

СЕЛЕН И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Е.А. Шабалина¹, Т.Б. Моргунова¹, С.В. Орлова², В.В. Фадеев¹

¹ Кафедра эндокринологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

² Кафедра клинической нутрициологии ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов

Е.А. Шабалина – аспирант кафедры эндокринологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; Т.Б. Моргунова – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; С.В. Орлова – профессор, доктор мед. наук, заведующая кафедрой клинической нутрициологии РУДН; В.В. Фадеев – доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, заместитель директора ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ

Введение

Известно, что дисбаланс микроэлементов в окружающей среде оказывает непосредственное влияние на функционирование практически всех органов и систем организма человека, и при избыточном или недостаточном поступлении этих веществ начинают действовать механизмы адаптации. Микроэлементы принимают участие в синтезе и метаболизме гормонов, образовании ферментов, влияют на их активность, оказывают действие на деятельность сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем. В настоящее время наблюдается быстрое увеличение объема научных работ о метаболизме соединений селена, селенопротеинах и их функциях, что определяется важностью их эффектов на здоровье человека.

Селен (Se), 34-й элемент периодической системы, был открыт в 1817 г. шведским химиком Дж.Я. Берцелиусом. Жизненная необходимость этого микроэлемента в питании человека впервые установлена в 1957 г. Тем не менее в течение значительного периода времени после этого конкретные биохимические механизмы действия соединений селена были неясны.

В 1970 г. описана связь выраженного дефицита Se с развитием болезни Кашина–Бека (дегенеративная остеоартропатия) и болезни Кешана [51] (потенциально смертельная кардиомиопатия у детей). В ряде работ показана ассоциация умеренного дефицита Se с повышенным риском онкологических и инфекционных заболеваний, мужским бесплодием, нарушениями метаболизма тиреоидных гормонов, тяжелыми неврологическими заболеваниями, включая болезнь Паркинсона и Альцгеймера [67]. Однако для многих из этих состояний данные весьма противоречивы и требуют дальнейшего подтверждения.

Все описанные на сегодняшний день биологические эффекты Se на организм человека осуществляются через экспрессию 30 селенопротеинов (содержат в своем активном центре селенистеин), кодируемых 25 соответствующими генами [48]. Большинство из них имеет четко определенную функцию:

1) участие в поддержании окислительного баланса клетки – глутатион пероксидаза, тиоредоксин редуктаза;

2) ингибирование апоптоза и регуляция клеточного роста (снижение уровня тиоредоксина);

3) превращение T₄ в реверсивный или активный T₃ – дейодиназы 1-го и 2-го классов.

Среди различных органов человека щитовидная железа (ЩЖ) занимает первое место по содержанию Se на 1 г ткани [45]. В ЩЖ экспрессировано несколько селенистеинсодержащих протеинов, в основном в тиреоцитах. К этим протеинам относятся 3 формы глутатион пероксидаз (cGPx, рGPx, PH-GPx), 5-дейодиназа 1-го типа и селенопротеин P [45]. Поскольку тиреоциты постоянно активно выделяют перекись водорода (H₂O₂), необходимо присутствие эффективной системы защиты против действия H₂O₂ и свободных радикалов, образующихся в ходе окислительных реакций. Кроме того, была выявлена взаимосвязь Se и йода в метаболизме тиреоидных гормонов. Особый интерес в настоящее время представляет изучение роли Se в развитии йододефицитных состояний, а также аутоиммунных заболеваний (АИЗ) в регионах с различным потреблением йода. В экспериментах на животных было показано, что длительная недостаточность Se приводит к некрозу и фиброзу тиреоцитов в условиях повышенного потребления йода [47].

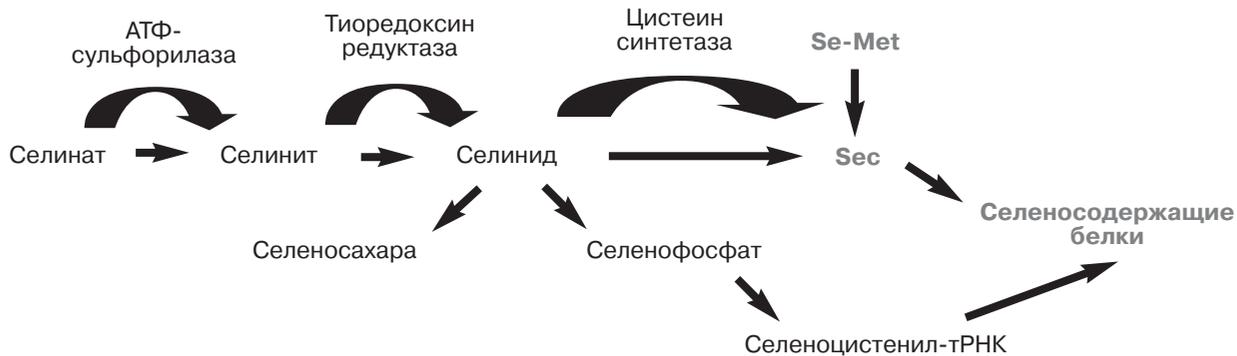


Рис. 1. Пути метаболизма селена в организме человека [83].

Целью назначения Se при АИЗ ЩЖ может быть модификация иммунного ответа, которая предположительно достигается за счет ликвидации избытка H_2O_2 вследствие усиления активности системы глутатион пероксидазы и тиоредоксин редуктазы (TRx). По результатам многих исследований показано достоверное снижение уровня АТ-ТПО у их носителей при приеме препаратов Se. В единичных наблюдениях выявлена корреляция между содержанием селена в крови и уровнем АТ-рТТГ у пациенток с рецидивом и ремиссией болезни Грейвса (БГ). На сегодняшний день имеются данные о достоверно значимом повышении концентрации тиоредоксинредуктазы при БГ, что может указывать на участие данного фермента в патогенезе заболевания [40]. В 2005 г. обнаружены мутации в Se-связывающем протеине-2 (SBP2), который является незаменимым фактором в синтезе селенопротеинов. Вследствие мутаций появляются дефекты в дейодиназной активности, проявляющиеся в нарушении метаболизма тиреоидных гормонов (ТГ) [27].

Учитывая сказанное выше, а также полученные не так давно данные об эффектах селенопротеина Р в распределении и накоплении Se в организме человека, можно говорить об эссенциальности Se и селенопротеинов в физиологии ЩЖ. Однако, несмотря на большой объем информации о Se и селенопротеинах, имеющейся на сегодняшний день, точные молекулярные механизмы оказываемых ими эффектов на физиологические и патологические состояния неизвестны, а данные целого ряда проведенных исследований достаточно противоречивы и требуют дальнейшего подтверждения.

Физиология селена

Ассимиляция и пути метаболизма Se в организме

Основной формой Se в почве является селенат. Под воздействием аденозинтрифосфат сульфорилазы селенат восстанавливается до селенита [49]. Пос-

тупая в организм человека, селенит под воздействием TRx восстанавливается до селенида, который в дальнейшем метаболизируется 3 путями:

- 1) реакция инкорпорирования при участии цистеин синтетазы преобразуется в органическую форму – селеноцистеин (Sec);
- 2) образование экскреторных форм – селеносахара;
- 3) образование селенофосфата в реакции фосфорилирования (рис. 1) [10].

Кроме селенита вторым основным источником Se для человека является селенометионин (Se-Met), который в результате реакции транссульфирования преобразуется в Sec. Se-Met является основной химической формой Se у растений. Se выводится из организма в основном с мочой, фекалиями и выдыхаемым воздухом. Среди этих путей выведения доминирующим является первый, а последний характерен для острого и хронического отравления. При интоксикации альтернативным путем выведения можно считать его накопление в волосах и ногтях.

Селенопротеины

Se в форме Sec является обязательным компонентом порядка 30 протеинов, кодируемых 25 соответствующими генами [48], за счет чего он может участвовать в поддержании окислительного баланса клетки (система глутатион пероксидазы и тиоредоксин редуктазы), регуляции клеточного роста и ингибировании апоптоза, метаболизме ТГ (дейодиназы).

Тиоредоксин редуктазы

Главная система, поддерживающая окислительный баланс в клетке всех живых организмов, представлена семейством TRx [4]. В настоящее время описаны три типа TRx: цитоплазматическая (TRx1), митохондриальная (TRx2) и TRx яичек (TRx TRx3) [75, 76]. Система TRx играет жизненно важную роль в развитии эмбриона. В эксперименте показано, что мыши, лишённые гена TRx, не жизнеспособны, а эмбрионы мышей с гомозиготной мутацией TRx1

Таблица 1. Локализация и функции разных типов глутатион пероксидазы

Тип GPx	Локализация	Функция
GPx1	Печень, эритроциты	Цитоплазматический антиоксидант. Основная роль в условиях тяжелого окислительного стресса. Роль в вирусном инфекционном процессе. Депо селена
GPx2	Печень, гастроинтестинальный тракт	Первая линия защиты при употреблении органических перекисей. Участвует в апоптозе и клеточной пролиферации
GPx3	Плазма, кишечник, грудное молоко, надпочечники, легкие, проксимальные почечные каналы	Антиоксидант во внеклеточном пространстве и плазме. Экспрессия вызывается гипоксией
GPx4	Распределена в цитоплазме, ядре и митохондриях. Экспрессирована в яйцках, легких, сердце, мозжечке. Эссенциальный структурный компонент семенников	Антиоксидант, обеспечивающий защиту мембран. Уменьшает количество фосфолипидных гидропероксидов в клеточных мембранах. Вовлечен в процесс сигнализации окисления и регуляторные процессы (апоптоз, ингибирование липоксигеназ). Необходим для фертильности спермы. Недостаток GPx4 приводит к гибели в раннем эмбриональном периоде
GPx5	Эпидидимис	Предположительно выполняет “резервную” функцию для типов GPx в сперме. Может находиться в свободном или связанном с мембраной состоянии
GPx6	Боуманова железа, обонятельный эпителий	Обоняние. Фермент, преобразующий запах
GPx7	Молочная железа, эмбриональные ткани	Протекторное действие при раке молочной железы

быстро погибают из-за неспособности к росту, что демонстрирует незаменимую роль TRx в процессе дифференцировки и морфогенеза [39, 53]. Эти процессы можно объяснить нарушением синтеза ДНК за счет накопления неактивных форм рибонуклеотид редуктаз. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что система TRx абсолютно необходима для процессов развития и клеточной пролиферации *in vivo*, и подчеркивают важность Sec в обеспечении активности фермента. Также в эксперименте изучены мутации TRx2, которые проявляются гибелью гомозиготных эмбрионов, снижением у них гемопоза, усилением апоптоза в печени и кардиальными дефектами [17, 63].

Глутатион пероксидаза

Глутатион пероксидаза (GPx) является первым протеином, в каталитическом центре которого был обнаружен Sec и на примере которого впервые показано участие Se в создании системы защиты клетки против действия свободных радикалов. В настоящее время описаны 7 изоформ фермента. Цитоплазматическая изоформа фермента (GPX1) экспрессирована во всех клетках млекопитающих. Межклеточная GPx (GPx3) наиболее часто встречается в межклеточном пространстве и плазме, GPx (GPx4) обеспечивает специфическую деградацию фосфолипидных гидропероксидов [37] и участвует в регуляции апоптоза [62]. Локализация и основные функции 7 изоформ GPx представлены в табл. 1 [72].

В щитовидной железе (ЩЖ) экспрессированы GPx1 (сGPx), GPx3 (сGPx) и сGPx4 (phGPx), которые участвуют в метаболизме ТГ и обеспечивают за-

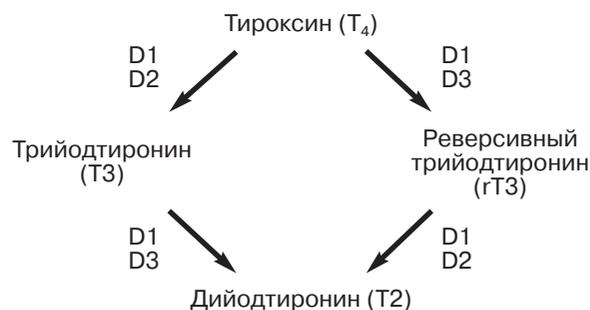


Рис. 2. Метаболизм тиреоидных гормонов под действием дейодиназ [8].

щиту тироцитов от действия H_2O_2 и свободных радикалов.

Дейодиназы

Семейство Sec-содержащих оксидоредуктаз представлено 3 типами йодтиронин дейодиназ (D1, D2, D3), которые катализируют активацию (D1 и D2) и инактивацию (D3) тироксина (T_4) с образованием активного трийодтиронина (T_3) и реверсивного T_3 (rT_3) в реакциях дейодирования (рис. 2) [8]. Важно отметить, что дейодиназы обладают тканевой и органной специфичностью, которая определяется их различной локализацией и функциями в тканях и органах человека [70]. Так, D1 главным образом экспрессирована в печени, почках, ЩЖ и гипофизе; D2 – в ЩЖ, сердце, центральной нервной системе (ЦНС), гипофизе, скелетной мускулатуре, бурой жировой ткани и плаценте; D3 – в беременной матке, плаценте, печени, головном мозге и коже эмбриона.

Реакции центрального (в ЩЖ) и местного (в других органах и тканях) дейодирования катализируются разными типами дейодиназ. Продукция T_3 в

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

Селенопротеин	Локализация	Функция
SeP	Секретируется в плазму из печени. Экспрессируется во всех тканях	Содержит 50% Se плазмы. Транспорт Se. Комплексон тяжелых металлов
SeI5	Головной мозг, легкие, яички, печень, щитовидная железа, почки	Участвует в фолдинге гликопротеинов. Вероятно, осуществляет функцию тумор-супрессии
SeN	Экспрессируется во всех тканях	Незаменим для мышечной ткани и ее функций
SeW	Мышцы, сердце, кишечник, простата, пищевод, кожа	Защита от свободных радикалов. Вероятно, необходим для работы мышц и головного мозга
Se2	Экспрессируется во всех тканях	Эссенциальный компонент в биосинтезе Sec
SeR	Экспрессируется во всех тканях	Восстановление протеинов, поврежденных в ходе окислительных реакций
SeM	Сердце, легкие, почки, матка, плацента, ЩЖ, головной мозг	Необходим для головного мозга (низкие уровни определяются при болезни Альцгеймера)
SeS	Экспрессируется во всех тканях	Связь между сахарным диабетом 2-го типа, воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями
SeK	Сердце, мышцы, поджелудочная железа, печень, плацента	Защита от свободных радикалов в сердце

ЩЖ и контроль за его уровнем в крови в основном обеспечиваются D1, в то время как D2 и D3 регулируют дейодирование в других органах и тканях. Последние данные указывают на то, что у людей с эутиреозом основное количество T₃ в крови образуется при участии D2, тогда как D1 способствует более существенному повышению с тиреотоксикозом уровня T₃ у пациентов с тиреотоксикозом.

Sec абсолютно необходим для проявления каталитической активности дейодиназы, а следовательно, уровень Se крови оказывает прямое регулирующее действие на их экспрессию [6, 46], точный механизм которого пока неизвестен. Среди множества селенопротеинов дейодиназы составляют 1-ю линию ферментов, обеспечиваемых Se во время его дефицита, а экспрессия D1 в ЩЖ остается прежней или незначительно повышается в этот период. В условиях ограниченного поступления Se экспрессия D1 и D3 поддерживается на прежнем уровне в головном мозге и плаценте, несмотря на то что в других органах и тканях происходит снижение экспрессии D1. Дополнительными факторами, регулируемыми экспрессию дейодиназ являются T₃, ТТГ (действует по механизму обратной связи) и циклический аденозин монофосфат (цАМФ) [44]. Экспериментальные модели с использованием трансгенных мышей, лишенных возможности экспрессировать тот или иной тип дейодиназ, доказывают ключевую роль ферментов в физиологии ТГ. В частности, у мышей, лишенных способности экспрессировать D1, определяются аномальные концентрации ТГ и их метаболитов, что свидетельствует об участии фермента в регулировании запасов йода в организме; у D2-редуцированных мышей наблюдаются нарушения слуха, термогенеза

и развития мозга; D3-редуцированные модели демонстрируют снижение жизнеспособности и фертильности, задержку роста, снижение уровня T₃ и повышение – T₄ [70].

При БГ повышение уровня T₃ индуцирует экспрессию D1, которая в дальнейшем способствует прогрессированию заболевания. В связи с этим назначение пропилтиоурацила, который ингибирует D1 за счет связывания остатков Sec, в ряде случаев может иметь определенные преимущества в лечении заболевания [9, 50]. У пациентов с гипотиреозом наблюдается снижение активности D1 и повышение – D2, что можно объяснить необходимостью поддержания определенной концентрации T₃ в органах и тканях [9].

Другие селенопротеины

Помимо перечисленных выше семейств селенопротеинов на сегодняшний день описаны локализация и функции многих других Sec-содержащих белков: они обеспечивают транспорт Se, участвуют в регуляции апоптоза и клеточной пролиферации, работе мышечных волокон, воспалительных и окислительных процессах (табл. 2) [60].

В табл. 2 не указан ряд селенопротеинов (SeH, SeO, SeT и SeV), основной задачей которых является участие в регуляции окислительных процессов [15].

Дефицит селена

Потребность человека в Se

На сегодняшний день четко определен физиологически допустимый интервал потребления Se для человека, который составляет 50–500 мкг/сут, а также интервал необходимого и достаточного потребле-

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

Диапазон	Концентрация	
	мкг/л	мкмоль/л
Сниженная	Менее 65	Менее 0,81
Субоптимальная	65–100	0,81–1,25
Оптимальная	101–135	1,26–1,71

ния – 50–200 мкг/сут. Риск развития отравления Se возникает при употреблении 700 мкг/сут и более. В США, где потребление микроэлемента с пищей выше, чем в других странах, рекомендован профилактический прием Se в количестве 55 мкг/сут, в Англии – 75 мкг/сут для мужчин и 60 мкг для женщин [77]. Эти рекомендации основаны на определении оптимальной концентрации GPx в плазме. Однако последние данные свидетельствуют о том, что для поддержания экспрессии SeP необходимо большее количество Se [80]. Высказано предположение о том, что SeP более точно отражает обеспеченность Se организма, а следовательно, количество микроэлемента, необходимое для ежедневного потребления, должно быть больше перечисленных выше цифр. Кроме того, потребление Se не влияет на экспрессию GPx 4, которая является единственной эссенциальной изоформой фермента [7]. По результатам ряда работ были установлены референсные диапазоны концентрации Se в сыворотке крови у людей (табл. 3) [61].

При определении концентрации Se в сыворотке крови у жителей Москвы и Московской области в 1998 г. у 87% обследованных она находилась в субоптимальном диапазоне, а именно составляла 96–100 мкг/л [34].

Эндемические селенодефицитные заболевания

Биогеохимическими регионами с выраженным дефицитом Se в почве считают некоторые провинции Китая, Новую Зеландию, Северную Корею, некоторые области Восточной Сибири (Читинская, Иркутская, Республика Бурятия). К настоящему времени описан ряд заболеваний, в развитии которых немалое значение принадлежит дефициту Se, но ни при одном из них только дефицит селена не рассматривается как фактор, непосредственно являющийся причиной развития заболевания.

Болезнь Кашина–Бека (Уровская болезнь)

Впервые заболевание описано в 1861 г. Н.И. Кашиным (рис. 3), видным представителем отечественной профилактической медицины середины XIX века, автором приоритетных научных исследований, посвященных краевой патологии Восточной Сибири, особенно профилактике и лечению гельминто-

**Рис. 3.** Н.И. Кашин (1825–1872).

зов, эндемического зоба, цинги, малярии и оспы, а также вопросам бальнеологии, медицинской географии и общественной гигиены.

Болезнь Кашина–Бека характерна для Тибета и других провинций Китая, Восточной Сибири и Северной Кореи. Это эндемическая остеоартропатия, поражающая преимущественно детей 5–15 лет. Атрофия, дегенерация и некроз хрящевой ткани приводят к увеличению суставов, уменьшению размеров пальцев и конечностей, карликовости [57]. Причина их возникновения неясна, поскольку случаи заболевания встречаются не во всех селенодефицитных регионах. Предполагают, что возможными причинами могут быть микотоксины или неорганические соединения неизвестной природы. Дефицит Se рассматривается как фактор риска развития болезни в эндемичных для нее районах, что подтверждается более низкими показателями Se плазмы у людей, проживающих на этой территории, и низким его содержанием в употребляемой пище. Однако данные по эффективности приема соединений Se с целью профилактики болезни достаточно противоречивы [81]. Кроме того, особый интерес для исследований представляет тот факт, что большинство провинций Китая, эндемичных по дефициту Se, также эндемичны и по дефициту йода, но не наоборот [52]. В работе R. Moreno-Reyes и соавт. [56] сделаны следующие выводы: селен сам по себе не предотвращает возникновение остеоартропатии, а также не влияет на течение уже развившегося заболевания, рост и тиреоид-

ную функцию, пока не будет ликвидирован йодный дефицит.

Болезнь Кешана

Болезнь Кешана – эндемическая кардиомиопатия, зарегистрированная в Китае и Забайкалье. Поражаются преимущественно дети 2–7 лет и женщины фертильного возраста. Наблюдаются аритмия, увеличение размеров сердца, фокальные некрозы миокарда, сердечная недостаточность, признаки тромбоэмболии. Связь заболевания с дефицитом Se не является определяющей, так как сезонность вариации свидетельствует в пользу существования инфекционного процесса (вирус Коксаки В), ответственного за развитие заболевания. Эпидемиологические исследования в Китае показали, что прием селенита натрия обеспечивает предупреждение и даже полное устранение болезни [80].

Эндемический микседематозный кретинизм

Эндемический микседематозный кретинизм широко распространен в районах Центральной Африки, дефицитных одновременно по селену и йоду. Характеризуется гипотиреозом, нарушениями физического и умственного развития, степень выраженности которых пропорциональна тяжести гипотиреоза. Основные изменения начинают развиваться на поздних этапах внутриутробного развития, стремительно прогрессируя после рождения и в течение первых лет жизни. При тяжелейшем дефиците йода может происходить повышение уровня тиротропного гормона (ТТГ). Длительная стимуляция ТТГ приводит к усиленному воздействию на тиреоциты H_2O_2 [30]. H_2O_2 используется тиреоидной пероксидазой (ТПО) в процессе йодирования тирозильных остатков и за счет этого является обязательным соединением для синтеза ТГ. В очаге некроза, который может развиваться под действием избытка H_2O_2 , происходят усиленная продукция и высвобождение трансформирующего ростового фактора- β (ТРФ- β) макрофагами, что приводит к пролиферации фибробластов, снижению репаративных возможностей ткани ЩЖ и ее фиброзу. Причем последние два процесса, как показано в эксперименте на крысах, в большей степени обусловлены дефицитом Se [20]. Кроме того, дефицит Se усугубляет ситуацию за счет снижения активности GPx, вследствие чего избыток H_2O_2 накапливается в железе [19], а также за счет снижения активности D1, из-за чего уменьшается дейодирование T_4 [22]. Подтверждением этого может быть то, что другая форма кретинизма – эндемический неврологический кретинизм, не связанный с функцией ЩЖ самого плода, – встречается в Центральной Африке гораздо реже, особенно в тех ее районах, где содержание Se в почве не снижено [78].

В отличие от Центральной Африки в Тибете и других провинциях Китая с низким содержанием йода и Se в почвах эндемический микседематозный кретинизм не обнаружен, а следовательно, наличия одного только сочетанного дефицита йода и селена недостаточно для развития заболевания [46]. Так, в ходе эпидемиологических исследований был выявлен и описан другой очень важный фактор, способствующий возникновению и прогрессированию заболевания, – тиоцианаты. Тиоцианаты относятся к группе зобогенных веществ, механизм действия которых заключается в ингибировании захвата йода ЩЖ и стимуляции его высвобождения. Они содержатся в растениях из семейства крестоцветных (капуста белокачанная, брюссельская, брокколи, репа, рапс, хрен), маниоке, сладком картофеле, кукурузе, входят в состав табака и попадают в организм при курении [13]. Чрезмерное поступление тиоцианатов связано с употреблением в пищу маниоки жителями Центральной Африки (но не Китая), для которых она является основным продуктом питания [25]. Экспериментальные и эпидемиологические исследования показали, что чрезмерное поступление тиоцианатов приводит к усугублению йодного дефицита и ухудшению его исходов [18].

Таким образом, суммируя сказанное выше, можно сделать вывод: коррекция дефицита йода и Se в данном регионе представляет собой логичную профилактическую стратегию, причем начинать нужно с ликвидации йодного дефицита, потому как потребление Se в этой ситуации может привести к усилению T_4 -дейодирования и усугублению дефицита тироксина [21].

Неэндемические селендефицитные состояния

У больных, находящихся длительное время на парентеральном питании, развивается выраженный дефицит Se, проявляющийся низким содержанием микроэлемента в крови, малой активностью GPx, кардиомиопатией, болями и чувством слабости в мышцах, а также повышенной активностью трансаминаз и креатининкиназы [14]. В ряде случаев может развиваться макроцитоз и псевдоальбинизм. При введении в парентеральную смесь Se большая часть перечисленных выше симптомов исчезает уже через 1–3 мес, а через 6–12 мес восстанавливается цвет кожи и волос, нормализуется активность ферментов.

При ряде заболеваний и состояний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), синдром мальабсорбции, атрофический гастродуоденит, состояние после резекции желудка, бесплодие, импотенция, нарушение сперматогенеза, сахарный диабет (СД), онкологические заболевания, сепсис, заболевания, требующие соблюдения низкопротеиновой диеты, состояния после облучения и др.) изменяется метаболизм

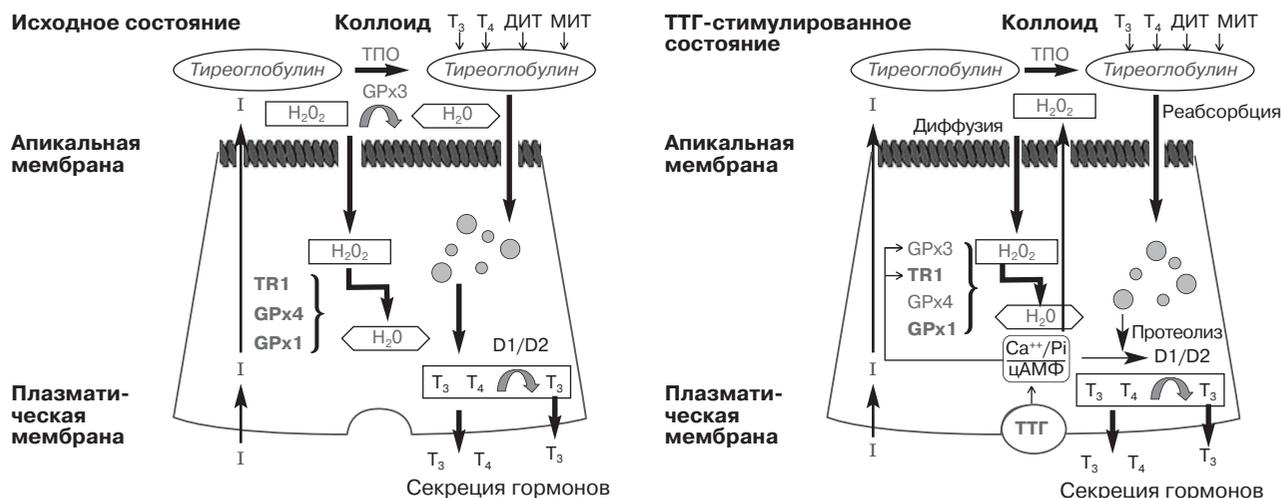


Рис. 4. Изменения экспрессии селенопротеинов в исходном и ТТГ-стимулированном состоянии. В исходном состоянии GPx3 активно секретируется в коллоид, а экспрессия GPx1, TRx1 и D1 минимальна. В ТТГ-стимулированном: GPx3 не секретируется в коллоид, увеличение экспрессии GPx1, TRx1, D1 и D2 в тиреоците (увеличение образования T₃). Изменений экспрессии GPx4 под действием ТТГ не происходит [7].

Se в организме, приводя в большинстве случаев к перераспределению микроэлемента между органами и тканями [46].

Постепенное снижение уровня Se в сыворотке крови происходит в период беременности и лактации, что сопровождается изменениями практически всех показателей, характеризующих обмен микроэлемента в организме: содержания Se в эритроцитах, изменения активности Sec-протеинов, уровня выведения микроэлемента с мочой [46, 82]. Экспериментальные данные показывают, что речь идет о перераспределении Se в организме в результате интенсивного эндогенного регулирования, обеспечивающего накопление Se в тканях плода и амниотической мембране, снижение его уровня в сыворотке крови беременной и увеличение его концентрации в грудном молоке, уменьшение экскреции с мочой [46].

Селен и йод в метаболизме тиреоидных гормонов

В результате многочисленных лабораторных экспериментов, клинических и эпидемиологических исследований была выявлена взаимосвязь Se и йода в метаболизме ТГ. В качестве примера представляет интерес рассмотреть состояние тяжелого йодного дефицита, при котором повышение уровня ТТГ приводит к увеличению концентрации H₂O₂ [69]. Цитотоксическое действие H₂O₂ и свободных радикалов на тиреоциты определяется их строением и состоянием защитной системы клетки. При дефиците Se происходит ослабление защитной системы клетки за счет снижения активности селенопротеинов [29]. Для того чтобы акцептировать электроны из окислительных реакций, тиреоциты на своей поверхности

генерируют большое количество H₂O₂, которая является необходимым субстратом для ТПО. Образование H₂O₂ является лимитирующим этапом в синтезе ТГ, и контролируется ТТГ через систему вторичных мессенджеров [42] (рис. 4). Продукция H₂O₂ приводит к йодированию остатков тирозина, которые присутствуют в тиреоглобулине (Тг), синтезируемом фолликулярными клетками. После этого Тг изменяет свою структуру таким образом, что тирозильные остатки сближаются друг с другом, облегчая реакцию конденсации между ними. Йодирование тирозильных остатков и реакция конденсации происходят на наружной поверхности апикальной мембраны тиреоцита, где находится ТПО и накапливается H₂O₂ [11], которая может легко проникать через апикальную мембрану к ее наружной поверхности, где активизирует ТПО и таким образом запускает процесс йодирования Тг. Этот процесс строго контролируется GPx, под действием которой происходит восстановление H₂O₂ до H₂O. Избыток H₂O₂ может диффундировать в тиреоцит, где незамедлительно будет восстановлен до H₂O под действием GPx, TRx и каталазы пероксисом [23].

В случае дефицита Se снижается активность GPx, вследствие чего происходят накопление избыточного количества H₂O₂ и увеличение активности ТПО (рис. 5). Следовательно, можно говорить о том, что система GPx занимает центральное место в процессе йодирования, а интратиреоидное содержание Se определяет ее активность.

Кроме того, следует отметить, что системы GPx и каталазы находятся под защитой тиолспецифического антиоксиданта (ТСА), который модулирует H₂O₂-опосредованные реакции. Образование ТСА

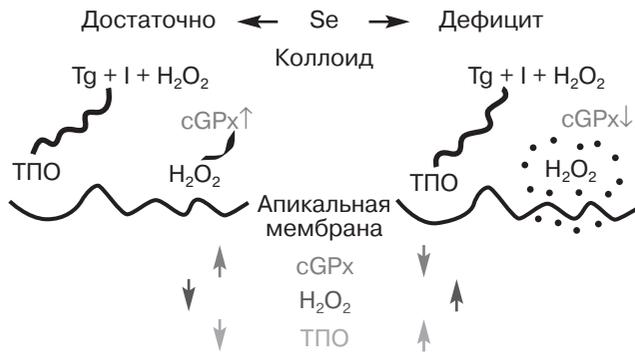


Рис. 5. Изменения в тиреоците при дефиците Se.

контролируется ТТГ, хотя точные механизмы, по которым ТТГ регулирует экспрессию гена ТСА на транскрипционном уровне, пока неизвестны [41].

Селен и аутоиммунные тиреопатии

Аутоиммунные тиреопатии (БГ и различные варианты АИТ) наиболее распространенные АИЗ, которые встречаются не менее чем у 5% населения мира, преимущественно у женщин, клинически проявляющиеся нарушением функции ЩЖ (гипотиреоз и/или тиреотоксикоз) [43]. Этиология указанных заболеваний недостаточно изучена. Несмотря на это, на сегодняшний день четко установлено, что развитие аутоиммунных тиреопатий определяется взаимодействием между генетическими, эндогенными факторами и факторами окружающей среды (рис. 6). После установления эссенциальности Se и Seс-содержащих протеинов в физиологии ЩЖ представляет интерес изучение влияния соединений микроэлемента на течение и прогноз аутоиммунных тиреопатий.

Селен и аутоиммунный тиреоидит

Первое исследование, целью которого являлось определение влияния соединений Se на течение и

прогноз АИТ было проведено в 2002 г. в Южной Германии – в регионе с пограничным потреблением Se. В ходе исследования было показано, что прием 200 мкг селенита натрия в течение 3 мес приводит к достоверно значимому снижению уровня АТ-ТПО у их носителей, а также к улучшению эхоструктуры ЩЖ по результатам УЗИ [32]. В 2003 г. в перекрестном исследовании, проводившемся 6 мес, наблюдались дальнейшее снижение концентрации АТ-ТПО у их носителей, продолжающих принимать селенит натрия, и рост их концентрации при отмене препарата [33]. Результаты исследований были подтверждены в работах, проведенных в Греции в районах с достаточным потреблением Se, где при приеме 200 мкг Se-Met в сочетании с L-T₄ в течение 3 мес происходило достоверно значимое снижение концентрации АТ-ТПО. Продление сроков приема препаратов до 6 мес сопровождалось дальнейшим уменьшением концентрации АТ-ТПО, что можно объяснить увеличением внутритиреоидного содержания Se и активности систем GPx и TRx [28]. В этом контексте следует упомянуть об исследовании, проведенном во Франции, в которое вошли 792 мужчины и 1108 женщин [26]. Исследователи установили, что потребление Se снижает вероятность развития зоба, а также может обладать протекторным действием в отношении развития АИЗ ЩЖ. В другом исследовании (прием 200 мкг Se-Met пациентами с АИТ), проходившем в Греции, после 6 мес лечения получено снижение концентрации АТ-ТПО на 9,9 %, при продлении лечения в одной из групп обнаружено дальнейшее снижение концентрации АТ-ТПО, в то время как прекращение приема препарата приводило к ее увеличению на 4,8% [54].

В ряде работ было высказано предположение, что прием Se может снижать вероятность развития гипотиреоза у беременных с высокой концентраци-

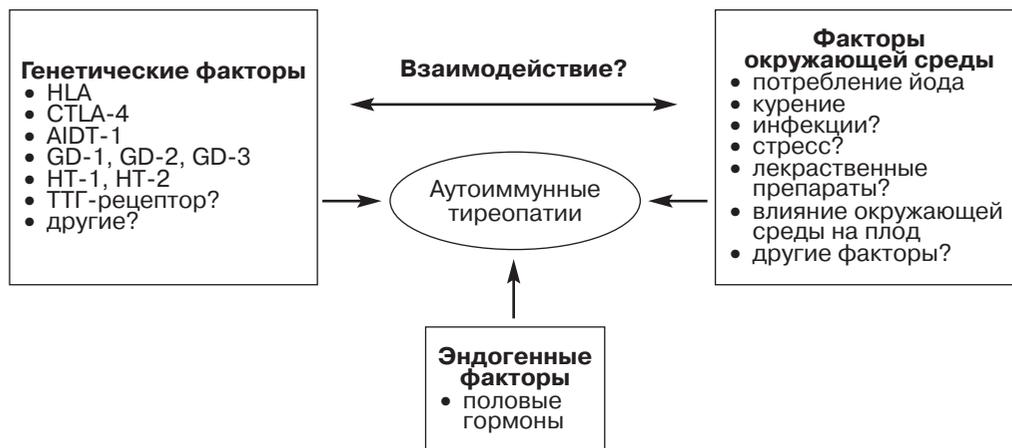


Рис. 6. Этиология аутоиммунных тиреопатий [43].

ей АТ-ТПО в сыворотке крови, которые находятся в группе риска по развитию преждевременного прерывания беременности, и с более низким содержанием Se в волосах по сравнению с контрольной группой [3, 66]. Исходя из этого особый интерес стало представлять изучение течения АИТ на фоне приема препаратов Se у беременных, которые входят в группу риска по развитию преждевременного прерывания беременности и преждевременных родов, а также нарушений функции ЩЖ после родов [58]. Так, в 2007 г. было проведено исследование, включившее 2143 беременные женщины (7,9% из них с повышенной концентрацией АТ-ТПО) с показателями ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ в пределах допустимого референсного диапазона (ТТГ до 2,5). Исследователи наблюдали развитие послеродовой дисфункции ЩЖ и стойкого гипотиреоза у достоверно меньшего числа женщин, получавших 200 мкг Se-Met в течение всей беременности и после родов, по сравнению с пациентками, не получавшими препарата [59].

Кроме того, хочется упомянуть о данных, представленных в 2005 г. R. Moncau и H. Moncau [55]. Исследователи описали несколько пациентов с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, с концентрацией Se в сыворотке крови ниже референсных границ, у которых наблюдалось восстановление функции и улучшение экоструктуры ЩЖ по данным УЗИ после приема препаратов Se.

Селен и болезнь Грейвса

Несмотря на различные клинические проявления, АИТ и БГ характеризуются продукцией в определенной степени схожих органоспецифических антител и общим генетическим происхождением [16, 24, 74]. БГ характеризуется состоянием оксидативного стресса, не только в тиреотоксической фазе, но и в эутиреоидной фазе, достигнутой за счет приема препаратов из группы тиреостатиков [2], а также увеличением активности антиоксидантных систем. Подтверждением этого является обнаружение достоверно более высоких концентраций мочевого малондальдегида (маркер оксидативного стресса) у пациентов с БГ по сравнению с группой контроля [35]. К настоящему моменту имеются данные о том, что прием тиреостатиков (тиамазол или пропицил) у пациентов с БГ приводит к восстановлению окислительного баланса в тироцитах [1, 68].

В недавнем исследовании T. Wertenbruch и соавт. [79] было проведено сравнение концентрации Se в сыворотке крови у пациентов с рецидивом и ремиссией БГ. Исследователи отметили, что высокая концентрация Se в сыворотке крови (более 120 мкг/л) была обнаружена у пациентов в группе ремиссии, предполагая тем самым позитивное влияние высо-

кого уровня Se на исход терапии БГ. В дополнение к этому авторы показали обратную корреляцию между концентрацией Se в сыворотке крови и уровнем АТ-рТТГ у пациентов в группе ремиссии, чего не наблюдалось в группе рецидива заболевания. Учитывая полученные данные, исследователи сделали предположение о возможном позитивном влиянии Se на течение аутоиммунного процесса при БГ.

В исследовании, проведенном в Хорватии, пациентам с БГ, получавшим лечение тиамазолом, к терапии был добавлен фиксированный комплекс антиоксидантов (витамин С и Е, бета-каротин и селен) с целью определения его влияния на активность супероксид дисмутазы, концентрации цинка и меди в эритроцитах [5]. В ходе исследования отмечено более быстрое наступление эутиреоза у пациентов, принимавших тиамазол и антиоксидантный комплекс, по сравнению с пациентами, получавшими только тиамазол. Авторы наблюдали одинаковое снижение активности супероксид дисмутазы у пациентов в обеих группах, в то время как в группе больных, дополнительно принимавших антиоксидантный комплекс, было отмечено улучшение показателей антиоксидантной системы эритроцитов.

На основании изложенного выше можно высказать предположение о возможном позитивном влиянии соединений Se на исход терапии БГ, для подтверждения которого необходимо проведение целого ряда краткосрочных и длительных исследований.

Заключение

Эссенциальность Se в физиологии и патологии ЩЖ была выявлена в течение последних 10 лет благодаря большому числу экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований. Несмотря на большой объем информации о Se и селенопротеинах, имеющейся на сегодняшний день, точные молекулярные механизмы оказываемых ими эффектов на физиологические и патологические состояния ЩЖ неизвестны, вследствие чего возникает ряд вопросов:

1) Определяются ли эффекты Se на течение аутоиммунного процесса исключительно максимальным увеличением активности GPx, или активность других ферментативных систем также важна?

2) До сих пор не определено количество Se, обеспечивающее проявление максимальной активности селенопротеинов.

3) Каково соотношение цена–эффективность при назначении препаратов Se, особенно учитывая тот факт, что исходом АИТ является развитие первичного гипотиреоза, требующего проведения заместительной терапии L-T₄ препаратом гораздо бо-

лее дешевым, чем любой из препаратов селена, прием которого в итоге лишь отсрочит назначение L-T₄?

Достаточно аргументированным на сегодняшний день следует признать профилактическое назначение препаратов Se во время беременности (в комбинированной терапии с йодом), в особенности принимая во внимание тот факт, что приблизительно у 10% беременных определяется повышенная концентрация АТ-ТПО и у 5% всех беременных женщин развивается послеродовой тиреоидит [65, 71].

Следует отметить, что ранее описываемые эффекты Se в предупреждении развития атеросклероза и снижении риска развития онкологических заболеваний, а также в улучшении гликемического контроля не были подтверждены, а в недавно опубликованных исследованиях относительно сахарного диабета даже было высказано предположение о возможном увеличении риска его развития при приеме препаратов Se [12, 31, 36, 73].

Список литературы

1. *Abalovich M., Llesuy S., Gutierrez S.* et al. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments // *Clin. Endocrinol.* 2003. V. 59. P. 321–327.
2. *Ademoglu E., Ozbey N., Erbil Y.* et al. Determination of oxidative stress in thyroid tissue and plasma of patients with Graves' disease // *Eur. J. Intern. Med.* 2006. V. 17. P. 545–550.
3. *Al Kunani A.S., Knight R., Haswell S.J.* et al. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 2001. V. 108. P. 1094–1097.
4. *Arner E.S., Holmgren A.* Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase // *Eur. J. Biochem.* 2000. V. 267. P. 6102–6109.
5. *Bacic-Vrca V., Skreb F., Cepelak I.* et al. The effect of antioxidant supplementation on superoxide dismutase activity, Cu and Zn levels, and total anti-oxidant status in erythrocytes of patients with Graves' disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005. V. 43. P. 383–388.
6. *Bates J.M., Spate V.L., Morris J.S.* et al. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development // *Endocrinol.* 2000. V. 141. P. 2490–2500.
7. *Beckett G.J., Arthur J.R.* Selenium and endocrine system // *J. Endocrinol.* 2005. V. 184 (3). P. 455–465.
8. *Bianco A.C., Kim B.W.* Deiodinases: implications of the local control of the thyroid hormone action // *J. Clin. Invest.* 2006. V. 116. P. 2571–2579.
9. *Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B.* et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases // *Endocr. Rev.* 2002. V. 23. P. 38–89.
10. *Birringier M., Pilawa S., Flohe L.* Trends in selenium biochemistry // *Nat. Prod. Rep.* 2002. V. 19. P. 693–718.
11. *Bjorkman U., Ekholm R.* Hydrogen peroxide degradation and glutathione peroxidase activity in cultures of thyroidal cells // *Mol. Cell. Endocr.* 1995. V. 111. P. 99–107.
12. *Bleys J., Miller E.R., Pastor-Barriuso R.* et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. V. 84. P. 880–887.
13. *Boyages S.C.* Iodine deficiency disorders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. V. 77. P. 587–591.
14. *Brown M.R., Cohen H.J., Lyons J.M.* Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long-term parental nutrition // *Idid. P.* 549–554.
15. *Castellano S., Lobanov A.V., Capple C.* et al. Diversity and functional plasticity of eukaryotic selenoproteins: identification and characterization of the Sel family // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 16188–16193.
16. *Caturegli P., Kimura H., Rocchi R.* et al. Autoimmune thyroid diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007. V. 19. P. 44–48.
17. *Conrad M., Jakupoglu C., Moreno S.G.* et al. Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. P. 9414–9423.
18. *Contempre B., de Escobar G.M., Denef J.F.* Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in Central Africa // *Endocrinol.* 2004. V. 145. P. 994–1002.
19. *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. V. 133. P. 99–109.
20. *Contempre B., Le Moine O., Dumont J.E.* Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor β (TGF- β) // *Mol. Cell. Endocr.* 1996. V. 124. P. 7–15.
21. *Contempré B., Duale N.L., Dumont J.E.* et al. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population // *Clin. Endocr.* 1992. V. 36. P. 579–583.
22. *Contempré B., Jauniaux E., Calvo R.* et al. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy // *J. Clin. Endocr. Met.* 1993. V. 77. P. 1719–1722.
23. *Corvilain B., Collyn L., van Sande J.* et al. Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species // *Am. J. Physiol. Endocr. Met.* 2000. V. 278. P. 692–699.
24. *Dayan C.M., Daniels G.H.* Chronic autoimmune thyroiditis // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335. P. 99–107.
25. *Delange F.* Cassava and the thyroid. In: Gaitan E, ed. *Environmental goitrogenesis*. Boca Raton, FL. CRC Press: 1989. P. 173–194.
26. *Derumeaux H., Valeix P., Castetbon K.* et al. Association of selenium with thyroid volume and echotexture in 3- to 60-year-old French adults // *Eur. J. Endocr.* 2003. V. 148. P. 309–315.
27. *Dumitrescu A.M., Liau X.H., Abdullah M.S.* et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism // *Nat. Genet.* 2005. V. 37. P. 1247–1252.
28. *Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A.* Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis // *Eur. J. Endocr.* 2003. V. 148. P. 389–393.

29. Ekholm R., Bjorkman U. Glutathione peroxidase degrades intracellular hydrogen peroxide and thereby inhibits intracellular protein iodination in thyroid epithelium // *Endocrinol.* 1997. V. 138. P. 2871–2878.
30. Farber J.L., Kyle M.E., Coleman J.B. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species // *Lab. Invest.* 1990. V. 62. P. 670–679.
31. Garland M., Morris J.S., Stampfer M.J. et al. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women // *J. Natl. Cancer Inst.* 1995. V. 87. P. 497–505.
32. Gärtner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W. et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations // *J. Clin. Endocr. Met.* 2002. V. 87. P. 1687–1691.
33. Gärtner R., Gasnier B.C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis // *Biofactors.* 2003. V. 19. P. 165–170.
34. Golubkina N., Alfthan G. The human selenium status in 27 regions of Russia // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2000. V. 13. P. 15–20.
35. Guerra L.N., Ríos de Molina Mdel C., Miler E.A. et al. Antioxidants and methimazole in the treatment of Graves' disease: effect on urinary malondialdehyde levels // *Clin. Chim. Acta.* 2005. V. 352. P. 115–120.
36. Hunter D.J., Morris J.S., Stampfer M.J. et al. A prospective study of selenium status and breast cancer risk // *J.A.M.A.* 1990. V. 264. P. 1128–1131.
37. Imai H., Nakagava Y. Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells // *Free Rad. Biol. Med.* 2003. V. 34. P. 145–169.
38. Kohrle J., Jakob F., Contempre B., Dumont J.E. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System // *Endocr. Rev.* 2005. V. 26 (7). P. 944–984.
39. Jakupoglu C., Przemeck G.K., Schneider M. et al. Cytoplasmic thioredoxin reductase is essential for embryogenesis but dispensable for cardiac development // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. P. 1980–1988.
40. Kihara M., Kontani K., Yamauchi A. et al. Expression of thioredoxin in patients with Graves disease // *Int. J. Mol. Med.* 2005. V. 15. P. 795–799.
41. Kim H., Park S., Suh J.M. et al. Thyroid-stimulating hormone transcriptionally regulates the thiol-specific antioxidant gene // *Cell. Physiol. Biochem.* 2001. V. 11. P. 247–252.
42. Kimura T., Okajima F., Sho K. et al. Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL-5 thyroid cells is mediated not by adenosine 3',5'-monophosphate, but by Ca²⁺ signalling followed by phospholipase-A2 activation and potentiated by an adenosine derivative // *Endocrinol.* 1995. V. 136. P. 116–123.
43. Klecha A.J., Barreiro Arcos M.L., Frick L. et al. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases // *Neuroimmunomodulat.* 2008. V. 15(1). P. 68–75.
44. Koenig R.J. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease // *Thyroid.* 2005. V. 15. P. 835–840.
45. Kohrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action // *Cell. Mol. Life Sci.* 2000. V. 57. P. 1853–1863.
46. Kohrle J., Jakob F., Contempre B. et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system // *Endocr. Rev.* 2005. V. 26. P. 944–984.
47. Kohrle J. The trace element selenium and the thyroid gland // *Biochim.* 1999. V. 81. P. 383–387.
48. Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes // *Science.* 2003. V. 300. P. 1439–1443.
49. Kumar S., Bjornstedt M., Holmgren A. Selenite is a substrate for calf thymus thioredoxin reductase and thioredoxin and elicits a large non-stoichiometric oxidation of NADPH in the presence of oxygen // *Eur. J. Biochem.* 1992. V. 207. P. 435–439.
50. Leonard J.L., Rosenberg I.N. Thyroxine 5'-deiodinase activity of rat kidney. Observations on activation by thiols and inhibition by propylthiouracil // *Endocrinol.* 2003. V. 103. P. 2137–2144.
51. Levander O.A., Beck M.A. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease: insights from Coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E // *Biol. Trace Elem. Res.* 1997. V. 56. P. 5–21.
52. Ma T., Guo J., Wang F. The epidemiology of iodine-deficiency diseases in China // *Am. J. Clin. Nutr.* 1993. V. 57. P. 264S–266S.
53. Matsui M., Oshima M., Oshima H. et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene // *Dev. Biol.* 1996. V. 178. P. 179–185.
54. Mazopakis E.E., Papadakis J.A., Papadomanolaki M.G. et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis // *Thyroid.* 2007. V. 17. P. 609–612.
55. Moncayo R., Moncayo H. Nutritional treatment of incipient thyroid autoimmune disease. Influence of selenium supplementation on thyroid function and morphology in children and young adults // *Clin. Nutr.* 2005. V. 24. P. 530–531.
56. Moreno-Reyes R., Mathieu F., Boelaert M. et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin-Beck osteoarthropathy // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. V. 78. P. 137–144.
57. Moreno-Reyes R., Suetens C., Mathieu F. et al. Kashin-Beck disease and iodine deficiency in Tibet 1998 // *N. Eng. J. Med.* V. 339. P. 1112–1120.
58. Negro R., Formoso G., Mangieri T. et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications // *J. Clin. Endocr. Met.* 2006. V. 91. P. 2587–2591.
59. Negro R., Greco G., Mangieri T. et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. P. 1263–1268.
60. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity // *Targ. Therap.* 2008. V. 2(2). P. 265–273.
61. Nève J. Methods in determination of selenium states // *J. Trace Elem. Electrolyt. Heal. Dis.* 1991. V. 5(1). P. 1–17.
62. Nomura K., Imai H., Nakagava Y. Involvement of mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase as an anti-apoptotic factor // *Biol. Sign. Recept.* 2001. V. 10. P. 81–92.
63. Nonn L., Williams R.R., Erickson R.P. et al. The absence of mitochondrial thioredoxin 2 causes massive apoptosis, exencephaly, and early embryonic lethality in homozygous mice // *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23. P. 916–922.
64. Peg A., Yang C., Rui H., Li H. Study on the pathogenic factors of Kashin-Beck disease // *J. Toxicol. Environ. Heal.* 1992. V. 35. P. 79–90.

65. *Poppe K., Glinoe D.* Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy // *Hum. Reprod. Update.* 2003. V. 9. P. 149–161.
66. *Prummel M.F., Wiersinga W.M.* Thyroid autoimmunity and miscarriage // *Eur. J. Endocr.* 2004. V. 150. P. 751–755.
67. *Rayman M.P.* The importance of selenium to human health // *Lancet.* 2000. V. 356. P. 233–241.
68. *Seven R., Gelisgen R., Seven A.* et al. Influence of propylthiouracil treatment on oxidative stress and nitric oxide in Basedow disease patients // *J. Toxicol. Env. Heal.* 2001. V. 62. P. 495–503.
69. *Smyth P.P.* Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. // *Biofact.* 2003. V. 19. P. 121–130.
70. *St. Germain D.L., Hernandez A., Schneider M.J.* et al. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals // *Thyroid.* 2005. V. 15. P. 905–916.
71. *Stagnaro-Green A.* Postpartum thyroiditis // *Best Pract. Res. Clin. Endocr. Met.* 2004. V. 18. P. 303–316.
72. *Stawicki S.P., Lyons M., Aloupis M.* et al. Current evidence from phase III clinical trials of selenium supplementation in critically ill patients: why should we bother? // *Mini Rev. Med. Chem.* 2007. V. 7. P. 693–639.
73. *Stranges S., Marshall J.R., Natarajan R.* et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2007. V. 147. P. 217–223.
74. *Strieder T.G., Prummel M.F., Tijssen J.G.* et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease // *Clin. Endocrin.* 2003. V. 59. P. 396–401.
75. *Sun Q.A., Kirnarsky L., Sherman S.* et al. Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2001. V. 98. P. 3673–3678.
76. *Sun Q.A., Wu Y., Zappacosta F.* et al. Redox regulation of cell signalling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 24522–24530.
77. *Surai P.* Selenium in nutrition and health Nottingham: Univ. Press, 2006.
78. *Vanderpas J.B., Contemprè B., Duale N.L.* Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in Zaire // *Am. J. Clin. Nutr.* 1990. V. 52. P. 1087–1093.
79. *Wertenbruch T., Willenberg H.S., Sagert C.* et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease // *Med. Chem.* 2007. V. 3. P. 281–284.
80. *Xia Y., Hill K.E., Byrne D.W.* et al. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. V. 81. P. 829–834.
81. *Yang G.Q., Xia Y.M.* Studies on human dietary requirements and safe range of dietary intakes of selenium in China and their application in the prevention of related endemic diseases // *Biomed. Environ. Sci.* 1995. V. 8. P. 187–201.
82. *Голубкина Н.А., Шагова М.В.* Уровень потребления селена беременными женщинами некоторых регионов России и стран СНГ / Тез. Докл. Всерос. конф. “Питание детей 21 века”. М., 2000. С. 28.
83. *Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко и др.* Селен в организме человека. М: Изд. РАМН, 2002. С. 30–31.