

УДК 612.44:577.17.049

Селен

И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

(обзор литературы и данные собственных исследований)

О.А. Гончарова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. В обзоре приведены данные о роли соединений селена (в частности, селенопротеинов) в развитии тиреоидной патологии. Особое внимание уделено изучению влияния умеренного селенодефицита на повышение распространенности тиреопатологии, в том числе, с очаговыми изменениями в щитовидной железе, в г. Сумы и Крелевецком районе Сумской области.

Ключевые слова: селен, селенодефицит, тиреоидная патология.

В настоящее время наблюдается значительная исследовательская активность по уточнению роли соединений селена (Se) в организме. Это связано с установленной связью селенодефицита с развитием сердечно-сосудистой [1,2], эндокринной [3], иммунной [4,5], онкологической [6] патологии.

Способность Se оказывать влияние на многие стороны функционирования органов и систем организма объясняют модификацией экспрессии примерно 200 селенопротеинов, функции 30-ти из которых выяснены [2,7,8].

Селенопротеины содержат Se в виде полностью ионизированного при физиологической рН остатка, который является очень активным катализатором окислительно-восстановительных процессов. Из 30-ти охарактеризованных либо идентифицированных на сегодня селенопротеинов 6 являются глутатионпероксидазами (GPXs), 3 – тиоредоксинредуктазами (TRs), 3 – йодтиро-

ниндейодиназами (Ds) [7,9], Se-протеин P, который является количественно наибольшей фракцией селенопротеинов в плазме и выполняет антиоксидантную и транспортную функции [10-13]. Таким образом, Se может влиять, по меньшей мере, на три параметра клеточной биохимии: оксидативный стресс, окислительно-восстановительный статус и тиреоидный метаболизм.

TRs совместно с тиоредоксином в качестве субстрата и НАДФ в качестве кофактора, формируют мощную дитиол-дисульфид оксидоредуктазную систему, которая регулирует клеточный окислительно-восстановительный процесс и может предупреждать оксидативный стресс [7,14]. Система также вовлечена в выполнение других клеточных функций, таких как клеточный сигналинг, регуляция роста клетки и ингибирование апоптоза [15,16]. Целый ряд болезней человека связаны с активностью TR, и эти ферменты становятся мишенью для медикаментозного лечения [17,18].

У млекопитающих описано 6 изоформ GPXs. Цитозольный фермент GPXI экспрессируют у них все типы клеток. Экстрацеллюлярный фермент GPXIII секретируется гликопротеинами, этот

* адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагинців, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

Огляди

энзим является вторым по распространенности в плазме после фосфолипидгидропероксидов (GPXIV), которые могут специфически редуцировать фосфолипидгидропероксидазу [19] и участвовать в модерации апоптотической гибели клеток [20] и созревании сперматозоидов [21].

Идентифицированы три йодтирониндейодиназы (D1, D2 и D3). Все они являются мембранными протеинами с молекулярной массой 29-33kDa. В активном центре каждого из этих энзимов содержится селеноцистеиновый остаток, что обеспечивает их высокую каталитическую активность. Ds имеют специфические различия относительно субстратов и распределения в тканях [22]. Они могут катализировать переход йода из 5'- или 5'-позиции йодтиронинового субстрата и играют, таким образом, важную регуляторную роль в активации либо инактивации тиреоидных гормонов во всех тканях.

К настоящему времени детализирована протеиновая структура Ds. Их экстрамембранная часть принадлежит к тиоредоксинсодержащему суперсемейству, которое также включает GPX [23].

Ds демонстрируют выраженную ткане- и время-специфическую экспрессию в фетальном периоде и могут являться важными регуляторами процесса созревания путем модификации соответствующих генов [24,25].

Основным моментом в контроле экспрессии селенопротеинов является поставка Se с учетом строгой иерархии при ограниченности его поступления. Эндокринные ткани хорошо адаптированы к поддержанию экспрессии Se в условиях его дефицита и по сравнению с другими тканями. Экспрессия Ds, GPX4 и TRs поддерживается за счет GPX1, которая быстро расходуется [26-29]. Оксидативный стресс индуцирует экспрессию TR1 и GPX [30], а изотиоционаты, такие как сульфорафан, индуцируют TR1 [31].

При дефиците селена уровень Se-содержащих белков снижается, однако установлено, что поступающий в недостаточном количестве Se расходуется организмом экономно и рационально. Его поступление в различные органы и ткани перераспределяется, и некоторое время он приоритетно удерживается в мозге, эндокринной и репродуктивной системах [32,33]. При длительно сохраняющемся дефиците Se его концентрация остается адекватной только в мозге, а при критическом уровне – в гипоталамической и гипофизарной областях мозга [2]. В репродуктивной системе уровень Se постепенно снижается и развивается Se-зависимая эндокринная и гинекологическая патология [34]. Этот феномен называют «жертвой

репродукции»: организм стремится сохранить себя как жизнеспособную единицу, а репродуктивная сверхзадача временно отключается.

Щитовидная железа (ЩЖ) содержит больше Se на 1 г ткани, чем другие органы [35]. Se, как и йод, необходимы для нормального функционирования ЩЖ и поддержания тиреоидного гомеостаза. Установлено, что в некоторых регионах с тяжелым йододефицитом, сопутствующий дефицит селена утяжеляет гипотиреоз и приводит к микседематозному кретинизму [36]. У детей с диффузным нетоксическим зобом, проживающих на территориях с йодо- и селенодефицитом, назначение только препаратов йода не уменьшает объем ЩЖ. Одновременно, адекватное обеспечение селеном защищает ЩЖ от повреждения на фоне избытка назначенного йода в условиях сосуществования обоих дефицитов [37]. Во Франции проведено исследование, которым установлено обратное соотношение у больных аутоиммунным тиреоидитом между содержанием в сыворотке крови селена и объемом ЩЖ, а также выраженностью гипотиреозности ЩЖ в условиях дефицита селена [38,39].

Необходимым этапом синтеза тиреоидных гормонов является йодинация остатков тирозина на тиреоглобулине, которые находятся в люмене тиреоидных фолликул. Йодинация катализируется тиреопероксидазой (ТПО) и требует генерации большого количества H_2O_2 , которая, в то же время, потенциально опасна для тироцитов. Этот процесс регулируется ТТГ комплексом взаимодействий вторичных мессенджерных систем [40-42]. Йодинация тиреоглобулина и генерация H_2O_2 происходит на люминальной поверхности апикальной мембраны тироцита, что позволяет образовавшейся H_2O_2 быть готовой для участия в реакции йодинации, а оставшаяся H_2O_2 диффундирует в тироцит и может деградировать под действием внутриклеточной GPX, TR и каталазных систем [43].

Установлено, что потенциальным регулятором продукции тиреоидных гормонов является GPX3, которую в базальном состоянии секретируют тироциты человека. Этой секреции препятствуют ионофор кальция А 23871 и фоболэстер – (РМА), известные стимуляторы продукции H_2O_2 [44]. Можно предположить, что GPX3 может обеспечивать дополнительный механизм контроля синтеза тиреоидных гормонов через регуляцию концентрации H_2O_2 в люмене фолликула. Необходимость повышения уровня тиреоидного гормона обеспечивается возрастанием уровня H_2O_2 на апикальной мембране и снижением се-

креции GPX3, что ведет к уменьшению деградации пероксида. Эти конкурентные изменения влияют на повышение концентрации H_2O_2 , необходимой для йодинации тиреоглобулина. В случае, когда потребность в тиреоидных гормонах не так выражена, их продукция предупреждается и уменьшением синтеза H_2O_2 , и активацией секреции GPX3 в апикальной мембране, что ведет к деградации H_2O_2 , продуцируемой в базальном состоянии.

В тироцитах постоянно поддерживается токсическая концентрация H_2O_2 и липидных пероксидов. Цитотоксическое влияние H_2O_2 на тиреоидные клетки включает каспазо-3-зависимый апоптоз, который при определенной концентрации H_2O_2 переходит в индукцию некроза. При дефиците Se апоптоз, обусловленный H_2O_2 , усиливается [45]. При адекватном потреблении Se внутриклеточные GPX и TR системы предохраняют тироциты от этих пероксидов. Более того, при йододефиците или болезни Грейвса гиперстимуляция рецепторов тиреотропного гормона (ТТГ) повышает продукцию H_2O_2 , активация кальций-фосфоинозитолового каскада стимулирует продукцию GPX1 и особенно TR1 [44], что обеспечивает восстановление антиоксидантной протекции.

Дейодиназа D1 – изоформа, превалирующая в печени, почках, ЩЖ и гипофизе. Она может катализировать дейодиназу 5- или 5'- и, таким образом, конвертировать T_4 в неактивный метаболит rT_3 или активный T_3 . Важная физиологическая роль D1 заключается в обеспечении достаточного уровня T_3 в плазме и деградации rT_3 и T_3 -сульфата [46].

У человека D2 экспрессируется в ЩЖ, сердце, мозге, спинном мозге, скелетных мышцах, почках и поджелудочной железе. D2 может осуществлять 5'-дейодинацию. Этот фермент имеет короткий полупериод жизни (< 1 часа). Физиологически D2 обеспечивает внутриклеточную доставку T_3 к специфичным тканям, особенно у людей, а также обеспечивает должный уровень T_3 в плазме. Кроме того, D2 критически необходим для регуляции развития мозга, секреции ТТГ в гипофизе и адаптивного термогенеза в мозговой адипозной ткани [47].

D3 содержится в плазме, мембране мозга, плаценте, печени плода и регулирует только 5-дейодинацию [22,48].

Поддержание уровня T_3 в плазме животных с Se-дефицитом (экспрессия D1 у таких животных снижается примерно на 10%, но уровень T_3 у большинства из них поддерживается) происхо-

дит за счет повышения содержания ТТГ, от чего, в свою очередь, повышается синтез T_3 в ЩЖ на тиреоглобулине, а также возрастает экспрессия тиреоидной D1, что обеспечивает высокий уровень конверсии T_4 в T_3 [3,5]. У людей тиреоидная D2 также вносит вклад в поддержание уровня T_3 в плазме при Se-дефиците.

Большое внимание уделяется вопросу, каким образом селеновый статус может модифицировать эффект йододефицита у людей и участвовать в патогенезе эндемического микседематозного кретинизма – состояния, связанного с тяжелым гипотиреозом, инволюцией ЩЖ и задержкой роста [16,49]. В некоторых эпидемиологических исследованиях делается предположение, что именно повышение генерации H_2O_2 на фоне высокого уровня ТТГ и йододефицита, в сочетании с недостаточностью тиреоидной Se-пероксидазы вследствие конкурентного Se-дефицита, индуцирует атрофию ЩЖ, обнаруживаемую при микседематозном кретинизме. И, наоборот, если обеспечение селеном адекватное, тиреоидная деструкция может быть предотвращена благодаря поддержанию уровней GPX и TR. Необходимость Se для защиты ЩЖ от оксидативного повреждения доказана в экспериментах на животных [50].

Взаимосвязь между Se-дефицитом, изменением иммунной функции и воспалением побуждает к изучению вопроса о возможности назначения Se с целью модификации продукции аутоантител у больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Исследования, проведенные в регионах с установленной недостаточной обеспеченностью селеном, свидетельствуют, что его назначение может снижать активность аутоиммунной агрессии при АИТ [51,52].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в регионах со слабым селенодефицитом в Германии, назначение больным с АИТ и гипотиреозом селенита натрия (200 мкг/сутки в течение трех месяцев) дополнительно к L-тироксину значительно снизило уровень антител к тиреопероксидазе (АТТПО), особенно в случаях, когда их уровень изначально превышал 1200 Ед/мл. Вместе с тем достоверных изменений со стороны уровней антител к ТТГ (АТТГ) не выявлено [53]. Хорошие результаты были получены при использовании подобного дизайна в селенодефицитном регионе Аттики в Греции [54]. Следует отметить, что в этих двух исследованиях Se не оказал выраженного влияния на АТТГ либо на ТТГ и тиреоидные гормоны.

Механизм влияния Se на АТТПО объясняют

Огляди

способностью высоких доз Se модифицировать воспаление и иммунный ответ [55]. Исследование эффективности длительного приема Se при АИТ, а также при болезни Грейвса требует дополнительного уточнения [56,57]. Имеется сообщение о том, что Se снижает титр rТТГ при болезни Грейвса [58].

Имеется достаточно данных о том, что Se вовлечен в процесс карциногенеза, и что низкий уровень его может вызвать повышение риска развития тиреоидного рака [59,60].

В процессе выполнения проекта JANUS было установлено, что низкий уровень селена в крови является фактором риска тиреоидного рака. Этот долговременный проект был инициирован Норвежским онкологическим обществом в 1973 году. Его задачей был поиск параметров в сыворотке крови, которые могут быть ассоциированы с развитием рака. Банк включает до миллиона образцов сывороток, собранных практически у 200 тыс. доноров, у которых образцы крови берутся через определенные промежутки времени. За период с 1973 по 1991 гг. почти у 5000 доноров развились разные формы рака. При тщательном анализе сывороток крови, полученных в различные периоды до установления рака, выявлены определенные биохимические, иммунологические и другие изменения. В частности, была установлена роль тиреоглобулина как доклинического маркера некоторых форм тиреоидного рака; повышения содержания маркера СА 125 за несколько месяцев до развития рака яичников; повышения уровня антител к вирусу Эпштейна-Барра перед развитием болезни Ходжкина и др. Именно такой подход позволил выявить, что низкий уровень селена в крови является фактором риска развития рака ЩЖ [61,62].

При сравнительном анализе уровней Se в тиреоидной ткани при различной тиреопатологии самые низкие его значения наблюдали при тиреоидном раке [63].

Сформулированы следующие гипотезы о механизмах развития рака ЩЖ при недостатке Se:

- на фоне недостаточности Se нарушаются защитные механизмы и/или детоксикационная способность, что, в свою очередь, может влиять на мутацию *ras*-онкогена, которая может генерировать большое количество ROS;
- Se является антагонистом ртути, кадмия и мышьяка. Назначение микродоз Se элиминирует канцерогенный и гепатотоксический эффекты этих металлов [64].

На сегодня окончательно не выяснен вопрос о влиянии Se-дефицита на формирование много-

узлового зоба, но в научной литературе имеются публикации, касающиеся данного вопроса.

В 2011 г. опубликованы результаты популяционного исследования в Дании. Выявлено, что низкий уровень Se в плазме крови коррелировал с риском формирования множественных узлов ЩЖ размером более 10 мм [65]. В Египте выявлен низкий уровень Se в плазме крови у пациентов с многоузловым зобом [66].

Имеется несколько гипотез относительно механизмов предрасположенности к повышению риска возникновения узлов у пациентов с селенодефицитом и они, в основном, касаются нарушений метаболизма GPX.

Исходя из обеспеченности селеном, Украина относится к территории умеренного селенодефицита [67,68]. Данные государственной статистики об эндокринной патологии свидетельствуют о более высоких, по сравнению с соседними областями, показателях распространенности тиреопатологии в Сумской области. Большая распространенность узлового зоба в Кролевецком районе Сумской области и в г. Сумы по сравнению со средними данными по этой области явились основанием для проведенного нами исследования обеспеченности Se жителей этих местностей. С этой целью был изучен уровень Se в волосах женщин с АИТ, проживающих не менее 10 лет в г. Сумы (n=50) и Кролевецком районе Сумской области (n=30). Исследование проведено с помощью атомно-абсорбционного спектрометра ICE 3500 (ThermoFisherScientific, USA). Нормальным считается уровень Se > 0,8 мкг/г, приведенный в литературе [69]. Состояние ЩЖ оценивали по данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, уровням ТТГ, свободного тироксина (FT₄), уровням антитиреоидных антител: исследованы антитела к тиреоглобулину (АТТГ) и тиреопероксидазе (АТТПО). Все показатели проанализированы в сравнительном аспекте между группами жителей г. Сумы и Кролевецкого района. Установлено, что в каждой из исследованных групп у большинства пациенток (73,3% в Кролевецком районе и 58,0% в г. Сумы) уровень Se в волосах был 0,8 мкг/г и ниже. Медиана содержания Se составила 0,65 мкг/г (от 0,23 до 6,6) в Кролевецком районе и 0,66 мкг/г (от 0,4 до 6,5) – в г. Сумы, т.е. оказалась ниже нормы в каждом из этих регионов.

По данным УЗИ ЩЖ, средний показатель объема ЩЖ у женщин в каждом из рассмотренных регионов практически не отличался между подгруппами в зависимости от уровня Se. Но при этом у жительниц Кролевецкого района этот

показатель был достоверно выше, чем у сумчанок, и в условиях низкой обеспеченности Se ($29,15 \pm 2,25$ против $14,66 \pm 1,69$ см³, $p < 0,001$), и при достаточном его уровне в волосах ($26,8 \pm 3,39$ против $17,74 \pm 2,48$ см³, $p < 0,05$).

Частота выявленных при УЗИ очаговых включений в ЩЖ была выше в группе жительниц Кролевецкого района (20% против 10% у жительниц г. Сумы). Этот показатель был максимальным в подгруппе жительниц Кролевецкого района со сниженным уровнем Se в волосах и достоверно превышал таковой у жительниц г. Сумы с недостаточной обеспеченностью Se ($27,31$ против $6,29\%$, $p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о вероятности негативно-го влияния селенодефицита на повышение распространенности тиреопатологии, в том числе, с очаговыми изменениями в ЩЖ, в г. Сумы и Кролевецком районе Сумской области.

Следует обратить внимание, что исследования, связанные с обеспеченностью населения селеном, имеют перспективу, потому что на сегодня доступны методы индивидуальной и популяционной коррекции недостаточности селена.

Например, в Финляндии проведение всеобщей селенизации путем внесения в почву селеносодержащих удобрений позволило снизить заболеваемость в целом и сердечно-сосудистой системы и онкопатологии, в частности [1,70,71]. Растет число публикаций о положительном влиянии селеносодержащих препаратов на иммунный статус при АИТ. Это подтверждает и наш опыт использования препарата Цефасель [72].

Список использованной литературы

- Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriuso R., Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 84, 762-773.
- Rayman M.P. Selenium and human health // *Lancet.* 2012, 379 (9822), 1256-1268.
- Beckett G.J., Arthur J.R. Selenium and endocrine systems // *J. Endocrinol.* 2005, 184, N 3, 455-465.
- Гончарова О.А., Лы́на И.М. Селен і аутоімунний тиреоїдит // *Міжнар. ендокринол. журн.* 2010, № 6, 71-74. (Goncharova O.A., Lyina I.M. Selen and autoimmune thyroiditis // *Mihznarodnyi Zhurnal Endokrinologii.* 2010, N 6, 71-74).
- Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. Selenium in the immune system // *J. Nutr.* 2003, 133, 1457S-1459S.
- Combs G.F., Lu J. Selenium as a cancer preventative agent. In: *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health.* Ed. D.L. Hat eld. Boston: Kluwer Academic Publishers. 2001, p. 205-219.
- Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V., Lobanov A.V., Zeh-tab O., Guigy R., Gladyshev V.N. Characterization of mammalian selenoproteomes // *Science.* 2003, 300, N 5624, 1439-1443.
- Аникина Л.В., Никитина Л.П. Селен. Экология, патология, коррекция. Чита, 2002. 400 с. (Anikina L.V., Nikitina L.P. Selenium. Ecologia, pathologia, correctsiga. Chita, 2002. 400 p.).
- Gromer S., Urig K., Becker S. The thioredoxin system – from science to clinic // *Medicinal Research Reviews.* 2004, 24, 40-89.
- Rasmussen L.B., Hollenbach B., Laurberg P., Carle A., Hog A., Jorgensen T., Vejbjerg P., Ovesen L. Serum selenium and selenoprotein P status in adult Danes – 8-year followup // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2009, 23, N 4, 265-271.
- Burk R.F., Hill K.E., Motley A.K. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein // *P. Journal of Nutrition.* 2003, 133, 1517-1520.
- Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Atkins J.F., Gesteland R.F., Burk R.F. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse // *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 13640-13646.
- Mostert V., Hill K.E., Burk R.F. Loss of activity of the selenoenzyme thioredoxin reductase causes induction of hepatic hemeoxygenase-1 // *FEBS Lts.* 2003, 541, 85-88.
- Holmgren A. Selenoproteins of the thioredoxin system. In: *Selenium. Its molecular biology and role in human health.* Ed. by D.L. Hat eld. Boston, 2001, 189-205.
- Saitoh M., Nishitoh H., Fujii M., Takeda K., Tobiume K., Sawada Y., Kawabata M., Miyazono K., Ichijo H. Mammalian thioredoxins a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1 // *EMBO J.* 1998, 17, N 9, 2596-2606.
- Rundlof A.K., Arner E.S. Regulation of the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase 1 in relation to cellular phenotype, growth, and signaling events // *Antioxid. Redox Signal.* 2004, 6, N 1, 41-52.
- Sibbing D., Pfeufer A., Perisic T., Mannes A.M., Fritz-Wolf K., Unwin S., Sinner M.F., Gieger C., Gloeckner C.J., Wichmann H.E., Kremmer E., Schafer Z., Walch A., Hinterseer M., Nabauer M., Kaab S., Kastrati A., Schomig A., Meitinger T., Bornkamm G.W., Conrad M., von Beckerath N. Mutations in the mitochondrial thioredoxin reductase gene TXNRD2 cause dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 2011, 32, N 9, 1121-1133.
- Gromer S., Urig S., Becker K. The thioredoxin system – from science to clinic // *Med. Res.* 2004, 24, 40-89.
- Imai H., Nakagawa Y. Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells // *Free Rad. Biol. Med.* 2003, 34, 145-169.
- Nomura K., Imai H., Koumura T., Nakagawa Y. Involvement of mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase as an antiapoptotic factor // *Biol. Signals Receptors.* 2001, 10, 81-92.
- Foresta C., Flohe L., Garollaet A., Roveri F., Ursini M., Maiorino Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase // *Biol. Reprod.* 2002, 67, 967-971.
- Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronineselenodeiodinases // *Endoc. Rev.* 2002, 23, 38-89.
- Callebaut I., Curcio-Morelli C., Mornon J.P., Gereben B., Buettner C., Huang S., Castro B., Fonseca T.L., Harney J.W., Larsen P.R., Bianco A.C. The iodothyronineselenodeiodinases are thioredoxin-fold family proteins containing a glycoside hydrolase-like GH-A-like structure // *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 36887-36896.
- Hume R., Richard K., Kaptein E., Stanley E.L., Visser T.J., Coughtrie M.W. Thyroid hormone metabolism and the developing human lung // *Biol. Neonate.* 2001, 80, Suppl. 1, 18-21.
- Kester M.H., Martinez de Mena R., Obregon M.J., Marinkovic D., Howatson A., Visser T.J., Hume R., Morrealede G.E. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronineselenodeiodinases in different areas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3117-3128.
- Behne D., Weiler H., Kyriakopoulos A. Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats // *J. Reprod. Fert.* 1996, 106, 291-297.
- Bermano G., Nicol F., Dyer J. A., Sunde R.A., Beckett G.J., Arthur J.R., Hesketh J.E. Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats // *Biochem. J.* 1995, 311, 425-430.
- Bermano G., Nicol F., Dyer J.A., Sunde R.A., Beckett G.J., Arthur J.R., Hesketh J.E. Selenoprotein gene expression during selenium-repletion of selenium-deficient rats // *Biol. Trace Elem. Res.* 1996, 51, 211-223.

Огляди

29. Maplan C., Crosley L.K., Nicol G.W., Mathers J.C., Arthur J.R., Hesketh J.E. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, N 4, 1019-1027.
30. Sun Q.A., Wu Y., Zappacosta F., Jeang K.T., Lee B.J., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases // *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 24522-24530.
31. Zhang J., Svehlíkova V., Bao Y., Howie A.F., Beckett G.J., Williamson G. Synergy between sulforaphane and selenium in the induction of thioredoxin reductase 1 requires both transcriptional and translation almodulation // *Carcinogenesis*. 2003, 24, 497-503.
32. Bebbe D., Weiss-Nowak C., Kalklosch M. Studies in the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins // *Analyst*. 1995, 120, 823-825.
33. Громова О.А. Роль потенцированных селенсодержащих комплексов в профилактике и лечении мастопатии // *Трудный пациент*. 2005, № 9, 8-16. (Gromov O.A. The role of selenium-containing complexes potentiated in the prevention and treatment of mastitis // *Difficult patient*. 2005, N 9, 8-16).
34. Тутелян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., Кушлинский Н.Е., Соколов Я.А. Селен в организме человека. М.: Изд-во РАМН, 2002. 218 с. (Tutelyan V.A., Knyazhev V.A., Khotimchenko S.A., Kushlinsky N.E., Sokolov Y.A. Selenium in the human body. M.: Publishing House of Academy of Medical Sciences. 2002. 218 p.)
35. Barclay M.N.I., MacPherson A., Dixon J.J. Selenium content of a range of UK foods // *Food Comp. Anal.* 1995, 8, 307-318.
36. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet*. 2000, 356, N 9225, 233-241.
37. Zimmermann M.B., Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health // *Thyroid*. 2002, 12, N 10, 867-878.
38. Derumeaux H., Valeix P., Castetbon K., Bensimon M., Boutron-Ruault M.C., Arnaud J., Hercberg S. Association of selenium with thyroid volume and echostucture in 35- to 60-year-old French adults // *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 148, N 3, 309-315.
39. Lone Banke R., Lutz S. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2011, 164, N 4, 585-590.
40. Corvilain B., Contempr B., Longombe A.O., Goyens P., Gervy-Decoster C., Lamy F., Vanderpas J.B., Dumont J.E. Selenium and the thyroid: how the relationship was established // *Am. J. Clin. Nutr.* 1993, 57, Suppl. 2, S244-S248.
41. Raspe E., Laurent E., Corvilain B., Verjans B., Erneux C., Dumont J.E. Control of the intracellular Ca²⁺ concentration and the inositolphosphate accumulation in dog thyrocyte primary culture: evidence for different kinetics of Ca²⁺ phosphatidylinositol cascade activation and for involvement in the regulation of H₂O₂ production // *J. Cell Physiol.* 1991, 146, 242-250.
42. Kimura T., Okajima F., Sho K., Kobayashi I., Kondo Y. Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL-5 thyroid cells is mediated not by adenosine 3',5'-monophosphate, but by Ca²⁺ signaling followed by phospholipase-A2 activation and potentiated by an adenosine derivative // *Endocrinology*. 1995, 136, N 1, 116-123.
43. Ekholm R., Bjorkman U. Glutathione peroxidase degrades intracellular hydrogen peroxide and thereby inhibits intracellular protein iodination in thyroid epithelium // *Endocrinology*. 1997, 138, N 7, 2871-2878.
44. Howie A.F., Arthur J.R., Nicol F., Walker S.W., Beech S.G., Beckett G.J. Identification of a 57-kilodalton selenoprotein in human thyrocytes as thioredoxin reductase and evidence that its expression is regulated through the calcium-phosphoinositol signaling pathway // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 6, 2052-2058.
45. Demelash A., Karlsson J.O., Nilsson M., Bjorkman U. Selenium has a protective role in caspase-3-dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes // *Eur. J. Endocrin.* 2004, 150, 841-849.
46. Schneider M.J., Fiering S.N., Thai B., Wu S.Y., St.Germain E., Parlow A.F., St.Germain D.L., Galton V.A. Targeted disruption of the type 1 selenodeiodinase gene (Dio1) results in marked changes in thyroid hormone economy in mice // *Endocrinology*. 2006, 147, 580-589.
47. Arrojo E., Drigo R., Bianco A.C. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011, 43, N 10, 1432-1441.
48. Huang S.A. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans // *Thyroid*. 2005, 15, N 8, 875-881.
49. Arthur J.R. Functional indicators of iodine and selenium status // *Proc. Nutr. Soc.* 1999, 58, 507-512.
50. Contempr B., de Escobar G.M., Deneff J.F. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa // *Endocrinology*. 2004, 145, N 2, 994-1002.
51. Hawkes W.C., Kelley D.S., Taylor P.C. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men // *Biol. Trace Elem. Res.* 2001, 81, 189-213.
52. Mityukova N., Drozd V., Leonova T., Lushchik T. Assessment of iodine and selenium supplementation in different regions of Belarus // *Europ. Thyroid J.: The 35-th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Krakow, the 10th-14th of Sept., 2011, 163-164.*
53. Gartner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W., Krebs B., Angstwurm M.W. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, N 4, 1687-1691.
54. Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A., Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis // *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 148, N 4, 389-393.
55. Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 1263-1268.
56. McKenzie R.C., Beckett G.J., McLean S., Arthur J.R., Macve J.C., Nicol F., Howie A.F., Norval M. Differential effects of doses and forms of dietary selenium on immune cell numbers in the skin of ultraviolet-irradiated and unirradiated mice // *Biol. Trace Elem. Res.* 2008, 125, N 3, 255-267.
57. Pedersen J.B., Knudsen N., Carle A., Schomburg L., Kohrle J., Jorgensen T., Rasmussen L.B., Ovesen L., Laurberg, P.M. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease and autoimmune hypothyroidism. A population based study // *Eur. Thyroid J.: The 35-th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Krakow, the 10th-14th of Sept., 2011, 87.*
58. Marcocci C., George M.D., Kahaly J., Gerasimos M.D., Krassas G. E., Luigi M.D., Prummel M., Stahl M.D., Altea M. A., Nardi M., Pitz S., Boboridis K., Sivelli P., von Arx G., Mourits M. P., Baldeschi L., Bencivelli W., Wiersinga W. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy // *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 1920-1931.
59. Kato M.A., Finley D.J., Lubitz C.C., Zhu B., Moo T.A., Loeven M.R., Ricci J.A., Zarnegar R., Katdare M., Fahey T.J. Selenium decreases thyroid cancer cell growth by increasing expression of GADD153 and GADD34 // *Nutr. Cancer*. 2010, 2, N 1, 66-73.
60. Drutel A., Françoise A., Philippe C.D. Selenium and the thyroid gland more good news for clinicians // *Clin. Endocrinol.* 2013, 78, N 2, 155-164.
61. Jellum E., Andersen A., Lund-Larsen P., Theodorsen L., Orjasaeter H. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway // *Environ. Health Perspect.* 1995, 103, N 3, 85-88.
62. Gislefoss R., Jellum E. The Janus serum bank and biomarkers of cancer // *Norsk. Epidemiologi.* 2006, 16, N 1, 53-57.
63. Kucharzewski M., Braziewicz J., Majewska U., Gozdz S. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases // *Biol. Trace Elem. Res.* 2002, 88, N 1, 25-30.
64. Blazewicz A., Dolliver W. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2010, 878, N 1, 34-38.
65. Rasmussen L.B., Schomburg L., Kohrle J., Pedersen I.B., Hollenbach B., Hog A., Ovesen L., Perrild H., Laurberg P. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2011, 164, N 4, 585-590.
66. Samir M., el-Awady M.Y. Serum selenium levels in multinodular goiter // *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1998, 23, N 6, 512-514.
67. Кравченко В.І., Осадців О.І., Андрусішина І.М. Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області // *Ендокринологія*. 2012, 17, № 3, 7-12. (Kravchenko V.I., Osadtsiv O.I., Andrusyshina I.M. Study of the impact of selenium deficiency on diffuse goiter development in children of Chernigiv region // *Endokrynologia*. 2012, 17, N 3, 7-12).
68. Караченцев Ю.И., Гончарова О.А., Подорога Е.И., Ильина И.М.,

- Никишина Л.Е. Обеспеченность селеном отдельных регионов Сумской области и особенности в них тиреопатологии // Міжнар. ендокринол. журн. 2013, № 5, 17-20. (Karachentsev Yu.I., Goncharova O.A., Podoroga E.I., Il'ina I.M., Nikishin L.E. Selenium sufficiency in separate regions of Sumy region and peculiarities of thyroid pathology therein // Mizhnarodny Endokrinologichny Zhurnal. 2013, № 5, 17-20).
69. Иванов С.И., Годунова П.Л., Скачков В.Б., Тутельян В.А., Скальный А.В., Демидов В.А., Скальная М.Г., Серебрянский Е.П., Грабкелис А.Р., Кузнецов В.В. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией // Методические указания (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03). – М.: ФИЦГСН России, -2003. 56 с. (Ivanov S.I., Godunov P.L., Skachkov V.B., Tutelian V.A., Skalny A.V., Demidov V.A., Skalny M.G., Serebryanskiy E.P., Grabeklis A.R., Kuznetsov V.V. Determination of chemical elements in biological fluids and preparations by atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma mass spectrometry // Guidelines (4.1.1482-03 MUK, MUK 4.1.1483-03). Moscow: Russian FTSGSN 2003. 56 p.).
70. Hartman T.J., Taylor P.R., Alfthan G., Fagerstrom R., Virtamo J., Mark S.D., Virtanen M., Barrett M.J., Albanes D. Toenail selenium concentration and lung cancer in male smokers (Finland) // Cancer Causes Control. 2002, 13, N 10, 923-928.
71. Schnabel R., Lubos E., Messow C.M., Sinning C.R., Zeller T., Wild P.S., Peetz D., Handy D.E., Munzel T., Loscalzo J., Lackner K.J., Blankenberg S. Selenium supplementation antioxidant capacity in vitro and in vivo in patients with coronary artery disease: The Selenium Therapy in Coronary Artery disease Patients (SETCAP) Study // Am. Heart J. 2008, 156, N 6, 1201.e.1-1201.e.11
72. Гончарова О.А., Ільїна І.М. Характеристика імунорегулюючого впливу препарату Цефасель у жінок з аутоімунним тиреоїдитом постменопаузального віку // Ендокринологія. Матеріали ІІ Конгресу асоціації ендокринологів України. 2012, 17, №1, 22-23. (Goncharova OA Il'ina I.M. Characteristics of immunocorrective influence of the preparation Tsefacel in postmenopausal women with autoimmune thyroiditis // Endokrynologia. Materials of the II Congress of Endocrinologists Association of Ukraine. 2012, 17, N 1, 22-23).

(Надійшла до редакції 10.02.2014)

Селен і щитоподібна залоза (огляд літератури та дані власних досліджень)

О.А. Гончарова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме. В огляді наведено дані про роль сполучень селену (зокрема селенопротеїнів) у розвитку тиреоїдної патології. Особливу увагу приділено вивченню впливу помірного селенодефіциту на підвищення розповсюженості тиреопатології, в тому числі, з вогнищевими змінами в щитоподібній залозі, у м. Суми і Кролевецькому районі Сумської області.

Ключові слова: селен, селенодефіцит, тиреоїдна патологія.

Selenium and thyroid gland (literature review and data of own investigations)

O.A. Goncharova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. The review presents data on the role of selenium (in particular, selenoproteins) in the development of thyroid diseases. A particular attention is paid to the influence of moderate selenium deficiency on increasing prevalence of thyroid pathology, including diseases with focal changes within the thyroid, in Sumy City and Krolevets District of Sumy region.

Keywords: selenium, selenium deficiency, thyroid pathology.