ряда функций организма, и доказана его роль в работе ряда органов и систем. Кроме этого, витамин С имеет ведущее значение в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям, улучшает абсорбцию железа. Хотя его основной формой в организме является аскорбат, он действует как ко-субстрат для нескольких ферментов и антиоксидантов. Его антиоксидантные свойства хорошо известны [107].

В целом ряде исследований при гипертиреозе отмечено снижение уровня витамина С в плазме [108–112]. В турецких исследованиях [108–110] уровень витамина С и селена в плазме и витамина Е в сыворотке был ниже у пациентов с гипертиреозом. Лечение тиреостатиком пропилтиоурацилом в течение 3 мес вызывало частичный возврат антиоксидантной активности к эутиреоидному уровню [109]. Нелеченый токсический многоузловой зоб вызывает глубокие изменения компонентов антиоксидантной системы, и пациентам с гипертиреозом могут быть полезны нутрицевтики с антиоксидантами [110]. Еще в одном турецком исследовании [108] гипертиреоз характеризовался снижением уровня витамина С, витамина Е и GPx в плазме. Уровни витамина С и витамина Е были значительно повышены в эутиреоидном статусе по сравнению с гипертиреоидным статусом [108]. В индийском исследовании [111] витамин С и GSH (восстановленного глутатиона) были значительно снижены у пациентов с гипертиреозом по сравнению со здоровой контрольной группой. Эндокринологи из Польши [112] предположили, что это снижение уровня витамина С связано с его чрезмерным употреблением и увеличением потребности в нем у пациентов с гипертиреозом и болезнью Грейвса.

Низкий уровень витамина С может предрасполагать к эндотелиальным изменениям [113], что также может способствовать нарушению функции ЩЖ [114, 115].

В недавно опубликованном обзоре иранских ученых [100] отмечается, что витамин С потенциально может выступать в качестве противоракового средства при лечении РЩЖ. Витамин С индуцирует ферроптоз в клетках анапластического РЩЖ, что предполагает его потенциал в качестве терапевтического агента [116]. Витамин С ингибирует сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT в клетках РЩЖ посредством АФК-зависимого механизма [116, 117]. Данные этих исследований

показывают, что витамин С убивает клетки РЩЖ, ингибируя эти пути с помощью различных механизмов [118].

Витамин С участвует в клеточных функциях как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Его антиоксидантные эффекты в качестве кофактора для многочисленных биосинтетических и генно-регуляторных ферментов играют важную роль в нескольких иммуномодулирующих механизмах. К ним относятся миграция нейтрофилов к месту инфекции, усиление фагоцитоза и образование оксидантов, а также уничтожение микробов [100]. Витамин С ослабляет гиперергические воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток. Прием витамина С позволяет нормализовать уровень витамина С как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах [119]. В иранском исследовании [120] уровни антител к тиреоидной пероксидазе у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом значительно снизились в группах, получавших селен (селенит натрия) или витамин С, но не изменились у субъектов, принимавших плацебо. Эти результаты подчеркивают антиоксидантное действие витамина С на антитела, специфичные к ЩЖ.

В колумбийском исследовании [121] у пациентов с гипотиреозом на фоне приема витамина С отмечены снижение концентрация ТТГ и повышение свободного T_4 и T_3 в сыворотке. У всех пациентов была сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта и не было хорошего контроля функции ЩЖ при приеме левотироксина до начала приема витамина С. Итальянские эндокринологи [122] отмечают, что высокий рН желудка может препятствовать всасыванию левотироксина и, следовательно, снижение рН с помощью витамина С может улучшить всасывание препарата. В иранском экспериментальном исследовании [123] витамин С улучшал функции печени и почек у крыс с гипотиреозом за счет уменьшения окислительного повреждения тканей.

Витамин Е

Витамин Е оказывает антиоксидантное действие и взаимодействует с фактором транскрипции Nrf-2, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [124].

Витамин Е играет главную роль в мембранах митохондрий, который реагирует с пероксильными радикалами быстрее, чем молекулы полиненасыщенных жирных кислот, и при этом защищает мембраны от чрезмерного окислительного повреждения. Митохондрии являются одновременно основным местом производства и основной мишенью активных форм кислорода (АФК). Обзор итальянских ученых [125] суммирует имеющиеся данные о способности добавок витамина Е защищать митохондрии от окислительного поврежде-

ния при гипертиреозе – состоянии, которое приводит к увеличению выработки митохондриями АФК и окислительному повреждению. Установлено, что добавление витамина Е экспериментальным животным с гипертиреозом ограничивает вызванное гормонами ЩЖ увеличение митохондриальных АФК и окислительного повреждения. Более того, витамин Е предотвращает снижение высокофункциональных компонентов митохондриальной популяции, вызванное гипертиреозом, тем самым сохраняя функцию клеток [125].

Острый и чрезмерный прием йода приводит к индуцированной йодом цитотоксичности ЩЖ. В китайском экспериментальном исследовании [126] показано, что избыток йода приводит к повреждению ЩЖ, а добавление витамина Е может частично уменьшить цитотоксичность ЩЖ, вызванную йодом. В иранском экспериментальном исследовании [127] хроническое введение витамина Е крысам с гипотиреозом снижало маркеры окислительного стресса в тканях аорты и сердца. В следующем исследовании [128] было показано, что витамин Е предотвращает повреждение тканей печени и почек у крыс с гипотиреозом.

Гипотиреоз оказывает ряд побочных эффектов на когнитивные функции. Лечение только левотироксином не может восстановить когнитивные нарушения у пациентов с гипотиреозом. Добавки витамина Е могут быть полезны при нарушениях, связанных с окислительным стрессом, и могут эффективно замедлить прогрессирование болезни Альцгеймера. Добавление витамина Е к левотироксину улучшает когнитивный дефицит при гипотиреозе, вызванном пропилтиоурацилом, за счет снижения статуса окислительного стресса [129]. Заместительная терапия левотироксином в сочетании с витамином Е снижает индекс клеточного апоптоза гиппокампа за счет уменьшения окислительного стресса, предполагая, что на модели крыс с гипотиреозом механизмы повреждения тканей гиппокампа связаны с апоптозом гиппокампа, вызванным выраженным окислительным стрессом [130]. В индийском экспериментальном исследовании [131] показана эффективность добавки витамина Е для предотвращения развития офтальмопатии, связанной с гипотиреозом.

Таким образом, витамины А, С, Е также участвуют в физиологии и патологии ЩЖ.

Для нормализации функции ЩЖ используются добавки микроэлементов селена и цинка, как по отдельности, так и совместно, а также с добавлением обладающих антиоксидантной активностью витаминов А, С, Е. Как было отмечено в обзоре, их добавление повышает эффективность базисной терапии тиреостатиками [32, 33, 109, 129] и левотироксином [21, 36, 42, 48, 121, 122, 129, 130].

Перед назначением нутрицевтиков целесообразно провести определение их текущего базового уровня [11, 15, 17, 21, 48].

Выбор нутрицевтика

В качестве витаминно-минерального комплекса выбора можно рассмотреть комбинированные нутрицевтики линейки Селцинк® (PRO.MED.CS Praha a. s., Чешская Республика). В состав таблетки Селцинк Плюс® входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности: селен – 50 мкг; цинк – 8 мг; бета-каротин – 4,8 мг; витамин Е – 23,5 мг; витамин С – 200 мг. Состав препарата Селцинк Ультра Флю® характеризуется повышенным содержанием цинка и витамина С, одна таблетка содержит: селен – 50 мкг; цинк – 20 мг; витамин С – 225 мг.

Эффекты нутрицевтиков линейки Селцинк® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов селена и цинка, а также важных витаминов А, С и Е. Селцинк Плюс® более 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Селцинк Плюс® длительное время успешно применяется в составе дополнительной терапии для профилактики и лечения эректильной дисфункции, лечения мужского бесплодия, хронических заболеваний органов мочевыделительной системы и для профилактики онкологических заболеваний (рак простаты, карцинома шейки матки, рака молочных желез), облегчает симптомы урогенитальной атрофии у женщин в климактерии. В урологической практике были проведены исследования по терапии нарушений фертильности при хроническом простатите и туберкулезе простаты.

В последние годы препараты линейки Селцинк® успешно применяются с целью неспецифической профилактики [132–134] и лечения [135–138] острой респираторной вирусной инфекции, а также в реабилитационном периоде [132, 139, 140].

При выборе нутрицевтика при патологии ЩЖ следует учитывать текущий уровень микроэлементов и витаминов. Содержание бета-каротина в нутрицевтике Селцинк Плюс® небольшое (4,8 мг) – в 6 раз ниже критического содержания бета-каротина (>30 мг в день) [106], но при наличии клинических признаков гиперкаротинемии или повышенном уровне бета-каротина предпочтительнее применение нутрицевтика Селцинк Ультра Флю®.

Заключение

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о целесообразности использования в комплексном лечении заболеваний ЩЖ микроэлементов селена и цинка, а также витаминов А, С и Е. Наличие в арсенале эндокринолога и терапевта нутрицевтиков линейки Селцинк® – Селцинк Плюс® и Селцинк Ультра Флю® – позволит повысить качество и эффективность медицинской помощи пациентам с заболеваниями ЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. Учеб. пособие. СПб.: СпецЛит, 2023. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54271252>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nephrology. Endocrinology. Hematology. Textbook allowance. Saint Petersburg: SpetsLit, 2023. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54271252> (in Russian).
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2021. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45609234>
- Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Clinic, diagnosis and treatment of major hematological and endocrine diseases. Novokuznetsk: Polygraphist, 2021. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45609234> (in Russian).
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. Учеб. пособие. СПб.: СпецЛит, 2017. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nephrology. Endocrinology. Hematology. Textbook allowance. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198> (in Russian).
- Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel)* 2022;11(2):251. DOI: 10.3390/antiox11020251
- Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedus L. Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(3):165-76. DOI: 10.1038/s41574-019-0311-6
- GB Health Watch. Selenium. Available at: <https://www.gbhealthwatch.com/Nutrient-Selenium-Overview.php> (accessed on 2 March 2024).
- Benvenega S, Feldt-Rasmussen U, Bonofiglio D, Asamoah E. Nutritional Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. *Nutrients* 2019;11(9):2214. DOI: 10.3390/nu11092214
- Balázs C, Rácz K. The role of selenium in endocrine system diseases. *Orv Hetil* 2013;154(41):1628-35. DOI: 10.1556/OH.2013.29723
- Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, Vassalle C. Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function. *Molecules* 2021;26(23):8784. DOI: 10.3390/molecules26237084
- Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005;184(3):455-65. DOI: 10.1677/joe.1.05971
- Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron-Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *Int J Mol Sci* 2023;24(4):3393. DOI: 10.3390/ijms24043393
- Köhrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005;26(7):944-84. DOI: 10.1210/er.2001-0034
- Brauer VF, Schweizer U, Köhrle J, Paschke R. Selenium and goiter prevalence in borderline iodine sufficiency. *Eur J Endocrinol* 2006;155(6):807-12. DOI: 10.1530/eje.1.02302
- Bulow Pedersen I, Knudsen N, Carle 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
- Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(5):441-8. DOI: 10.1097/01.med.0000433066.24541.88
- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(2):155-64. DOI: 10.1111/cen.12066
- Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(5):392-401. DOI: 10.1097/MED.000000000000190
- Liu Y, Huang H, Zeng J, Sun C. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: A cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013;13:1153. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1153
- Zhou Q, Xue S, Zhang L, Chen G. Trace elements and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:904889. DOI: 10.3389/fendo.2022.904889
- Gupta S, Jaworska-Bieniek K, Lubinski J, Jakubowska A. Can selenium be a modifier of cancer risk in CHEK2 mutation carriers? *Mutagenesis* 2013;28(6):625-9. DOI: 10.1093/mutage/get050
- Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life. *Endocrine* 2015;48(3):756-75. DOI: 10.1007/s12020-014-0477-6
- Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009;9(3):277-94. DOI: 10.2174/187153009789044392
- Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, Triggiani V. Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015;15(4):288-92. DOI: 10.2174/1871530315666150619094242
- Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lekarski* 2015;38(228):348-53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098657/>
- Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002;12(10):867-78. DOI: 10.1089/105072502761016494
- Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res* 2014;159(1-3):87-98. DOI: 10.1007/s12011-014-9992-9
- Wu Q, Rayman MP, Lv H et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4037-47. DOI: 10.1210/jc.2015-2222
- Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):309-15. DOI: 10.1530/eje.o.1480309
- Brzozowska M, Kretowski A, Podkowiak K et al. Evaluation of influence of selenium, copper, zinc and iron concentrations on thyroid gland size in school children with normal ioduria. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20(120):672-7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17007265/>
- Werthenbruch T, Willenberg HS, Sagert C et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med Chem* 2007;3(3):281-4. DOI: 10.2174/157340607780620662
- 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
- Wang L, Wang B, Chen SR et al. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by graves' disease: A prospective pilot study. *Horm Metab Res* 2016;48(9):559-64. DOI: 10.1055/s-0042-110491
- Vraça VB, Kreb F, Cepelak I et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clinica Chimica Acta* 2004;341(1-2):55-63. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.10.028
- Ruggeri RM, Campennì A, Giuffrida G et al. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: An update. *Minerva Endocrinol* 2020;45(4):326-44. DOI: 10.23736/S0391-1977.20.03268-X
- Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:705-43. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
- Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK et al. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2010;69(3):300-10. DOI: 10.1017/S002966511000176X
- Wang W, Xue H, Li Y et al. Effects of selenium supplementation on spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *Thyroid* 2015;25(10):1137-44. DOI: 10.1089/thy.2014.0568
- McLachlan SM, Aliesky H, Banuelos B et al. Variable effects of dietary selenium in mice that spontaneously develop a spectrum of thyroid autoantibodies. *Endocrinology* 2017;158(11):3754-64. DOI: 10.1210/en.2017-00275
- Stoedter M, Renko K, Hog A, Schomburg L. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *Biochem J* 2010;429(1):43-51. DOI: 10.1042/BJ20091868
- Broome CS, McArdle F, Kyle JA et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):154-62. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.154
- 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):1681-92. DOI: 10.1089/thy.2016.0256
- Wang YS, Liang SS, Ren JJ et al. The Effects of Selenium Supplementation in the Treatment of Autoimmune Thyroiditis: An Overview of Systematic Reviews. *Nutrients* 2023;15(14):3194. DOI: 10.3390/nu15143194
- Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2002;87:1687-91. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8421
- 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. DOI: 10.1530/eje.o.1480389
- Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol* 2006;190:151-6. DOI: 10.1677/joe.1.06661
- Sturniolo G, Mesa J. Selenium supplementation and autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Nutr* 2013;60(8):423-6. DOI: 10.1016/j.endonu.2013.07.001
- Winther KH, Bonnema SJ, Cold F et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol* 2015;172:657-67. DOI: 10.1530/EJE-15-0069
- 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
- Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol* 2017;2017:1297658. DOI: 10.1155/2017/1297658

50. 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
51. Davis CD, Tsuji PA, Milner JA. Selenoproteins and cancer prevention. *Annu Rev Nutr* 2012;32:73-95. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150740
52. Renko K, Hofmann PJ, Stoedter M et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. *FASEB J* 2009;23(6):1758-65. DOI: 10.1096/fj.08-119370
53. Glattre E, Nygard JF, Aaseth J. Selenium and cancer prevention: observations and complexity. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26(2-3):168-9. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.04.021
54. Combs GF Jr. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J Nutr* 2005;135(2):343-7. DOI: 10.1093/jn/135.2.343
55. Rua RM, Nogales F, Carreras O, Ojeda ML. Selenium, selenoproteins and cancer of the thyroid. *J Trace Elem Med Biol* 2023;76:127115. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.127115
56. Xiang N, Zhao R, Zhong W. Sodium selenite induces apoptosis by generation of superoxide via the mitochondrial-dependent pathway in human prostate cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(2):351-62. DOI: 10.1007/s00280-008-0745-3
57. De Oliveira Maia M, Batista BAM, Sousa MP et al. Selenium and thyroid cancer: a systematic review. *Nutr Cancer* 2020;72(8):1255-63. DOI: 10.1080/01635581.2019.1679194
58. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012;379(9822):1256-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
59. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменения органа зрения при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача*. 2012;9:50-7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22599039>
Changes in the organ of vision in diseases of internal organs. *Directory of a polyclinic doctor*. 2012;9:50-7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22599039> (in Russian).
60. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при соматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2015;8:132-6. DOI: 10.17116/terarkh2015878132-?136
61. Trukhan D.I., Lebedev O.I. Changes in the organ of vision in somatic diseases. *Therapeutic archive*. 2015;8:132-6. DOI: 10.17116/terarkh2015878132-?136 (in Russian).
62. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM et al. Serum selenium status in graves' disease with and without orbitopathy: A case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(6):905-10. DOI: 10.1111/cen.12392
63. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364:1920-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1012985
64. Fooks W, Maliakkal Hernandez J, Mansour TN. Selenium supplementation in thyroid eye disease: an updated review from a clinical ophthalmic perspective. *Orbit* 2023 Nov 17:1-11. DOI: 10.1080/01676830.2023.2276783
65. 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
66. Genere N, Stan MN. Current and emerging treatment strategies for graves' orbitopathy. *Drugs* 2019;79(2):109-24. DOI: 10.1007/s40265-018-1045-9
67. Almanza-Monterrubio M, Garnica-Hayashi L, Dávila-Camargo A, Nava-Castañeda Á. Oral selenium improved the disease activity in patients with mild graves' orbitopathy. *J francais d'ophtalmologie* 2021;44(5):643-51. DOI: 10.1016/j.jfo.2020.08.029
68. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L et al. The 2021 European group on graves' orbitopathy (Eugogo) clinical practice guidelines for the medical management of graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-g67. DOI: 10.1530/eje-21-0479
69. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Coll Nutr* 2015;34(5):391-9. DOI: 10.1080/07315724.2014.926161
70. Zavros A, Andreou E, Aphasimis G et al. The Effects of Zinc and Selenium Co-Supplementation on Resting Metabolic Rate, Thyroid Function, Physical Fitness, and Functional Capacity in Overweight and Obese People under a Hypocaloric Diet: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2023;15(14):3133. DOI: 10.3390/nu15143133
71. Severo JS, Morais JBS, de Freitas TEC et al. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. *Int J Vitam Nutr Res* 2019;89(1-2):80-8. DOI: 10.1024/0300-9831/a000262
72. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2 Suppl):447S-463S. DOI: 10.1093/ajcn/68.2.447S
73. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2008;56(1):15-30. DOI: 10.1007/s00005-008-0003-8
74. Kirkil G, Hamdi Muz M, Seçkin D et al. Antioxidant effect of zinc picolinate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008;102(6):840-4. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.010
75. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res* 2021;14:527-50. DOI: 10.2147/JIR.S295377
76. Li J, Cao D, Huang Y et al. Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Front Nutr* 2022;9:798078. DOI: 10.3389/fnut.2022.798078
77. Paulazo MA, Klecha AJ, Sterle HA et al. Hypothyroidism-related zinc deficiency leads to suppression of T lymphocyte activity. *Endocrine* 2019;66(2):266-77. DOI: 10.1007/s12020-019-01936-7
78. Betsy A, Binitha M, Sarita S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *Int J Trichol* 2013;5(1):40-2. DOI: 10.4103/0974-7753.114714
79. Ertek S, Cicero AF, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)* 2010;9(3):263-8. DOI: 10.14310/horm.2002.1276
80. El-Fadeli S, Bouhouch S, Skalny AV et al. Effects of imbalance in trace element on thyroid gland from Moroccan children. *Biol Trace Elem Res* 2016;170(2):288-93. DOI: 10.1007/s12011-015-0485-2
81. Kudabayeva KI, Koshmaganbetova GK, Mickuviene N et al. Hair trace elements are associated with increased thyroid volume in schoolchildren with goiter. *Biol Trace Elem Res* 2016;174(2):261-6. DOI: 10.1007/s12011-016-0711-6
82. Al-Bazi MM, Kumosani TA, Al-Malki AL et al. Association of trace elements abnormalities with thyroid dysfunction. *Afr Health Sci* 2021;21(3):1451-9. DOI: 10.4314/ahs.v21i3.56
83. Gumulec J, Masarik M, Adam V et al. Serum and tissue zinc in epithelial malignancies: A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e99790. DOI: 10.1371/journal.pone.0099790
84. Baltaci AK, Dundar TK, Aksoy F, Mogulkoc R. Changes in the serum levels of trace elements before and after the operation in thyroid cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2017;175(1):57-64. DOI: 10.1007/s12011-016-0768-2
85. Al-Sayer H, Mathew TC, Asfar S et al. Serum changes in trace elements during thyroid cancers. *Mol Cell Biochem* 2004;260(1-2):1-5. DOI: 10.1023/B:MBCI.0000026027.20680.c7
86. Emami A, Nazem MR, Shekarriz R, Hedayati M. Micronutrient status (calcium, zinc, vitamins D and E) in patients with medullary thyroid carcinoma: A cross-sectional study. *Nutrition* 2017;41:86-9. DOI: 10.1016/j.nut.2017.04.004
87. Pathak R, Pathak A. Effectiveness of zinc supplementation on lithium-induced alterations in thyroid functions. *Biol Trace Elem Res* 2021;199(6):2266-71. DOI: 10.1007/s12011-020-02356-9
88. Stiles LI, Ferrao K, Mehta KJ. Role of zinc in health and disease. *Clin Exp Med* 2024;24(1):38. DOI: 10.1007/s10238-024-01302-6
89. Fiorino S, Gallo C, Zippi M et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res* 2020;32(10):2115-31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
90. Capriello S, Stramazzo I, Bagagnoli MF et al. The relationship between thyroid disorders and vitamin A: A narrative minireview. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:968215. DOI: 10.3389/fendo.2022.968215
91. Biebinger R, Arnold M, Koss M et al. Effect of concurrent vitamin A and iodine deficiencies on the thyroid-pituitary axis in rats. *Thyroid* 2006;16:961-5. DOI: 10.1089/thy.2006.16.961
92. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):117-32. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.012
93. O'Kane SM, Mulhern MS, Pourshahidi LK et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018 Jun 1;76(6):418-431. DOI: 10.1093/nutrit/nuy008
94. Carazo A, Macáková K, Matoušová K et al. Vitamin A update: Forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients* 2021;13(5):1703. DOI: 10.3390/nu13051703
95. Zimmermann MB. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: Effects on the pituitary-thyroid axis. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77(3):236-40. DOI: 10.1024/0300-9831.77.3.236
96. Brossaud J, Pallet V, Corcuff JB. Vitamin A, endocrine tissues and hormones: interplay and interactions. *Endocr Connect* 2017;6(7):R121-R130. DOI: 10.1530/EC-17-0101
97. Grignard E, Håkansson H, Munn S. Regulatory needs and activities to address the retinoid system in the context of endocrine disruption: The European viewpoint. *Reprod Toxicol* 2020;93:250-8. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.03.002
98. Wolf G. The regulation of the thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland by thyroid hormone and by 9-cis-retinoic acid. *Nutr Rev* 2002;60:374-7. DOI: 10.1301/00296640260385919
99. Li Y, Wongsiriroj N, Blaner WS. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014;3(3):126-39. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.05.04

99. Diyya ASM, Thomas NV. Multiple Micronutrient Supplementation: As a Supportive Therapy in the Treatment of COVID-19. *Biomed Res Int* 2022;2022:3323825. DOI: 10.1155/2022/3323825
100. Farasati Far B, Broomand Lomer N, Gharedaghi H et al. Is beta-carotene consumption associated with thyroid hormone levels? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1089315. DOI: 10.3389/fendo.2023.1089315
101. Goswami UC, Choudhury S. The status of retinoids in women suffering from hyper- and hypothyroidism: interrelationship between vitamin A, beta-carotene and thyroid hormones. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69(2):132-5. DOI: 10.1024/0300-9831.69.2.132
102. Aktuna D, Buchinger W, Langsteger W et al. Beta-carotene, vitamin A and carrier proteins in thyroid diseases. *Acta Med Austriaca* 1993;20(1-2):17-20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8475673/>
103. Marrocco W, Adonccchi L, Suraci C et al. Behavior of vitamin A, beta-carotene, retinol binding protein and prealbumin in the plasma of hypo- and hyperthyroid subjects. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1984;60(4):769-75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6428435/>
104. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2023. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50390726>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A., Ivanova D.S. Current aspects of the clinic, diagnosis and treatment of diseases of the gallbladder and biliary tract. Saint Petersburg: SpetsLit, 2023. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50390726> (in Russian).
105. Рожкова М.Ю., Трухан Д.И., Иванова Д.С., Голошубина В.В. Актуальные аспекты экстрагенитальной патологии: в фокусе – недостаточность секреторной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(3):6-11. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00215
- Rozhkova M.Yu., Trukhan D.I., Ivanova D.S., Goloshubina V.V. Actual aspects of extragenital pathology: focus on insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract. *Clinical review for general practice*. 2023;4(3):6-11. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00215 (in Russian).
106. Priyadarshani AMB. Insights of hypercarotenaemia: A brief review. *Clin Nutr ESPEN* 2018;23:19-24. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.12.002
107. Figueroa-Méndez R, Rivas-Arancibia S. Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Front Physiol* 2015;6:397. DOI: 10.3389/fphys.2015.00397
108. Ademoglu E, Gokkusu C, Yarman S, Azizlerli H. The effect of methimazole on the oxidant and antioxidant system in patients with hyperthyroidism. *Pharmacol Res* 1998;38:93-6. DOI: 10.1006/phrs.1998.0336
109. Ozdem S, Aliciguzel Y, Ozdem SS, Karayalcin U. Effects of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of toxic multinodular goiter patients. *Pharmacology* 2000;61(1):31-6. DOI: 10.1159/000028377
110. Alicigüzel Y, Ozdem SN, Ozdem SS et al. Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radic Biol Med* 2001;30(6):665-70. DOI: 10.1016/S0891-5849(00)00509-8
111. Mohan Kumar KM, Bobby Z, Selvaraj N et al. Possible link between glycated hemoglobin and lipid peroxidation in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2004;342:187-92. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.12.027
112. Londzin-Olesik M, Kos-Kudla B, Nowak A et al. The effect of thyroid hormone status on selected antioxidant parameters in patients with Graves' disease and active thyroid-associated orbitopathy. *Endokrynol Pol* 2020;71(5):418-24. DOI: 10.5603/EP.a2020.0049
113. Woollard KJ, Loryman CJ, Meredith E et al. Effects of oral vitamin C on monocyte: endothelial cell adhesion in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:1161-8. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00603-4
114. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2126-32. DOI: 10.1210/jc.2005-2108
115. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A et al. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3337-43. DOI: 10.1210/jc.2006-0841
116. Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn L, Jimenez CR. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021;40(1):343. DOI: 10.1186/s13046-021-02134-y
117. Su X, Shen Z, Yang Q, et al. Vitamin C kills thyroid cancer cells through ROS-dependent inhibition of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways via distinct mechanisms. *Theranostics* 2019;9(15):4461-73. DOI: 10.7150/thno.35219
118. Jingtai Z, Linfei H, Yuyang Q et al. Targeting Aurora-a inhibits tumor progression and sensitizes thyroid carcinoma to Sorafenib by decreasing PFKFB3-mediated glycolysis. *Cell Death Dis* 2023;14(3):224. DOI: 10.1038/s41419-023-05709-z
119. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect* 2021;11(2):119-36. DOI: 10.34172/hpp.2021.17
120. Karimi F, Omrani GR. Effects of selenium and vitamin C on the serum level of antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2019;42(4):481-7. DOI: 10.1007/s40618-018-0944-7
121. Jubiz W, Ramirez M. Effect of vitamin C on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and gastritis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):E1031-E1034. DOI: 10.1210/jc.2013-4360
122. Centanni M, Gargano L, Canettieri G et al. Thyroxine in goiter, helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354(17):1787-95. DOI: 10.1056/NEJMo043903
123. Esmaeilzadeh M, Hosseini M, Beheshti F et al. Vitamin C improves liver and renal functions in hypothyroid rats by reducing tissue oxidative injury. *Int J Vitam Nutr Res* 2020;90(1-2):84-94. DOI: 10.1024/0300-9831/a000495
124. Iddir M, Brito A, Dingo G et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12(6):1562. DOI: 10.3390/nu12061562
125. Napolitano G, Fasciolo G, Di Meo S, Venditti P. Vitamin E Supplementation and Mitochondria in Experimental and Functional Hyperthyroidism: A Mini-Review. *Nutrients* 2019;11(12):2900. DOI: 10.3390/nu11122900
126. Yu J, Shan Z, Chong W et al. Vitamin E ameliorates iodine-induced cytotoxicity in thyroid. *J Endocrinol* 2011;209(3):299-306. DOI: 10.1530/JOE-11-0030
127. Hedayati M, Niazmand S, Hosseini M et al. Vitamin E improved redox homeostasis in heart and aorta of hypothyroid rats. *Endocr Regul* 2017;51(4):205-12. DOI: 10.1515/enr-2017-0021
128. Hedayati-Moghadam M, Baghchehgi Y, Beheshti F et al. Vitamin E Prevented Hepatic and Renal Tissue Damage in Hypothyroid Rats. *Adv Biomed Res* 2023;12:75. DOI: 10.4103/abr.abr_275_21
129. Pan T, Zhong M, Zhong X et al. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents oxidative stress and cognitive deficit in experimental hypothyroidism. *Endocrine* 2013;43:434-9. DOI: 10.1007/s12020-012-9801-1
130. Guo Y, Wan SY, Zhong X et al. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents the oxidative stress and apoptosis in hippocampus of hypothyroid rats. *Neuroendocrinol Lett* 2014;35:684-90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702296/>
131. Kumar N, Das A, Kumari N et al. Intermittent Fasting and Vitamin E Supplementation Attenuates Hypothyroidism-Associated Ophthalmopathy. *Mol Nutr Food Res* 2024 Feb 11:e2300589. DOI: 10.1002/mnfr.202300589
132. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. *Фарматека*. 2021;28(10):34-45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45
- Trukhan D.I., Davydov E.L. The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on non-specific prevention. *Farmateka*. 2021;28(10):34-45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 (in Russian).
133. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможности терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;5:6-15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064
- Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A., Chusov I.S. Opportunities of the therapist in prevention and at the rehabilitation stage after new coronavirus infection (COVID-19) in comorbid patients with arterial hypertension. *Clinical review for general practice*. 2021;5:6-15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 (in Russian).
134. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;7:21-34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085
- Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A. Nutraceuticals in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2021;7:21-34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 (in Russian).
135. Трухан Д.И., Турутина Н.М. Витаминно-минеральные комплексы в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;6:52-60. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00177
- Trukhan D.I., Turutina N.M. Vitamin and mineral complexes in the treatment of acute respiratory viral infections. *Clinical review for general practice*. 2022;6:52-60. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00177 (in Russian).
136. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С., Голошубина В.В. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности витаминно-минеральных комплексов в лечении, профилактике и реабилитации. *Фарматека*. 2023;30(1-2):136-45. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.136-145

- Trukhan D.I., Viktorova I.A., Ivanova D.S., Goloshubina V.V. Acute respiratory viral infections: possibilities of vitamin and mineral complexes in treatment, prevention and rehabilitation. *Farmateka*. 2023;30(1-2):136-45. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.136-145 (in Russian).
137. Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А., Андрианов А.И. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(8):42-5. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00330
Popova E.N., Ponomareva L.A., Chinova A.A., Andrianov A.I. Multifaceted approach to treatment of acute respiratory viral infections. *Clinical review for general practice*. 2023;4(8):42-5. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00330 (in Russian).
138. Попова Е.Н., Митькина М.И., Чинова А.А., Пономарева Л.А. Роль витаминов и микроэлементов в профилактике и лечении бронхолегочных заболеваний у взрослых. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(2):36-42. DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00202
Popova E.N., Mitkina M.I., Chinova A.A., Ponomareva L.A. The role of vitamins and minerals in prevention and treatment of bronchopulmonary diseases in adults. *Clinical review for general practice*. 2023;4(2):36-42. DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00202 (in Russian).
139. Трухан Д.И. Коморбидный пациент на терапевтическом приеме в период пандемии COVID-19. Актуальные аспекты реабилитационного периода. *Фарматека*. 2022;29(13):15-24. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.15-24
Trukhan D.I. A comorbid patient at a therapeutic reception during the COVID-19 pandemic. current aspects of the rehabilitation period. *Farmateka*. 2022;29(13):15-24. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.15-24 (in Russian).
140. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;5:33-46. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00160
Trukhan D.I., Ivanova D.S. Vitamin and mineral complexes in prevention, treatment and rehabilitation after acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2022;5:33-46. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00160 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Друк Инна Викторовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: drukinna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8317-7765

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Поступила в редакцию: 02.04.2024

Поступила после рецензирования: 16.04.2024

Принята к публикации: 18.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Inna V. Druk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: drukinna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8317-7765

Inna A. Viktorova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Received: 02.04.2024

Revised: 16.04.2024

Accepted: 18.04.2024