

Roland GARTNER, Barbara C.H. GASNIER, Johannes W. DIETRICH, Bjarne KREBS, Matthias W.A. ANGSTWURM
Department of Endocrinology, Medizinische Klinik Innenstadt, University of Munich, Munich, Germany

ПРИЕМ СЕЛЕНА ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Резюме. В зонах с выраженным дефицитом селена отмечается более высокая заболеваемость тиреоидитом, что обусловлено снижением активности селензависимой глутатионпероксидазы в клетках щитовидной железы. Селензависимые ферменты также связаны с функцией иммунной системы. Даже мягкий дефицит селена может способствовать развитию и поддержанию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Мы провели слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование с участием пациентов женского пола ($n = 70$, средний возраст $47,5 \pm 0,7$ года) с аутоиммунным тиреоидитом, у которых уровень антител к тиреоидной пероксидазе (ТРОАб) и/или Тg-антител (ТgАб) превышал 350 МЕ/мл. Первичной конечной точкой исследования было изменение уровня ТРОАб. Вторичные конечные точки включали изменения уровня ТgАб, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных гормонов щитовидной железы, ультразвуковой картины и качества жизни. Пациенты были случайным образом распределены на 2 соответствующие по возрасту и уровню антител (ТРОАб) группы; 36 пациентов в течение 3 месяцев получали 200 мкг (2,53 моль) селенита натрия *per os* в день и 34 — плацебо. Все пациенты принимали заместительную терапию L-тироксином с целью поддержания уровня ТТГ в пределах нормы. ТРОАб, ТgАб, ТТГ и свободные гормоны щитовидной железы определяли с помощью коммерческих наборов. Эхогенность щитовидной железы определяли посредством проведения сонографии высокого разрешения. В группе пациентов, принимавших селен, средняя концентрация ТРОАб значительно уменьшилась — до 63,6 % ($P = 0,013$) против 88 % ($P = 0,95$) в группе плацебо. Анализ подгрупп пациентов, у которых уровень ТРОАб превышал 1200 МЕ/мл, свидетельствовал в среднем о 40% снижении этого показателя у лиц, принимавших селен, по сравнению с 10% повышением в группе плацебо. В начале исследования в группе плацебо концентрации ТgАб были ниже и в последующем значительно снижались ($P = 0,018$), но в группе селена показатели были неизменными. У 9 пациентов, получавших селен, содержание антител полностью нормализовалось по сравнению с 2 пациентами в группе плацебо (тест χ^2 , $P = 0,01$). По данным сонографии щитовидной железы отмечали нормализацию эхогенности у этих пациентов. Средние значения ТТГ, свободного T_4 и T_3 были неизменными в обеих группах.

Мы пришли к выводу, что прием селена может приводить к регрессу воспалительного процесса у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, в особенности у лиц с высокой активностью последнего. Вопрос о том, является ли этот эффект специфичным для аутоиммунного тиреоидита или также имеет место при других аутоиммунных эндокринных заболеваниях, еще предстоит уточнить.

Хронический аутоиммунный тиреоидит с эу- или гипотиреозом является распространенным состоянием, которым страдает более 10 % женщин и 2 % мужчин. Было предложено несколько гипотез, объясняющих патогенез этого заболевания. Существуют генетические предпосылки к развитию заболевания: так, пациенты с HLA DR3 и DR5 и полиморфизмом промотора цитотоксических Т-лейкоцитов A4 более восприимчивы к развитию аутоиммунного тиреоидита по сравнению с «нормальной» популяцией. Известны также средовые факторы, такие как потребление йода, иммунотерапевтических средств или вирусные инфекции, которые могут инициировать заболевание.

В зонах с комбинированным дефицитом селена и йода монотерапия йодом приводит к развитию микседе-

матозного кретинизма, который включает не только фетальный гипотиреоз, но и персистирующий гипотиреоз в раннем возрасте. Щитовидная железа этих пациентов маленькая и плотная, что свидетельствует о фиброзной дегенерации, связанной с повреждением тироцитов. Причины последнего изучали в экспериментальных исследованиях на животных. При тяжелом дефиците селена активность селензависимой глутатионпероксидазы (GPx) снижается и, следовательно, процессы расщепления перекисей в клетках щитовидной железы угнетаются. Таким образом, тяжелая нутритивная недостаточность селена приводит к интенсификации некроза тироцитов и инвазии макрофагов. Остается неизвестным, приводит ли это к повышению частоты аутоиммунного тиреоидита. Можно полагать, что по-

вреждение тироцитов инициирует или поддерживает аутоиммунный тиреоидит, в особенности у пациентов, склонных к развитию аутоиммунных заболеваний.

Более того, селен оказывает весомое влияние на иммунные функции. Дефицит селена сопровождается снижением иммунной компетентности. Могут иметь место нарушения как клеточного иммунитета, так и функции В-клеточных элементов. Это может быть связано с тем, что селензависимые ферменты, GPx и тироредоксинредуктаза (TxR) обладают антиоксидантными свойствами; они снижают продукцию свободных радикалов, перекиси водорода и пероксидов жиров и фосфолипидов. В условиях дефицита селена концентрация промежуточных гидропероксидных продуктов метаболических циклов циклооксигеназы и липоксигеназы снижается, что приводит к уменьшению образования провоспалительных простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, GPx и TxR регулируют респираторный всплеск и угнетают образование супероксидов. Возможный терапевтический эффект селена уже был продемонстрирован в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом, в котором прием селена в дозе 200 мкг в течение 3 месяцев приводил к значимому снижению выраженности боли и патологических изменений суставов. Также сообщали о повышении выживаемости пациентов с геморрагическим панкреатитом и тяжелым сепсисом на фоне приема селена в дозе 500–1000 мкг, что, возможно, связано с противовоспалительным эффектом селена в таких дозах.

Три известные дейодиназы также являются селензависимыми ферментами. Их активность, в отличие от GPx, только уменьшается на фоне тяжелого дефицита селена. Вследствие этого концентрация T₄ в плазме растет, и прием селена приводит к снижению уровня T₄ и повышению — T₃.

В Германии, как и в большинстве стран Европы, отмечают умеренный дефицит йода и селена. Так как дефицит селена может оказывать влияние как на иммунный ответ, так и на перекисидацию компонентов тироцитов, представляется резонным изучение вопроса о том, влияет ли прием селена на естественное течение хронического аутоиммунного тиреоидита. Было проведено одно маленькое пилотное исследование, в котором показали существенное снижение концентрации TPOAb и антител к рецепторам TSH у пациентов с лимфоцитарным аутоиммунным тиреоидитом. В свете этих данных мы провели слепое плацебо-контролируемое исследование среди пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, с тем чтобы понять, влияет ли прием селенита натрия в дозе 200 мкг (2,53 мкмоль) на плазменный уровень TPOAb, свободных тиреоидных гормонов и сонографическую картину щитовидной железы у пациентов с явным аутоиммунным тиреоидитом.

Пациенты и методы

Отбор пациентов и лечение. В нашей амбулаторной клинике были отобраны пациенты с известным аутоиммунным тиреоидитом и повышенным уровнем

TPOAb и/или TgAb более 350 ЕД/мл, после чего было получено их информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз устанавливали, основываясь на повышении TPOAb, TgAb и базального ТТГ на фоне типичной гипоехогенности щитовидной железы при сонографии с высоким разрешением. Из 92 отобранных пациентов 71 согласился принять участие в исследовании. Они затем были случайным образом распределены на 2 группы в соответствии с начальным уровнем TPOAb, возрастом и предполагаемой длительностью заболевания. Все пациенты получали заместительную терапию L-тироксинном в дозе, необходимой для поддержания нормального ТТГ. Пациенты получали либо 200 мкг селенита натрия в день, либо плацебо в течение 90 дней. Пациентов просили принимать препарат, запивая водой, за 2 часа до или после приема пищи. Они не получали каких-либо иных препаратов, как, например, безрецептурные витамины и микроэлементы.

Все пациенты в остальном были здоровы, за исключением 3 пациентов группы плацебо и 4 — группы лечения, которые страдали витилиго, и 3 страдающих ревматоидным артритом в обеих группах. Многие пациенты (8 в группе плацебо и 12 в группе лечения) отмечали аллергические реакции в анамнезе — поллиноз, нейродермит, аллергию на никель и ртуть, астму, но никто из них не получал кортикостероиды или противовоспалительные препараты.

Первичной конечной точкой исследования было изменение уровня TPOAb. Вторичной — TgAb, ТТГ и свободных щитовидных гормонов, сонографической картины щитовидной железы и показателей качества жизни.

Лабораторные и инструментальные методы исследования. Образцы крови брали в начале и в конце исследования. Плазменный уровень TPOAb и TgAb определяли с помощью коммерческих наборов (Вук-Sangtec, Dietzenbach, Германия). Показатель специфичности для аутоиммунного тиреоидита для этих тестов превышает 90 %, если уровень антител выше 350 ЕД/мл. Концентрации T₄ и T₃, ТТГ определяли с помощью ферментного иммунометрического анализа (Вук-Sangtec). Плазменный уровень селена определяли с помощью атомарной абсорбционной спектроскопии.

Пациентам проводили сонографию щитовидной железы с высоким разрешением (7,5 МГц; SONOLINE Elegra, Siemens, Erlangen, Германия) и оценивали перфузию с помощью доплерографии; полученные в начале и в конце исследования данные сравнивали независимые эксперты.

Субъективное качество жизни оценивали с помощью стандартизированного протокола SF 12 до начала исследования и после него. Последний представляет собой краткий опросник, который используют в медицинских исследованиях для оценки состояния здоровья.

Статистика. Относительные изменения концентраций антител и гормонов щитовидной железы в обеих группах сравнивали с использованием теста Wilcoxon. Кроме того, отличия в концентрациях ан-

тител в начале и в конце исследования определяли с помощью t-теста для парных образцов. P-значения корректировали в зависимости от количества проведенных тестов. Подгрупповые анализы проводили с использованием теста χ^2 .

Результаты

В исследование был включен 71 пациент (все женщины), одна пациентка была исключена в связи с беременностью во время периода исследования. 34 пациентки получали плацебо, 36 — раствор 200 $\mu\text{г}$ (2,53 $\mu\text{моль}$) селенита натрия 1 раз в день. Средний возраст женщин обеих групп не отличался и составлял $41,6 \pm 12,1$ года в группе лечения и $43,0 \pm 12,1$ года в группе плацебо.

В начале исследования средние концентрации ТРОАб не отличались между группами (группа лечения — 904 ± 205 ЕД/мл; группа плацебо — 1090 ± 277 ЕД/мл), но концентрации ТgАб были значительно ниже в группе плацебо (в группе лечения — 1507 ± 390 ЕД/мл по сравнению с 1089 ± 255 ЕД/мл в группе плацебо; $P = 0,05$). Концентрации ТТГ, T_4 и T_3 в обеих группах не отличались. Все пациенты были в состоянии эутиреоза на фоне проводимой заместительной терапии L-тироксинном; средний базальный уровень ТТГ составлял $1,2 \pm$

$\pm 1,5$ $\mu\text{Е/мл}$ (группа лечения) и $1,4 \pm 2,0$ $\mu\text{Е/мл}$ (группа плацебо). Сонографическая картина щитовидной железы у всех пациентов характеризовалась типичной гипоехогенностью. Ни у одного из пациентов не было узлов в щитовидной железе.

Концентрация ТРОАб значительно снизилась в группе лечения — до 63,6 % по сравнению с показателем в начале исследования (100 %), или, в абсолютных цифрах, — со среднего уровня в 904 ± 205 ЕД/мл до 575 ± 146 ЕД/мл ($P = 0,013$, тест Wilcoxon; $P = 0,016$, t-тест). Напротив, в группе плацебо при оценке с использованием обоих статистических тестов не отмечали изменений ($P = 0,95$ и $P = 0,32$ соответственно); концентрация ТРОАб составляла 959 ± 267 ЕД/мл в конце исследования и 1090 ± 277 ЕД/мл в начале (рис. 1). Не отмечали статистически значимой корреляции между плазменной концентрацией селена и ТРОАб до и после лечения.

Результаты подгруппового анализа данных пациентов с ТРОАб более 1200 ЕД/мл (группа лечения, $n = 12$; группа плацебо, $n = 8$) свидетельствовали о снижении концентрации антител в этой группе до 60 % в группе лечения по сравнению с 10% повышением в группе плацебо.

Средние концентрации ТgАб в начале исследования не были идентичными в обеих группах, что связано с первичной рандомизацией в соответствии с уровнем ТРОАб. Концентрация ТgАб у пациентов, получавших селен, снизилась до 91,2 % по сравнению с исходным значением (100 %) в начале исследования, или, в абсолютных цифрах, — со среднего уровня 1507 ± 390 ЕД/мл до 1375 ± 484 ЕД/мл, что статистически незначимо ($P = 0,33$). В группе плацебо концентрация ТgАб снизилась с 1089 ± 225 ЕД/мл до 742 ± 161 ЕД/мл ($P = 0,014$, тест Wilcoxon; $P = 0,015$, t-тест; табл. 1).

Снижение концентрации антител менее 50 ЕД/мл отмечали у 9 пациенток, получавших селен, по сравнению с 2 пациентками группы плацебо ($P = 0,015$, χ^2).

Значения T_4 и T_3 , ТТГ были неизменными в обеих группах; все эти показатели были в пределах нормальных значений.

В начале исследования плазменные концентрации селена были идентичны в обеих группах (в группе лечения $0,87 \pm 0,15$ $\mu\text{моль/л}$; в группе плацебо $0,91 \pm 0,15$ $\mu\text{моль/л}$); затем этот показатель значимо вырос в группе лечения — до $1,09 \pm 0,12$ $\mu\text{моль/л}$ ($P = 0,001$) и

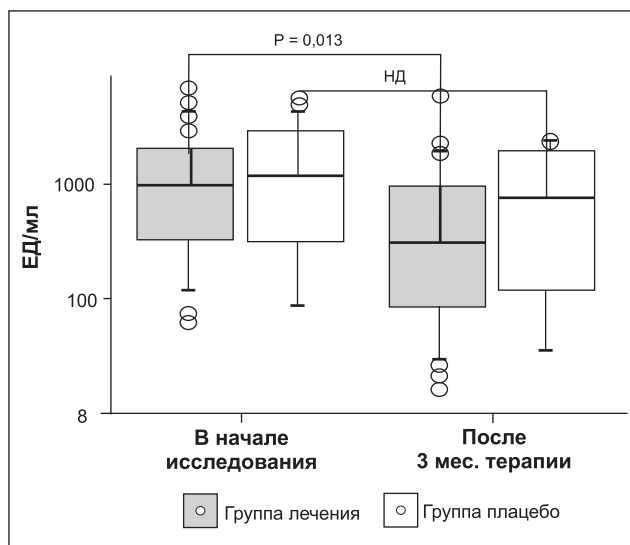


Рисунок 1. Концентрации ТРОАб в начале исследования и через 3 месяца после терапии 200 $\mu\text{г}$ (2,53 $\mu\text{моль}$) селенита натрия или плацебо

Таблица 1. Концентрация тиреоидспецифических антител (ЕД/мл) до и после терапии 200 $\mu\text{г}$ (2,53 $\mu\text{моль}$) селенита натрия в день или плацебо в течение 3 месяцев

Группа	До	После	Значимость	Изменения, %
ТРОАб				
Группа лечения	904 ± 205	575 ± 146	$P = 0,013$	-36
Плацебо	1090 ± 277	959 ± 267	$P = 0,95$	-12
ТgАб				
Группа лечения	1507 ± 390	1375 ± 484	$P = 0,33$	-9
Плацебо	1089 ± 255	742 ± 161	$P = 0,015$	-32

не изменился в группе плацебо ($0,92 \pm 0,23$ $\mu\text{моль/л}$) к концу исследования (рис. 2).

Позитивную динамику экзогенности щитовидной железы наблюдали у 9 пациентов группы лечения по сравнению с 2 пациентами группы плацебо. Это были те же пациенты, у которых отмечали снижение концентрации антител менее 50 ЕД/мл, за исключением 1 пациентки из группы плацебо.

При оценке субъективного благополучия улучшение отмечали 25 пациенток группы лечения по сравнению с 6 группы плацебо, отсутствие изменений имело место у 10 пациенток группы лечения и у 26 — плацебо и ухудшение состояния — у 1 пациентки группы лечения и у 1 — группы плацебо (рис. 3).

Обсуждение

В этом рандомизированном проспективном слепом исследовании мы смогли показать, что концентрация тиреоспецифических ТРОАб значительно снизилась — со 100 до 63,6 % у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом,

которые получали селен в дозе 200 $\mu\text{г}$ (2,53 $\mu\text{моль}$) в день в течение 3 месяцев. Еще более важно то, что у 9 из 36 пациенток отмечали полную нормализацию концентрации ТРОАб, равно как и экзогенности щитовидной железы на фоне терапии селеном по сравнению с 2 (из 34) пациентками из группы плацебо.

В отличие от концентраций ТРОАб уровень ТgAb в группе лечения снизился незначительно, в то время как в группе плацебо — весьма существенно. Это может быть связано с тем, что в начале исследования уровни ТgAb в группе плацебо были и так значительно ниже по сравнению с группой лечения. Изменение уровня ТgAb определили как вторичную конечную точку исследования, так как эти антитела менее специфичны для аутоиммунного тиреоидита. Считают, что они отражают процессы воспаления в щитовидной железе и являются цитотоксическими при наличии комплемента. Тg, в отличие от тиреоидной пероксидазы, в норме секретируется в кровь и потому не обязательно является антигеном, экспрессируемым только при тиреоспецифическом аутоиммунном ответе. Поэтому уровень ТgAb является менее важным в патогенезе аутоиммунного тиреоидита, равно как и в вопросах его диагностики.

Селензависимые ферменты обладают разнонаправленным действием не только на щитовидную железу, но и на иммунную систему. Было показано, что при тяжелом дефиците селена недостаточность активности GPx может способствовать окислительному повреждению тироцитов и затем щитовидной железы и развитию фиброза. Сообщалось, что у крыс дополнительный прием селена позволял предотвратить такое окислительное повреждение. Можно предположить, что даже при мягком дефиците селена этот механизм является важным средовым фактором, который инициирует или поддерживает аутоиммунный тиреоидит у людей, генетически восприимчивых к развитию органоспецифических аутоиммунных процессов. Иммуномодулирующие эффекты селензависимых ферментов, таких как GPx и TxR, играют роль в органоспецифических иммунных реакциях. Это было показано на модели селендефицитных мышей, у которых повреждение легких на фоне вирусной инфекции было значительно более выраженным, чем у животных с нормальным уровнем этого вещества. То же самое справедливо в отношении мышей с миокардитом, инфицированных вирусом Коксаки. Интенсификация окислительного стресса в воспаленных тканях приводит к повышению экспрессии фактора κB , особенно при дефиците селена, что приводит к интенсификации экспрессии хемокиновой мРНК. Кроме того, было показано, что у селендефицитных мышей уровень CD^{8+} -лимфоцитов значительно ниже, чем у животных с адекватным уровнем этого вещества, и что цитокиновый паттерн склоняется в сторону паттерна, подобного Т-хелперу 2, и это приводит к интенсификации воспалительных процессов в легких после вирусной инфекции.

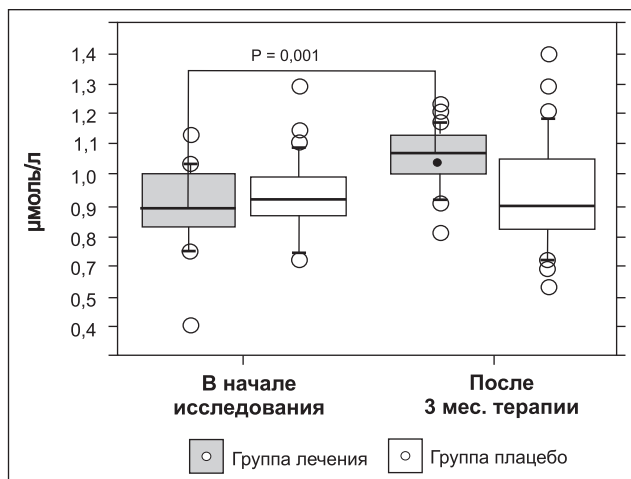


Рисунок 2. Показатели концентрации селена в плазме крови в начале исследования и через 3 месяца после терапии 200 $\mu\text{г}$ (2,53 $\mu\text{моль}$) селенита натрия в день или плацебо

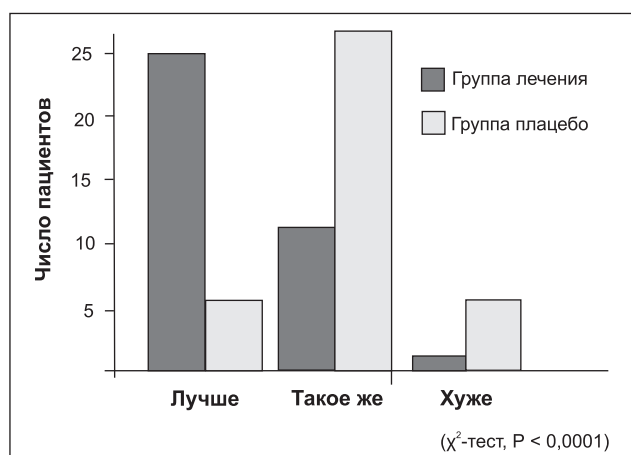


Рисунок 3. Качество жизни пациентов (SF 12), получавших 200 $\mu\text{г}$ (2,53 $\mu\text{моль}$) селенита натрия в день или плацебо в течение 3 месяцев

Селензависимые ферменты оказывают антиокислительный и противовоспалительный эффекты. Это связано с тем, что GPx снижает уровень гидропероксидов и липидных и фосфолипидных гидропероксидов, уменьшая таким образом количество свободных радикалов и реактивных форм кислорода. Снижение концентрации гидропероксидов в тканях приводит к снижению образования воспалительных простагландинов и лейкотриенов. Селензависимые ферменты также подавляют респираторный взрыв и формирование супероксидов.

Несмотря на то что повреждение тканей после вирусной инфекции не сравнимо с органоспецифическими аутоиммунными процессами, авторы четко показали весомое влияние селена на иммунную функцию. Эти механизмы также могут играть роль в снижении воспалительной активности при органоспецифических аутоиммунных ответах и объяснять улучшение состояния пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в нашем исследовании. В пилотном неслепом исследовании отмечали значимое снижение ТРОАб и ингибиторных Ig, связывающихся с тироцитами, но не TgAb, у пациентов с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса, что сопоставимо с полученными нами данными о пациентах с аутоиммунным тиреоидитом.

О благоприятном влиянии селена в дозе 200 мкг (2,53 моль) в день также сообщали по результатам двойных слепых исследований с участием пациентов с ревматоидным артритом и астмой. При болезни Крона плазменный уровень селена и активность GPx обратным образом коррелируют с активностью заболевания.

Мы не наблюдали каких-либо нарушений функции щитовидной железы на фоне приема селена. Это может быть связано с тем, что дефицит селена был лишь умеренным, а активность дейодиназы снижается только при тяжелом дефиците. По данным ранее проведенного исследования с участием пациентов со сниженной органификацией йода в щитовидной железе, прием 100 мкг (1,26 моль) после подострого или послеродового тиреоидита не оказывал какого-либо влияния на синтез тиреоидных гормонов. Щитовидная железа является одним из органов с наибольшей концентрацией селена, но при мягкой недостаточности этого элемента активность дейодиназы не нарушается, в отличие от активности GPx. Поэтому в образцах тканей пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и нетоксическим зобом не отмечали разницы в показателях концентрации селена в зонах с его достаточным количеством. Наши пациенты имели мягкий дефицит селена (0,89 моль/л), но известно, что у лиц со столь низкими концентрациями селена нарушается активность GPx. Средняя плазменная концентрация селена, необходимая для оптимальной активности GPx, составляет 1,20 моль/л (диапазон 1,12–1,44 моль/л). Это может служить объяснением противовоспалительной активности селена при отсутствии его влияния на уровни тиреоидных гормонов.

Мы также оценивали качество жизни наших пациентов. Изменение концентрации антител или активности воспаления в щитовидной железе, конечно, не оказывает влияния на качество жизни, но существуют работы, в которых было показано, что малое потребление селена связано со значительно большей частотой сниженного настроения и депрессии. Пациенты, получавшие селен, сообщали о значительно лучшем самочувствии по сравнению с теми, которые принимали плацебо, что подтверждает упомянутые выше данные. Причина неизвестна, но есть указания на то, что селен является важным элементом в функционировании головного мозга. При дефиците селена нарушается обмен некоторых нейромедиаторов, низкие его концентрации связывают со старением и когнитивным снижением.

Вывод из данной работы состоит в том, что даже при мягком дефиците селена дополнительный прием этого важного микроэлемента оказывает значимое влияние на воспалительную активность при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Интересно было бы определить, эффективна ли терапия селеном у пациентов с впервые диагностированным аутоиммунным тиреоидитом, и еще более любопытно уточнить, влияет ли она на естественное течение болезни Грейвса или, возможно, даже предотвращает ее развитие. Важно также изучить вопрос о том, влияет ли прием селена на течение других органоспецифических аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа. Результаты нашей работы должны способствовать проведению дальнейших клинических исследований, направленных на уточнение благоприятных эффектов селена.

Список литературы

1. Weetman A., McGregor A.M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding // *Endocr. Rev.* 1994; 15: 788-830.
2. Goyens P., Golstein J., Nsombola B., Vis H., Dumont J.E. Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism // *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987; 114: 497-502.
3. Contempre B., Dumont J.E., Ngo B., Thilly C.H., Diplock A.T., Vanderpas J. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 213-215.
4. Contempre B., Dumont J.E., Denef J.F., Many M.C. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism // *Eur. J. Endocrinol.* 1995; 133: 99-109.
5. Contempre B., Denef J.F., Dumont J.E., Many M.C. Selenium deficiency aggravates the necrotizing effects of a high iodide dose in iodine deficient rats // *Endocrinology*. 1993; 132: 1866-1868.
6. Contempre B., Le-Moine O., Dumont J.E., Denef J.F., Many M.C. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for

- macrophages and transforming growth factor (TGF-) // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996; 124: 7-15.
7. Contempre B., Duale N.L., Dumont J.E., Ngo B., Diplock A.T., Vanderpas J. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1992; 36: 579-583.
 8. Taylor E.W. 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. Elem. Res.* 1995; 49: 85-95.
 9. Spallholz J.E., Boylan L.M., Larsen H.S. Advances in understanding selenium's role in the immune system // *Ann. NY Acad. Sci.* 1990; 587: 123-139.
 10. Cheng W.-H., Fu Y.X., Porres J.M., Ross D.A., Lei X.G. Selenium-dependent cellular glutathione peroxidase protects mice against a pro-oxidant-induced oxidation of NADPH, NADH, lipids, and protein // *FASEB J.* 1999; 13: 1467-1475.
 11. Kohrle J., Brigelius-Flohe R., Bock A., Gartner R., Meyer O., Flohe L. Selenium in biology: facts and medical perspectives // *Biol. Chem.* 2000; 381: 849-864.
 12. Flohe L., Aumann K.-D., Steinert P. Role of selenium in the enzymatic reduction of hydroperoxides // *Phosphorous Sulfur Silicon.* 1998; 136-138: 25-42.
 13. Flohe L., Andreesen J.R., Brigelius-Flohe R., Maiorino M., Ursini F. Selenium, the element of the moon, in life and earth // *IUBMB Life.* 2000; 49: 411-420.
 14. Peretz A., Neve J., Duchataeu J.P., Famaey J.P. Adjuvant treatment of recent onset rheumatoid arthritis by selenium supplementation // *Br. J. Rheumatol.* 1992; 31: 281-286.
 15. Kuklinsky B., Schweder R. Acute pancreatitis, a free radical disease; reducing lethality with the sodium selenite and other antioxidants // *J. Nutr. Environ. Med.* 1996; 6: 393-394.
 16. Angstwurm M.W.A., Schottdorf J., Schopohl J., Gartner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome // *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1807-1813.
 17. Behne D., Kyriakopoulos A., Meinhold H., Kohrle J. Identification of type I iodothyronine 5-deiodinase as a selenoenzyme // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 173: 1143-1149.
 18. Berry M.J., Banu L., Larsen P.R. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme // *Nature.* 1991; 349: 438-440.
 19. Behne D., Kyriakopoulos A. Effects of dietary selenium on the tissue concentrations of type I iodothyronine 5-deiodinase and other selenoproteins // *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 57: 310S-312S.
 20. Olivieri O., Girelli D., Azzini M., Stanzial A.M., Russo C., Ferroni M., Corrocher R. Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones // *Clin. Sci. (Lond)*. 1995; 89: 637-642.
 21. Gartner R., Manz F., Grossklaus R. Representative data of iodine intake and urinary excretion in Germany // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2001; 109: 2-7.
 22. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet.* 2000; 356: 233-241.
 23. Harbige L.S. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease // *Nutr. Health.* 1996; 10: 285-312.
 24. Schmidt K.J., Bayer W., Schweizer T., Hewel T. Selensubstitution-ein therapeutischer Ansatz bei Schilddrüsenerkrankungen? // *Vit. Min. Spur.* 1998; 13: 33-39.
 25. Hayashi N., Tamaki N., Konishi J., Yonekura Y., Senda M., Kasagi K., Yamamoto K., Iida Y., Misaki T., Endo K., Mori T., Noda Y. Sonography of Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Ultrasound.* 1986; 14: 123-126.
 26. Tiran B., Tiran A., Rossipal E., Lorenz O. Simple decomposition procedure for determination of selenium in whole blood, serum and urine by hybrid generation atomic absorption spectroscopy // *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 1993; 7: 211-216.
 27. Larsen P.R., Berry M.J. Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases // *Annu Rev. Nutr.* 1995; 15: 323-352.
 28. McKenzie R.C., Rafferty T.S., Beckett G.J. Selenium: an essential element for immune function // *Immunol. Today.* 1998; 19: 342-345.
 29. Bonomini M., Forster S., De-Risio F., Rychly J., Nebe B., Manfrini V., Klinkmann H., Albertazzi A. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uraemic patients on haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 1654-1661.
 30. Beck M.A., Nelson H.K., Shi Q., Van Dael P., Schiffman E.J., Blum S., Barclay D., Levander O.A. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection // *FASEB J.* 2001; 15: 1481-1483.
 31. Beck M.A., Shi Q., Morris V.C., Levander O.A. Rapid genomic evolution of a non-virulent Coxsackie B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates // *Nat. Med.* 1995; 1: 433-436.
 32. Hayashi T., Ueno Y., Okamoto T. Oxidoreductive regulation of nuclear factor B. Involvement of a cellular reducing catalyst thioredoxin // *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 11380-11388.
 33. Makropoulos V., Bruening T., Schulze-Osthoff K. Selenium-mediated inhibition of transcription factor NF-B and HIV-1LTR promoter activity // *Arch. Toxicol.* 1996; 70: 277-283.
 34. Hasselmark L., Malmgren R., Zetterstrom O., Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma // *Allergy.* 1993; 48: 30-36.
 35. Reimund J.M., Hirth C., Koehl C., Baumann R., Duclos B. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship // *Clin. Nutr.* 2000; 19: 43-48.
 36. Roti E., Minelli R., Gardini E., Bianconi L., Ronchi A., Gatti A., Minoia C. Selenium administration does not cause thyroid insufficiency in subjects with mild iodine deficiency and selenium intake // *J. Endocrinol. Invest.* 1993; 16: 481-484.
 37. Aaseth J., Frey H., Glatte E., Norheim G., Ringstad J., Thomassen Y. Selenium concentrations in the human thyroid gland // *Biol. Trace Elem. Res.* 1990; 24: 147-152.
 38. Ericsson U.B., Erfurth E.M., Schutz A. Serum selenium concentrations in patients with autoimmune thyroiditis and non-toxic nodular goiter // *Thyroidology.* 1993; 5: 21-24.
 39. Duffield A.J., Thomson C.D., Hill K.E., Williams S. An estimation of selenium requirements for New Zealanders // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 896-903.
 40. Hawkes W.C., Hornbostel L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit // *Biol. Psychiatry.* 1996; 39: 121-128.
 41. Foster H.D. The iodine-selenium connection: its possible roles in intelligence, cretinism, sudden infant death syndrome, breast cancer and multiple sclerosis // *Med. Hypotheses.* 1993; 40: 61-65.

42. Benton D., Cook R. Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial // *Biol. Psychiatry*. 1991; 29: 1092-1098.

43. Castano A., Ayala A., Rodriguez-Gomez J.A., Herrera A.J., Cano J., Machado A. low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat // *Neurochem. Int.* 1997; 30: 549-555.

44. Berr C., Balansard B., Arnaud J., Roussel A.M., Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 1285-1291.

Получено 24.09.12 □

Перевод с англ. Константина КРЕМЦА.

Оригинал статьи опубликован в *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1687-1691

Roland Gartner, Barbara C.H. Gasnier, Johannes W. Dietrich, Bjarne Krebs, Matthias W.A. Angstwurm
Department of Endocrinology, Medizinische Klinik Innenstadt, University of Munich, Munich, Germany

ПРИЙОМ СЕЛЕНУ ПРИВОДИТЬ ДО ЗНИЖЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ АНТИТІЛ ДО ТИРЕОЇДНОЇ ПЕРОКСИДАЗИ В ПАЦІЄНТІВ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Резюме. У зонах з вираженим дефіцитом селену відзначається більш висока захворюваність на тиреоїдит, що обумовлено зниженням активності селензалежної глутатіонпероксидази в клітинах щитоподібної залози. Селензалежні ферменти також пов'язані з функцією імунної системи. Навіть м'який дефіцит селену може сприяти розвитку й підтримці автоімунних захворювань щитоподібної залози. Ми провели сліпе плацебо-контрольоване проспективне дослідження за участю пацієнтів жіночої статі (n = 70, середній вік 47,5 ± 0,7 року) з автоімунним тиреоїдитом, у яких рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТРОАб) і/або Тg-антитіл (ТgАб) перевищував 350 МО/моль. Первинною кінцевою точкою дослідження була зміна рівня ТРОАб. Вторинні кінцеві точки включали зміни рівня ТgАб, тиреотропного гормону (ТТГ) і вільних гормонів щитоподібної залози, ультразвукової картини і якості життя. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 відповідні за віком і рівнем антитіл (ТРОАб) групи; 36 пацієнтів протягом 3 місяців одержували 200 мкг (2,53 моль) селеніту натрію *per os* на день і 34 — плацебо. Усі пацієнти приймали замісну терапію L-тироксином із метою підтримки рівня ТТГ у межах норми. ТРОАб, ТgАб, ТТГ і вільні гормони щитоподібної залози визначали за допомогою комерційних наборів. Ехогенність щитоподібної залози визначали за допомогою проведення сонографії високої роздільної здатності. У групі пацієнтів, які приймали селен, середня концентрація ТРОАб значно зменшилася — до 63,6 % (P = 0,013) проти 88 % (P = 0,95) у групі плацебо. Аналіз підгруп пацієнтів, у яких рівень ТРОАб перевищував 1200 МО/моль, свідчив у середньому про 40% зниження цього показника в осіб, які приймали селен, порівняно з 10% підвищенням у групі плацебо. На початку дослідження в групі плацебо концентрації ТgАб були нижчими й надалі значно знижувалися (P = 0,018), але в групі селену показники були незмінними. У 9 пацієнтів, які одержували селен, вміст антитіл повністю нормалізувався порівняно з 2 пацієнтами в групі плацебо (тест χ^2 , P = 0,01). За даними сонографії щитоподібної залози відзначали нормалізацію ехогенності в цих пацієнтів. Середні значення ТТГ, вільного T₄ і T₃ були незмінними в обох групах.

Ми дійшли висновку, що прийом селену може приводити до регресу запального процесу в пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, особливо в осіб з високою активністю останнього. Питання про те, чи є цей ефект специфічним для автоімунного тиреоїдиту або також має місце при інших автоімунних ендокринних захворюваннях, ще треба уточнити.

Roland Gartner, Barbara C.H. Gasnier, Johannes W. Dietrich, Bjarne Krebs, Matthias W.A. Angstwurm
Department of Endocrinology, Medizinische Klinik Innenstadt, University of Munich, Munich, Germany

SELENIUM SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS DECREASES THYROID PEROXIDASE ANTIBODIES CONCENTRATIONS

Summary. In areas with severe selenium deficiency there is a higher incidence of thyroiditis due to a decreased activity of selenium-dependent glutathione peroxidase activity within thyroid cells. Selenium-dependent enzymes also have several modifying effects on the immune system. Therefore, even mild selenium deficiency may contribute to the development and maintenance of autoimmune thyroid diseases. We performed a blinded, placebo-controlled, prospective study in female patients (n = 70; mean age, 47.5 ± 0.7 yr) with autoimmune thyroiditis and thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) and/or Tg antibodies (TgAb) above 350 IU/ml. The primary end point of the study was the change in TPOAb concentrations. Secondary end points were changes in TgAb, TSH, and free thyroid hormone levels as well as ultrasound pattern of the thyroid and quality of life estimation. Patients were randomized into 2 age- and antibody (TPOAb)-matched groups; 36 patients received 200 μg (2.53 μmol) sodium selenite/d, orally, for 3 months, and 34 patients received placebo. All patients were substituted with L-T₄ to maintain TSH within the normal range. TPOAb, TgAb, TSH, and free thyroid hormones were determined by commercial assays. The echogenicity of the thyroid was monitored with high resolution ultrasound. The mean TPOAb concentration decreased significantly to 63.6 % (P = 0.013) in the selenium group vs. 88 % (P = 0.95) in the placebo group. A subgroup analysis of those patients with TPOAb greater than 1200 IU/ml revealed a mean 40% reduction in the selenium-treated patients compared with a 10% increase in TPOAb in the placebo group. TgAb concentrations were lower in the placebo group at the beginning of the study and significantly further decreased (P = 0.018), but were unchanged in the selenium group. Nine patients in the selenium-treated group had completely normalized antibody concentrations, in contrast to two patients in the placebo group (by χ^2 test, P = 0.01). Ultrasound of the thyroid showed normalized echogenicity in these patients. The mean TSH, free T₄, and free T₃ levels were unchanged in both groups.

We conclude that selenium substitution may improve the inflammatory activity in patients with autoimmune thyroiditis, especially in those with high activity. Whether this effect is specific for autoimmune thyroiditis or may also be effective in other endocrine autoimmune diseases has yet to be investigated.