

Селен та автоімунні захворювання щитоподібної залози

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:33-8. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96753

Резюме. У лекції наведені дані про значення селену для забезпечення тиреоїдного гомеостазу, роль селенодефіциту в патогенезі автоімунних захворювань щитоподібної залози, а також ефективність застосування селеновмісних препаратів у лікуванні тиреопатій автоімунного генезу.

Ключові слова: селен; автоімунні тиреопатії; селеновмісні препарати

Автоімунні тиреопатії є одними з найбільш поширених ендокринних захворювань. Щитоподібна залоза (ЩЗ) особливо сприйнятлива до автоімунних процесів внаслідок уразливості до дії екзо- та ендогенних чинників на тлі генетичної схильності.

Дослідження останніх років показали, що дефіцит селену асоціюється з підвищенням ризику розвитку та прогресування автоімунних захворювань ЩЗ, у той час як призначення його сполук веде до покращання їх перебігу, що дозволило визначити селеновмісні препарати одними з найбільш перспективних для лікування тиреопатій автоімунного генезу.

Селен (Se) є металоїдом, назва якого походить від імені богині місяця Селени [24]. Він справедливо вважається найбільш суперечливим за дією на живі системи елементом: усі його сполуки отруйні, проте в тканинах більшості організмів знаходять селен в концентраціях від 0,01 до 1,0 мг/кг, причому до органів із найвищим умістом відносять ЩЗ [12].

Селен знаходиться в ґрунті і воді й потрапляє в харчовий ланцюг через коріння рослин і водних організмів [8]. Відомо, що потреба в ньому на 90 % задовольняється харчовими продуктами і на 10 % — питною водою. Таким чином, головна причина селенодефіцитних станів — недостатнє надходження цього мікроелемента з їжею через його низький уміст у ґрунті сільськогосподарських угідь. Слід зазначити, що проблема дефіциту селену, як і йоду, характерна для всіх територій нашої планети, віддалених від Світового океану, що пов'язано з вимиванням цих мікроелементів із верхніх шарів ґрунту під час танення льодовиків [8, 34]. Недостатнє забезпечення селеном зареєстровано практично в усіх регіонах

України [1, 22]. Особливої актуальності з огляду на це набуває проблема забруднення довкілля. Зокрема, доведено, що підвищений вплив на населення деяких країн токсикантів (свинець, кадмій, ртуть, миш'як, алюміній) спричиняє дефіцит селену через порушення його всмоктування (зокрема, в ланцюгу живлення ґрунт — рослина — тварина). Крім того, рівень поглинання цього мікроелемента залежить від рН ґрунту, активності мікроорганізмів, хімічної форми селену, опадів тощо. Останнім часом дефіцит даного мікроелемента пов'язують також із зміною структури харчування населення, меншим споживанням м'яса, риби та інших морських продуктів, які разом із зерновими є основним джерелом селену. При цьому внаслідок технологічної переробки продуктів дефіцит селену в них посилюється [3, 12].

Таким чином, уміст селену в організмі різних людей перебуває в широких межах, це важливо з огляду на те, що він є кофактором, необхідним для активації ряду ферментних систем в організмі людини. Це есенціальний мікроелемент насамперед для ЩЗ, оскільки є одним із ключових компонентів її функціональних селенопротеїнів. Адекватне функціонування ЩЗ забезпечують декілька груп селенопротеїнів: глутатіонпероксидази (GPx), дейодинази (D), тіоредоксинредуктази (TrxRs) та селенопротеїн P [7, 23].

Глутатіонпероксидази — родина ферментів, що захищають організм від окиснювального пошкодження. Загалом в організмі ідентифіковано 6 типів глутатіонпероксидаз. Зокрема, GPx1–3 каталізують відновлення H₂O₂ та органічних гідропероксидів, а GPx4 відновлює фосфоліпідні та холестеролові

гідропероксидази [34]. Як відомо, для синтезу гормонів ЩЗ потрібно йодування тиреоглобуліну в апікальній ділянці порожнини фолікулів за дії тиреопероксидази та присутності H_2O_2 . Синтез останнього регулюється тиреотропним гормоном (ТТГ) через складну систему вторинних месенджерів і є потенційно небезпечним для тиреоцитів. Для захисту останніх функціонує система ефективного антипероксидантного захисту. Зокрема, у ЩЗ людини ідентифіковано 3 типи GPrx [11, 12].

Ще одна група селенопротеїнів, що відіграє важливу роль у тиреоїдному гомеостазі, — ферменти родини дейодиназ, які забезпечують процес послідовної деградації молекули тироксину (T_4) як через каскадний шлях утворення його похідних — трийодтироніну (T_3), зворотного, або реверсивного, T_3 (rT_3), дийодтиронінів (T_2), монойодтиронінів (T_1) і тироніну (T_0), так і шляхом руйнування кон'югат тиреоїдних гормонів (ТГ) із залишками сірчаної і глюкуронової кислот, а також продуктів окиснювального дезамінування і декарбоксілювання ТГ [19]. Відомі 3 типи D, що забезпечують метаболізм ТГ. D_1 знаходиться в печінці та нирках, D_2 — у серці, коронарних артеріях, гладеньких м'язах артерій, скелетних м'язах, нервовій системі, у жировій тканині та в ЩЗ, D_3 — в ембріональній тканині, плаценті, печінці та шкірі. D_1 та D_2 беруть участь у перетворенні T_4 на його активний метаболіт T_3 шляхом дейодування в положеннях 5 (D_1) та 5' (D_1 та D_2), за допомогою D_1 відбувається продукція T_3 для експорту в плазму, D_2 регулює локальну тканинну активність T_3 та доступність його для ядерних рецепторів. Водночас D_3 інактивує ТГ шляхом утворення rT_3 із T_4 та T_2 із T_3 та rT_3 [33].

Як відомо, від 60 до 80 % загальної кількості ТГ, що виробляються ЩЗ, надходить у кров у формі T_4 , який є відносно малоактивним ТГ (його ще називають прогормоном, що слабо зв'язується безпосередньо з рецепторами ТГ у тканинах). При цьому значна частина T_4 безпосередньо в клітинах конвертується в біологічно активну форму — T_3 . Зокрема, 80–90 % T_3 продукується на периферії шляхом дейодування 40 % циркулюючого T_4 за допомогою D, тільки 10–20 % гормону утворюється безпосередньо в ЩЗ. Тому порушення цього механізму супроводжується клітинним гіпотиреозом, адже в той час, як сироватковий рівень T_3 знижується до 30–40 %, але все ще залишається в межах нормальних референтних значень, зменшення рівня T_3 у тканинах становить понад 70–80 % [11, 19]. При дефіциті селену в організмі або при генетичному дефекті D, що зумовлює її знижену активність в тканинах, може розвинути стан недостатності T_3 , незважаючи на нормальний рівень T_4 в плазмі крові — так званий синдром еутиреоїдної слабкості (euthyroid sick syndrome) [33].

Ще однією важливою для функціонування ЩЗ групою селенопротеїнів є група тіоредоксинредуктаз, що забезпечують НАДФН-залежне відновлення тіоредоксину. TrxRs1 знаходиться в цитозолі та ядрі, TrxRs2 — у мітохондріях та тіоредоксинглютаціонредуктаза — у яечках. TrxRs є важливими для

проліферації клітин, регулюють життєдіяльність клітин шляхом регуляції окиснювально-відновного гомеостазу та апоптозу [19].

Близько 60 % сироваткового селену входить до складу селенопротеїну P. Вважається, що концентрація в крові є об'єктивним маркером селенового статусу організму. Крім того, цей ензим виявлений у тканинах організму, є транспортною формою селену й забезпечує його транспортування з печінки та розподіл по всьому організму. Також існують дані, що функція селенопротеїну P пов'язана із захистом ендотеліальних клітин від деструкції пероксинітридом [23].

Таким чином, недостатнє надходження селену в організм спричиняє дефіцит цілої низки ключових протеїнів, що необхідні для нормального функціонування ЩЗ, це створює передумови до розвитку та прогресування тиреоїдних захворювань, у тому числі аутоімунного генезу.

Особливо небезпечною є одночасна нестача селену та йоду, оскільки за умов йодного дефіциту в ЩЗ під впливом підвищеної ТТГ-активності посилюється накопичення H_2O_2 [14, 15]. При цьому одночасний дефіцит селену призводить до зниження активності GPrx, а саме GPrx3. Таким чином, надлишок H_2O_2 не може бути нейтралізований GPrx, що призводить до руйнування клітин ЩЗ і фіброзу внаслідок інфільтрації макрофагами. Макрофаги синтезують трансформуючий фактор росту β , що блокує проліферацію епітеліальних клітин і стимулює проліферацію фібробластів. Цитотоксичний вплив H_2O_2 на тиреоцити включає каспазо-3-залежний апоптоз, що при певній концентрації H_2O_2 переходить в індукцію некрозу [10]. Ці патогенетичні механізми можуть призвести практично до повного руйнування ЩЗ протягом декількох років. Крім того, за умов дефіциту селену зменшується активність D типів 1 і 3, що спричиняє зниження конверсії ТГ. Слід зазначити, що на тлі йодного дефіциту компенсаторно зростає активність D 2-го типу в головному мозку, тим самим забезпечується локальна продукція достатньої кількості T_3 (принаймні протягом пренатального та раннього постнатального періодів), який незамінний для розвитку нервової системи. Одночасний дефіцит селену, що спричиняє зниження дейодиназної активності, обмежує можливість спрацювання зазначеного компенсаторного механізму, що посилює загрозу розвитку мікседематозного кретинізму [6, 33].

Найбільша кількість досліджень останніх років присвячена вивченню ролі дефіциту селену в розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ, зокрема аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), хвороби Грейвса, ендокринної офтальмопатії, а також оцінці ефективності застосування селеновмісних препаратів при цих патологічних станах.

Рядом авторів зазначається, що частота аутоімунних захворювань є більш високою саме в селенодефіцитних регіонах. Заслуговує на увагу той факт, що низькі рівні селену спостерігаються навіть у новонароджених, матері яких страждають від аутоімунних тиреопатій [1, 9, 11, 13].

АІТ — найбільш поширене автоімунне захворювання й головна причина гіпотиреозу. Унаслідок генетично зумовленого дефекту власні антигени ЩЗ розщеплюються в антигенпрезентувальних клітинах з утворенням пептидів, що зв'язуються з молекулами HLA-DR і транспортуються в дрекуючі лімфовузли, де перетворюють Т-лімфоцити на антигенреактивні з подальшою неконтрольованою продукцією антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) та тиреоглобуліну (АТ-ТГ). Лімфоїдна інфільтрація залози Т-хелперами субпопуляції 1-го типу призводить до посиленої експресії прозапальних цитокінів, що спричиняють апоптоз тиреоцитів. У подальшому настає заміщення пошкоджених клітин сполучною тканиною з розвитком первинного гіпотиреозу. Доведено, що селен не тільки посилює продукцію GPx, зменшуючи прояви оксидативного стресу та справляючи імуномодулюючий вплив, а й пригнічує транскрипційний фактор NF-κB, що призводить до гальмування експресії прозапальних цитокінів, а також справляє дозозалежний інгібуєчий вплив на експресію молекул HLA-DR тиреоцитів, індуковану інтерфероном гамма, що вказує на перспективність використання сполук селену в лікуванні АІТ [9, 10, 13].

З'ясовано, що захворюваність на АІТ у селенодефіцитних регіонах є вищою, що пов'язують із зниженням активності селеновмісної GPx у клітинах ЩЗ [1, 11, 13].

У численних дослідженнях доведено ефективність застосування селеновмісних засобів у пацієнтів із цим захворюванням [1, 5, 12, 16, 31, 32].

Перше випробування, метою якого було визначення впливу сполук селену на перебіг і прогноз АІТ, проведене 15 років тому в Німеччині в регіонах із граничним споживанням селену. Було встановлено, що прийом 200 мкг селеніту натрію протягом 3 місяців сприяє статистично значущому зниженню рівня АТ-ТПО в їх носіїв, а також поліпшенню ехоструктури ЩЗ [31]. У подальшому перехресному дослідженні, що проводилося впродовж 6 місяців, зберігалася тенденція до зниження концентрації АТ-ТПО на тлі прийому селеніту натрію, а також зростання титрів при відміні препарату [12]. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень, проведених у Греції в регіонах із достатнім споживанням селену, під час яких унаслідок прийому 200 мкг селенометіоніну в поєднанні з левотироксинам протягом трьох місяців відбувалося вірогідне зниження концентрації АТ-ТПО в осіб з АІТ. Продовження термінів прийому препаратів до шести місяців супроводжувалося подальшим зменшенням концентрації АТ-ТПО, що, на думку авторів, відбувалося за рахунок збільшення внутрішньотиреоїдного вмісту селену й активності GPx [32]. Окрім зазначених механізмів, інші науковці позитивний вплив сполук селену при АІТ пов'язують із зростанням активності TR в тканині ЩЗ [13], а також з імуноотропною дією, що забезпечується здатністю цього мікроелемента активувати гени, які кодують прозапальні цитокіни [10, 25].

У більшості з проведених подальших досліджень селен призначали у формі селенометіоніну або селеніту натрію (50–200 мкг на добу) протягом 3–12 місяців. При цьому пацієнти з гіпотиреозом отримували замісну терапію левотироксинам в адекватних дозах. Практично в усіх дослідженнях продемонстроване зниження рівнів АТ-ТПО вже через 3 місяці, причому зазначена динаміка зберігалася при подальшому прийомі препаратів. Слід зазначити, що зниження рівнів антитіл було більш значущим в осіб, які мали їх вищий початковий титр. Також на тлі прийому селеновмісних препаратів поряд із зниженням рівнів АТ-ТПО встановлено покращення ехоструктури ЩЗ [12, 13].

Інтегральна оцінка результатів найбільш вагомих клінічних досліджень з цього питання наведена в опублікованому у грудні 2016 року метааналізі J. Wichman та співавт. [30]. До фінального систематичного огляду авторами було включено 16 контрольованих випробувань. Оцінювалася ефективність застосування селеновмісних препаратів через 3, 6 та 12 місяців від початку лікування АІТ. Результати аналізу показали, що завдяки застосуванню сполук селену у хворих, які вже знаходилися на замісній терапії левотироксинам, відбувається значне вірогідне зниження рівнів АТ-ТПО через 3, 6 та 12 місяців, у той час як рівні АТ-ТГ зазнавали статистично значущого зниження тільки через 12 місяців від початку лікування.

Аналогічних висновків дійшли E.J. van Zuuren та співавт. [28]. Метааналіз 9 клінічних досліджень, проведений науковцями, показав, що прийом селену асоціюється зі значним зниженням титру АТ-ТПО через 6 і 12 місяців лікування й титру АТ-ТГ через рік. Крім того, було показано, що пацієнти, які отримують селеновмісні препарати, мають більш високий шанс щодо поліпшення настрою і самопочуття. Останній факт заслужує на особливу увагу з огляду на те, що частина пацієнтів з гіпотиреозом (за різними даними, 5–10 %) виявляє невдоволення від лікування навіть за умов нормалізації рівня ТТГ. При цьому збільшення дози левотироксину не впливає на покращання якості життя хворих та зменшення проявів депресії. На думку ряду авторів, збереження симптомів гіпотиреозу може бути наслідком порушень тканинспецифічної дії ТГ, що здійснюється за рахунок складних механізмів, до яких відносяться, окрім секреції гормонів ЩЗ, їх плазмове перенесення, трансмембранний транспорт, процеси активації/інактивації та взаємодії з ізоформами ядерних рецепторів та їх ко-регуляторів. Зниження активності селенозалежних дейодиназ, у тому числі за рахунок дефіциту селену, супроводжується клітинним гіпотиреозом. В таких випадках терапія виключно препаратами левотироксину, ймовірно, може бути недостатньо ефективною, оскільки обмежений процес утворення активного T₃ на тканинному рівні [2].

З метою більш детального вивчення цього питання на сьогодні у Данії проводиться рандомізоване сліпе багатоцентрове клінічне дослідження

CATALYST за участю 472 пацієнтів з метою оцінки впливу селену на перебіг АІТ на тлі прийому левотироксину впродовж 12 місяців. Окрім дії на рівень АТ-ТПО, співвідношення T_3/T_4 , дозування левотироксину, головним критерієм ефективності препарату є саме якість життя пацієнтів, що оцінюється за допомогою розробленого для хворих з патологією ЩЗ опитувальника ThyPRO [39].

Окремо вивчається доцільність призначення сполук селену в АТ-ТПО-позитивних жінок під час вагітності в післяпологовому періоді. Відомо, що підвищені рівні АТ-ТПО й АТ-ТГ виявляються у 10–20 % жінок дітородного віку [37]. У переважній більшості з них функція ЩЗ не порушена. Водночас навіть за умов еутиреозу в жінок із підвищеним рівнем АТ-ТПО збільшується ризик передчасного переривання вагітності та розвитку післяпологових тиреопатій. Так, показано, що частота викиднів у вагітних із нормальною функцією ЩЗ удвічі вища в разі наявності підвищених рівнів антитіл до її антигенів. Зважаючи на це, на особливу увагу заслуговує той факт, що призначення селену (200 мкг селенометіоніну) АТ-ТПО-позитивним жінкам упродовж та після вагітності сприяє зниженню титрів антитіл, покращує ехоструктуру ЩЗ, знижує частоту післяпологової тиреοїдної дисфункції та гіпотиреозу [40].

У роботах останніх років показана ефективність селеновмісних препаратів при хворобі Грейвса (дифузному токсичному зобі) — органоспецифічному аутоімунному захворюванні, що характеризується стійкою патологічною гіперсекрецією ТГ внаслідок вироблення стимулюючих аутоантитіл до рецепторів ТТГ (АТ-рТТГ). Визначений цілий ряд можливих механізмів, за допомогою яких селен може позитивно впливати на перебіг хвороби Грейвса, а саме: 1) гальмівний вплив експресії молекул HLA-DR на тиреοцитах; 2) суттєве зниження концентрації антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ) і АТ-ТПО; 3) запобігання порушенню регуляції клітинного імунітету і функції В-клітин; 4) нейтралізація активних форм кисню і пригнічення окиснювально-відновних процесів, необхідних для активації, диференціювання і дії лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, природних клітинкілерів, які беруть участь в орбітальному запаленні; 5) інгібування експресії прозапальних цитокінів; 6) гальмування синтезу простагландинів і лейкотрієнів [9].

Доведено, що в осіб із хворобою Грейвса відзначається негативна кореляційна залежність між рівнем АТ-рТТГ і плазмовою концентрацією селену [35], а призначення сполук селену покращує перебіг цього захворювання [38, 41].

Зокрема, у пацієнтів із хворобою Грейвса, які живуть у Хорватії (регіоні із найнижчим споживанням селену в Європі) здійснено порівняльну оцінку ефективності застосування метимазолу із комбінованим призначенням метимазолу і комплексу антиоксидантів (вітамін Е, С, β-каротин і селен у дозі 60 мкг/добу), оскільки зазначені вітаміни не тільки зменшують прояви оксидативного стресу, а й покращують засвоєння селену організмом. Установлено, що внаслідок лікування в суб'єктів поряд із

зростанням плазмової концентрації селену вірогідно суттєвіше порівняно із контрольною групою підвищувалася еритроцитарна активність GPx. Слід відмітити, що еутиреοїдний статус був досягнутий швидше в групі осіб, які отримували комбіновану терапію метимазолом і селеном [38].

Наразі триває подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове клінічне випробування GRASS, метою якого є вивчення ефективності застосування селену в комплексному лікуванні хвороби Грейвса. Пацієнти отримують селен у добовій дозі 100 мкг від 24 до 30 місяців. Окрім впливу на клінічні прояви захворювання, показники тиреοїдного гомеостазу, вивчається динаміка рівня АТ-рТТГ, очні симптоми та якість життя хворих на тлі прийому селену [29].

Перспективними вважаються дослідження, спрямовані на пошук селеновмісних антитиреοїдних засобів, представником яких є метилселеноїмідазол. У даний час розробляються інші молекули, що відкриває нові перспективи лікування хвороби Грейвса [26].

Останнім часом з'явилися дані щодо ефективності препаратів селену в комплексному лікуванні хворих на ендокринну офтальмопатію (офтальмопатію Грейвса), що являє собою органоспецифічне аутоімунне захворювання, яке характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією ретробульбарної клітковини, екстраокулярних м'язів та проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу.

Як показали результати контрольованого case-дослідження, рівень селену особливо низький у пацієнтів із хворобою Грейвса при поєднанні з офтальмопатією, що, на думку авторів, може вказувати на те, що дефіцит селену є незалежним чинником ризику розвитку ендокринної офтальмопатії, а застосування селеновмісних препаратів, ймовірно, здатне запобігти її розвитку та покращити перебіг захворювання [41].

У рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, організованому EUGOGO (Європейська група з вивчення офтальмопатії Грейвса), уже через 6 місяців від початку лікування у хворих, які додатково отримували селеніт натрію в дозі 200 мкг/добу, суттєво покращилася якість життя (у понад 70 % осіб проти 22 % серед пацієнтів контрольної групи), знизилось ураження очей (у 61 проти 35 % відповідно) і значно сповільнилось прогресування офтальмопатії. При цьому погіршення перебігу захворювання встановлено тільки в 7 % пацієнтів, які отримували селен, проти 26 % осіб, які приймали плацебо [21]. Аналогічні результати були отримані при проведенні інших досліджень [5, 27].

Окрім доведеної ефективності в лікуванні аутоімунних тиреопатій, останнім часом зазначається перспективність застосування селеновмісних препаратів у лікуванні вузлових форм зоба, раку ЩЗ та інших тиреοїдних захворювань [18, 20, 25, 26].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, жінки повинні отримувати 55 мкг на добу, чоловіки — 70 мкг на добу, а діти — 1 мкг селену на 1 кг маси тіла відповідно. За природних умов селен надходить в організм людини з їжею у вигляді селеновмісних амінокислот

селенометіоніну й селеноцистеїну. При штучному забезпеченні організму селеном використовуються як його неорганічні сполуки у вигляді селеніту або селеніту натрію, так і органічні, отримані із використанням біотехнологій мікробного або дріжджового походження [12, 34].

Серед препаратів, до складу яких входять органічні сполуки селену, на особливу увагу заслуговує Оксилік («Вьорваг Фарма», Німеччина). Одна капсула препарату містить: природного селену (у вигляді дріжджів) — 50 мкг, вітаміну С — 300 мг, вітаміну Е (природного походження токоферол, дистилат із рослинної олії) — 36 мг, провітаміну А — 2 мг (диспергований бета-каротин), лікопіну (каротиноїду з екстракту томатів) — 2 мг. До складу Оксиліку входить органічний селен у комплексі з цистеїном і метіоніном. Завдяки цьому мікроелемент швидко засвоюється й активно залучається в біохімічні процеси синтезу селеновмісних протеїнів. Відомо, що селенометіонін ефективніше абсорбується в шлунково-кишковому тракті, ніж неорганічні похідні селену, а його надходження в організм сприяє вірогідно більш суттєвому підвищенню маркерів селенового статусу [16].

Також слід зазначити, що використання органічних сполук селену є більш безпечним, ніж неорганічних. Справа в тому, що неорганічний селен, що надходить в організм у вигляді селенат- або селеніт-аніонів, швидко відновлюється до селеноводню, який дуже повільно піддається утилізації з утворенням спиртовмісних сполук селену. Лише обмежена кількість цього елемента, що входить до складу селеноводню, залучається до синтезу селенопротеїнів. При цьому, якщо кількість неорганічного селену перевищує кількість вільного цистеїну, цей мікроелемент може накопичуватися в клітинах у вигляді вільного гідроселенід-аніону, який є вкрай токсичним [23, 34]. Крім того, мікронутрієнти (вітаміни, макро- і мікроелементи) є хімічно і фізіологічно активними речовинами, що здатні взаємодіяти з іншими субстанціями, а також одна з одною. Ці взаємодії можуть спричинити як посилення, так і зниження ефекту від прийому вітамінно-мінеральних комплексів [4]. Завдяки синергічним властивостям селену та вітамінів А, Е і С, що входять до складу Оксиліку, засвоєння мікроелемента суттєво зростає. Усе це визначає ефективність та безпечність використання цього препарату в комплексному лікуванні захворювань ЩЗ.

Таким чином, результати досліджень останніх років визначили дефіцит селену як один із чинників розвитку і прогресування аутоімунних захворювань ЩЗ, що вказує на необхідність запровадження заходів селенопрофілактики в регіонах із недостатнім споживанням цього мікроелемента. У свою чергу, селеновмісні препарати демонструють значну ефективність при використанні в комплексному лікуванні тиреопатій аутоімунного генезу, що визначає перспективність їх застосування в терапії цих захворювань.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Goncharova OA. Selenium and thyroid (review of literature and data of own researches). *Endocrinologia*. 2014;19(2):149-155 (Russian).
2. Paskkovska NV. Treatment of hypothyroidism according to the modern clinical guidelines. *International Journal of Endocrinology*. 2016;6(78):48-58 (Ukrainian). DOI: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81860.
3. Sen'kevich OA, Golubkina NA, Koval'skiy UG. Diagnostics of selenium sufficiency and estimation of degree of its deficiency. *Dal'nevostochnyi meditsinskiy zhurnal*. 2011;4:78-80 (Russian).
4. Chursina TY, Mikhalev RA. Little players of large orchestra, or as years to one hundred raise to us without old age. *Therapia*. *Ukrainskiy medychnyi visnyk*. 2015;2:55-58 (Russian).
5. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH et al. A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur Thyroid J*. 2015;4(2):93-98.
6. Arrojo E, Drigo R, Bianco AC. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Oct;43(10):1432-41. doi: 10.1016/j.biocel.2011.05.016.
7. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*. 2005;184(3):455-465.
8. Brigelius-Flohé R. The Evolving Versatility of Selenium in Biology. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(10):757-760.
9. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(2):365-375.
10. Demelash A, Karlsson JO, Nilsson M. 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. PMID: 15191356.
11. Drutel A, Franoise A, Philippe CD. Selenium and the thyroid gland more good news for clinicians. *Clin Endocrinol*. 2013;78(2):155-164.
12. Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015;48(3):756-775.
13. Duntas LH. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
14. Zimmermann MB, Adou P, Torresani T et al. Effect of oral iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000;54:209-213.
15. Contempre B, Duale NL, Dumont JE et al. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clinical Endocrinology*. 1992;36:579-583.
16. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European Journal of Endocrinology*. 2003;148:389-393.
17. Gärtner R, Gasnier BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors*. 2003;19:165-170.
18. Gislefoss R, Jellum E. The Janus serum bank and biomarkers of cancer. *Norsk Epidemiologi*. 2006;16(1):53-57.
19. Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur. Lekarski*. 2015;38(228):348-353.
20. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with

mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):585-90. doi: 10.1530/EJE-10-1026. Epub 2011 Jan 17.

21. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1920-1931.

22. Osadtsiv OI, Kravchenko VI, Andrusyshyna IM. Selenium efficiency in prophylaxis and complex treatment of diffuse goiter. *Lik Sprava.* 2014;7-8:110-116.

23. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics.* 2014;6:25-54.

24. Russell B. Selenium stories. *Nature Chemistry.* 2011;3(7):570.

25. Samir M, el-Awady MY. Serum selenium levels in multinodular goiter. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences.* 1998;23:512-514.

26. Roy G, Mughesh G. Selenium analogues of antithyroid drugs-recent developments. *Chemistry & Biodiversity.* 2008;5:414-439.

27. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *The New England Journal of Medicine.* 2011;364:1920-1931.

28. Zuuren EJ, Albusta YA, Fedorowicz Z et al. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014;3(1):25-31.

29. Watt T, Cramon P, Bjorner JB et al. Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013 Apr 30;14:119. doi: 10.1186/1745-6215-14-119.

30. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ et al. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016;26(12):1681-1692.

31. Gartner R, Gasnier BCH, Dietrich JW et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87:1687-1691.

32. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's. *Clinical Endocrinology.* 2013;78:155-164.

33. Kohrle J, Jakob F, Contempre B. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine Reviews.* 2005;26:944-984.

34. Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN. Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health. *Springer Science Business Media.* 2012:598.

35. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Medicinal Chemistry.* 2007;3:281-284.

36. Sakız D, Kaya A, Kulaksizoglu M. Serum Selenium Levels in euthyroid nodular thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2016;174(1):21-26.

37. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology.* 2012;8:650-658.

38. BacicVrca V, Skreb F, Cepelak I et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease: the effect on the extracellular antioxidative parameters. *Acta Pharmaceutica.* 2004;54:79-89.

39. Watt T, BueBjorner J, Cramon P et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATA-LYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15(115). DOI: 10.1186/1745-6215-15-115. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-15-115>.

40. Negro R, Greco G, Mangieri T et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1263-1268.

41. Winther KH, Bonnema SJ, Cold F. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):657-667.

Отримано 17.02.2017 ■

Пашковская Н.В.

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Селен и аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Резюме. В лекции приведены сведения о значении селена для обеспечения тиреоидного гомеостаза, роли селенодефицита в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а также эффективности применения

селеносодержащих препаратов в лечении тиреопатий аутоиммунного генеза.

Ключевые слова: селен; аутоиммунные тиреопатии; селеносодержащие препараты

N.V. Pashkovska

Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Selenium and autoimmune thyroid disorders

Abstract. Information about the importance of selenium for thyroid homeostasis, the role of selenium deficiency in the pathogenesis of autoimmune thyroid disorders and effectiveness of selenium-containing drugs in the treatment

of thyreopathies with autoimmune origin is given in the lecture.

Keywords: selenium; autoimmune thyreopathies; selenium-containing drugs