

О влиянии селена на иммунный статус в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреозитом

Г.Г. Габулов, Г.И. Джабраилова

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

The effect of selenium on the immune status in the complex treatment of children with autoimmune thyroiditis

G.G. Gabulov, G.I. Jabrailova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Исучено влияние селена на динамику ряда показателей иммунной системы в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреозитом. Обследован 31 ребенок (средний возраст $11,16 \pm 0,59$ года). В 1-ю группу вошли 17 детей, которым, наряду с базисным лечением, назначали препарат селена по 100 мкг в сутки в течение 6 мес. Дети 2-й группы ($n=14$) принимали L-тироксин. В контрольную группу включили 15 практически здоровых детей такого же возраста. Средний уровень селена у детей из 1-й и 2-й групп в начале наблюдения составлял $69,23 \pm 1,52$ мкг/л, в контрольной группе – $114,8 \pm 3,18$ мкг/л. До лечения у детей 1-й и 2-й групп была выявлена Т-клеточная супрессия, средний уровень всех цитокинов (особенно TNF- α и IL-6) заметно превышал показатели у практически здоровых детей.

Исследование показало, что с повышением уровня селена в сыворотке крови существенно снижался уровень антител к ткани щитовидной железы ($p=0,001$). К концу наблюдения в крови детей 1-й группы значительно повысилось содержание IgA ($p=0,012$) и IgG ($p=0,044$), отмечено увеличение количества лимфоцитов CD3+ ($p=0,008$), CD4+ ($p=0,015$), CD16+/56+ ($p=0,010$). У детей, принимавших селен в дополнение к основному лечению, снижение уровней TNF- α ($p=0,028$), IL-6 ($p=0,002$) и IL-1 β ($p=0,009$) оказалось статистически значимым. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что селен в комплексной терапии аутоиммунного тиреозита значительно снижает титр антищитовидных антител и положительно влияет на ряд важных показателей иммунного гомеостаза у детей.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный тиреозит, селен, гормоны щитовидной железы, цитокины, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет.

Для цитирования: Габулов Г.Г., Джабраилова Г.И. О влиянии селена на иммунный статус в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреозитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 87–93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-87-93>

The authors studied the effect of selenium on the dynamics of immune system indicators in children with autoimmune thyroiditis. They examined 31 children (average age of 11.16 ± 0.59 years). Group I included 17 children who took selenium (100 μg per day for 6 months) along with the basic treatment. Group II ($n=14$) took L-thyroxine. The control group included 15 healthy children of the same age. The average level of selenium in children of Group I and II was $69.23 \pm 1.52 \mu\text{g} / \text{l}$ at the beginning of the study, in the control group it was $114.8 \pm 3.18 \mu\text{g} / \text{l}$. Before treatment, children in Group I and II had T-cell suppression, the average level of all cytokines (especially TNF- α and IL-6) was significantly higher than in practically healthy children.

The study demonstrated that the level of the thyroid tissue antibodies decreased significantly ($p=0.001$) with an increase in the level of selenium in the blood serum. By the end of the study the content of IgA ($p=0.012$) and IgG ($p=0.044$) in Group I, as well as the number of lymphocytes CD3 + ($p=0.008$), CD4 + ($p=0.015$), CD16 + / 56 + ($p=0.010$) significantly increased. The authors observed statistically significant decrease in the levels of TNF- α ($p=0.028$), IL-6 ($p=0.002$) and IL-1 β ($p=0.009$) in children who took selenium in addition to the main treatment. Thus, the results of the study suggest that selenium in the complex therapy of autoimmune thyroiditis significantly reduces the titer of antithyroid antibodies and positively affects a number of important indicators of immune homeostasis in children.

Key words: children, autoimmune thyroiditis, selenium, thyroid hormones, cytokines, humoral immunity, cellular immunity.

For citation: Gabulov G.G., Jabrailova G.I. The effect of selenium on the immune status in the complex treatment of children with autoimmune thyroiditis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(2): 87–93 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-87-93>

Селен дает противовоспалительный эффект, принимает активное участие в процессах антиоксидантной защиты щитовидной железы; это связано с тем, что селен является структурным компонентом фермента глутатионпероксидазы. Кроме

того, этот микроэлемент участвует в метаболизме тиреоидных гормонов (в конверсии тироксина в трийодтиронин), служит необходимым фактором в биосинтезе селенопротеина, влияет на иммунную систему: дефицит селена сопровождается снижением иммунной компетентности, нарушениями клеточного иммунитета [1–4].

В последние годы в научной литературе активно дискутируется вопрос о применении селена в комплексной терапии у больных с аутоиммунным тиреозитом, при этом сведения об эффективности такого подхода противоречивы [4–6]. Проведенный анализ

© Г.Г. Габулов, Г.И. Джабраилова, 2019

Адрес для корреспонденции: Габулов Гусейн Гасан – проф. кафедры детских болезней 2-го Азербайджанского медицинского университета
e-mail: aaa@day.az.

Джабраилова Поной Исрафил – ст. лаборант кафедры детских болезней 2-го Азербайджанского медицинского университета
Азербайджан, 1007 Баку, ул. Анвара Гасымзаде, д. 14

научной литературы показал, что опубликовано незначительное количество работ, посвященных применению селена у детей с аутоиммунным тиреоидитом [4, 7].

Цель исследования — оценка влияния пищевой добавки микроэлемента селена на динамику показателей иммунной системы в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреоидитом.

Характеристика детей и методы исследования

Критерии включения в исследование: аутоиммунный тиреоидит в состоянии медикаментозного эутиреоза у детей, ранее не принимавших селен как пищевую добавку.

Обследованные дети ($n=31$; средний возраст $11,16 \pm 0,59$ года) были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 17 детей (6 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст $11,52 \pm 0,74$ года). Во 2-ю группу включили 14 детей (5 мальчиков и 9 девочек) в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст $10,5 \pm 0,92$ года). Средняя продолжительность аутоиммунного тиреоидита у обследованных детей достигала $2,96 \pm 0,25$ года и достоверно не различалась в 1-й и 2-й группах (соответственно $2,93 \pm 0,35$ и $2,76 \pm 0,34$ года). В контрольную группу включены 15 практически здоровых детей (средний возраст $10,93 \pm 1,12$ года). Средний уровень селена у детей групп наблюдения составил $69,23 \pm 1,52$ мкг/л, в контрольной группе — $114,8 \pm 3,18$ мкг/л.

Пациентам 1-й группы наряду с базисным лечением L-тироксина назначали L-селенометионин (препарат selenium) в дозе 100 мкг 1 раз в день, в течение 6 мес. Показанием к назначению препарата служил низкий уровень селена в сыворотке крови. Препарат переносился хорошо и не вызвал нежелательных реакций. На назначение этой пищевой добавки было получено информированное согласие родителей. Дети получали препарат в утренние часы, через час после еды,

запивали водой. Пациенты 2-й группы принимали L-тироксин в индивидуальной дозировке.

Результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований, полученные после 6-месячного периода наблюдения, сравнивали с результатами, полученными до лечения. Наряду с общеклиническими показателями определяли динамику концентраций специфических антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ), показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α). Определение уровней общего и свободного трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), а также тиреотропного гормона (ТТГ) проводили иммуноферментным или радиоиммунным методом (референсные значения уровня ТТГ 0,6–4,84 ед/л, свободного T_4 — 0,79–1,76 нг/дл, свободного T_3 — 2,3–4,2 пг/мл). Относительное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов, а также популяции лимфоцитов определяли методом иммунофенотипирования на проточном флюориметре Faxscan («Becton Dickinson», Бельгия). Уровень сывороточных IgA, IgM, IgG определяли с помощью турбодиметрического анализа на аппарате ChemWell (США). Для анализа уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β и TNF- α использовали метод ELISA с помощью наборов BIOSOURCE, аппарат ChemWell. Уровень селена определяли на атомно-абсорбционном спектрометре Varian AA240-Duo Zeeman.

Статистическая обработка данных проведена с применением компьютерной программы Primer of Biostatistics v.4.03 by Stanton A. Glantz. При сравнении количественных показателей в несвязанных совокупностях был применен непараметрический метод — ранговый критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, для связанных (сопряженных) выборок — парный критерий Вилкоксона с помощью программного пакета SPSS-20.

Таблица 1. Показатели селена и тиреоидного статуса до и после лечения у детей с аутоиммунным тиреоидитом
Table 1. Selenium values and thyroid status before and after treatment in children with autoimmune thyroiditis

Показатель	Группа детей				p	
	1-я (n=17)		2-я (n=14)		1-я группа до/после лечения	2-я группа до/после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Селен, мкг/л	68,7 \pm 2,34	96,78 \pm 2,23	69,8 \pm 1,9	72,0 \pm 1,7*	0,000	0,006
Анти-ТПО, ед/мл	568,1 \pm 80,1	385,5 \pm 42,6	504,1 \pm 134,6	470,3 \pm 120,3	0,044	0,594
Анти-ТГ, ед/мл	238,7 \pm 64,3	201,4 \pm 50,9	229,7 \pm 93,0	212,1 \pm 79,4	0,75	0,124
ТТГ, ед/л	4,45 \pm 0,23	3,11 \pm 0,23	4,33 \pm 0,25	3,07 \pm 0,15	0,001	0,001
T_4 , нг/дл	1,19 \pm 0,056	1,29 \pm 0,03	1,2 \pm 0,08	1,32 \pm 0,08	0,035	0,018
T_3 , пг/мл	2,83 \pm 0,13	3,36 \pm 0,14	2,89 \pm 0,13	3,47 \pm 0,21	0,000	0,035

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$. * — наличие достоверных различий между сравниваемыми группами после лечения. Анти-ТПО — антитела к тиреопероксидазе; анти-ТГ — антитела к тиреоглобулину; ТТГ — тиреотропный гормон; T_4 — тироксин; T_3 — трийодтиронин.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования и динамика показателей антитиреоидных антител, ТТГ, Т₃ и Т₄ представлены в табл. 1. Между двумя сравниваемыми группами статистически значимых различий по концентрации селена в сыворотке крови до начала наблюдения не было выявлено (в 1-й группе – 67,7±2,34 мкг/л, во 2-й – 69,8±1,9 мкг/л). Однако в итоге исследования в 1-й группе детей, получающих в дополнение к базовому лечению селен, концентрация этого микроэлемента оказалась достоверно выше, чем во 2-й ($p < 0,000$). Поскольку у детей с аутоиммунным тиреоидитом, принимающих селен в виде пищевой добавки, его концентрация в сыворотке крови значительно повышалась, можно предположить, что субоптимальный уровень селена связан либо с недостаточным его поступлением с пищей – алиментарным фактором (и не обусловлен неусвоением в организме), либо с повышенным расходом этого микроэлемента у детей с аутоиммунным тиреоидитом, что могло бы быть предметом последующих исследований в этом направлении.

Как видно из табл. 1, в начале исследования средние концентрации анти-ТПО фактически не различались между группами, как и концентрации анти-ТГ ($p = 0,889$). В итоге наблюдения концентрация анти-ТПО значительно снизилась в 1-й группе ($p = 0,044$). Во 2-й группе выявлена только тенденция ($p = 0,594$) к снижению среднего уровня анти-ТПО у детей, получающих только L-тироксин. Необходимо отметить, что у 3 (17,6%) детей 1-й группы, получавших селен, концентрации анти-ТПО нормализовались.

Титр анти-ТГ заметно не менялся. Многие исследователи считают, что эти антитела менее специфичны для аутоиммунного тиреоидита [8]. Роль оценки их уровня для анализа патогенеза диагностики аутоиммунного тиреоидита не определена, что подтверждено нашим наблюдением [3, 9].

Концентрации гормонов ТТГ, Т₄ и Т₃ в обеих группах до лечения статистически значимо не различались. На фоне заместительной терапии L-тироксина пациенты были в состоянии эутиреоза – средний базальный уровень ТТГ составлял 4,45±0,23 ед/л (1-я группа) и 4,33±0,25 ед/л (2-я группа), в контроле – 1,945±0,25 ед/л. Вместе с тем необходимо отметить, что у детей обеих исследуемых групп в конце периода наблюдения было выявлено понижение выработки гипофизом ТТГ. Однако если у детей во 2-й группе такое понижение оказалось несущественным, то в 1-й группе было статистически значимым ($p = 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и с гормонами щитовидной железы. Уровень как тироксина, так и трийодтиронина в обеих исследуемых группах повышался, причем эти изменения оказались достоверными (см. табл. 1). Полученные результаты дали нам основание полагать, что повышение уровня селена в сыворотке существенно влияло на уровень антител к тканям щитовидной железы, о чем свидетельствовало снижение титра анти-ТПО у детей 1-й группы.

Учитывая непреложную роль гуморального иммунитета в аутоиммунных процессах, протекающих в организме [10, 11], и то, что циркуляция антител в крови в высоких титрах поддерживает постоянное напряжение иммунитета, мы провели анализ уровня иммуноглобулинов у детей в двух сравниваемых группах. Результаты этого анализа представлены в табл. 2.

Одним из представителей класса иммуноглобулинов, роль которого в аутоиммунных процессах в последнее время активно изучается, служит IgA [9, 12]. Как видно из табл. 2, концентрация IgA у пациентов в обеих группах была в пределах нормы. Однако у большинства детей этот показатель оказался на нижней границе возрастной нормы при референсном диапазоне от 0,21 до 3,2 г/л. В итоге наблюдения уровень IgA у детей 1-й группы значительно повысился ($p = 0,012$), а во 2-й группе повысился

Таблица 2. Состояние гуморального иммунитета у детей с аутоиммунным тиреоидитом в сравниваемых группах

Table 2. The state of humoral immunity in children with autoimmune thyroiditis in the compared groups

Показатель	Группа детей				p	
	1-я (n=17)		2-я (n=14)		1-я группа до/после лечения	2-я группа до/после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
IgA, г/л	0,94±0,09 (0,36–1,63)	1,48±0,13 (0,62–3)	1,09±0,10 (0,6–1,65)	1,34±0,14 (0,42–2,06)	0,012	0,173
IgM, г/л	2,07±0,14 (1,27–3,13)	1,82±0,13 (1,02–3,15)	2,28±0,21 (0,84–3,58)	2,09±0,20 (0,85–3,37)	0,111	0,115
IgG, г/л	7,27±0,41 (4,5–11,93)	9,20±0,76 (4,5–15,93)	7,73±0,47 (5,5–11,12)	8,93±0,74 (5,5–15,12)	0,044	0,124
IgE, МЕ/мл	89,7±16,13 (4,42–240,08)	68,01±10,86 (10,08–137,71)	81,30±19,03 (4,12–269,03)	69,9±19,48 (5,41–267,03)	0,460	0,673

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm t$ (интервал значений).

в среднем на 23,1%, однако различие статистически незначимо ($p=0,173$).

Концентрации других иммуноглобулинов также были в пределах возрастной нормы. В конце периода наблюдения уровень IgM в обеих группах незначительно снизился, но не вышел за границы нормы. Показатель IgG у детей в 1-й группе повысился ($p=0,044$), во 2-й группе – повышение уровня было недостоверным ($p>0,05$). В целом у детей с аутоиммунным тиреоидитом уровень IgG оказался значительно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,001$), что явилось свидетельством недостаточной продукции блокирующих антител класса G. Содержание IgE в обеих группах оказалось в пределах возрастной нормы, незначительно превышая показатели детей из контрольной группы. По истечении 6-месячного наблюдения концентрация IgE в сыворотке крови несущественно снизилась.

Известно, что принципиальной причиной повреждения тканей, особенно хорошо васкуляризованных, таких как щитовидная железа, являются нейтральные протеазы нейтрофилов. Важные функции этих клеток – активация В-лимфоцитов, высвобождение биологически активных ферментов, хемокинов из IgG, а также осуществление процессов деструкции, с активацией кинин-калликреиновой системы и комплемента. Обследованные нами дети были в состоянии медикаментозного эутиреоза; возможно, поэтому анализ содержания в крови иммуноглобулинов А, М, G, Е у детей в обеих группах не выявил явных нарушений их уровня, хотя имелась умеренная дисфункция гуморального звена иммунитета.

Нами были проанализированы состояние и динамика популяций общего количества лимфо-

цитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), В-лимфоцитов (CD19+) и натуральных киллеров – CD16/56+ у детей в обеих сравниваемых группах (табл. 3). В целом у детей в этих группах была выявлена Т-клеточная супрессия. Уровни Т- и В-лимфоцитов достоверно не различались между исследованными группами. У обследованных наиболее заметным оказался дефицит общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), средний уровень которых в 1-й группе был ниже как возрастной нормы, так и показателей в контрольной группе ($57,7\pm 1,8\%$). В конце наблюдения отмечено достоверное повышение содержания лимфоцитов CD3+ ($p=0,008$) у детей в 1-й группе (принимающих препарат селена в дополнение к базовому лечению).

Во 2-й группе также выявлено статистически значимое увеличение общего количества лимфоцитов ($p=0,049$). Положительная динамика в этой группе, возможно, объясняется тем, что тироксин и трийодтиронин, которые дают иммуномодулирующий эффект, при экзогенном введении заметно влияют на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Действие тироксина и трийодтиронина реализуется через цитоплазматические и ядерные рецепторы. Тироксин стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов и цитотоксические функции лимфоцитов периферической крови. Возможно, в механизмах стимулирующего действия тиреоидных гормонов на иммунокомпетентные клетки играет роль их влияние на количество эпителиальных клеток тимуса. По-видимому, повышение общего количества лимфоцитов было связано с иммуномодулирующим эффектом левотироксина [13, 14].

Таблица 3. Состояние Т- и В-клеточного иммунитета у детей с аутоиммунным тиреоидитом в сравниваемых группах
Table 3. The state of T-and B-cellular immunity in children with autoimmune thyroiditis in the compared groups

Показатель	Группа детей				p	
	1-я (n=1)		2-я (n=14)		1-я группа до/после лечения	2-я группа до/после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Т-лимфоциты CD3, %	57,7±1,8 (47–70)	64,5±1,4 (53–74)	59,2±2,1 (47–72)	61,9±2,1 (49–74)	0,008	0,049
Т-хелперы CD4, %	30,6±1,0 (24–38)	34,2±1,4 (24–44)	32,3±1,3 (24–39)	33,2±1,0 (26–39)	0,015	0,211
Цитотоксические CD8, %	28,5±1,0 (23–36)	31,8±0,9 (24–38)	31,4±1,3 (20–39)	32,2±1,3 (23–39)	0,055	0,755
Индекс CD4/CD8	1,083±0,035 (0,77–1,3)	1,091±0,059 (0,75–1,68)	1,050±0,058 (0,73–1,54)	1,047±0,044 (0,76–1,34)	0,687	0,972
В-лимфоциты CD19, %	23,8±1,2 (11–31)	21,1±1,6 (10–31)	22,20±1,07 (11–31)	22,2±1,4 (12–31)	0,266	0,878
CD16/56+ NK-клетки, %	12,7±1,8 (3–24)	15,5±1,5 (5–23)	13,6±2,0 (3–28)	14,8±1,9 (5–26)	0,010	0,076

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm m$ (интервал значений). * – наличие достоверных различий между сравниваемыми группами после лечения.

В популяции Т-хелперов (CD4+) выявлены значительные различия. Если у детей в 1-й группе количество Т-хелперов (CD4+) по истечении срока наблюдения достоверно возросло ($p=0,015$), то во 2-й группе имелась лишь тенденция к увеличению, т.е. достоверных различий после лечения обнаружить не удалось ($p=0,211$). Аналогичная ситуация отмечена при динамическом анализе Т-супрессоров (CD8+). Так, в 1-й группе число цитотоксических клеток относительно увеличилось ($p=0,055$), а во 2-й группе достоверного увеличения не выявлено. Нами не обнаружена статистически значимых различий по динамике количества лимфоцитов CD19+. Интерес представляло то, что в 1-й группе после лечения у детей была отмечена значительная динамика количества натуральных киллеров CD16+/56+ ($p=0,010$), а во 2-й группе такая динамика не обнаружена ($p=0,076$).

Анализируя результаты этого исследования, необходимо подчеркнуть, что у детей с аутоиммунным тиреоидитом в обеих исследуемых группах по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное снижение как относительного, так и абсолютного количества лимфоцитов CD3+/CD4+ и CD4+/CD8+ на фоне повышения относительного и абсолютного количества CD3+/CD16/56. Относительное и абсолютное количество CD19+ имело тенденцию к умеренному повышению в обеих группах. Полученные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы свидетельствуют о вовлечении Т-клеток в процессы аутодеструкции щитовидной железы. В то же время снижение содержания лимфоцитов CD3+/CD4+ и CD3+/CD8+ в сыворотке крови, вероятно, связано с перераспределением этих клеток в очаг воспаления – щитовидную железу. Повышенные уровни клеток CD19 на фоне многократного увеличения анти-ТПО, относительно низкий уровень сывороточного IgA могут свидетельствовать о функциональной активности непосредственно в тканях железы, что и определяет иммунопатогенез аутоиммунного тиреоидита.

При продолжающемся аутоиммунном воспалении субпопуляция указанных клеток будет инициировать аутоиммунные реакции не только по гуморальному, но и по клеточному типу. Изменения в показателях клеточного иммунитета оказались характерны для I степени иммунологической недостаточности.

Процесс активации и/или дезактивации определенной популяции Th-клеток непосредственно связан с синтезом ими цитокинов, выполняющих регуляторную роль в иммунной системе. Провоспалительные цитокины продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки на ранней стадии воспалительного процесса, участвуют в запуске и регуляции специфического иммунитета в эффекторной его фазе. К наиболее важным провоспалительным цитокинам относят IL-1 β , IL-6 и TNF- α , которые, обладая сходными биологическими свойствами, способны стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать пролиферацию клеток, инициировать или подавлять экспрессию определенных генов [13, 14].

У детей двух сравниваемых групп нами определено содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-6 и IL-1 β (табл. 4). В начале наблюдения уровни цитокинов в обеих группах были примерно одинаково повышены: концентрации TNF- α и IL-6 – примерно в 2 раза, а IL-1 β – в 1,5 раза. Норма для исследуемых цитокинов в сыворотке крови составляет 0–5 пг/мл. Известно, что содержание цитокинов, в частности TNF- α , увеличивается прямо пропорционально активности воспалительного процесса [15].

К концу наблюдения в обеих группах уровни цитокинов снизились. При этом у детей, принимавших селен в дополнение к основному лечению, снижение уровней TNF- α ($p=0,028$), IL-6 ($p=0,002$) и IL-1 β ($p=0,009$) оказалось статистически значимым.

Установлено, что селенсодержащие ферменты (йодотирониндейодиназа, глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза), помимо влияния на метаболизм щитовидной железы, также оказывают существенную роль в органоспецифических иммунных

Таблица 4. Концентрации провоспалительных цитокинов до и после лечения у детей с аутоиммунным тиреоидитом
Table 4. The concentrations of pro-inflammatory cytokines before and after treatment in children with autoimmune thyroiditis

Показатель	Группа детей				p	
	1-я (n=17)		2-я (n=14)		1-я группа до/после лечения	2-я группа до/после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
TNF- α , пг/мл	9,31 \pm 0,86 (4,6–15,9)	6,54 \pm 0,76 (1,6–12,8)	9,16 \pm 0,89 (4,6–15,9)	7,03 \pm 0,88 (1,4–11,7)	0,028	0,124
IL-6, пг/мл	11,29 \pm 1,06 (4,7–17,1)	6,34 \pm 0,54 (3–9,9)	10,43 \pm 1,30 (3–19)	8,66 \pm 1,07* (3–15,4)	0,002	0,485
IL-1 β , пг/мл	7,15 \pm 0,74 (2,6–11,8)	5,15 \pm 0,70 (2,4–11,8)	6,79 \pm 0,74 (2,9–11,8)	5,51 \pm 0,80 (2,4–11,8)	0,009	0,018

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm t$ (интервал значений). * – наличие достоверных различий между сравниваемыми группами после лечения.

реакциях [16–18]. Согласно данным ряда научных работ селен при хронических воспалительных поражениях щитовидной железы защищает фолликулы от окислительного стресса и инфильтрации аутореактивными клетками, снижая уровень продукции провоспалительных цитокинов. Показано, что дефицит селена и, соответственно, снижение или отсутствие активности глутатионпероксидазы способствует окислительному повреждению, поражению щитовидной железы и развитию фиброза. Можно предположить, что даже при умеренном дефиците селена этот механизм служит важным фактором окружающей среды, инициирующим или поддерживающим аутоиммунный тиреоидит. Глутатионпероксидаза способна уменьшать концентрацию перекиси водорода и гидропероксидов, тем самым снижая распространение свободных радикалов и активных форм кислорода. Снижение концентрации гидропероксидов липидов и фосфолипидов уменьшает производство воспалительных цитокинов [16]. Возможное снижение иммуномодулирующих эффектов глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы при селендефицитных состояниях переключает цитокиновый паттерн в сторону Th-2-зависимого иммунного ответа, что приводит к интенсификации воспалительных реакций в организме на фоне аутоиммунных процессов или инфекций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Bermingham E.N., Hesketh J.E., Sinclair B.R., Koolgaard J.P.* Selenium-enriched foods are more effective at increasing glutathione peroxidase (GPx) activity compared with selenomethionine: a meta-analysis. *Nutrients* 2014; 6(10): 4002–4031. DOI: 10.3390/nu6104002
2. *Drutel A., Archambeaud F., Caron P.* Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(2): 155–164. DOI: 10.1111/cen.12066
3. *Nourbakhsh M., Ahmadpour F., Chahardoli B.* Selenium and its relationship with selenoprotein P and glutathione peroxidase in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *J Trace Elem Med Biol* 2016; 34: 10–14. DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.10.003
4. *Onal H., Keskindemirci G., Adal E.* Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: An open-label pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 639–644. DOI: 10.1515/jpem-2012-0078
5. *Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R.* The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16(7): 705–743. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
6. *Gashu D., Marquis G., Bougma K., Stoecker B.* Selenium inadequacy hampers thyroid response of young children after iodine repletion. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 50: 291–295. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.07.021
7. *Singh K., Chang C., Gershwin M.* IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014; 13(2): 163–177. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.005
8. *Zhang Y., Gao Y., Li M., Xie L.* Avidity of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol* 2010; 161(1): 65–70. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04155.x
9. *Toulis K.A., Anastasilakis A.D., Tzellos T.G., Goulis D.G.* Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20: 1163–1173. DOI: 10.1089/thy.2009.0351
10. *Cogni G., Chiovato L.* An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)* 2013; 12(1): 19–29.
11. *Wiersinga W.M.* Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev* 2014; 26: 139–157. DOI: 10.1159/000363161
12. *Abolhassani H., Gharib B., Shahinpour S., Masoom S.N., Havaei A., Mirminachi B. et al.* Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2015; 25(2): 112–119.
13. *Alfadda A., Benabdelkamel H., Masood A., Jammah A.* Differences in the Plasma Proteome of Patients with Hypothy-

Таким образом, селензависимые ферменты дают антиокислительный и противовоспалительный эффекты. Это связано с тем, что селенопротеины снижают уровень липидных и фосфолипидных гидропероксидов, уменьшая количество свободных радикалов и реактивных форм кислорода. Снижение концентрации гидропероксидов в тканях приводит к торможению образования воспалительных простагландинов и лейкотриенов. Этот механизм, возможно, способствует уменьшению воспалительной активности в органоспецифическом аутоиммунном ответе и может служить объяснением улучшения течения аутоиммунного тиреоидита. Вероятно, достоверное снижение концентрации цитокинов у детей 1-й группы было достигнуто за счет указанного механизма воздействия селена. Проведенные нами исследования показали, что даже при легком дефиците селена дополнительный прием этого микроэлемента оказывает клинически значимое влияние на воспалительную активность при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии селена на показатели иммунного гомеостаза в комбинированной терапии аутоиммунного тиреоидита у детей.

- roidism before and after Thyroid Hormone Replacement: A Proteomic Analysis. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1). DOI: 10.3390/ijms19010088
14. De Vito P., Incerpi S., Pedersen J.Z. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid* 2011; 21(8): 879–890. DOI: 10.1089/thy.2010.0429.
15. Pascart T., Ducoulombier V., Roquette D., Perimenis P., Coquerelle P., Maury F. et al. Autoimmune thyroid disorders during anti-TNF-alpha therapy: coincidence, paradoxical event or marker of immunogenicity? *Joint Bone Spine* 2014; 81(4): 369–370. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.11.007
16. Duntas L.H. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res* 2009; 41(6): 443–447. DOI: 10.1055/s-0029-1220724
17. Hoffmann P.R. Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007; 55(5): 289–297. DOI: 10.1007/s00005-007-0036-4
18. Krysiak R., Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 2206–2215. DOI: 10.1210/jc.2010-2986

Поступила: 04.12.18

Received on: 2018.12.04

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.