

## МЯСТО НА СЕЛЕНА В ЛЕЧЕНИЕТО НА ТИРЕОИДНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

*Д. Гавраилова*

*Факултет "Обществено здраве", Медицински университет – София*

## PLACE OF SELENIUM IN THE TREATMENT OF THYROID DISEASES

*D. Gavrailova*

*Faculty of Public Health, Medical University – Sofia*

**Резюме:** Селенът (Se) е минерал от основно значение за човешкото здраве. Много от неговите физиологични роли са свързани с присъствието му в селенопротеините, известни със своите антиоксидантни свойства. Няколко проучвания изследват потенциалните положителни ефекти от добавката на Se при заболявания на щитовидната жлеза, характеризирани се с повишени нива на водороден перексид и свободни радикали (автоимунен хроничен тиреоидит, болест на Грейв). Тези проучвания предоставят доказателства, че добавката на Se води до увеличаване на антиоксидантната ензимна дейност и може да намали възпалителния процес на щитовидната жлеза. С оглед на това се предполага, че Se би могъл да има терапевтична роля при автоимунните заболявания на щитовидната жлеза.

**Ключови думи:** селен, селеноензими, щитовидна жлеза, автоимунни тиреоидни заболявания

**Адрес за кореспонденция:** Д. Гавраилова, Факултет "Обществено здраве", Медицински университет – София

---

*Summary:* The essential trace mineral, selenium (Se), is of fundamental importance to human health. Many of its physiologic roles may be ascribable to its presence within selenoproteins, known for their antioxidant properties. Several studies have investigated the potential positive effects of Se supplementation in thyroid diseases, characterized by increased levels of hydrogen peroxide and free radicals (autoimmune chronic thyroiditis, Graves' disease). These studies have supplied evidences indicating that Se supplementation, maximizing the antioxidant enzymes activity, may reduce the thyroid inflammatory status. Then, it may be assumed that Se could have therapeutic role in autoimmune thyroid disease.

*Key words:* selenium, selenoenzymes, thyroid, autoimmune thyroid diseases

*Address for corespondence:* D. Gavrailova, Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

---

Признато е, че за оптималната функция на щитовидната жлеза са необходими както адекватни доставки на йод, така и на основния микроелемент – селен [41].

Селенът (Se) е включен в полипептидна верига на аминокиселината селеноцистеин, която е неразделна част на група протеини, наречени селенопротеини. Те упражняват множество физиологични ефекти в сферата на човешкото здраве, повечето от които са свързани с регулиране на окислително-редукционните процеси [37]. При хора

са идентифицирани над 25 селенопротеинови семейства [7], като най-важните от тях са глутатион пероксидаза (GPx), тиоредоксин редуктаза (TrxR) и йодтиронин-дейодинази (DIO), функционално характеризирани се с оксиредуктазни функции [24].

Селеноензимите глутатион пероксидаза (GPx) и тиоредоксин редуктаза (TrxR) показват способността да действат като антиоксиданти и защитават клетките от оксидативен стрес [5, 7]. Другият клас селенопротеини – йодтиронин-дейодиназните ензими (DIO), катализират превръщането на тирок-

сина ( $T_4$ ) в трийодтиронин ( $T_3$ ), а след това оказват фино настроен контрол върху метаболизма на хормоните на щитовидната жлеза. Тип 1 и тип 2 дейодиназа са необходими за системен и локален синтез на биологично активния  $T_3$  от  $T_4$ , а тип 3 дейодиназа катализира превръщането на  $T_4$  до биологично неактивния обратен  $T_3$  ( $oT_3$ ) и катаболизира  $T_3$  до неактивния 3,3'-дийодтиронин [5, 33, 43]. Въпреки че много механизми регулират синтеза на дейодиназите (TSH, тиреоидни хормони, цАМФ), съдържанието на селен пряко засяга дейността им [4, 20] и следователно влияе върху синтеза на тиреоидни хормони, а селеновият статус вероятно оказва влияние върху развитието на тиреоидни заболявания [9].

Съдържанието на Se в ендокринните тъкани е по-голямо, отколкото в другите органи, като едни от най-високите нива са в щитовидната жлеза [9, 20]. При синтеза на тиреоидни хормони се генерира огромно количество свободни радикали под формата на водороден пероксид ( $H_2O_2$ ) и въпреки че последните са естествени странични продукти от кислородния метаболизъм, когато са в големи количества и не се дезактивират достатъчно, допринасят за развитието на редица хронични възпалителни заболявания [14]. В случай на селенов дефицит активността на глутатион пероксидазата и тиоредоксин редуказата е намалена, поради което те не успяват да защитят тиреоидните клетки от уврежданията на излишния  $H_2O_2$ . Според съвременните виждания, този увреден клетъчен материал се припознава от имунната система като чужд, което води до автоимунни заболявания на щитовидната жлеза. Недостигът на селен намалява активността и на йодтиронин-дейодиназа тип 1, което нарушава превръщането на  $T_4$  до  $T_3$  и може да доведе до хипотиреоидни симптоми [21]. Намалената GPx активност увеличава окислителното увреждане в щитовидната жлеза, а намалената концентрация на DIO дълбоко променя метаболизма на тиреоидните хормони [20, 21].

Според някои автори [5, 10] добавката на селен при пациенти с автоимунни тиреоидни заболявания променя възпалителния и имунния отговор, вероятно чрез засилване активността на плазмените глутатион пероксидаза и тиоредоксин редуказата, което води до намаляване на токсичните концентрации на  $H_2O_2$  и липидните хидропероксиди.

## СЕЛЕН И АВТОИМУНЕН ТИРЕОИДИТ

Тиреоидитът на Хашимото (HT) е едно от най-разпространените автоимунни ендокринни нарушения при жени, най-честа причина за субклиничен

или явен хипотиреоидизъм в райони с достатъчен прием на йод, който значително повлиява качеството на живот на пациентите [6, 34]. Характеризира се с наличие на антитела срещу тиреоидната пероксидаза (TPOAb, анти-TPO) и/или антитела срещу тиреоглобулина (TG-Ab).

Няколко проучвания са изследвали потенциалните положителни ефекти от добавката на Se при заболявания на щитовидната жлеза, характеризирани се с повишени нива на водороден пероксид и свободни радикали. Те показват потискащ ефект на лечението със селен върху серумните концентрации на TPOAb при пациенти с тиреоидит на Хашимото.

Едно от първите проучвания в тази насока е на Duntas и сътр., които при пациенти с автоимунен тиреоидит намират спад на TPOAb с 46% ( $P < 0.0001$ ) на 3-тия и с 55,5% ( $P < 0.05$ ) на 6-ия месец от терапията с комбинация от L-селенометионин и L-тироксин [11].

Малко по-късно Mazokorakis и кол. [30] провеждат проспективно изследване на 80 жени с тиреоидит на Хашимото, приемали 200  $\mu\text{g}$  Se под формата на L-селенометионин перорално в продължение на 1 година. Резултатите показали значително намаляване на серумните анти-TPO нива през първите 6 месеца (5,6% на 3-тия и 9,9% на 6-ия месец) с общо намаление от 21% на TPOAb ( $p < 0.0001$ ) в сравнение с базалните стойности. Авторите правят извода, че при пациенти с тиреоидит на Хашимото лечение със Se в продължение на 6 месеца води до значително намаляване на серумните анти-TPO нива, което е по-изразено през второто тримесечие. Разширяването на Se добавки за още 6 месеца, довело до допълнителни 8% намаление в анти-TPO концентрациите, а прекратяването предизвикало увеличение с 4.8% ( $p < 0.0001$ ).

Аналогични резултати са получени и в проучването на O. Turker и сътр. [44], които в продължение на 9 месеца изследвали ефектите на променливи дози L-селенометионин (200/100  $\mu\text{g}/\text{ден}$ ) при пациенти с автоимунен тиреоидит. Всички изследвани получавали L-тироксин за поддържане на серумен TSH – 2 mIU/l. В групата, приемала 200  $\mu\text{g}/\text{ден}$  L-селенометионин перорално в продължение на 3 месеца ( $N = 48$ ), серумните титри на TPOAb са намалели с 26.2% (от начални средни стойности на TPOAb 803 IU/ml на 572 IU/ml –  $P < 0.001$ ), в групата ( $N = 20$ ) продължили лечението с L-селенометионин 200  $\mu\text{g}/\text{ден}$  за още 3 мес. – с 23.7% ( $P < 0.01$ ), а при пациентите, които увеличили дозата от 100 на 200  $\mu\text{g}/\text{ден}$  – с 30,3% ( $P < 0.01$ ). TPOAb титрите се увеличили значително (с 38.1%,  $P < 0.01$ ) при пациентите, които след 3-месечно лечение с 200

µg/ден, намалили дозата на 100 µg/ден, а при тези, които получавали плацебо, не били отчетени значими промени в концентрацията на антителата.

В противовес на цитираните проучвания изследване, проведено в Австрия, не показва съществена промяна в анти-ТРО и продукцията на цитокини при пациенти с аутоимунен тиреоидит, получавали 200 µg/ден натриев селенит ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ) в продължение на 3 месеца, в сравнение с контролната група [18]. Следва да се отбележи обаче, че проучваните пациенти са били с умерена аутоимунна активност, изразена в стойности на анти-ТРО нива около 500 IU/ml.

Според R. Gärtner [13] добавката на селен може да подобри възпалителната активност на щитовидната жлеза при пациенти с аутоимунен тиреоидит, което е най-отчетливо при лицата с висока имунологична активност (ТРОАб над 1200 IU/ml).

Установена е обратнопропорционална връзка между плазмените нива на селен и ТРОАб. Изследване на Y. J. Tong и сътр. [42] намира, че пациентите с най-високи ТРОАб (> 600 IU/ml) имат по-ниски нива на селен в сравнение с пациентите с умерени и по-ниски концентрации на ТРОАб (съответно 83,6, 95,6 и 92,9 IU/ml).

G. Karanikas и сътр. [17] установяват корелация между нивата на ТРОАб и производството на възпалителни цитокини от лимфоцитите на щитовидната жлеза и предполагат, че ефикасността от приложението на селен може да бъде по-изразена по време на епизоди на възпаление.

Според някои изследователи суплементацията със селен засилва интратиреоидната активност на GPx и TrxR, вероятно чрез увеличаване на концентрацията на селен в рамките на щитовидната жлеза [11]. H. Хие и сътр. [46] в проучване от 2010 г. показват, че съществува връзка между селена и Т-имунните клетки. След добавка на селен авторите намират значително намаляване на антитиреоглобулиновите антитела, свързани с намаляване на лимфоцитната инфилтрация на щитовидната жлеза при мишки с йод-индуциран аутоимунен тиреоидит.

При тиреоидит на Хашимото моноцитите и лимфоцитите освобождават по-големи количества цитокини. Предполага се, че левотироксинът и селенометионинът упражняват противовъзпалителен ефект чрез различни ефекторни системи. Левотироксинът възстановява нормалната функция на моноцитите, като намалява моноцитното освобождаване на TNF-α, IL-1β, IL-6, докато селенометионинът потиска предимно лимфоцитното освобождаване на цитокини – IL-2, интерферон-γ и TNF-α, като ефектът е по-силен, когато двете лекарства са приложени заедно. Според R. Krysiak и

V. Okorien пациентите с тиреоидит на Хашимото и висок риск от прогресия на заболяването (маркирана с хипоехогенност на паренхимата на щитовидната жлеза, високи титри на ТРОАб) могат да бъдат най-добрите кандидати за комбинирано лечение с левотироксин и селенометионин. Едновременно приложение на двата препарата и адитивният им противовъзпалителен ефект, който корелира с намаляване на титрите на ТРОАб, може да бъде най-ефективният начин на лечение за пациенти с тиреоидит на Хашимото [23].

Клинични ползи от добавка на селен са наблюдавани и при бременни жени с аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Около 10% от бременните жени са положителни за ТРОАб, а близо 8% от всички бременни развиват постпартален тиреоидит [35, 39].

Аутоимунният тиреоидит при бременни жени повишава риска от спонтанен аборт, преждевременно раждане и постпартален тиреоидит (PPT), а вероятността за прогресия на заболяването до хипотиреоидизъм е по-висока [27]. Концентрацията на селен варира по време на бременността, но е по-ниска през третото тримесечие, което показва, че жените с нисък прием на селен могат да бъдат изложени на повишен риск от тиреоидно заболяване по време на бременност. Поради това се предполага, че определянето на селеновия статус и добавката на селен може да бъде от значение за управление на тиреоидно заболяване по време на бременност [19].

В проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване R. Négro и сътр. [33] проследяват промените в ултразвуковите и аутоимунните параметри на щитовидната жлеза при 2 групи ТРО-позитивни бременни жени: със (група S<sub>1</sub>) и без (група S<sub>0</sub>) добавка на селен. По време на бременността авторите отчетливи значително намаляване на ТРОАб и в двете групи, но намалението било по-голямо в групата, получавала 200 µg/ден селенометионин (62,4% срещу 43,9% – P < 0.01). В следродовия период увеличение на титрите на антителата е наблюдавано и при двете групи, но средните и максималните нива били по-ниски в лекуваната група. Ултразвуковият мониторинг показал стабилна характеристика на тиреоидната структура при пациентките, приемали селенометионин, докато в група S<sub>0</sub> се наблюдавало изразено влошаване. Авторите отчетливи и значително по-ниска честота на следродов тиреоидит (28,6% срещу 48,6% – P < 0.01) и последващ траен хипотиреоидизъм (11,7% срещу 20,3% – P < 0.01) в групата, приемала селенометионин, в сравнение с нелекуваната група. Според J. H. Lazarus [28] това проучване не само предоставя

допълнителни доказателства в полза на проверка на функцията на щитовидната жлеза по време на бременност, но в случай на потвърждаване на нарушенията предлага допълнителен потенциален превантивен подход за PPT.

Неотдавна D. Nacamulli и сътр. [31] изследват дали приемът на физиологични дози селен (80 µg) под формата на натриев селенит ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) в продължение на 12 месеца е в състояние да предотврати прогресирането на болестта при пациенти с лек аутоимунен тиреоидит (с нормални  $T_4$  нива и нормални или леко повишени TSH нива, без терапия с левотироксин). Техните резултати показали значително намаление с 30% ( $P = 0,0001$ ) в нивата на TPOAb и понижаване с 19% на антитиреоглобулиновите антитела, успоредно с подобрене в ехогенността на щитовидната жлеза след 6-ия месец. Това е първото проучване, което показва, че продължително приложение на стабилна физиологична доза неорганичен селен оказва положително влияние върху хода на аутоимунния тиреоидит. Предполага се, че селенометионинът и натриевият селенит са ефективни при забавяне прогресията на аутоимунния тиреоидит (изразено чрез прогресивно намаляване на анти-TPO и подобряване на ултразвуковите резултати) посредством засилване активността на GPx, TrxR и дейодиназите, което в съвкупност води до подобряване на редокс-състоянието на тиреоцитите и поддържане функцията на щитовидната жлеза.

Въпреки това остава отворен въпросът дали наблюдаваните разлики в намаляване на анти-TPO се дължат на различия в прилаганите методологии, продължителността на лечение, индивидуалния отговор към селеновата добавка, географското съдържание на йод или на комбинация от изброените фактори [12].

## СЕЛЕН И БОЛЕСТ НА GRAVE

Увеличаване на оксидативния стрес и повишаване на производството на реактивни кислородни радикали се наблюдава и при базедова болест [2, 15]. В хода на заболяването е установен общ спад в активността на GPx [22] и други ензими (супероксид дисмутаза, каталаза) [2]. V. Vasic-Vrca и сътр. [3] провеждат сравнително проучване на ефикасността на лечението с метимазол срещу комбинирана терапия с метимазол и антиоксиданти (витамин E, C, β-каротин и селен в доза 60 µg/ден) при лица с базедова болест. Те намират по-значително нарастване на плазмените концентрации на селен и повишаване на еритроцитната GPx активност, както и по-бързо достигане на еутиреоидно състояние при пациентите, приемащи комбинация от селен и ме-

тимазол, в сравнение с групата само на метимазол. В по-скорошно проучване на T. Wertenbruch [45] е направено сравнение на плазмените концентрации на селен при пациенти с болест на Грейв в ремисия, с персистираща или рецидивираща болест след прекратяване на лечението с антитиреоидни медикаменти. Въпреки че не са наблюдавани значими разлики, в групата на пациентите в ремисия са установени най-високи нива на селен ( $> 120 \text{ microg/l}$ ) и отрицателна корелация между TSH рецепторните антитела и плазмените нива на селен, докато при пациентите с рецидив на заболяването тази корелация е била положителна. Тези резултати още веднъж подкрепят идеята за положителен ефект на Se върху аутоимунния процес на щитовидната жлеза.

Често срещано усложнение на базедовата болест е тиреоид-асоциираната офталмопатия (TAO). През 2011 г. Европейската група по изучаване на офталмопатията на Грейв (European Group on Graves' Orbitopathy – EUGOGO) прави оценка на ефектите от приложение на натриев селенит 200 µg/ден в лечението на пациенти с лека офталмопатия [29]. След 6-месечно лечение със селен изследователите отбелязали значително подобряване на качеството на живот при 70% от пациентите ( $P < 0.001$ ), намаление на очните лезии при 61% от приемалите селен ( $P = 0.01$ ) и значително забавяне на прогресията на офталмопатията ( $P = 0.01$ ) в сравнение с групата на плацебо. Орбиталните лезии се влошили при 7% от лекуваните със селен срещу 26% от пациентите, приемащи плацебо.

През последните години има подновен интерес към включването на селенови аналози в антитиреоидните лекарства и са разработени нови медикаменти, които упражняват по-селективно действие върху  $\text{H}_2\text{O}_2$  и функционират като антиоксиданти. Тези нови деривати показват значителен потенциал в лечението на аутоимунни заболявания на щитовидната жлеза [38]. И въпреки демонстрираните в различни проучвания ползи от приложението на органични и неорганични селенови препарати (селенометионин и натриев селенит), съществуват научни изследвания, показващи неблагоприятни имуногенни и диabetогенни ефекти [40] при пациенти с високи изходни серумни нива на селен. Това подчертава трудността да се поддържа баланс между рисковете и ползите от приложението на селенови препарати [26].

## СЕЛЕН И ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

През 2003 г. е проведено голямо френско проучване, в което е установено, че при населението на възраст 35-60 год. нивата на селен са обратно-

пропорционално свързани с обема на щитовидната жлеза, и е изказано предположение, че селенът може да има протективен ефект срещу гуша при жените [8]. Малко по-късно до сходни заключения достига и колектив на Б. Лозанов, който доказва, че релативният селенов дефицит корелира и е в причинна връзка с повишена честота на гуша при деца от 6- до 10-годишна възраст [1].

Неотдавна L. Rasmussen и сътр. [36] проучват връзката между серумната концентрация на селен и обема на щитовидната жлеза, както и връзката между нивата на селен и появата на възли в щитовидната жлеза. Те намират, че серумната концентрация на селен е в отрицателна зависимост с обема на щитовидната жлеза ( $P = 0,006$ ), както и че ниските нива на селен значително увеличават риска за гуша ( $P = 0.007$ ) и корелират с риска за развитие на множествени възли с размер над 10 mm ( $P = 0.087$ ), без да повлияват вероятността от развитие на единични нодули.

За разлика от тях H. Derumeaux и съавт. [8] не намират повишаване на глобалния риск за поява на възли при пациенти с дефицит на селен.

Друго проучвано взаимоотношение е между селена и рака на щитовидната жлеза. Още през 1993 г. норвежко изследване демонстрира обратна корелация между честотата на тиреоидни карциноми и плазмените концентрации на селен [16]. Техните данни се потвърждават по-късно и от M. Kucharczywski и сътр. [25], които намират, че тъканните концентрации на селен са най-ниски при пациенти с рак на щитовидната жлеза и правят извод, че ниските нива на селен в щитовидната жлеза могат да увеличат риска от тиреоиден карцином.

В заключение, селенът е минерал от основно значение за човешкото здраве, активен център на много селенопротеини, участващи в механизмите за антиоксидантна защита, в метаболизма на щитовидната жлеза и имунната функция.

Въпреки факта, че проучванията през последните години показват благоприятния ефект на Se при автоимунните заболявания на щитовидната жлеза, остават редица въпроси, които трябва да бъдат изяснени. По-важните от тях се отнасят до: идентифициране на надежден маркер за селеновия статус на щитовидната жлеза или за тиреоидния оксидативен стрес с оглед оптимално определяне на дозата и продължителността на лечение, определяне на праг за анти-ТРО, който да е показателен за добавка на селен, изясняване дали в дългосрочен план добавката на селен има потенциала да забави хода на автоимунния тиреоидит, така че да се избегне необходимостта от заместително лечение с L-тироксин, и не на последно мяс-

то – да бъде направена мащабна оценка на съотношението разход/полза.

Според някои автори, докато не се получи отговор на тези въпроси, препоръките за прием на селен в рутинната практика при лечение на тиреоидните заболявания не са оправдани [9, 32].

#### Библиография

1. Лозанов, Б., К. Цачев, Г. Кирилов и сътр. Селен и тиреоиден статус при деца от ендемичен район в условията на адекватна йодна суплементация. – *Ендокринология*, **11**, 2006, № 4, 213-222.
2. Abalovich, M. et al. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. – *Clin. Endocrinol.*, **59**, 2003, 321-327.
3. Bacić Vrca, V. et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease: the effect on the extracellular antioxidative parameters. – *Acta Pharmaceutica*, **54**, 2004, 79-89.
4. Bates, J. M. et al. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development. – *Endocrinology*, **141**, 2000, 2490-2500.
5. Beckett, G. J. et J. R. Arthur. Selenium and endocrine systems. – *J. Endocrinol.*, **184**, 2005, 455-465.
6. Bianchi, G. P. et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. – *Qual. Life Res.*, **13**, 2004, 45-54.
7. Castellano, S. et al. Diversity and functional plasticity of eukaryotic selenoproteins: identification and characterization of the Sel family. – *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **102**, 2005, 16188-16193.
8. Derumeaux, H. et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. – *Eur. J. Endocrinol.*, **148**, 2003, 309-315.
9. Drutel, A., F. Archambeaud et Ph. Caron. Selenium and the Thyroid Gland. – *Clin. Endocrinol.*, **78**, 2013, 2, 155-164.
10. Duntas, L. H. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. – *Thyroid*, **16**, 2006, 455-460.
11. Duntas, L. H., E. Mantzou et D. A. Koutras. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. – *Eur. J. Endocrinol.*, **148**, 2003, 389-393.
12. Duntas, L. H. Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**, 2010, № 12, 5180-5188.
13. Gärtner, R. et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 2002, 4, 1687-1691.
14. Goldhaber, S. B. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. – *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **38**, 2003, 232-242.
15. Guerra, L. N. et al. Antioxidants and methimazole in the treatment of Graves' disease: effect on urinary malondialdehyde levels. – *Clin. Chim. Acta*, **352**, 2005, 115-120.
16. Jellum, E. et al. The JANUS serum bank. – *Sci. Total Environ.*, **139-140**, 1993, 527-535.
17. Karanikas, G. et al. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. – *Clin. Endocrinol.*, **63**, 2005, 191-196.
18. Karanikas, G. et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. – *Thyroid*, **18**, 2008, 7-12.
19. Karita, K. et al. Variation in plasma selenium levels as a result of the menstrual cycle and pregnancy in healthy Japanese women. – *Biol. Trace Elem. Res.*, **99**, 2004, 83-91.
20. Köhrle, J. et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. – *Endocr. Rev.*, **26**, 2005, № 7, 944-984.

21. Köhrle, J. et R. Gärtner. Selenium and thyroid. – *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **23**, 2009, 815-827.
22. Komosinska-Vassev, K. et al. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. – *Clin. Chim. Acta*, **300**, 2000, 107-117.
23. Krysiak, R. et B. Okopien. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, 2011, № 7, 2206-2215.
24. Kryukov, G. V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. – *Science*, **300**, 2003, 1439-1443.
25. Kucharzewski, M. et al. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. – *Biol. Trace Elem. Res.*, **88**, 2002, 25-30.
26. Laclaustra, M. et al. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. – *Atherosclerosis*, **210**, 2010, 643-648.
27. Lazarus, J. H., A. Parkes et L. Premawardhana. Postpartum thyroiditis. – *Autoimmunity*, **35**, 2002, 169-173.
28. Lazarus, J. H. Does selenium supplementation during and after pregnancy reduce postpartum thyroid dysfunction and autoimmunity? – *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, **3**, 2007, 624-625.
29. Marrocci, C. et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. – *N. Engl. J. Med.*, **364**, 2011, 1920-1931.
30. Mazokopakis, E. E. et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. – *Thyroid*, **17**, 2007, № 7, 609-612.
31. Nacamulli, D. et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. – *Clin. Endocrinol.*, **73**, 2010, 535-539.
32. Negro, R. Selenium and thyroid autoimmunity. – *Biologics*, **2**, 2008, № 2, 265-273.
33. Negro, R. et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**, 2007, 1263-1268.
34. Ott, J. et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case – control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. – *Thyroid*, **21**, 2011, 161-167.
35. Poppe, K. et D. Glinooer. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. – *Hum. Reprod. Update*, **9**, 2003, 149-161.
36. Rasmussen, L. B. et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. – *Eur. J. Endocrinol.*, **164**, 2011, 585-590.
37. Rayman, M. P. The importance of selenium to human health. – *Lancet*, **356**, 2000, 233-241.
38. Roy, G. et G. Mughsh. Selenium analogues of antithyroid drugs – recent developments. – *Chem. Biodivers.*, **5**, 2008, № 3, 414-439.
39. Stagnaro-Green, A. Postpartum thyroiditis. – *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **18**, 2004, 303-316.
40. Stranges, S. et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. – *Ann. Intern. Med.*, **147**, 2007, 217-223.
41. Thomson, C. D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. – *Eur. J. Clin. Nutr.*, **58**, 2004, 391-402.
42. Tong, Y. J. et al. An epidemiological study on the relationship between selenium and thyroid function in areas with different iodine intake. – *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **83**, 2003, № 23, 2036-2039.
43. Toulis, K. A. et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. – *Thyroid*, **20**, 2010, 1163-1173.
44. Turker, O. et al. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. – *J. Endocrinol.*, **190**, 2006, 151-156.
45. Wertenbruch, T. et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. – *Med. Chem.*, **3**, 2007, 281-284.
46. Xue, H. et al. Selenium upregulates CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2(h4) mice. – *Endocr. J.*, **57**, 2010, 595-601.