

СВЯЗЬ СЕЛЕНА И ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Негматова Гульзода Шухратовна

заведующая кафедрой эндокринологии СамГМУ

Мансурова Гульсум Зайдиновна

ассистент кафедры эндокринологии СамГМУ

Маллаходжаев Анвархон Адибхонович

студент четвертого курса факультета медицинской педагогики СамГМУ

Зоиров Шехроз Низомович

студент четвертого курса факультета медицинской педагогики СамГМУ

Абстрактный

Селен (Se) - микроэлемент, имеющий важное значение для поддержания иммуно-эндокринной функции и путей передачи сигналов. В частности, Se имеет решающее значение для функции щитовидной железы. К сожалению, дефицит селена является очень распространенным заболеванием во всем мире. В этом обзоре рассматривается роль селена Se и селенопротеинов в физиологии щитовидной железы и их роль в патологических заболеваниях щитовидной железы (например, тиреоидите Хашимото и болезни Грейвса).

Ключевые слова: селен, щитовидная железа, дейодиназы, Se-белки, COVID-19.

1. Введение

Селен (Se) является важным микронутриентом, необходимым для поддержания различных клеточных функций (иммунной и эндокринной функции, путей передачи сигналов) и это с учетом того, что он токсичен, причем как элементарный, так и соли Se (даже в малых дозах). Щитовидная железа особенно богата селеном, который принимает участие в структуре антиоксидантных ферментов (например, глутатионпероксидазы — GPx — и тиоредоксинредуктазы — TrxR, а также трех дейодиназ — D1, D2, D3). В частности, эти белки сохраняют ключевую роль в метаболизме гормонов и обладают мощной антиоксидантной активностью, направленной против свободных радикалов, образующихся при выработке гормонов щитовидной железы (ТГ). Основным источником селена являются продукты питания, хотя его содержание различается в разных популяциях человека в зависимости от многих факторов (например, географических характеристик, таких как концентрация в почве и климат, и различного содержания в продуктах питания, таких как орехи, крупы, яйца, мясо и рыба). Тем не менее, эпидемиологические данные показали, что дефицит селена характерен для большого процента людей во всем мире. Более того, циркулирующие уровни этого элемента имеют узкий уровень безопасности, а токсические уровни близки к тем, которые обычно

необходимы для правильной потребности. Фактически, чрезмерная концентрация Se может вызывать эндокринные изменения в синтезе ТГ или повышать риск развития диабета 2 типа (СД2). Таким образом, независимо от того, желательно ли поддержание адекватного уровня Se для всех людей, следует избегать риска высоких концентраций в крови (например, из-за чрезмерного приема добавок или диеты с высоким содержанием Se), которые могут быть в равной степени вредными. В этом обзоре мы обсуждаем источники Se (вклад окружающей среды и потребление пищи) и последствия, связанные с его недостатком или избытком в организме. Затем будет обсуждаться вклад Se и селенопротеинов в физиологию щитовидной железы и их роль в патологических заболеваниях щитовидной железы (например, тиреоидите Хашимото и болезни Грейвса).

2. Селен в окружающей среде

Se представляет собой металлоид с промежуточными свойствами между металлом и неметаллом и при обычной температуре представляет собой твердое вещество, встречающееся в земной коре в виде селенита, селената и селенидов, связанных с сульфидными минералами в концентрациях от 0,05 до 0,09 мг/кг. Se может быть обнаружен в широком спектре экологических матриц, включая почву, воздух, воду, растения и продукты питания. Содержание селена в почве зависит от множества переменных, таких как тип и структура почвы, количество органического вещества, количество осадков и атмосферные отложения, и обычно колеблется от 0,01 до 2 мг/кг при среднем значении 0,4 мг/кг. В то время как в некоторых горных странах, таких как Финляндия, Швеция и Шотландия, наблюдается дефицит селена ($<0,1$ мг/кг), для щелочных почв, образовавшихся из сланцев, типична концентрация селена от $>0,5$ до 1200 мг/кг называются селенсодержащими почвами, широко распространенными в засушливых районах США, Канады, Южной Америки, Китая и России. Важно отметить, что концентрация селена в почве не является строгим показателем поглощения растениями. Почвенный селен в основном неорганический, но он также может быть связан или включен в органическое вещество коллоидного размера. Кроме того, подвижность Se и, следовательно, поглощение растениями положительно коррелируют с pH почвы, и на эту связь влияют другие факторы, такие как окислительно-восстановительные условия, содержание глины, ионный состав, микробное сообщество и климатические условия. В растениях Se и сера следуют одним и тем же путям в своем поглощении и метаболизме, и, что важно, органический Se (селенат и селенит) поглощается с гораздо большей скоростью (до 100 раз больше), чем неорганические виды. В частности, селенат более растворим в воде, чем селенит, и является наиболее распространенной формой в солонцеватых почвах. В настоящее время нет доказательств того, что Se является важным микроэлементом для высших растений; тем не менее, некоторые виды растений, произрастающих в селенсодержащих почвах, накапливают Se до уровней, обычно в 100 раз превышающих уровень другой растительности, и могут накапливать металлоиды в концентрациях 1000–15 000 мг/кг сухого веса. Гипераккумуляторы Se включают около 30 видов из семейств Brassicaceae (Stanleya), Fabaceae (Astragalus) и Asteraceae (Xylorhiza, Oenopsis, Symphyotrichum). Они безопасно накапливают Se в виде метилселеноцистеина и метилселенометионина, форм,

которые не приводят к окислительному стрессу и не могут быть включены в белки, в эпидермальных вакуолях молодых листьев и репродуктивных органов. Наоборот, растения-неаккумуляторы обычно содержат <100 мг Se/кг сухого веса при выращивании на селенсодержащих почвах и запасают Se в основном в сосудистых тканях листьев. Как естественные выбросы (например, выветривание земной коры, морские брызги, извержения вулканов и биологическая активность в морской и континентальной биосфере), так и деятельность человека (например, сжигание ископаемого топлива, производство цветных металлов, производство, использование сельскохозяйственной продукции) вносят свой вклад в атмосферный выброс. Антропогенное загрязнение Se в окружающую среду составляет около 40% выбросов Se в атмосферу и водную систему, что побудило Агентство по охране окружающей среды США установить нормативный предел сброса 5 мкг Se/л для промышленности. На глобальном уровне средняя концентрация Se в пресной воде составляет 0,02 мкг/л, а в морской воде она ниже 0,08 мкг/л. В колодезных или подземных водах Se образуется как из атмосферных отложений, так и из дренажа почвы, и, хотя в большинстве случаев он не превышает 10 мкг/л, уровни Se могут достигать сотен мкг/л вследствие увеличения чрезмерного использования удобрений на основе Se. Следовательно, за последние несколько десятилетий загрязнение селеном грунтовых и поверхностных вод во многих речных бассейнах по всему миру стало серьезной проблемой. Более того, концентрация увеличивается в зависимости от pH в результате превращения в соединения с большей растворимостью в воде, такие как селениты и селенаты, которые проявляют проокислительное действие на организмы и считаются очень токсичными при повышенном поступлении. В Европейском Союзе и США верхний предел Se и максимальный уровень загрязнения питьевой воды составляют 20 и 50 мкг/л соответственно. С другой стороны, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) устанавливает предварительную нормативную величину содержания селена в питьевой воде на уровне 40 мкг/л. Как правило, большая часть питьевой воды содержит Se в концентрациях, которые намного ниже 10 мкг/л, и поэтому обычно не считается питательным источником этого элемента. Однако было установлено, что геогенные осадочные источники селена ответственны за загрязнение селеном некоторых колодцев, добывающих питьевую воду. Атмосфера играет фундаментальную роль в переносе, трансформации и судьбе Se в окружающей среде. Наиболее представленные соединения Se в атмосфере включают твердые частицы Se, летучие органические соединения (диметилселенид и диметилдиселенид) и летучие неорганические формы (диоксид селена, селенид водорода, элементарный Se), которые, однако, очень нестабильны в атмосфере и характеризуются коротким сроком службы. Естественные фоновые уровни атмосферного селена, в основном в виде взвешенных частиц, очень низки и колеблются от 0,1 до 10 нг/м³ в городских районах, но могут достигать более высоких значений вблизи медеплавильных заводов.

3. Селен в пище и в рационе

Концентрация селена как в продуктах питания растительного происхождения, так и в продуктах животного происхождения в значительной степени зависит от географических вариаций содержания селена и видов биодоступности в почве и воде, использования

обогащенных селеном удобрений и добавок селена. Кроме того, оценка рациона питания затруднена из-за большой изменчивости содержания Se в пищевых продуктах и сложных методов экстракции, которые потенциально могут повлиять на виды Se, и, таким образом, таблицы состава пищевых продуктов часто дают неточные оценки потребления Se. В рационе Se присутствует в основном в виде селеноцистеина (SeCys) и селенометионина (SeMet) и, в меньших количествах, в виде неорганических соединений селената и селенита. Зерновые являются основным диетическим источником селена в большинстве стран, поскольку они, как правило, потребляются в больших количествах, за ними следуют мясо, рыба, яйца и молочные продукты. SeMet преобладает в хлебе и злаках, таких как пшеница, другие злаки и соя, где концентрация Se колеблется от 0,001 до 30 мкг/г, а также в бразильских орехах, которые занимают первое место в десятке самых богатых пищевых продуктов, содержащих Se (диапазон ~ 0,03–512 мкг/г). Наиболее представленными формами в Se-аккумулирующих растениях семейств Allium (чеснок, лук, лук-порей и дикий лук-порей) и Brassica (папс, брокколи, капуста) являются Se-метил-селеноцистеин и γ -глутамил-Se-метил-селеноцистеин (считается «детоксикационные агенты»), в то время как SeMet и селенат, а также небольшое количество SeCys содержатся в растительных продуктах, не накапливающих Se. Следует отметить, что обе органические формы Se могут неправильно включаться в белки вместо метионина и цистеина, соответственно, что приводит к аномальным и потенциально токсичным продуктам при избытке. Другие овощи (например, морковь, горох, фасоль, картофель, помидоры) содержат максимум 6 мкг/г селена, и, аналогично, фрукты редко превышают содержание селена в 10 мкг/г. Основными видами Se в кормах для животных являются SeMet и SeCys, в то время как содержание Se в продуктах животного происхождения варьируется в зависимости от используемого корма и того, дополняется ли он неорганическим или органическим Se. У всеядных людей наибольшую долю потребления Se составляют мясо и рыба. Концентрация Se относительно высока в субпродуктах, из сердца, почек и печени, в говядине (диапазон 0,55–4,5 мкг/г) и в рыбе, в треске, акулах и консервированном тунце (1,5, 2,0 и 5,6 мкг/г), соответственно. В цельном яйце среднее содержание селена составляет 15 мкг/г, в то время как чашка молока или йогурта содержит примерно 8 мкг/г селена, причем преобладают органические формы и селенит. Поскольку Se является важным элементом для человека, но в настоящее время чрезмерное потребление может привести к токсическим эффектам, различные национальные и международные организации установили как референтные значения, так и верхние пределы воздействия Se. Дефицит селена у людей возникает, когда потребление с пищей составляет менее 40 мкг/день, тогда как токсичность может наблюдаться при дневном уровне выше 400 мкг. Индивидуальное потребление селена сильно различается по странам, от 3 до 7000 мкг/день, причем самые высокие значения наблюдаются в Венесуэле, а также в некоторых частях Китая и Северной Америки. В США потребление Se колеблется в пределах 60–220 мкг/день, в то время как в Европе были зарегистрированы более низкие значения, при этом в Западной и Центральной Европе было зарегистрировано 30–90 мкг/день, а потребление было низким или недостаточным (7–30 мкг/день). в странах Восточной Европы. Можно использовать различные

биомаркеры потребления или статуса, в частности уровни Se в плазме/сыворотке, которые отражают воздействие в течение нескольких дней и недель, а также позволяют анализировать видообразование. Другой подход к оценке воздействия Se основан на измерении уровней селенопротеинов в плазме, а именно белков, содержащих по крайней мере один SeCys и в первую очередь участвующих в антиоксидантных действиях, таких как Se-зависимая глутатионпероксидаза GPx1 и селенопротеин P (SEPP1). ВОЗ устанавливает рекомендуемое потребление питательных веществ для селена на уровне 26 мкг/день для женщин и 34 мкг/день для мужчин, в обоих случаях в возрасте от 19 до 65 лет, учитывая, что две трети активности насыщения плазмы GPx будут достигаются после приема 27 мкг/день у мужчин весом 65 кг. С другой стороны, предполагая, что концентрация Se в плазме ниже 70 мкг/л связана с уровнями активности GPx и концентрации селенопротеина P, которые не достигли максимального уровня, другие агентства установили референтные значения Se от 50 до 70 мкг/день для взрослых и более низкие уровни для более молодых людей в зависимости от возраста. Добавление Se, доступное как в виде поливитаминных/мультиминеральных добавок, так и в виде отдельного продукта, часто в форме SeMet или обогащенных Se дрожжей (выращенных в среде с высоким содержанием Se), содержащих смесь различных видов Se, может представлять собой ценное средство в регионах с дефицитом селена, обеспечивающее среднее дополнительное потребление 5-30 мкг/день. Кроме того, были разработаны различные стратегии биофортификации для увеличения содержания Se в съедобных частях сельскохозяйственных продуктов и использование удобрений на основе селената или селенита для почвы; селекция растений с целью отбора сортов с высокой способностью к накоплению Se; и внекорневое внесение селенита и селената в злаки и овощи для увеличения концентрации Se, а также аминокислот, фенолов, антоцианов, сахара и антиоксидантной активности. Примечательно, что агрономическое биообогащение селеном имеет много преимуществ по сравнению с прямым добавлением селена, поскольку неорганический селен, поглощаемый растениями, превращается в органические формы, которые обладают более высокой биодоступностью.

4. Дейодиназы селена и гормонов щитовидной железы

Щитовидная железа является органом с самым высоким содержанием селена на единицу ткани и он накапливается в селенопротеинах, где он присутствует в виде SeCys. SeCys кодируется кодоном UGA, который обычно считается стоп-кодоном для трансляции. Во время трансляции белка сигналом, управляющим вставкой SeCys, является наличие структуры мРНК «стебель-петля», расположенной в 3'-нетранслируемой области, называемой «последовательностью вставки SeCys» (SECIS). Во время трансляции, когда рибосома сталкивается с кодоном UGA, элемент SECIS позволяет перекодировать UGA как кодон, специфичный для SeCys, и в этом процессе участвуют два ключевых фактора: связывающий SECIS белок 2 (SBP2), который связан с рибосомами и стабильно связывает элемент SECIS, а также SeCys-специфический фактор элонгации трансляции (eEFSeCys), который взаимодействует с SeCys-тРНК и обеспечивает встраивание SeCys в удлиняющийся полипептид.

Первыми идентифицированными селенопротеинами были GPx, которые защищают клетки от повреждения свободными радикалами кислорода; TrxR считается мощным антиоксидантным соединением, которое также участвует в регуляции нескольких факторов транскрипции (например, NF-Kb, Ref-1, P53); и три изоформы дейодиназы (D1, D2 и D3), которые строго связаны с регуляцией ТГ и локализованы практически во всех тканях организма. Дейодиназы представляют собой интегральные мембранные селенопротеины с молекулярной массой 29–33 кДа, образованные одним трансмембранным доменом и образующие димерные структуры. SeCys расположен в активном центре трех ферментов, в N-концевой части молекулы, и имеет решающее значение для нуклеофильной атаки, происходящей во время дейодирования. Интересно, что D2 имеет второй SeCys в C-концевой части белка, но его функция до сих пор в основном неизвестна, даже если она не является критической для ферментативной активности. Три фермента имеют различное расположение в клетке в зависимости от их функциональной роли, так как D1 и D3 находятся на уровне плазматической мембраны, тогда как D2 находится на мембране эндоплазматического ретикулума. Тироксин (Т4) является основным ТГ, продуцируемым щитовидной железой, и превращается в трийодтиронин (Т3) под действием D1 и D2 путем дейодирования внешнего кольца молекул Т4. Т3 считается биологически активным гормоном, тогда как Т4 в основном является прогормоном. И Т3, и Т4 могут быть инактивированы дейодированием внутреннего кольца D3 и, в минимальной части, D1 с образованием катаболических неактивных продуктов, обратных Т3 (rТ3) и Т2 соответственно. В физиологических условиях роль трех ферментов заключается в поддержании гомеостаза ТГ и их активности в организме. В частности, D1 отвечает за регуляцию уровня ТГ в кровотоке, тогда как D2 и D3 участвуют в локальном контроле внутриклеточной концентрации Т3. Практически все ткани в организме получают один и тот же сигнал от циркулирующего Т3; однако биологический ответ и преобразование Т4 в Т3 в основном зависят от активности D2 и D3 в тканях-мишенях в соответствии с локальным метаболическим запросом.

5. Селен и аутоиммунный тиреоидит (АИТ)

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) встречается примерно у 0,3–1,5 на 1000 человек в год, с большей частотой у женщин среднего возраста, чем у мужчин, и поражает до 5% населения мира. Болезнь Грейвса (БГ) и тиреоидит Хашимото (ТХ) являются наиболее распространенными формами АИТ. У трети больных БГ развиваются офтальмологические признаки БГ. Известно, что у пациентов с заболеваниями щитовидной железы (включая гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и увеличение щитовидной железы) уровни Se снижены. Таким образом, многие исследования, особенно проведенные в географических районах с диффузно низким или пограничным статусом Se среди населения, были направлены на оценку того, может ли добавление Se влиять на развитие иммунных заболеваний щитовидной железы. В целом, имеющиеся исследования показывают, что добавки селена могут вызывать снижение циркулирующих аутоантител к щитовидной железе. Однако, поскольку данные противоречивы из-за неоднородности числа пациентов, различных форм добавок селена,

продолжительности приема, инструментальной оценки функции щитовидной железы и измерения селена в сыворотке, они могут не демонстрировать окончательной взаимосвязи. Кроме того, возможные вмешательства могут быть сосредоточены на пациентах, проживающих в районах с низкой доступностью селена или с низким или субоптимальным уровнем селена, которые могут получить особую пользу от этой добавки, избегая неблагоприятных последствий, связанных с высоким статусом селена. Это особенно актуально, поскольку диапазон адекватного уровня селена в сыворотке узок (около 90–120 мкг/л, оцениваемый по активности GPx и концентрации селенопротеинов в крови), а ниже и выше этого интервала существует риск дефицита и токсичности соответственно с возможным неблагоприятным воздействием на здоровье.

5.1. Болезнь Грейвса (БГ)

БГ представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся выработкой тиреостимулирующего иммуноглобулина, оказывающего действие, сходное с действием тиреотропного гормона (ТТГ), и, как следствие, гиперпродукцией ТГ. Пациенты с впервые диагностированной БГ имели низкий уровень Se. Кроме того, ремиссия болезни БГ (у субъектов, наблюдаемых в течение 20,1 месяца) была связана с более высокими уровнями селена в сыворотке (> 120 мкг/л), которые обратно коррелировали с аутоантителами к рецептору ТТГ (TRAb), предполагая благотворное влияние селена на аутоиммунный процесс щитовидной железы и Исходы БГ. Соответственно, во многих исследованиях предпринимались попытки оценить добавление селена в качестве сопутствующего лечения традиционными препаратами у пациентов с БГ. Имеющиеся данные указывают на то, что добавки с селеном могут усиливать действие анти тиреоидных препаратов (например, метимазола) у пациентов с рецидивирующим БГ, снижая уровень TRAb до нормализации, хотя другие исследования не обнаружили значительного влияния ни на клиническое течение, ни на серологические параметры (например, свободный соотношение трийодтиронин/свободный тироксин (Т3/Т4), TRAb, распространенность умеренной и тяжелой ортопатии Грейвса, объем щитовидной железы, частота ремиссий). В этом контексте недавний систематический обзор и метаанализ, включающий 10 рандомизированных исследований, характеризующихся периодом приема селена в течение 3 или 6 месяцев, выявили клинически и статистически значимое влияние на уровни свТ4, свТ3, ТТГ и TRAb у пациентов с БГ, в то время как, наоборот, 9-месячный режим Se не оказался более эффективным. Эти непоследовательные и, по-видимому, противоречивые результаты, возможно, объясняются различиями между исследованиями, такими как продолжительность периода лечения и наблюдения, размер выборки, неоднородность пациентов, стадия заболевания и вариабельность статуса Se (часто зависящая от географического региона). Кроме того, исследования, как правило, не измеряли исходные уровни селена, хотя добавки селена не приносят пользы, если потребление селена и уровень в сыворотке адекватны, тогда как они, вероятно, более эффективны у пациентов с дефицитом селена.

Офтальмопатия Грейвса (ГО)

Офтальмопатия Грейвса (ГО) - аутоиммунное воспалительное заболевание орбиты и периорбитальных тканей (факторы виновника рецептора ТТГ и антитела к рецептору ТТГ), является частой находкой у пациентов с болезнью Грейвса, чаще у женщин, чем у мужчин, с предполагаемой распространенностью в Европа между 90 и 155/100 000 населения. Поскольку у субпопуляции ГО при БГ уровень селена ниже, чем у лиц без орбитопатии, а тяжелый дефицит селена связан с более серьезной офтальмопатией БГ, вопрос о дополнительном приеме селена у пациентов с ЯО вызвал большой интерес. Некоторые эффекты, с помощью которых Se может влиять на ГО, связаны с его антиоксидантным действием и включают снижение пролиферации и секреции провоспалительных цитокинов в орбитальных фибробластах и высвобождение гиалуроновой кислоты. В свете имеющихся результатов рекомендация по использованию селена в легких случаях (но не в умеренных/тяжелых) была подтверждена в рекомендациях Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO) 2021 г. для селенита натрия (200 мкг в день для 6 месяцев) или SeMet (100 мкг/день) для достижения более высокой скорости улучшения как качества жизни (КЖ) при ЯО, так и общего офтальмологического исхода, а также более низкой скорости прогрессирования в сторону более тяжелой формы ЯО.

5.2. Тиреоидит Хашимото (ТХ)

ТХ, также известный как хронический лимфоцитарный тиреоидит, представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся инвазией аутореактивных лимфоцитов в щитовидную железу и вызывающей гипотиреоз. Некоторые данные указывают на то, что уровни Se ниже у пациентов с АГ, чем у здоровых людей, и обратно пропорциональны уровням ТТГ или антитиреоидных антител. В исследовании, проведенном в Дании с легким дефицитом йода, дефицит селена связан с объемом щитовидной железы и образованием узлов до и после введения добавок йода. Кроме того, сообщалось о значительном снижении уровня Se у пациентов с узловым зобом. Поскольку текущие данные свидетельствуют о том, что дефицит селена является фактором риска увеличения объема щитовидной железы, гипотиреоза, АГ и узлов щитовидной железы, добавки селена могут быть обоснованно предложены в географических районах с дефицитом селена у пациентов с АГ. Например, Se (100 мкг/день в течение 6 мес) значительно снижал уровень антител к тиреопероксидазе при введении у недавно диагностированных и ранее не леченных пациентов с гипертиреозом с эутиреозом или субклиническим гипотиреозом, проживающих в польской области с низким статусом Se. Кроме того, введение 200 мкг/день таблеток дрожжей Se в течение не менее 6 месяцев у пациентов с АГ улучшало аутоантитела к щитовидной железе и функцию щитовидной железы за счет повышения антиоксидантной активности. «Исследование SETI» показало, что краткосрочный прием SeMet был связан с нормализацией уровня ТТГ в сыворотке, который сохраняется в течение 6 месяцев после отмены Se у 50% пациентов с субклиническим гипотиреозом из-за хронического аутоиммунного тиреоидита. Таким образом, учитывая, что низкие уровни селена связаны с повышенным риском развития антитиреоидных антител, а прием селена может снижать титры ТПОАт, мы можем предположить, что снижение доз

левотироксина, необходимое для терапии гипотиреоза и/или профилактики прогрессирования возможен субклинический гипотиреоз. Действительно, в мета-анализе, опубликованном в 2016 году, сообщалось, что добавки с селеном снижали уровни аутоантител к щитовидной железе через 3, 6 и 12 месяцев в популяции пациентов с АИТ, получавших LT4, и через 3 месяца в когорте пациентов с АИТ, не получавших лечения. Однако не во всех исследованиях наблюдалось улучшение функции щитовидной железы после приема селена, особенно длительное. Примечательно, что два недавних метаанализа показали недостаточные доказательства клинической эффективности добавок селена для всех пациентов с хроническим АИТ, и те же результаты были получены в предыдущем анализе базы данных Кокрейна четырех рандомизированных контролируемых исследований по добавкам селена у пациентов с ТХ.

6. Другие патофизиологические состояния помимо приема внутрь, потенциально влияющие на уровни Se и связь с функцией щитовидной железы

Помимо различий в потреблении селена, некоторые другие сосуществующие патофизиологические состояния, такие как бактериальная и вирусная инфекция или беременность, связаны с более высоким потреблением селена или большей потерей селена. Во время беременности плод накапливает селен, истощая мать, если статус селена не удовлетворяется дополнительным потреблением селена; это происходит также в период лактации, с риском оставить мать и ребенка с дефицитом селена. Когда беременным женщинам давали SeMet в дозе 200 мкг/день, воспалительная активность щитовидной железы снижалась, а риск послеродовой дисфункции щитовидной железы и постоянного гипотиреоза значительно снижался. «Исследование SERENA», многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, недавно продемонстрировало положительное влияние на титр аутоантител во время беременности и на рецидив послеродового тиреоидита после приема L-SeMet (83 мкг/день) у женщин, получавших лечение. на весь срок беременности и в течение 6 мес после родов. Следует отметить, что во избежание риска передозировки желательно достичь общего консенсуса по пороговым уровням введения селена, а также по дозам и периодам приема, возможно, параллельно с оценкой концентраций в циркулирующей крови. В этом контексте в Руководстве Американской ассоциации щитовидной железы по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и послеродовом периоде не рекомендуется прием селена во время беременности до получения дополнительных данных рандомизированных контрольных исследований для оценки безопасности и эффективности приема селена во время беременности при высоких риск неблагоприятных событий (например, выкидыш, преэклампсия, преждевременные роды, гибель плода).

Известно, что дефицит селена связан с большей восприимчивостью к вирусным РНК-инфекциям и более тяжелыми исходами заболевания, тогда как добавление селена может улучшить антиоксидантную способность (GPx и TrxR) и уменьшить апоптоз, повреждение эндотелия и агрегацию тромбоцитов. В частности, в эту эпоху пандемии отношения между COVID-19 и Se представляют интерес. Уровни Se ниже у пациентов с COVID-19, чем у здоровых людей. Кроме того, дефицит Se был связан с риском

осложнений и смертности от COVID-19, хотя связь между Se и тяжестью течения COVID-19 окончательно не продемонстрирована. Кроме того, связь между содержанием селена в почве и заболеваемостью COVID-19 была обнаружена в разных городах провинции Хубэй, а также связь между содержанием селена в почве и зарегистрированными исходами случаев заболевания COVID-19 в Китае. Немецкое исследование показало, что внутривенное введение 1,0 мг селена в день и различные комбинации искусственного питания (содержащие различное количество селена и цинка) у пациентов в критическом состоянии с вызванным COVID-19 острым респираторным дистресс-синдромом могут снижать биомаркеры воспаления и улучшать иммунный ответ. Следовательно, и в этом случае добавка селена может иметь важные последствия, и мониторинг статуса селена во время инфекции SARS-CoV-2 у пациентов как с легким, так и с тяжелым поражением, а также проверка возможных полезных эффектов добавок селена может представлять собой дополнительную потенциальное средство как для профилактики, так и в качестве адъювантной терапии COVID-19. Интересно, что все больше данных свидетельствуют о двунаправленной связи между COVID-19 и дисфункцией щитовидной железы (например, через воздействие на иммунную систему и индукцию цитокинового шторма Sars-CoV-2, а также предварительные данные о неблагоприятном воздействии ранее существовавшего заболевания щитовидной железы на иммунную систему). прогноз COVID-19). В этом контексте, учитывая возможное влияние COVID-19 на дисфункцию щитовидной железы и АИТ, также будет интересно дополнительно изучить связь этих состояний с дефицитом селена и оценить возможное влияние селена на модулирование взаимосвязи между атипичной пневмонией и коронавирусом.

7. Выводы

Se является микроэлементом, необходимым для функционирования щитовидной железы в качестве активного компонента селенопротеинов. Некоторые исследования предполагают корреляцию между дефицитом селена и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также пользу добавок селена в этих условиях. Тем не менее, диапазон оптимальных требуемых уровней селена в плазме довольно узок, и в будущем необходимо уточнить однозначные взаимосвязи между потреблением селена, статусом и здоровьем.

Кроме того, в литературе описаны интригующие аспекты патофизиологии щитовидной железы, связанные с селеном, что открывает перспективы для лучшего понимания биологии щитовидной железы:

Поглощение Se щитовидной железой, по-видимому, не зависит от SEPP1-опосредованного поступления селена, используемого такими органами, как почки и яички. Примером этого является нокаут SEPP1, который не влияет на функцию щитовидной железы, предполагая, что щитовидная железа может эффективно накапливать, удерживать и перерабатывать селен даже в отсутствие SEPP1.

Содержание Se в щитовидной железе обычно не отражается на уровнях Se в сыворотке, поскольку SEPP1, секретируемый печенью, является основным фактором, определяющим уровни Se в плазме. Следовательно, специфические для ткани щитовидной железы маркеры биодоступности Se и клеточного действия еще предстоит идентифицировать.

Редкие мутации в гене «белка 2, связывающего инсерционную последовательность SeCys» (SBP2), белка, необходимого для синтеза селенопротеина, вызывают мультисистемное состояние, которое включает аномалии биомаркеров щитовидной железы (повышенные уровни свобТ4 и связТ3 в сыворотке, уровни Т3 в сыворотке от низких до низких нормальных значений) и от нормального до слегка повышенного уровня ТТГ в сыворотке при сниженном уровне селена в крови). В частности, низкие уровни циркулирующего Se у пациентов с мутациями SBP2 являются результатом нарушения синтеза SEPP1 и GPx3, основных переносчиков Se в сыворотке. Эти интересные и редкие случаи, в дополнение к мышинной модели SBP2, подтверждают роль SBP2 как критического лимитирующего фактора в синтезе селенопротеинов щитовидной железы и, следовательно, функции щитовидной железы.

Литература

1. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.E., Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2011;14:1337–1383. doi: 10.1089/ars.2010.3275.
2. 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.
3. Schomburg L. The other view: The trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond. *Hormones.* 2020;19:15–24. doi: 10.1007/s42000-019-00150-4.
4. Kiełczykowska M., Kocot J., Paździor M., Musik I. Selenium—A fascinating antioxidant of protective properties. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018;27:245–255. doi: 10.17219/acem/67222.
5. Yuan Z., Xu X., Ye H., Jin L., Zhang X., Zhu Y. High levels of plasma selenium are associated with metabolic syndrome and elevated fasting plasma glucose in a Chinese population: A case-control study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;32:189–194. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.009.
6. Mehdi Y., Hornick J.L., Istasse L., Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules.* 2013;18:3292–3311. doi: 10.3390/molecules18033292.
7. National Research Council (US) Subcommittee on Selenium . Selenium in Nutrition: Revised Edition. National Academies Press; Washington, DC, USA: 1983.
8. Alexander J. Selenium. In: Nordberg G.F., Fowler B.A., Nordberg M., editors. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4th ed. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2015. pp. 1175–1208.
9. He Y., Xiang Y., Zhou Y., Yang Y., Zhang J., Huang H., Shang C., Luo L., Gao J., Tang L. Selenium contamination, consequences and remediation techniques in water and soils: A review. *Environ. Res.* 2018;164:288–301. doi: 10.1016/j.envres.2018.02.037.
10. Winkel L.H., Vriens B., Jones G.D., Schneider L.S., Pilon-Smits E., Bañuelos G.S. Selenium cycling across soil-plant-atmosphere interfaces: A critical review. *Nutrients.* 2015;7:4199–4239. doi: 10.3390/nu7064199.
11. Zane Davis T., Hall J.O. Selenium. In: Gupta R.C., editor. *Reproductive and Developmental Toxicology*. 2nd ed. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2017. pp. 595–605.

12. Weng L., Vega F.A., Supriatin S., Bussink W., Van Riemsdijk W.H. Speciation of Se and DOC in soil solution and their relation to Se bioavailability. *Environ. Sci. Technol.* 2011;45:262–267. doi: 10.1021/es1016119.
13. Johnsson L. Selenium uptake by plants as a function of soil type, organic matter content and pH. *Plant Soil.* 1991;133:57–64. doi: 10.1007/BF00011899.
14. Renkema H., Koopmans A., Kersbergen L., Kikkert J., Hale B., Berkelaar E. The effect of transpiration on selenium uptake and mobility in durum wheat and spring canola. *Plant Soil.* 2012;354:239–250. doi: 10.1007/s11104-011-1069-3.
15. Huang Q., Yu Y., Wang Q., Luo Z., Jiang R., Li H. Uptake kinetics and translocation of selenite and selenate as affected by iron plaque on root surfaces of rice seedlings. *Planta.* 2015;241:907–916. doi: 10.1007/s00425-014-2227-7.
16. Freeman J.L., Zhang L.H., Marcus M.A., Fakra S., McGrath S.P., Pilon-Smits E.A. Spatial imaging, speciation, and quantification of selenium in the hyperaccumulator plants *Astragalus bisulcatus* and *Stanleya pinnata*. *Plant Physiol.* 2006;142:124–134. doi: 10.1104/pp.106.081158.
17. Kikkert J., Berkelaar E. Plant uptake and translocation of inorganic and organic forms of selenium. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2013;65:458–565. doi: 10.1007/s00244-013-9926-0.
18. Sors T.G., Ellis D.R., Salt D.E. Selenium uptake, translocation, assimilation and metabolic fate in plants. *Photosynth. Res.* 2005;86:373–389. doi: 10.1007/s11120-005-5222-9.
19. Gupta M., Gupta S. An Overview of Selenium Uptake, Metabolism, and Toxicity in Plants. *Front. Plant Sci.* 2017;7:2074. doi: 10.3389/fpls.2016.02074.
20. Quinn C.F., Prins C.N., Freeman J.L., Gross A.M., Hantzis L.J., Reynolds R.J., Yang S., Covey P.A., Bañuelos G.S., Pickering I.J., et al. Selenium accumulation in flowers and its effects on pollination. *New Phytol.* 2011;192:727–737. doi: 10.1111/j.1469-8137.2011.03832.
21. Wen H., Carignan J. Reviews on atmospheric selenium: Emissions, speciation and fate. *Atmos. Environ.* 2007;41:7151–7165. doi: 10.1016/j.atmosenv.2007.07.035.
22. Tan L.C., Nanchaiah Y.V., van Hullebusch E.D., Lens P.N.L. Selenium: Environmental significance, pollution, and biological treatment technologies. *Biotechnol. Adv.* 2016;34:886–907. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.05.005.
23. Santos S., Ungureanu G., Boaventura R., Botelho C. Selenium contaminated waters: An overview of analytical methods, treatment options and recent advances in sorption methods. *Sci. Total Environ.* 2015;521:246–260. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.107.
24. Winkel L.H., Johnson C.A., Lenz M., Grundl T., Leupin O.X., Amini M., Charlet L. Environmental selenium research: From microscopic processes to global understanding. *Environ. Sci. Technol.* 2012;46:571–579. doi: 10.1021/es203434d.
25. Emmanuelle B., Virginie M., Fabienne S., Isabelle I., Martine P.G., Bernard L., Sylvie R. Selenium exposure in subjects living in areas with high selenium concentrated drinking water: Results of a French integrated exposure assessment survey. *Environ. Int.* 2012;40:155–161. doi: 10.1016/j.envint.2011.07.007.
26. Gebreyessus G.D., Zewge F. A review on environmental selenium issues. *SN Appl. Sci.* 2019;1:55. doi: 10.1007/s42452-018-0032-9.

27. World Health Organization. Selenium in Drinking Water. 2011. [(accessed on 14 September 2021)].
28. European Commission, 1998. Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the Quality of Water Intended for Human Consumption. [(accessed on 14 September 2021)].
29. United States Environmental Protection Agency, 2021. National Primary Drinking Water Regulations, List of Primary Drinking Water Contaminants and their Maximum Contaminant Levels. [(accessed on 14 September 2021)]
30. World Health Organization, 2017. Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth Edition. [(accessed on 11 September 2021)].
31. Vinceti M., Solovyev N., Mandrioli J., Crespi C.M., Bonvicini F., Arcolin E., Georgouloupoulou E., Michalke B. Cerebrospinal fluid of newly diagnosed amyotrophic lateral sclerosis patients exhibits abnormal levels of selenium species including elevated selenite. *Neurotoxicology*. 2013;38:25–32. doi: 10.1016/j.neuro.2013.05.016.
32. Bassil J., Naveau A., Bueno M., Razack M., Kazpard V. Leaching behavior of selenium from the karst infillings of the Hydrogeological Experimental Site of Poitiers. *Chem. Geol.* 2018;483:141–150. doi: 10.1016/j.chemgeo.2018.02.032.
33. Vinceti M., Crespi C.M., Malagoli C., Del Giovane C., Krogh V. Friend or foe? The current epidemiologic evidence on selenium and human cancer risk. *J. Environ. Sci. Health Part C*. 2013;31:305–341. doi: 10.1080/10590501.2013.844757.
34. Terry N., Zayed A.M., De Souza M.P., Tarun A.S. Selenium in higher plants. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 2000;51:401–432. doi: 10.1146/annurev.arplant.51.1.401.
35. Satia J.A., King I.B., Morris J.S., Stratton K., White E. Toenail and plasma levels as biomarkers of selenium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2006;16:53–58. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.02.011.
36. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA J.* 2014;12:3846. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3846.
37. Filippini T., Michalke B., Wise L.A., Malagoli C., Malavolti M., Vescovi L., Salvia C., Bargellini A., Sieri S., Krogh V., et al. Diet composition and serum levels of selenium species: A cross-sectional study. *Food Chem. Toxicol.* 2018;115:482–490. doi: 10.1016/j.fct.2018.03.048.
38. Bodnar M., Szczygłowska M., Konieczka P., Namiesnik J. Methods of Selenium Supplementation: Bioavailability and Determination of Selenium Compounds. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016;56:36–55. doi: 10.1080/10408398.2012.709550.
39. Rayman M.P., Infante H.G., Sargent M. Food-chain selenium and human health: Spotlight on speciation. *Br. J. Nutr.* 2008;100:238–253. doi: 10.1017/S0007114508922522.
40. Plateau P., Saveanu C., Lestini R., Dauplais M., Decourty L., Jacquier A., Blanquet S., Lazard M. Exposure to selenomethionine causes selenocysteine misincorporation and protein aggregation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci. Rep.* 2017;7:44761. doi: 10.1038/srep44761.
41. Juniper D.T., Phipps R.H., Ramos-Morales E., Bertin G. Effect of dietary supplementation with selenium-enriched yeast or sodium selenite on selenium tissue distribution and meat quality in beef cattle. *J. Anim. Sci.* 2008;96:3100–3109. doi: 10.2527/jas.2007-0595.

42. National Health Institute Selenium. Fact Sheet for Health Professionals. [(accessed on 15 September 2021)]
43. Rayman M.P. Food-chain selenium and human health: Emphasis on intake. *Br. J. Nutr.* 2008;100:254–268. doi: 10.1017/S0007114508939830.
44. Vinceti M., Filippini T., Wise L.A. Environmental Selenium and Human Health: An Update. *Curr. Environ. Health Rep.* 2018;5:464–485. doi: 10.1007/s40572-018-0213-0.
45. Ashton K., Hooper L., Harvey L.J., Hurst R., Casgrain A., Fairweather-Tait S.J. Methods of assessment of selenium status in humans: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:2025S–2039S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27230F.
46. Labunskyy V.M., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev.* 2014;94:739–777. doi: 10.1152/physrev.00039.2013.
47. Jablonska E., Vinceti M. Selenium and Human Health: Witnessing a Copernican Revolution? *J. Environ. Sci. Health, Part C.* 2015;33:328–368. doi: 10.1080/10590501.2015.1055163.
48. World Health Organization . Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. 2nd ed. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2005. [(accessed on 15 September 2021)].
49. Nordic Council of Ministers, 2014. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating Nutrition and Physical Activity. 5th Edition, 627p. [(accessed on 15 September 2021)].
50. Kipp A.P., Strohm D., Brigelius-Flohé R., Schomburg L., Bechthold A., Leschik-Bonnet E., Heseker H. German Nutrition Society (DGE). Revised reference values for selenium intake. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;32:195–199. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.005.
51. Hu W., Zhao C., Hu H., Yin S. Food Sources of Selenium and Its Relationship with Chronic Diseases. *Nutrients.* 2021;13:1739. doi: 10.3390/nu13051739.
52. Schiavon M., Pilon-Smits E.A. Selenium Biofortification and Phytoremediation Phytotechnologies: A Review. *J. Environ. Qual.* 2017;46:10–19. doi: 10.2134/jeq2016.09.0342.
53. Kumar J., Gupta D.S., Kumar S., Gupta S., Singh N.P. Current Knowledge on Genetic Biofortification in Lentil. *J. Agric. Food Chem.* 2016;64:6383–6396. doi: 10.1021/acs.jafc.6b02171.
54. D’Amato R., Regni L., Falcinelli B., Mattioli S., Benincasa P., Dal Bosco A., Pacheco P., Proietti P., Troni E., Santi C., et al. Current Knowledge on Selenium Biofortification to Improve the Nutraceutical Profile of Food: A Comprehensive Review. *J. Agric. Food Chem.* 2020;68:4075–4097. doi: 10.1021/acs.jafc.0c00172.
55. Berry M.J., Kieffer J.D., Harney J.W., Larsen P.R. Selenocysteine confers the biochemical properties characteristic of the type I iodothyronine deiodinase. *J. Biol. Chem.* 1991;266:14155–14158. doi: 10.1016/S0021-9258(18)98657-6.
56. Low S.C., Berry M.J. Knowing when not to stop: Selenocysteine incorporation in eukaryotes. *Trends Biochem. Sci.* 1996;21:203–208. doi: 10.1016/S0968-0004(96)80016-8.
57. Mix H., Lobanov A.V., Gladyshev V.N. SECIS elements in the coding regions of selenoprotein transcripts are functional in higher eukaryotes. *Nucleic Acids Res.* 2007;35:414–423. doi: 10.1093/nar/gkl1060.

58. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2011;15:1957–1997. doi: 10.1089/ars.2010.3586.
59. Callebaut I., Curcio-Morelli C., Mornon J.P., Gereben B., Buettner C., Huang S., Castro B., Fonseca T.L., Harney J.W., Larsen P.R., et al. The iodothyronine selenodeiodinases are thioredoxin-fold family proteins containing a glycoside hydrolase clan GH-A-like structure. *J. Biol. Chem.* 2003;278:36887–36896. doi: 10.1074/jbc.M305725200.
60. Salvatore D., Harney J.W., Larsen P.R. Mutation of the Secys residue 266 in human type 2 selenodeiodinase alters ⁷⁵Se incorporation without affecting its biochemical properties. *Biochimie.* 1999;81:535–538. doi: 10.1016/S0300-9084(99)80106-0.
61. Baqui M., Gereben B., Harney J.W., Larsen P.R., Bianco A.C. Distinct subcellular localization of transiently expressed types 1 and 2 iodothyronine deiodinases as determined by immunofluorescence confocal microscopy. *Endocrinology.* 2000;141:4309–4312. doi: 10.1210/endo.141.11.7872.
62. Bianco A.C., da Conceição R.R. The Deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. *Thyroid Horm. Nucl. Recept.* 2018;1801:67–83.
63. Dentice M., Salvatore D. Deiodinases: The balance of thyroid hormone: Local impact of thyroid hormone inactivation. *J. Endocrinol.* 2011;209:273–282. doi: 10.1530/JOE-11-0002.
64. Ragusa F., Fallahi P., Elia G., Gonnella D., Paparo S.R., Giusti C., Churilov L.P., Ferrari S.M., Antonelli A. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;33:101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.
65. Wu Q., Rayman M.P., Lv H., Schomburg L., Cui B., Gao C., Chen P., Zhuang G., Zhang Z., Peng X., et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:4037–4047. doi: 10.1210/jc.2015-2222.
66. Ibrahim S.A.Z., Kerkadi A., Agouni A. Selenium and Health: An Update on the Situation in the Middle East and North Africa. *Nutrients.* 2019;11:1457. doi: 10.3390/nu11071457.
67. Schomburg L. Selenium Deficiency Due to Diet, Pregnancy, Severe Illness, or COVID-19-A Preventable Trigger for Autoimmune Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:8532. doi: 10.3390/ijms22168532.
68. Pedersen I.B., Knudsen N., Carlé A., Schomburg L., Köhrle J., Jørgensen T., Rasmussen L.B., Ovesen L., Laurberg P. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: A population-based study. *Clin. Endocrinol.* 2013;79:584–590. doi: 10.1111/cen.12185.
69. Wertenbruch T., Willenberg H.S., Sagert C., Nguyen T.B., Bahlo M., Feldkamp J., Groeger C., Hermsen D., Scherbaum W.A., Schott M. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med. Chem.* 2007;3:281–284. doi: 10.2174/157340607780620662.
70. Krassas G.E., Pontikides N., Tziomalos K., Tzotzas T., Zosin I., Vlad M., Luger A., Gessl A., Marculescu R., Toscano V., et al. Selenium status in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases from four European countries. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2014;9:685–692. doi: 10.1586/17446651.2014.960845.

71. Wang L., Wang B., Chen S.R., Hou X., Wang X.F., Zhao S.H., Song J.Q., Wang Y.G. Effect of Selenium Supplementation on Recurrent Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease: A Prospective Pilot Study. *Horm. Metab. Res.* 2016;48:559–564. doi: 10.1055/s-0042-110491.
72. Kahaly G.J., Riedl M., König J., Diana T., Schomburg L. Double-Blind.; Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:4333–4341. doi: 10.1210/jc.2017-01736.
73. Leo M., Bartalena L., Rotondo Dottore G., Piantanida E., Premoli P., Ionni I., Di Cera M., Masiello E., Sassi L., Tanda M.L., 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. Investig.* 2017;40:281–287. doi: 10.1007/s40618-016-0559-9.
74. Calissendorff J., Mikulski E., Larsen E.H., Möller M. A Prospective Investigation of Graves' Disease and Selenium: Thyroid Hormones, Auto-Antibodies and Self-Rated Symptoms. *Eur. Thyroid. J.* 2015;4:93–98. doi: 10.1159/000381768.
75. Zheng H., Wei J., Wang L., Wang Q., Zhao J., Chen S., Wei F. Effects of Selenium Supplementation on Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2018;2018:3763565.
76. Perros P., Hegedus L., Bartalena L., Marcocci C., Kahaly G.J., Baldeschi L., Salvi M., Lazarus J.H., Eckstein A., Pitz S., et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017;12:72. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1.
77. Khong J.J., Goldstein R.F., Sanders K.M., Schneider H., Pope J., Burdon K.P., Craig J.E., Ebeling P.R. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: A case-control study. *Clin. Endocrinol.* 2014;80:905–910. doi: 10.1111/cen.12392.
78. Lumyongsatien M., Bhaktikamala U., Thongtong P., Sintuwong S., Nimitwongsakul O., Kanokkantapong J., Pongpirul K. Relative selenium insufficiency is a risk factor for developing severe Graves' orbitopathy: A case-control study. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6:e000713. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000713. [
79. Lanzolla G., Marinò M., Marcocci C. Selenium in the Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Eye Disease. *Front. Endocrinol.* 2021;11:608428. doi: 10.3389/fendo.2020.608428.
80. Dottore G.R., Leo M., Casini G., Latrofa F., Cestari L., Sellari-Franceschini S., Nardi M., Vitti P., Marcocci C., Marinò M. Antioxidant Actions of Selenium in Orbital Fibroblasts: A Basis for the Effects of Selenium in Graves' Orbitopathy. *Thyroid.* 2017;27:271–278. doi: 10.1089/thy.2016.0397.
81. Marcocci C., Kahaly G.J., Krassa G.E., Bartalena L., Prummel M., Stahl M., Altea M.A., Nardi M., Pitz S., Boboridis K., et al. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1920–1931. doi: 10.1056/NEJMoa1012985.
82. Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., Dayan C.M., Eckstein A., Marcocci C., Marinò M., Vaidya B., Wiersinga W.M., EUGOGO The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185:G43–G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479.

83. Rostami R., Nourooz-Zadeh S., Mohammadi A., Khalkhali H.R., Ferns G., Nourooz-Zadeh J. Serum Selenium Status and Its Interrelationship with Serum Biomarkers of Thyroid Function and Antioxidant Defense in Hashimoto's Thyroiditis. *Antioxidants*. 2020;9:1070. doi: 10.3390/antiox9111070.
84. Zuo Y., Li Y., Gu X., Lei Z. The correlation between selenium levels and autoimmune thyroid disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10:4398–4408. doi: 10.21037/apm-21-449.
85. Rasmussen L.B., Schomburg L., Köhrle J., Pedersen I.B., Hollenbach B., Hög A., Ovesen L., Perrild H., Laurberg P. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164:585–590. doi: 10.1530/EJE-10-1026.
86. Turan E., Turksoy V.A. Selenium, Zinc, and Copper Status in Euthyroid Nodular Goiter: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Prev. Med.* 2021;12:46.
87. Kryczyk-Kozioł J., Zagrodzki P., Prochownik E., Błażewska-Gruszczyk A., Słowiacek M., Sun Q., Schomburg L., Ochab E., Bartyzel M. Positive effects of selenium supplementation in women with newly diagnosed Hashimoto's thyroiditis in an area with low selenium status. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;9:e14484. doi: 10.1111/ijcp.14484.
88. Hu Y., Feng W., Chen H., Shi H., Jiang L., Zheng X., Liu X., Zhang W., Ge Y., Liu Y., et al. Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14:1390–1402. doi: 10.1111/cts.12993.
89. Pirola I., Rotondi M., Cristiano A., Maffezzoni F., Pasquali D., Marini F., Coperchini F., Paganelli M., Apostoli P., Chiovato L., et al. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study. *Endocrinol. Diabetes Nut.* 2020;67:28–35. doi: 10.1016/j.endinu.2019.03.018.
90. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26:1681–1692. doi: 10.1089/thy.2016.0256.
91. Qiu Y., Xing Z., Xiang Q., Yang Q., Zhu J., Su A. Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis. *Endocrine*. 2021;73:384–397. doi: 10.1007/s12020-021-02642-z.
92. Van Zuuren E.J., Albusta A.Y., Fedorowicz Z., Carter B., Pijl H. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;6 doi: 10.1002/14651858.CD010223.pub2.
93. Winther K.H., Wichma J.E., Bonnema S.J., Hegedüs L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:376–385. doi: 10.1007/s12020-016-1098-z.
94. Duntas L.H. Selenium and at-risk pregnancy: Challenges and controversies.
95. Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid

peroxidase autoantibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92:1263–1268. doi: 10.1210/jc.2006-1821.

96. Маллаходжаев А., Юсупов Б., Саидмуродов М., and Жамалова Ф. А. Селен И Его Соединения, Метаболизм И Участие В Функциях Организма. Central Asian Journal of Medical and Natural Science 3, no. 2 (April 15, 2022): 351-364.

97. Тухтаназарова Ш. И., Маллаходжаев А. А., and Нурмурадов И. И. РОЛЬ СЕЛЕНА В СТИМУЛЯЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА. European Journal of Interdisciplinary Research and Development 8 (October 23, 2022): 135–148.

98. Hiffler L., Rakotoambinina B. Selenium and RNA Virus Interactions: Potential Implications for SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) Front. Nutr. 2020;7

99. Majeed M., Nagabhushanam K., Gowda S., Mundkur L. An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. Nutrition. 2021;82:111053. doi: 10.1016/j.nut.2020.111053.

100. Younesian O., Khodabakhsh B., Abdolahi N., Norouzi A., Behnampour N., Hosseinzadeh S., Alarzi S.S.H., Joshaghani H. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. Biol. Trace Elem. Res. 2021;7:1–6.

101. Jahromi S.R., Tabriz H.M., Togha M., Ariyanfar S., Ghorbani Z., Naeeni S., Haghighi S., Jazayeri A., Montazeri M., Talebpour M., et al. The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: An observational study. BMC Infect. Dis. 2021;21

102. Pour O.B., Yahyavi Y., Karimi A., Khamaneh A.M., Milani M., Khalili M., Sharifi A. Serum trace elements levels and clinical outcomes among Iranian COVID-19 patients. Int. J. Infect. Dis. 2021;111:164–168. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.053.

103. Wang Y., Rijntjes E., Wu Q., Lv H., Gao C., Shi B., Schomburg L. Selenium deficiency is linearly associated with hypoglycemia in healthy adults. Redox Biol. 2020;37:101709. doi: 10.1016/j.redox.2020.101709. [

104. Vavougios G.D., Ntoskas K.T., Doskas T.K. Impairment in selenocysteine synthesis as a candidate mechanism of inducible coagulopathy in COVID-19 patients. Med. Hypotheses. 2021;147:110475. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110475.

105. Moghaddam A., Heller R.A., Sun Q., Seelig J., Cherkezov A., Seibert L., Hackler J., Seemann P., Diegmann J., Pilz M., et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. Nutrients. 2020;12:2098. doi: 10.3390/nu12072098.

106. Zhang H.Y., Zhang A.R., Lu Q.B., Zhang X.A., Zhang Z.J., Guan X.G., Che T.L., Yang Y., Li H., Liu W., et al. Association between fatality rate of COVID-19 and selenium deficiency in China. BMC Infect. Dis. 2021;21:452. doi: 10.1186/s12879-021-06167-8.

107. Im J.H., Je Y.S., Baek J., Chung M.H., Kwon H.Y., Lee J.S. Nutritional status of patients with COVID-19. Int. J. Infect. Dis. 2020;100:390–393. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.018.

108. Liu Q., Zhao X., Ma J., Mu Y., Wang Y., Yang S., Wu Y., Wu F., Zhou Y. Selenium (Se) plays a key role in the biological effects of some viruses: Implications for COVID-19. Environ. Res. 2021;196:110984. doi: 10.1016/j.envres.2021.110984.

109. Zhang J., Taylor E.W., Bennett K., Saad R., Rayman M.P. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. Am. J. Clin. Nutr. 2020;111:1297–1299. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095.

110. Notz Q., Herrmann J., Schlesinger T., Helmer P., Sudowe S., Sun Q., Hackler J., Roeder D., Lotz C., Meybohm P., et al. Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS. *Nutrients*. 2021;13:2113. doi: 10.3390/nu13062113.
111. Duntas L.H., Jonklaas J. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact. *J. Endocr. Soc.* 2021;5:bvab076. doi: 10.1210/jendso/bvab076.
112. Gorini F., Bianchi F., Iervasi G. COVID-19 and Thyroid: Progress and Prospects. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:6630. doi: 10.3390/ijerph17186630.
113. Giovanella L., Ruggeri R.M., Ovčariček P.P., Campenni A., Treglia G., Deandreis D. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review. *Clin. Transl. Imaging*. 2021;9:233–240. doi: 10.1007/s40336-021-00419-y.
114. Malik J., Zaidi S.M.J., Waqar A.U., Khawaja H., Malik A., Ishaq U., Rana A.S., Awan A.H. Association of hypothyroidism with acute COVID-19: A systematic review. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2021;16:251–257. doi: 10.1080/17446651.2021.1968830.
115. Schomburg L., Riese C., Michaelis M., Griebert E., Klein M.O., Sapin R., Schweizer U., Köhrle J. Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice. *Endocrinology*. 2006;147:1306. doi: 10.1210/en.2005-1089.
116. Schweizer U., Streckfuss F., Pelt P., Carlson B.A., Hatfield D.L., Köhrle J., Schomburg L. Hepatically derived selenoprotein P is a key factor for kidney but not for brain selenium supply. *Biochem. J.* 2005;386:221–226. doi: 10.1042/BJ20041973.
117. Visser W.E., van Mullem A.A., Visser T.J., Peeters R.P. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: Diagnosis and clinical management. *Clin. Endocrinol.* 2013;79:595–605. doi: 10.1111/cen.12281.
118. Fujisawa H., Korwutthikulrangsri M., Fu J., Liao X.H., Dumitrescu A.M. Role of the Thyroid Gland in Expression of the Thyroid Phenotype of *Sbp2*-Deficient Mice. *Endocrinology*. 2020;161:bqz032. doi: 10.1210/endocr/bqz032.
119. Тухтаназарова Ш. И., Маллаходжаев А. А., and Бозорова Шахризода Жахонгир кизи. РОЛЬ СЕЛЕНА В КЛЕТОЧНОМ ЦИКЛЕ И АПОПТОЗЕ. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development* 10 (December 26, 2022): 335–350.
120. Khalimova Z.Yu. and G.Sh. Negmatova. Autoimmune polyglandular syndromes. Literature review". *Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences* 2.4 (2021): 166-175.
121. Daminov, A., Ravshanov, S., Khaydarov, O., & Abdukakhorova, R. (2023). FEATURES OF THE CLINIC, REHABILITATION, TREATMENT OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE CONDITIONS OF THE IODINE-DEFICIENCY REGION. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*, 3(4), 193-196.
122. Qahramonov, F. A., Amirov, B. Y., Tursunboyeva, L. I., & Daminov, A. T. (2023). Autoimmun tireoidit bilan kasallangan bemorlardagi funksional buzilishlarning differensial diagnostikasida qalqonsimon bez zichligini aniqlash. *Science and Education*, 4(3), 82-86.