Научный обзор | Review

Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы

© *Е.А. Трошина[1], Е.С. Сенюшкина[1]*, М.А. Терехова[2]*

[1] *ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия*
[2] *ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Последние несколько лет активно обсуждается роль отдельных макро- и микроэлементов как факторов регуляции функциональной активности органов и систем и снижения риска развития ряда заболеваний, в том числе заболеваний щитовидной железы (ЩЖ).
Селен – один из наиболее важных и интенсивно изучаемых в настоящее время микроэлементов. Согласно ряду исследований, его низкий уровень в плазме крови связан с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ. В экспериментах на животных было показано, что сочетанный дефицит селена и йода приводит к более выраженному гипотиреозу, чем дефицит одного только йода. Некоторые авторы считают, что кретинизм у новорожденных является следствием комбинированного дефицита этих двух элементов у матери. Немаловажно и то, что оптимальный уровень селена необходим как для инициирования иммунного ответа, так и для регулирования чрезмерного иммунного ответа, а также хронического воспаления.
В обзорной статье рассматриваются вопросы взаимосвязи между селеном и патологией ЩЖ, обсуждается роль селена в физиологии ЩЖ и развитии аутоиммунных заболеваний. Представлены биохимические аспекты патогенеза заболеваний ЩЖ.

Ключевые слова: *селен, щитовидная железа, аутоиммунные тиреопатии, селенсодержащие белки.*

The role of selenium in the pathogenesis of thyroid disease

© *Ekaterina A. Troshina[1], Evgeniya S. Senyushkina[1]*, Maria A. Terekhova[2]*

[1] *Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia*
[2] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

The past few years have been actively discussing the role of individual macro- and micronutrients as factors regulating the functional activity of organs and systems and reducing the risk of developing a number of diseases, including thyroid diseases.
Selenium is one of the most important and intensively studied at present microelements. According to several studies, its low plasma level is associated with an increased risk of developing autoimmune thyroid diseases. In animal experiments, it was shown that a combined deficiency of selenium and iodine leads to more pronounced hypothyroidism than iodine deficiency alone. Some authors believe that cretinism in the newborn is a consequence of the combined deficiency of these two elements in the mother. It is also important that the optimal level of selenium is necessary both to initiate an immune response and to regulate an excessive immune response, as well as chronic inflammation.
The review article discusses the relationship between selenium and thyroid pathology, discusses the role of selenium in the physiology of the thyroid gland and in the development of autoimmune diseases. The biochemical aspects of the pathogenesis of thyroid disease are presented.

Key words: *selenium, thyroid gland, autoimmune thyroid disease, selenoproteins.*

Введение

Селен является эссенциальным микроэлементом, который еще сравнительно недавно относили исключительно к разряду токсикантов. Первые сведения о селене относятся к XIII веку, когда, путешествуя по Тибету, Марко Поло писал об отравлениях лошадей при поедании местных растений. С этого момента интенсивно стали изучаться токсические свойства селена и специфические заболевания, связанные с селеновым токсикозом. Основываясь на первых исследованиях в последующем, селен на многие годы был определен как высокотоксичный микроэлемент, вызывающий развитие "щелочной болезни" у крупного рогатого скота и возникновение врожденных уродств у человека [1–6]. Как химический элемент впервые он был открыт в 1817 г. шведским химиком Й.Я. Берцелиусом, который обнаружил неизвестный металл при выпадении свет-

Статья может быть использована на условиях международной лицензии CC BY-NC-ND 4.0.
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

ло-коричневого осадка серной кислоты [7–9]. В 1957 г. появилось первое сообщение о его гепатопротекторном эффекте (Schwarz, Foltz, 1957). В 60-х гг. XX века установлены антиоксидантные свойства селена, определена его роль как эссенциального микроэлемента для человека и животных, основными функциями которого являются разрушение гидроперекисей и перекисей липидов, защита организма от оксидативного стресса. Несмотря на то что селен является одним из самых токсичных элементов, он в то же время обладает важными биохимическими функциями, определяет активность целого ряда важнейших ферментов [4]. Как антиоксидант он необходим для метаболизма гормонов щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Селен относится к группе из семи элементов (Fe, Ca, Mg, I, Se, Zn, Cu), дефицит которых наиболее распространен среди жителей планеты (White, Broadley, 2009).

Природные источники и органические формы селена

Селен поступает в организм человека из почвы с продуктами растениеводства и животноводства (рис. 1), что устанавливает зависимость уровня обеспеченности микроэлементом от геохимических условий проживания. Россия принадлежит к числу стран, почва которых бедна селеном [4, 10].

Наиболее важными органическими формами селена являются селенометионин, селеноцистеин и метилселеноцистеин. Селенометионин содержится в растительных источниках и селеновых дрожжах. Неорганические формы присутствуют в почвах и являются основными компонентами биологически активных добавок [4, 9].

В животных тканях селен присутствует в виде селенометионина (Se-Met) и селеноцистеина (Sec) [4, 5, 9]. На рис. 2 показано сравнение структуры селеноцистеина и цистеина. Se-Met замещает метионин в различных белках, Sec входит в состав активного центра селенсодержащих белков – глутатионпероксидаз (GPX), йодтиронин-дейодиназ (ID), селенопротеина P (SelP) и др. [11].

Sec, обеспечивающий активность ферментов, является 21-й аминокислотой и кодируется кодоном УГА (UGA), который является стоп-кодоном и котрансляционно включается в белки с помощью специфической тРНК (рис. 3); то есть на рибосоме происходит трансляция стоп-кодона в виде Sec с помощью специфической структуры основной цепи мРНК, которая находится в 3'-нетранслируемом участке. Структура основной цепи (SECIS) образует часть комплекса, включающего связывающий белок (SBP2) и специфичный фактор элонгации (EFsec), которые переносят Sec тРНК в свободный рибосомальный участок, превращая стоп-кодон в селеноцистеиновый кодон [7]. Недавно Carlson и соавт. продемонстрировали новые методы выделения и секвенирования тРНК селеноцистеина, открыв ранее неизвестные области изучения протеасомы селенсодержащих белков [12].

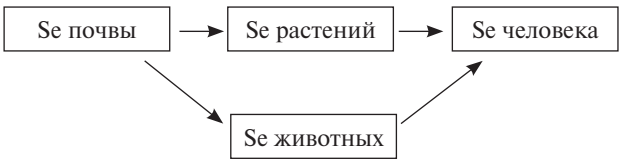

Рис. 1. Пищевая цепь переноса селена из почвы в организм человека.

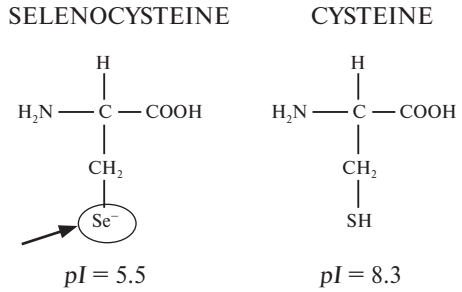

Рис. 2. Сравнение структуры селеноцистеина и цистеина.

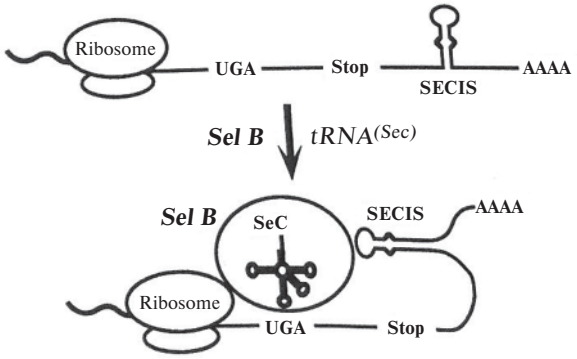

Рис. 3. Вероятный молекулярный механизм инкорпорирования селеноцистеина в белки в процессе трансляции. Белок sel B взаимодействует со структурой типа "шпилька" 3'-нетранслируемой области мРНК, препятствуя прерыванию трансляции на кодоне UGA и вставке селеноцистеина.

Селенсодержащие белки

Важные биохимические функции селена определяются селенсодержащими белками, в том числе проявляющими иммуномодулирующую активность. Селен, поступающий с пищей, включается в сложный путь биосинтеза селенсодержащих белков (рис. 4), который характерен для всех типов клеток [9]. Геном человека включает 25 генов, кодирующих селенсодержащие белки. Дефицит и недостаток микро-

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

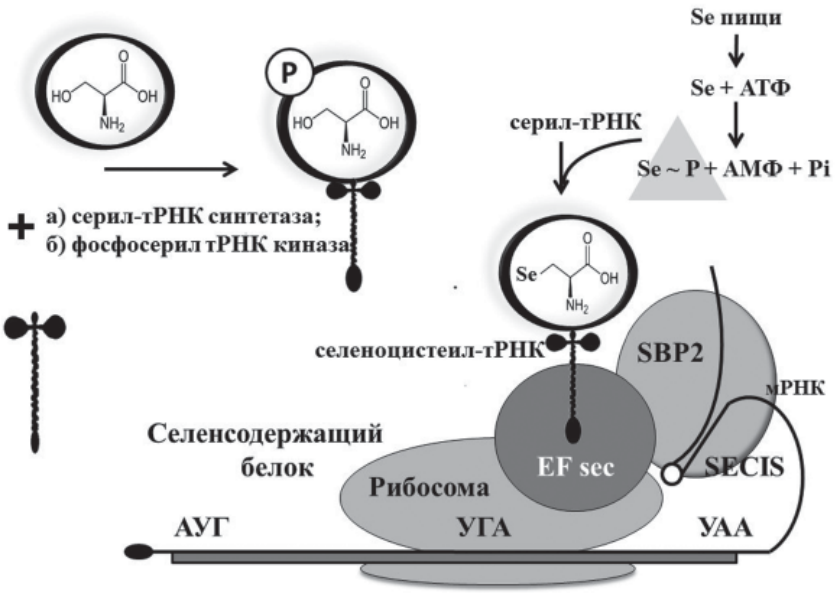

Рис. 4. Биосинтез селенсодержащего белка начинается с серина (Ser) на тРНК (тРНК Sec) с образованием Ser-тРНК Sec. Затем остаток серил-тРНК Ser-тРНК Sec фосфорилируется и превращается в селеноцистеил-тРНК (Sec-тРНК sec). Sec-тРНК используется в качестве Sec-перехода в селенсодержащий белок посредством действия цис-элементов, присутствующих в мРНК селенопротеина и белковых факторов, включая SECIS-связывающий белок 2 (SBP2) и Sec-специфичный трансляционный фактор элонгации (EF sec).

элемента в условиях отсутствия защиты тиреоцитов от окислительного повреждения приводит к нарушению их клеточной целостности, изменению метаболизма гормонов ЩЖ и активности биотрансформирующих ферментов, усилению токсического действия тяжелых металлов, повышению концентрации глутатиона в плазме.

К основным селенсодержащим белкам, локализующимся в больших количествах в ЩЖ, относятся ферменты – GPX, ID, тиоредоксинредуктаза (TXNRD), селенопротеин (таблица, рис. 5). В каждом из них селен действует как окислительно-восстановительный центр и имеет важное значение для их биохимической активности [4, 7].

GPX является одним из ключевых антиоксидантных ферментов, предотвращающих накопление в тканях свободных радикалов, инициирует перекисное окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот и других соединений (Foster, 1997). Существует четыре типа данного фермента.

Таблица. Селенсодержащие белки, экспрессируемые в щитовидной железе и/или участвующие в биосинтезе гормонов щитовидной железы

Селенсодержащие белки	Сокращенное обозначение	Функция
Глутатионпероксидаза	GPX	– катализирует восстановление H_2O_2 – защита от оксидативного стресса – антиоксидантная – резервная – уменьшение количества фосфолипидных гидропероксидаз – предотвращение апоптоза
Йодтиронин-дейодиназы Тип I 5'-дейодиназа Тип II 5'-дейодиназа Тип III 5'-дейодиназа	DIO ID-I ID-II ID-III	– превращение активного T_3 в неактивный T_3 и T_2 – превращение T_4 в T_3 – локальное (внутриклеточное) превращение T_3 из T_4 – превращение неактивного T_3 из T_4 и T_2 из T_3
Тиоредоксинредуктаза	TXNRD	– оксидоредуктазная активность, имеющая НАДФН в качестве кофактора – регуляция клеточного окислительно-восстановительного потенциала, развития клеток и пролиферации
Селенопротеин P Селенопротеин N Селенопротеин S Метионинсульфоксидредуктаза B1	SELENOP SELENON SELENOS MSRB1	– транспорт селена, антиоксидантная защита – разложение H_2O_2 – контроль функции эндоплазматической сети – защита от оксидативного стресса

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

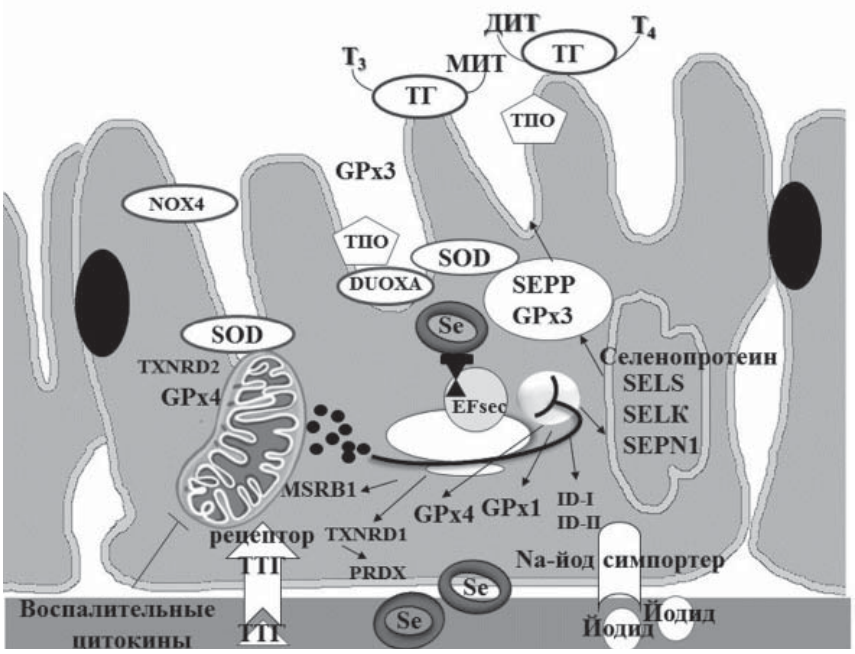

Рис. 5. Селенсодержащие белки тиреоцитов.

GPX1 (cGPX) – присутствует во всех клетках организма млекопитающих. Фермент служит в качестве антиоксиданта, восстанавливает гидроперекиси в присутствии восстановленного глутатиона (GSH), а также используется организмом как селеновое депо. Особенно важно его присутствие в печени и эритроцитах, где образуется большое количество свободных радикалов.

GPX2 (GPX-GI) – обнаружена только в эпителии желудочно-кишечного тракта. Структура фермента имеет сходство с GPX1, однако антитела к GPX-GI не взаимодействуют с cGPX. Синтез GPX2 происходит в печени и ободочной кишке, что определяет ее участие в первичной защите от оксидантов, поступающих с пищей.

GPX3 (pGPX) – межклеточный (плазменный) гликопротеин, восстанавливает свободные и этерифицированные гидроперекиси и перекиси жирнокислотных остатков фосфолипидов в присутствии GSH. По сравнению с другими пероксидазами имеет низкую активность, секретируется ЩЖ, печенью, почками и легкими. Функция данного фермента до конца не определена.

GPX4 (PHGPX) – фосфолипид гидропероксид GPX, по структуре представляет собой мономер (молекулярная масса около 19 кД), большая его часть локализуется в семенниках. Также фермент найден во фракции мембран и в свободном виде в цитозоле многих тканей, является единственным среди других пероксидаз, выполняющим восстановление гидроперекисей жирно-кислотных остатков фосфолипидов без предварительного гидролиза фосфолипазой А. Дефицит селена сопровождается его включением в первую очередь в GPX4, интенсификация синтеза которой в семенниках после пубертатного периода, возможно, играет важную роль в репродуктивной системе мужчин [4, 7, 8, 9].

Йодтиронин-дейодиназы

ID – группа из трех дейодиназ, катализирующих превращение T_4 в T_3. Данные ферменты различаются по своей локализации в тканях, субстратной специфичности и активности в физиологических и патологических условиях [13, 14]. Каждая дейодиназа представляет собой мембранный белок, содержащий гидрофобную аминокислотную последовательность на N-конце белковой цепи, в активном ее центре содержится Sec, который участвует в переносе йода. Нарушение функции ферментов данной группы может привести к формированию некоторых форм зоба, развитию гипотиреоза, включая снижение когнитивных функций и привычное невынашивание беременности [8, 10].

Тип I 5'-дейодиназа (тип I 5'-D, D_1, или ID-I) – белок с молекулярной массой 29 кД, представлен гомодимером, каждая субъединица которого содержит по одному остатку Sec. Предпочтительными субстратами для этого фермента являются реверсивный T_3(rT_3) и сульфатные конъюгаты тиронина. Данный фермент участвует в дейодировании внутреннего

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

и внешнего кольца T_4, поставляет периферическим тканям T_3. Именно D_I обеспечивает образование основного количества T_3 в плазме, превращая T_4 в активный гормон T_3, а также дезактивирует их. Наибольшее количество фермента обнаруживается в печени и почках, меньше – в ЩЖ, скелетной и сердечной мышцах, центральной нервной системе (ЦНС) и других тканях. Селен является важной составной частью и необходим для нормального действия представленного фермента. Первый механизм биосинтеза Sec был продемонстрирован именно на D_I. Активность данного фермента возрастает при гипертиреозе и снижается при гипотиреозе [7]. При дефиците селена активность D_I снижается, уменьшается превращение T_4 в T_3, однако в ответ возникает компенсаторное повышение концентрации T_4 в плазме, что на некотором этапе предотвращает развитие гипотиреоза [4, 7, 8]. Ингибиторами D_I являются такие лекарственные препараты, как амиодарон, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, пропилтиоурацил (ПТУ) [13].

Тип II 5'-дейодиназа (тип II 5'-D, D_{II}, или ID-II) – селенсодержащий белок с молекулярной массой 30,5 кД, катализирующий превращение T_4 в T_3, действуя исключительно на наружное кольцо тиреоидных гормонов, относится к эссенциальным ферментам. D_{II} обеспечивает постоянную концентрацию внутриклеточного T_3. Ее активность регулируется с помощью T_4 пред- и посттрансляционно. Синтез белка у человека происходит преимущественно в головном мозге и тиреотрофах гипофиза, а также в ЩЖ, бурой жировой ткани, плаценте, скелетных и сердечной мышцах и других тканях. Специфичные для ткани действия D_{II} особенно важны как во время развития самой ткани, так и на этапе ее посттравматической регенерации. Данный фермент характеризуется высокой чувствительностью к уровню T_4 в плазме. При снижении уровня T_4 концентрация D_{II} в головном мозге и гипофизе быстро возрастает, поддерживая таким образом концентрацию и действие T_3 в нейронах. Напротив, повышение уровня T_4 в плазме сопровождается снижением фермента, что в некоторой степени защищает клетки головного мозга от эффектов T_3. Активность D_{II} также зависит от rT_3 [14, 15]. В ЩЖ определена высокая экспрессия D_{II}. При йодной недостаточности активность фермента возрастает, что приводит к местному увеличению конверсии T_4 в T_3 и нивелированию эффекта снижения концентрации T_4 в сыворотке. Отмечено, что при гипертиреозе и фолликулярной аденоме увеличивается уровень мРНК D_{II}, а также возможно повышение соотношения D_{II}/D_I [4, 14]. Ряд исследований показал, что активность данного фермента повышается при аутоиммунном тиреоидите (АИТ), болезни Грейвса (БГ) и фолликулярном раке ЩЖ [16].

Тип III 5'-дейодиназа (тип III 5'-D, D_{III}, или ID-III) – селенсодержащий белок с молекулярной массой 31,5 кД, дезактивирующий T_3 и T_4, катализируя отщепление йода от внутреннего кольца. В результате образуется неактивная форма – 3,3-дийодтиронин. Синтез D_{III} осуществляется в ЦНС (глиальные клетки), коже и плаценте. Важная роль данного фермента в плаценте связана с защитой плода от избыточного поступления T_3 и T_4. В отличие от D_I этот фермент не ингибируется ПТУ.

TXNRD – фермент, обеспечивающий стабилизацию внеклеточных белков посредством контроля наложения дисульфидных мостиков; представлен димером с двумя одинаковыми субъединицами (молекулярная масса 55 кД), содержащими флавинадениндинуклеотидный кофактор. Основной функцией TXNRD является катализ NADPH-зависимого восстановления тиоредоксина в цитозоле. TXNRD играет важную роль в антиоксидантных процессах, также он участвует в регуляции определенных факторов транскрипции (NF-kβ, Ref-1, P53) и экспрессии генов. Первое доказательство того, что TXNRD содержит Sec, относится к 1996 г. Фермент выделен из клеток аденокарциномы легких. В отличие от других селенсодержащих белков, с расположением Sec на N-конце, TXNRD характеризуется расположением Sec в С-концевом тетрапептиде Gly-Cys-Sec-Gly белковой цепи. Данный белок имеет широкую субстратную специфичность и участвует в восстановлении ряда биологически активных соединений: GPX, дегидроаскорбата, дисульфидизомеразы, свободного аскорбилрадикала, селенглутатиона, селенита, гидроперекисей и др.

Селенопротеин – малоизученный фермент с молекулярной массой 15 кД, содержащий один остаток Sec в середине полипептидной цепи белка в участке Cys-Gly-Sec-Lys, вероятно, в активном центре. Функция белка не ясна. В большом количестве селенопротеин синтезируется в щитовидной и предстательной железах, в меньшем – в других тканях. Существуют предположения об участии фермента в развитии онкологических заболеваний. Так, биосинтез селенопротеина значительно активируется при некоторых формах рака. Два вида полиморфизма, связанных с раком, выявлены в 3'-нетранслируемой части РНК, один из них – в специфическом участке SECIS.

На биосинтез селенопротеинов могут влиять мутации зародышевой линии. Ген *SECISBP2* кодирует один из важнейших компонентов, участвующих в котрансляционной вставке Sec в селенсодержащие белки [9].

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

Роль селена в физиологии щитовидной железы

Биосинтез гормонов ЩЖ включает несколько основных этапов: 1) захват йодидов клетками ЩЖ и проникновение через базальную мембрану в фолликулярные клетки; 2) окисление йодида и органическое связывание молекулярного йода с тиреоглобулином; 3) образование монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ) с последующим образованием T_4 и T_3; 4) освобождение МИТ и ДИТ, T_3 и T_4 в результате протеолиза тиреоглобулина; 5) обратное дейодирование йодтиронинов с повторным использованием йодида для синтеза тиреоидных гормонов; 6) 5'-дейодирование T_4 с образованием T_3 [13, 14].

Тиреоциты продуцируют большое количество H_2O_2, связанного с синтезом тиреоидных гормонов. Высокий уровень H_2O_2 подвергает железу разрушению под действием свободных радикалов (активных форм кислорода, АФК), в таком случае требуется антиоксидантное действие селенопротеинов, таких как GPX1, GPX3 и TXNRD1, которые изменяют "редокс-статус" и защищают ЩЖ от окислительного повреждения [17]. Тиреопероксидаза (ТПО) катализирует реакцию окисления йодида H_2O_2, в результате которой образуется активная форма йодида, присоединяющаяся к тирозильным остаткам тиреоглобулина. Синтез H_2O_2, вероятно, осуществляется под действием НАДФ-оксидазы в присутствии ионов кальция. Данный процесс стимулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) через сложную систему вторичных мессенджеров и, по всей видимости, ограничивает синтез гормонов ЩЖ при наличии достаточного количества йода. Такой механизм позволяет быстро использовать H_2O_2, образующийся на поверхности тиреоцитов, для реакций йодирования, в то время как внутриклеточный H_2O_2 расщепляется антиоксидантными ферментами – GPX, TR и каталазами [13, 14].

В тиреоцитах человека GPX3 является одним из наиболее экспрессируемых селенопротеинов, который определяет высокую концентрацию селена в ЩЖ. По всей вероятности, он является прямым регулятором синтеза гормонов ЩЖ. В отсутствие ТТГ секреция GPX3 на апикальном полюсе тиреоцита уменьшает количество H_2O_2, доступного для реакций йодирования. И наоборот, в присутствии ТТГ снижение GPX3 на апикальном полюсе приводит к увеличению количества H_2O_2 для ТПО. Таким образом, увеличение концентрации GPX3 в тиреоцитах повышает защиту от оксидативного стресса, вызванного синтезом гормонов ЩЖ (рис. 6).

В ЩЖ локализуются два типа дейодиназ: D_I и D_{II}. Экспрессия этих ферментов в разных тканях отличается у животных и человека, что затрудняет сравнение результатов исследований. D_I и D_{II} ответственны за локальную активацию гормонов ЩЖ. Согласно имеющимся данным, концентрация селена напрямую влияет на активность этих ферментов и, следовательно, опосредованно – на синтез T_3. Дейодиназы, вероятно, занимают особое место среди селенсодержащих ферментов в случаях дефицита селена благодаря способности к накоплению и/или перераспределению селена в ЩЖ [7, 8, 13, 14].

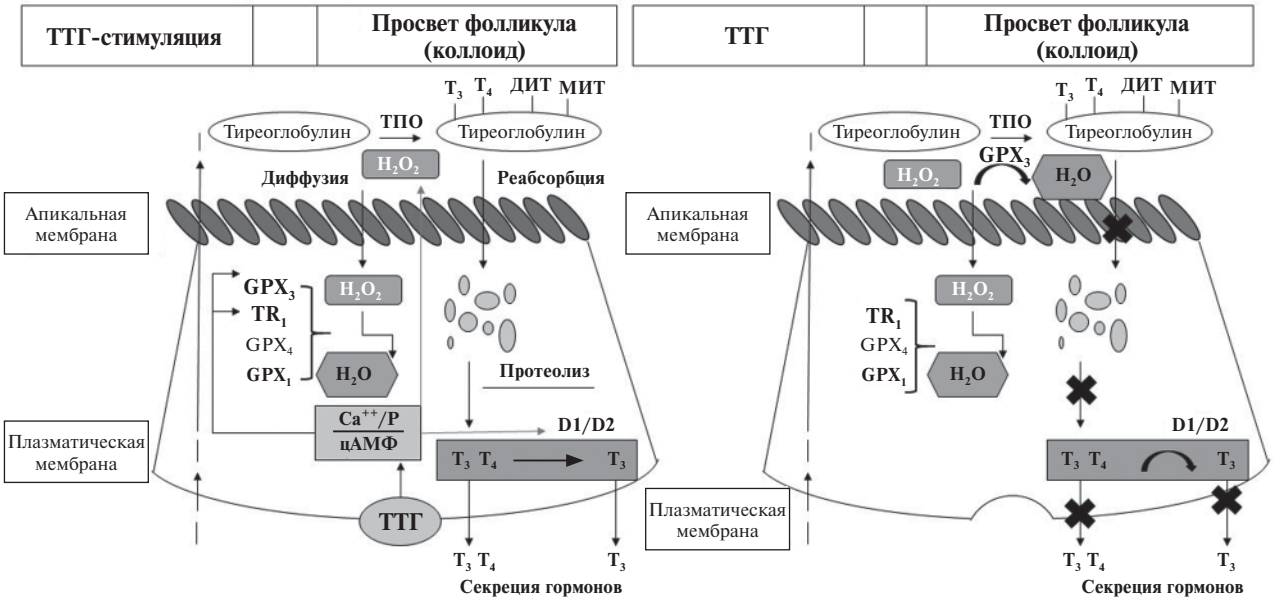

Рис. 6. Роль специфических селенсодержащих белков в синтезе тиреоидных гормонов.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

Селен и иммунная система

Оптимальный уровень селена необходим не только для инициирования иммунного ответа, но и для регулирования чрезмерного иммунного ответа, а также хронического воспаления. Имеются сведения, что существует взаимосвязь между селеном и иммунными клетками, а именно Т-клетками. Влияние селена на активацию, дифференцировку и пролиферацию иммунных клеток связано не только с повышенным окислительным стрессом, но и с воздействием на другие функции, например белковый фолдинг, которые могут быть изменены в условиях дефицита селена.

Ряд исследований показал, что даже при адекватном уровне селена дополнительный его прием оказывает влияние на иммунную функцию, в частности посредством увеличения количества активированных Т-лимфоцитов и регуляции экспрессии цитокинов Th1/Th2. Активаторы нативных Т-клеток во время стимуляции Т-лимфоцитарного рецептора увеличиваются за счет высоких концентраций селена. Кроме того, дефицит селена обусловливает дифференциацию CD4-лимфоцитов по фенотипу Th2, тогда как повышенные уровни селена действуют в противоположном направлении, что облегчает дифференцировку Th1-типа, одновременно стимулируя Т-регуляторные лимфоциты. Следует отметить, что Т-регуляторные лимфоциты играют важную роль в формировании иммунного ответа, а добавление селена может влиять как на тимусные Т-регуляторные лимфоциты (природные/натуральные/естественные), так и на те, которые образуются в результате дифференцировки нативных Т-лимфоцитов (индуцированные). Кроме того, экспериментальные наблюдения показали, что выделение противовоспалительных цитокинов (например, IFN-γ, TNF-α и IL-2) моноцитами и лимфоцитами, а также уровни С-реактивного белка (CRP) у женщин с тиреоидитом Хашимото значительно снижаются при введении Se-Met: этот эффект коррелирует со снижением в ЩЖ уровня титра антител к ТПО.

Некоторые исследования показали, что применение селена улучшает скорость роста фолликулярных клеток ЩЖ *in vitro*. В частности, селен уменьшает долю гибели клеток и модулирует как проапоптотические, так и антиапоптотические уровни мРНК [18].

Как указано выше, селенсодержащие белки играют важную роль в регуляции иммунной системы. Роль GPXs в поддержании целостности клеток и йодирования белка была четко продемонстрирована на примере использования культур тиреоцитов животного происхождения. У свиней дефицит селена, вызывающий снижение внутриклеточной активности GPX, приводит к цитоплазматическому йодированию белков после воздействия H_2O_2, тогда как при наличии достаточного количества селена йодирование ограничивается апикальным полюсом тиреоцитов. Таким образом, изменение защитных механизмов, используемых для борьбы с оксидативным стрессом, связанным с дефицитом селена, приводит к аберрантному йодированию определенных белков, приводящему к апоптозу клеток или воздействию необычных антигенных детерминант, которые, возможно, распознаются иммунной системой. В культурах фолликулов ЩЖ человека апоптоз индуцируется высокими дозами H_2O_2, йода или TGF-β. В условиях преинкубации с низкими дозами селена повышается активность GPX и снижается гибель клеток.

Xue и соавт. продемонстрировали значительное снижение антител к тиреоглобулину, связанное со снижением инфильтрации лимфоцитами ЩЖ после приема селена у мышей. Ряд авторов указывают на участие других селенсодержащих белков, а именно в макрофагах. У мышей с геном тРНК (Ser) Sec происходит аберрантная миграция макрофагов, которая нарушает поддержание целостности тканей в организме.

В условиях дефицита селена наблюдается снижение синтеза печенью SEPP, который действует как отрицательный белок острой фазы. Высокие же уровни селена могут ингибировать воспалительную реакцию, опосредованную ядерным фактором kB (NF-kB), тем самым снижая уровни провоспалительных цитокинов, интерлейкинов и TNF-α [5, 18].

Дефицит селена

По данным Stoffaneller и соавт., около 15% населения мира страдает от дефицита селена и его потребление во всем мире существенно различается [9, 19].

При дефиците селена происходит снижение уровня селенсодержащих белков. В этих условиях микроэлемент включается в первую очередь в наиболее важные белки и ткани – органы эндокринной и репродуктивной систем, головной мозг. Обеспечение сердца и скелетных мышц осуществляется медленнее.

Наиболее чувствительным к дефициту селена ферментом является GPX, концентрация которой в тканях при значительном недостатке поступления микроэлемента с пищей снижается в первую очередь. Имеются сведения, что регулирование биосинтеза белков в различных тканях осуществляется на уровне мДНК.

В условиях селенового дефицита у человека развиваются такие заболевания, как болезнь Кешана, болезнь Кашина–Бека, различные заболевания ЩЖ. В недавних исследованиях была показана корреля-

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

ция дефицита селена с развитием туберкулеза, что может быть связано с нарушением функционирования иммунной системы [9, 13, 14].

При недостаточности селена в поддержание синтеза различных селенсодержащих белков вовлечены, вероятно, сразу несколько механизмов. До настоящего времени в 3'-участке мРНК, кодирующей селенсодержащие белки, были идентифицированы два различных типа структур SECIS, причем каждый из них имел различные признаки во время трансляции специфической мРНК. В естественных условиях не было выявлено конкретного сродства между SBP2-связывающим белком (необходимым для трансляции) и любым из двух вариантов SECIS, но были выявлены особые взаимодействия между SBP2 и структурами SECIS GPX4 и SelP. Кроме того, мРНК, кодирующая селенопротеины, имеет разные периоды полураспада, особенно в случаях дефицита селена.

Неравномерное количество селенсодержащих белков в клетках и тканях способствует так называемой иерархизации их синтеза: дейодиназы, экспрессируемые в очень низких концентрациях, могут использовать селен, высвобождаемый во время обмена других ферментов, присутствующих в гораздо более высоких концентрациях, таких как GPX1 или SelP. Следовательно, эти два фермента представляют собой запас доступного селена в тех случаях, когда его потребление снижается.

В нескольких исследованиях оценивалось влияние насыщения организма селеном на функцию ЩЖ в различных группах населения промышленно развитых стран. Так, здоровым добровольцам к основной диете был добавлен селен в дозе от 10 до 300 мкг/день ежедневно в течение 3, 5, 6 и 12 мес. В одних исследованиях выявлен дефицит селена; часть исследований была прекращена по той или иной причине. Четыре исследования продемонстрировали значительное повышение уровня селена в плазме у обследуемых по сравнению с контрольной группой. Однако только в двух исследованиях были выявлены изменения в концентрациях гормонов ЩЖ и/или ТТГ. Исследование Olivieri и соавт., которое включало небольшое количество здоровых добровольцев, показало значительное снижение уровня T_4 в группе, получавшей 100 мкг селена в день в течение 3 мес, по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании у лиц пожилого возраста с эутиреозом было выявлено уменьшение соотношения T_3/T_4 и более высокие значения ТТГ как следствие низкого уровня селена в плазме и снижения активности GPX эритроцитов. Вероятно, это связано с уменьшением активности периферических дейодиназ и, следовательно, со снижением продукции T_3. Подобные результаты наблюдались также у пациентов с фенилкетонурией, муковисцидозом, пациентов, находящихся на парентеральном питании, у которых имеется риск дефицита селена из-за ограниченного или недостаточного потребления белка.

Еще в одном исследовании, которое включало добровольцев в возрасте от 60 до 90 лет с низким уровнем селена в плазме, к основной диете добавляли 10–40 мкг селена в день в течение 5 мес. Увеличение концентрации селена в плазме было отмечено во всех группах. Уровни T_4 также снизились во всех группах, но это снижение было значительным только в группе, получавшей 10 мкг селена в день, и когда результаты всех групп были объединены и сравнены с контрольной группой.

В некоторых исследованиях не было выявлено значительных изменений в лабораторных показателях у относительно здоровых пожилых лиц после приема селена, особенно в исследовании Rayman и соавт. При этом оценивался эффект насыщения селена в дозах 100, 200 и 300 мкг/день в группе из 501 пожилого пациента с эутиреозом в течение 6-месячного периода. Никаких изменений в функции ЩЖ (концентрация ТТГ, общий T_4, свободный T_4, общий T_3, свободный T_3, общее отношение T_3/T_4, отношение свободного T_3/T_4) не наблюдалось в группе обследуемых, получавших селен, по сравнению с контрольной группой, несмотря на увеличение уровня селена в плазме. Тем не менее следует отметить, что значительного дефицита селена до включения пациентов в исследование не было обнаружено (91 мкг/л). Аналогичным образом, другие авторы не выявили изменений в показателях крови после приема селена в дефицитных или недефицитных популяциях.

Таким образом, клинические наблюдения, касающиеся влияния потребления селена на функцию ЩЖ, не продемонстрировали четкой связи между экспрессией дейодиназ и их активностью, а также концентрацией селена в плазме. Ряд исследователей считают, что только выраженный дефицит селена может повлиять на функцию ЩЖ, а именно на синтез T_3. Приведенные выше клинические наблюдения согласуются с фундаментальными данными, показывающими, что даже небольших концентраций селена достаточно для удовлетворительной экспрессии дейодиназ [7, 11, 20].

Селен и заболевания щитовидной железы: есть ли взаимосвязь?

Щитовидная железа – это орган с самым высоким содержанием селена, приходящимся на 1 г ткани, поскольку она экспрессирует специфические селенсодержащие белки [5, 7, 9]. Тканевая концентрация микроэлемента составляет 0,2–2 мг/г.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

Ряд исследователей предполагают, что лишь незначительное количество селена достаточно для адекватной активности дейодиназ, поэтому значимого влияния на синтез гормонов ЩЖ дефицит селена не оказывает, в то же время отмечено, что недостаточное потребление данного микроэлемента с пищей, по всей видимости, влияет на развитие различной патологии ЩЖ. Большинство авторов отмечают, что селен оказывает влияние на иммунную систему посредством регуляции продукции активных форм кислорода и их метаболитов. У пациентов с АИТ и беременных женщин, имеющих антитела к ТПО, добавление селена к основной диете снижает уровень антител к ЩЖ и улучшает ультразвуковые характеристики. Включение селена в диету значительно снижает процент послеродового тиреоидита и стойкого гипотиреоза. При БГ адекватное потребление селена способствует более быстрому достижению эутиреоза и, по-видимому, оказывает положительный эффект при офтальмопатии [1, 3].

Микседематозный кретинизм

Эндемический микседематозный кретинизм характерен для регионов с тяжелым йодным дефицитом, особенно там, где выявлен сочетанный дефицит йода и селена. Заболевание проявляется гипотиреозом, а также дефектами умственного и физического развития. Известно, что восполнение дефицита селена без предшествующего устранения йододефицита может усугублять течение гипотиреоза, поэтому дефицит селена может играть защитную роль у пациентов с дефицитом йода.

Существует несколько гипотез, объясняющих патогенез микседематозного кретинизма. Дефицит йода приводит к увеличению продукции H_2O_2 в ответ на повышение ТТГ, в свою очередь дефицит селена снижает активность GPX, а именно GPX3. Избыток H_2O_2 не может быть нейтрализован GPX, в результате чего разрушаются тиреоциты и на фоне инфильтрации макрофагами развивается фиброз ткани ЩЖ. Макрофаги синтезируют TGF-β, который блокирует пролиферацию эпителиальных клеток и стимулирует продукцию фибробластов. Данные механизмы патогенеза, возможно, начинаются сразу после рождения и приводят к полному разрушению ЩЖ в течение нескольких лет. Параллельно происходит снижение активности D_I и D_{III}, что замедляет метаболизм гормонов ЩЖ и уменьшает йодурию. Однако активность D_{II} типа при развитии гипотиреоза, наоборот, увеличивается, главным образом в головном мозге, тем самым поддерживая локальную выработку достаточного количества T_3 (по крайней мере в пренатальный и ранний постнатальный периоды), что необходимо для неврологического развития. Таким образом, предшествующее восполнение дефицита селена на фоне дефицита йода усугубляет последствия последнего.

Стоит отметить, что другая форма кретинизма – эндемический неврологический кретинизм, не связанный с нарушением функции ЩЖ, зарегистрирован в йододефицитных регионах, где уровень потребления селена не снижен [4, 7].

Аутоиммунный тиреоидит

Недавние исследования показали, что селен может оказывать положительный эффект в лечении АИТ [7]. Однако точный механизм его действия до настоящего времени остается неизвестным. Так, исследование, проведенное в Китае, включало 364 пациента с повышенным уровнем антител к ТПО (>300 МЕ/мл). Были сформированы две группы, первая из которых получала 200 мкг селена в сутки при добавлении его к основной диете, вторая получала плацебо. В начале исследования, а также через 3 и 6 мес у каждого пациента определялись следующие показатели: концентрация йода в моче, ТТГ сыворотки крови, св. T_4, антитела к ТПО, селен, малоновый диальдегид и GPX. Из 364 обследуемых 96 были генотипированы по *SNP r25191g/a*. Согласно полученным результатам, в конце исследования медиана йодурии составила 182 мкг/л, содержание селена в сыворотке крови значительно увеличилось ($p < 0,001$), титр антител к ТПО снизился на 10% через 3 мес и на 10,7% через 6 мес приема 200 мкг селена. В зависимости от генотипа *SNP r25191g/a* титр антител к ТПО снижался неодинаково: у пациентов с генотипом AA отмечено значительное снижение – на 46,2% больше, чем у пациентов с генотипами GA и GG (14,5 и 9,8% соответственно), через 3 мес. В проведенном в 2016 г. метаанализе, основанном на 16 контролируемых исследованиях, у пациентов, в диету которых был включен селен, уровни антител к ТПО и антител к тиреоглобулину были существенно более низкими. Аналогичные выводы представлены в другом метаанализе 2014 г., объединившем результаты 9 исследований. Также в нескольких исследованиях было показано, что дополнительное назначение селена способствует восстановлению эутиреоза у трети пациентов с субклиническим гипотиреозом и АИТ. Таким образом, прием селена значительно снижает титр антител к ТПО при АИТ, а также, предположительно, существует некая важная генетическая составляющая, влияющая на различия между индивидуумами в снижении титра антител к ТПО. Ряд авторов отмечают положительный эффект селена не только в отношении снижения титра антител к ЩЖ, но и в уменьшении местных

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

воспалительных реакций и морфологических признаков АИТ [7].

Karanikas и соавт. в своих исследованиях [7] продемонстрировали взаимосвязь между уровнями антител к ТПО и продукцией воспалительных цитокинов лимфоцитами ЩЖ, что позволило предположить наиболее значимый эффект приема препаратов селена именно во время эпизодов воспаления. Только в одном исследовании было показано уменьшение ультразвуковых признаков АИТ у пациентов, имевших снижение антител к ТПО менее 50 мЕд/л. Немаловажным оказалось то, что курение было определено как фактор устойчивости к приему селена. При прекращении восполнения дефицита селена в одном из исследований было показано, что уровень антител увеличился до своего первоначального значения через 3–6 мес, а в другом – антитела оставались стабильными. В трех исследованиях пациенты сообщили об улучшении самочувствия независимо от воздействия селена на антитела к ТПО. Положительный эффект, предположительно, связан с прямым воздействием селена на церебральные и когнитивные функции. Побочных эффектов в основном отмечено не было, за исключением нескольких редких случаев, когда сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах.

Недавнее исследование также выявило связь между вариабельностью гена селенопротеина S (*SEPS1*) и развитием АИТ. Исследование, проведенное почти на 1000 субъектах (481 пациент с АИТ и 516 человек в контрольной группе), продемонстрировало, что присутствие некоторых SPN в промоторе гена *SEPS1* увеличивает примерно в 2 раза риск развития заболевания, предоставляя таким образом генетические доказательства роли селенопротеинов в патогенезе АИТ [21].

Болезнь Грейвса

По данным литературы, в настоящее время рассматривается роль оксидативного стресса и защитных эффектов антиоксидантных систем в патогенезе БГ. Эти системы включают внутриклеточные антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (SOD), глутатионредуктаза и GPX. GPX катализирует разложение H_2O_2 и гидропероксида липидов, производство которых увеличивается при БГ. Те или иные нарушения биологической функции селенсодержащих белков играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний ЩЖ, а дефицит селена инициирует и способствует их прогрессированию [1, 9].

При развитии БГ нарушается баланс между внутриклеточными и внеклеточными окислителями и антиоксидантами. Несмотря на увеличение количества внутриклеточных антиоксидантных ферментов, таких как GPX1 или TR, наблюдается общее снижение активности GPX и других ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза) и молекул (витамин Е, кофермент Q10). Взяв за основу данные выводы, Bacic-Vrca и соавт. изучали эффективность селена в отношении БГ. Они сравнивали эффективность лечения метимазолом и комбинацией метимазола с антиоксидантами (витамин Е, С, В, каротин и селен в дозе 60 мкг/день) у пациентов, страдающих БГ. Исследование было проведено в Хорватии, стране, где уровень потребляемого селена с пищей является одним из самых низких в Европе. У пациентов, получавших микроэлемент с пищей, концентрация селена в плазме увеличилась. Активность GPX эритроцитов увеличилась в обеих группах, но больше в группе приема метимазола и антиоксидантов (на 30-й и 60-й день). В конечном итоге эутиреоз был достигнут быстрее в группе приема метимазола и антиоксидантов.

Также интересным оказалось исследование, в котором сравнивались концентрации селена в плазме у пациентов с БГ в активной стадии, стадии ремиссии и на фоне рецидива заболевания после прекращения лечения тиреостатиками. Хотя в полученных результатах существенных различий не наблюдалось, но именно в группе пациентов с ремиссией уровень селена был самым высоким (>120 мкг/л), а также наблюдалась отрицательная корреляция между антителами к рецептору ТТГ и уровнем селена в плазме в этой группе. Полученные данные увеличили интерес к так называемым аналогам селена, представляющим собой комбинацию тиреостатика и селена. Первый из них – метилселеноимидазол был разработан около 20 лет назад, но оказалось, что он менее эффективен в отношении ингибирования йодирования *in vivo*, чем метимазол. В литературе имеются также сведения о том, что при возникновении рецидива БГ добавление селена в суточный рацион может повысить эффективность антитиреоидных препаратов [19].

Согласно исследованию, проведенному в Дании, уровень селена сыворотки крови у пациентов с недавно установленным диагнозом БГ был ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, содержание селена в сыворотке крови более 120 мкг/л отмечено в группе пациентов с ремиссией БГ, что указывает на положительную корреляцию [1, 9].

Поражение других эндокринных желез, в частности развитие сахарного диабета 1 типа в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов, также сопровождается возникновением оксидативного стресса. Селен в данном случае, согласно некоторым исследованиям, играет существенную роль как в патогенезе самого заболевания, так и развитии его ослож-

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

нений [22, 23]. В противоположность этому, существуют противоречивые данные относительно сахарного диабета 2 типа и гестационного диабета. Ряд авторов предполагают, что увеличение потребления селена повышает риск инсулинорезистентности, главным образом за счет повышения активности GPX [24].

Эндокринная офтальмопатия

Офтальмопатия Грейвса (ОГ) также связана с низким уровнем селена [19], относительный дефицит которого следует рассматривать как независимый фактор риска ее развития [20]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в Италии, было показано, что добавление селена к основной диете оказывает положительное влияние на клинические проявления офтальмопатии, задерживает ее прогрессирование и улучшает качество жизни пациента [7–9].

Недавнее исследование типа "случай–контроль", проведенное на австралийской популяции, также продемонстрировало, что уровни селена в сыворотке крови ниже у пациентов с ОГ по сравнению с пациентами с БГ без орбитопатии [25].

В относительно недавнем исследовании EUGOGO оценивалось влияние селена (селенита натрия 200 мкг/день) на лечение пациентов с легкой воспалительной офтальмопатией. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование продолжалось 12 мес (6 мес лечения и 6 мес наблюдения) и включало 159 пациентов. Первичные конечные точки были оценены через 6 и 12 мес, что включало полное обследование офтальмологом, а также оценивалось качество жизни на основании опросника офтальмопатии. Вторичные конечные точки были оценены на основании определения клинической активности и степени тяжести ОГ. Через 6 мес селен по сравнению с плацебо значительно улучшал качество жизни пациентов ($p < 0{,}001$), уменьшал офтальмосимптомы ($p = 0{,}01$) и значительно замедлял прогрессирование офтальмопатии ($p = 0{,}01$). Более 70% пациентов, получавших селен, сообщили об улучшении качества жизни по сравнению с 22% пациентов, получавших плацебо. Офтальмосимптомы уменьшены у 61% пациентов, получавших селен, по сравнению с 35% пациентов, получавших плацебо. Они ухудшились у 7% пациентов, получавших селен, по сравнению с 26% пациентов, получавших плацебо. Показатель клинической активности снизился во всех группах, но более значительно у пациентов, получавших селен. Результаты, полученные через 12 мес, были аналогичны результатам через 6 мес. Никаких побочных эффектов не наблюдалось ни у одного из 54 пациентов, получавших селен. Однако следует отметить, что в этом исследовании концентрации селена в плазме не определялись ни до приема препарата, ни во время исследования, что ограничивает интерпретацию результатов. Большинство включенных в исследование пациентов были из регионов с дефицитом селена, что может объяснить наблюдаемый положительный эффект приема препаратов. Кроме того, очень мало информации было предоставлено о привычке курения пациентов [7].

Положительный эффект антиоксидантных свойств селена при ОГ на орбитальные фибробласты был недавно продемонстрирован *in vitro*. Так, обработка клеточных культур H_2O_2 приводила к увеличению дисульфида глутатиона в клетке, окислительному стрессу, который был снижен (метил) Sec, наряду с увеличением активности GPX, которая является одним из антиоксидантных ферментов; H_2O_2 также способствовала увеличению количества эндогенных цитокинов, участвующих в ответе на оксидативный стресс и патогенезе ОГ, а именно фактора TNF-α и INF-γ, которые блокировались (метил) Sec. Таким образом, селен устраняет некоторые эффекты оксидативного стресса в орбитальных фибробластах, а именно увеличивает пролиферацию и секрецию провоспалительных цитокинов [16].

Полученные результаты рассматриваемых исследований указывают на то, что раннее добавление селена и его антиоксидантное воздействие на воспалительную активность может замедлить или, возможно, даже остановить клиническое прогрессирование заболевания.

Аутоиммунные тиреопатии и беременность

50% женщин, имеющих антитела к ТПО, подвержены риску развития послеродового тиреоидита в течение года после родов, и среди них у 40% развивается стойкий гипотиреоз. В проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Ne'gro и соавт. изучали изменения лабораторных показателей крови, ультразвуковой картины ЩЖ у беременных женщин, получавших дополнительно селен к основной диете, и у беременных без терапии.

Перед началом исследования концентрация селена в плазме у всех женщин была ниже нормы. Обследованы три группы пациенток на сроке от 10-й недели беременности и до конца 1-го года после родов: 77 женщин, имеющих антитела к ТПО, получали 200 мкг/день Se-Met (группа S1), 74 женщины, имеющих антитела к ТПО, не получали селен (группа S0), и контрольная группа женщин с отсутствием антител к ТПО (группа С) – также без терапии. В первых двух группах во время беременности на-

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

блюдалось значительное снижение антител к ТПО, но значительнее в группе S1 (62,4%) по сравнению с группой S0 (43,9%) ($p < 0,01$). В послеродовом периоде увеличение титра антител к ТПО также наблюдалось в обеих группах, но средний уровень и пик были ниже в группе S1 по сравнению с группой S0. Во время беременности 19,4% женщин из группы S1 и 21,6% из группы S0 принимали одинаковую дозу левотироксина натрия (средняя доза 52 мкг/день). В группе С только 2–5% женщин нуждались в приеме левотироксина. По данным ультразвукового мониторинга в группе S1 признаки АИТ оставались стабильными в течение всего периода наблюдения, в то время как в группе S0 наблюдалось заметное их ухудшение. Послеродовой тиреоидит был выявлен у 28,6% пациенток из группы S1 и у 48,6% пациенток из группы S0, стойкий гипотиреоз в конце исследования развился у 11,7% в группе S1 и у 20,3% в группе S0. Таким образом, процент пациенток с послеродовым тиреоидитом и стойким гипотиреозом был значительно ниже в группе S1 по сравнению с группой S0 ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно). Полученные результаты исследования явились доказательством клинического преимущества восполнения дефицита селена у беременных женщин с аутоиммунными тиреопатиями [7].

Зоб

Помимо роли селена, которую он играет в метаболизме гормонов ЩЖ, также рассмотрено его влияние на объем ЩЖ. У детей с зобом в регионах, где наблюдается дефицит йода и селена, прием одних только препаратов йода не уменьшает объем зоба и не улучшает функцию ЩЖ. Отмечено, что, чем выраженнее дефицит селена, тем меньшее влияние препараты йода оказывают на объем ЩЖ. В исследовании SUVIMAX, проведенном во Франции, корреляция между объемом ЩЖ и уровнем селена в плазме была установлена только у женщин. До настоящего времени остается невыясненным молекулярный механизм, определяющий большую чувствительность женщин к низкому потреблению селена по сравнению с мужчинами [7].

В исследовании Rasmussen и соавт. получены результаты, определившие взаимосвязь между поступлением селена в организм, объемом ЩЖ и образованием узлового зоба. Низкие концентрации селена в плазме крови коррелировали с риском образования множественных узлов размером более 10 мм, но не влияли на риск развития одиночных узлов. Схожие данные были получены в исследовании Samir и соавт, в котором низкие концентрации селена в плазме определены у 22 пациентов с многоузловым зобом в сравнении с группой контроля из 15 человек. Напротив, в исследовании Derumeaux и соавт. не обнаружено взаимосвязи между дефицитом селена и высоким риском развития узлового зоба [7].

Существует множество гипотез, касающихся молекулярных механизмов, ответственных за увеличение риска развития зоба и фокальных зон у пациентов с дефицитом селена, и они в основном связаны с нарушением функции GPX.

Рак щитовидной железы

В настоящее время нет достоверных данных о взаимосвязи селена и рака ЩЖ, однако существует ряд схожих предположений.

Метаанализ 8 исследований, проведенных в общей сложности на 1291 пациенте для выявления связей между уровнями основных микроэлементов в сыворотке и раком ЩЖ, показал, что низкие уровни селена связаны с повышенным риском рака ЩЖ.

Норвежское исследование Janus Serum Bank продемонстрировало обратную корреляцию между частотой возникновения рака ЩЖ и концентрацией селена в плазме. Кроме того, концентрации в тканях были самыми низкими у пациентов с раком. Дефицит селена в плазме или ЩЖ, по всей вероятности, приводит к срабатыванию защитного механизма и изменениям защиты клеток, особенно в присутствии активирующих мутаций онкогена *RAS*, которые, по-видимому, являются причиной увеличения продукции АФК.

Согласно ряду исследований, антиоксидантные свойства селенопротеинов, вероятно, могут влиять на канцерогенез и прогрессирование онкологических заболеваний. Было обнаружено, что селен повышает активность онкосупрессивного белка p53, который способен ингибировать пролиферацию, усиливать репарацию ДНК и способствовать апоптозу. В некоторых исследованиях было выявлено более низкое содержание селена в образцах ткани карциномы ЩЖ по сравнению с нормальной железой, но значение этих наблюдений не совсем ясно из-за выраженной неоднородности анализируемых тканей.

В одном из исследований выявлен положительный эффект назначения селена в отношении снижения повреждений слюнных желез у пациентов с дифференцированным раком ЩЖ после терапии радиоактивным йодом.

Хотя некоторые исследования указывают на связь между содержанием селена в пище и риском опухолевых заболеваний, а также на то, что дополнительный прием данного микроэлемента может снизить частоту возникновения рака, специфические противоопухолевые механизмы в настоящее время не до конца изучены [5].

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

Заключение

Селен для организма человека является незаменимым микроэлементом. Он представлен активным центром многих селенсодержащих белков, участвующих в механизмах антиоксидантной защиты, метаболизме гормонов ЩЖ и выполняющих иммунную функцию.

Рассмотренные исследования продемонстрировали преимущества ежедневного поступления с пищей селена в лечении аутоиммунных заболеваний ЩЖ. При развитии хронического АИТ восполнение дефицита селена, вероятно, усиливает активность селенсодержащих белков, тем самым уменьшая местные воспалительные реакции и выработку антител к ТПО, а также сокращает морфологические признаки заболевания. При БГ адекватная обеспеченность селеном может способствовать эутиреозу и, возможно, оказывает положительное влияние на развитие умеренной и легкой офтальмопатии. Неоднократно подтверждено, что концентрации селена в плазме и сыворотке крови не отражают внутритиреоидные его концентрации, поэтому анализ уровня селена в обычной практике не рекомендуется.

В настоящее время существует необходимость в проведении эпидемиологических исследований и получении убедительных данных, свидетельствующих о наличии проблемы дефицита селена; требуется поиск надежного маркера, отражающего концентрацию селена в ЩЖ, характеризующего оксидативный стресс, чтобы доказать необходимость назначения препаратов селена для профилактики и лечения заболеваний ЩЖ.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №17-75-30035).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Трошина Е.А. – концепция и дизайн исследования; Терехова М.А. – сбор и обработка материалов; Сенюшкина Е.С. – анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

Список литературы [References]

1. Zheng H, Wei J, Wang L, et al. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:3763565. doi: https://doi.org/10.1155/2018/3763565.
2. Szeliga A, Czyzyk A, Niedzielski P, et al. Assessment of serum selenium concentration in patients with autoimmune thyroiditis in Poznan district. *Pol Merkur Lekarski*. 2018;45(268):150-153.
3. Wang W, Mao J, Zhao J, et al. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a SEPP gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China. *Thyroid*. 2018. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2017.0230.
4. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., и др. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. – М.: Издательство РАМН; 2002. [Tutel'yan VA, Knyazhev VA, Khotimchenko SA, et al. *Selen v organizme cheloveka: metabolizm, antioksidantnye svoystva, rol' v kantserogeneze*. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2002. (In Russ.)]
5. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015; 48(3):756-775. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-014-0477-6.
6. Kohrle J. Pathophysiological relevance of selenium. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10 Suppl):1-7.
7. 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: https://doi.org/10.1111/cen.12066.
8. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа. // Клиническая и экспериментальная тиреоидолгия. – 2011. – Т. 7. – №2. – С. 7-18. [Shabalina EA, Morgunova TB, Orlova SV, Fadeyev VV. Selenium and thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):7-18. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/ket2011727-18.
9. Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and selenoproteins in immune mediated thyroid disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(4). doi: https://doi.org/10.3390/diagnostics8040070.
10. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Гормональная контрацепция и микронутриенты: задача, требующая решения. // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16. – №6. – С. 33-42. [Kuznetsova IV, Burchakov DI. Gormonal'naya kontratseptsiya i mikronutrienty: zadacha, trebuyushchaya resheniya. *Consilium Medicum*. 2014; 16(6):33-42. (In Russ.)]
11. Khurana A, Tekula S, Saifi MA, et al. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:802-812. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.146.
12. Carlson BA, Lee BJ, Tsuji PA, et al. Selenocysteine tRNA([Ser]Sec), the central component of selenoprotein biosynthesis: isolation, identification, modification, and sequencing. *Methods Mol Biol*. 2018;1661:43-60. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7258-6_4.
13. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2. – М.: БИНОМ; 2018. [Gardner D, Shoback D. *Basic & Clinical Endocrinology*. Book 2. Moscow: BINOM; 2018. (In Russ.)]
14. Трошина Е.А. Зоб. – М.: Медицинское информационное агентство; 2012. [Troshina EA. *Zob*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo; 2012. (In Russ.)]
15. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J*. 2012;1(4):232-242. doi: https://doi.org/10.1159/000343922.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

16. Harada A, Nomura E, Nishimura K, et al. Type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases in the thyroid gland of patients with huge goitrous Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*. 2019. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-019-01855-7.
17. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1297658. doi: https://doi.org/10.1155/2017/1297658.
18. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26. doi: https://doi.org/10.1159/000443828.
19. Kohrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(5):392-401. doi: https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000190.
20. Stoffaneller R, Morse N. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients*. 2015;7(3):1494-1537. doi: https://doi.org/10.3390/nu7031494.
21. Thiry C, Ruttens A, Pussemier L, Schneider YJ. An in vitro investigation of species-dependent intestinal transport of selenium and the impact of this process on selenium bioavailability. *Br J Nutr*. 2013;109(12):2126-2134. doi: https://doi.org/10.1017/S0007114512004412.
22. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4037-4047. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222.
23. Moon S, Chung HS, Yu JM, et al. Association between serum selenium level and the prevalence of diabetes mellitus in U.S. population. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;52:83-88. doi: https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.12.005.
24. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705-743. doi: https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145.
25. Alghobashy AA, Alkholy UM, Talat MA, et al. Trace elements and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:85-92. doi: https://doi.org/10.2147/DMSO.S157348.

Информация об авторах [Authors info]

***Сенюшкина Евгения Семеновна,** научный сотрудник [Evgeniya S. Senyushkina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7960-8315; eLibrary SPIN: 4250-5123; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Терехова Мария Александровна, студент [Maria A. Terekhova, student]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6420-8674; eLibrary SPIN: 1619-0505; e-mail: terexova@list.ru

Как цитировать [To cite this article]

Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14. – №4. – С. 192-205. doi: https://doi.org/10.14341/ket10157

Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):192-205. doi: https://doi.org/10.14341/ket10157

Рукопись получена: 27.03.2019. **Рукопись одобрена:** 03.04.2019.
Received: 27.03.2019. **Accepted:** 03.04.2019.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018