

Роль селену в патологічних станах щитоподібної залози



Селен – надзвичайно важливий мікроелемент в організмі людини. Одна з головних його функцій – підтримка окисно-відновної рівноваги. У низці епідеміологічних досліджень виявлено зв'язок дефіциту селену з деякими видами раку, нейродегенеративними, серцево-судинними та інфекційними захворюваннями, розладами функціонування щитоподібної залози (ЩЗ). Здатність селену зменшувати ці ризики була продемонстрована в експериментальних і клінічних дослідженнях.

Більшість сприятливих ефектів селену є наслідками його включення у вигляді селеноцистеїну у склад білків-селенопротеїнів, які беруть участь в антиоксидантному захисті організму та апоптозі пухлинних клітин, покращують імунну відповідь при інфекційних захворюваннях, пригнічують синтез прозапальних простагландинів, сприяють дозріванню сперматозоїдів, підтримують роботу ЩЗ тощо (Ruseva B. et al., 2013).

Важливість селену для нормального функціонування людського організму була вперше доведена в 1973 р., коли з'ясувалося, що селен є невід'ємним компонентом деяких ферментів ссавців, зокрема глутатіонпероксидази. У 1989 р. ВООЗ видала перші рекомендації стосовно щоденного вживання цього мікроелементу (Moghadoszadeh B., Beggs A.H., 2006).

Селен надходить в організм переважно з продуктами харчування (World Health Organisation, 1996). Зазвичай фрукти й овочі містять незначну кількість селену (<0,5 мкг/г продукту), що пов'язано з високим умістом води та низьким – білка. Однак деякі овочі, зокрема часник, капуста – броколі, білокачанна, цвітна та кольрабі, можуть бути цінними джерелами селену (Slencu B.G. et al., 2012).

Відповідно до сучасних рекомендацій чоловіки мають споживати 40-70 мкг селену/добу, а жінки – 45-55 мкг (60-70 мкг – у період вагітності та лактації) (Slencu B.G. et al., 2012; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, USA, 2000). На думку B.H. Patterson та O.A. Levander (1997), для підтримки здоров'я слід уживати 150 мкг селену з їжею і 200 мкг селену – з харчовими добавками. Однак популяційні дослідження виявили, що середній рівень уживання селену в європейських країнах становить 20-70 мкг (Slencu B.G. et al., 2012; Navarro-Alarcon M., Cabrera-Vique C., 2008; Alfthan G. et al., 2015; Fairweather-Tait S.J. et al., 2010). Зокрема, у Польщі цей рівень знаходиться в межах 20-59 мкг (Wasowicz W. et al., 2003; Jablonska E. et al., 2013). Це свідчить про те, що значна частина населення вживає недостатньо селену. Результати епідеміологічних досліджень показують, що дефіцит селену є в 1 млрд світової популяції (Holben D.H., Smith A.M., 1999). Негативними наслідками цього можуть бути серцева недостатність, аритмії, інсульт, нефропатії, синдром раптової смерті немовлят, у чоловіків – неплідність та рак передміхурової залози (Mistry H.D. et al., 2012; Hendrickx W. et al., 2013; Ruseva B. et al., 2013; Roman M. et al., 2014).

Хвороби ЩЗ є надзвичайно поширеними. Саме ці ендокринні розлади вважаються найчастішою причиною звернення пацієнтів до сімейних лікарів. На важливість проблеми вказує й те, що L-тироксин належить до десяти найбільш часто призначуваних ліків (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013; Biron V.L. et al., 2015; Nexo M.A. et al., 2014; Cooper R. et al., 2015).

Сьогодні відомо, що для свого повноцінного функціонування ЩЗ потребує низки елементів, у тому числі селену, заліза, цинку, міді та кальцію (Kohrle J. et al., 2005; Hess S.Y., 2010; Yu X. et al., 2015; Knudsen N., Brix T.H., 2014). Експерименти за участю тварин показали, що призначення добавок селену може зменшити прояви впливу надлишку йоду, запобігаючи формуванню деструктивно-запальних уражень ЩЗ (Kohrle J. et al., 2005; Contempre B. et al., 1996; Schomburg L., Kohrle J., 2008; Liu Y. et al., 2013; Xu J. et al., 2011).

Дослідження, проведені в Центральній Африці в 1980-х рр., виявили, що поширені в цьому регіоні критичні та мікседема асоціюються з дефіцитом селену (Kohrle J. et al., 2005; Contempre B. et al., 1992). Несприятливий адитивний ефект дефіциту цього мікроелементу було підтверджено і в експериментальних дослідженнях (Contempre B. et al., 1992; Contempre B. et al., 2004). Найімовірнішою причиною розвитку зазначених патологічних станів є вплив трансформуючого фактора росту β , який бере участь у запуску пошкодження та фіброзу тканини ЩЗ при селенодефіциті. Цей фактор опосередковує деструкцію клітин залози під дією окисного стресу та високої концентрації тиреотропного гормона (ТТГ) (Contempre B. et al., 1996). І навпаки, вживання селену захищає від розладів із боку ЩЗ (Contempre B. et al., 1995; 1996; Xu J. et al., 2011).

Селен украй необхідний для нормального функціонування ЩЗ та гомеостазу тиреоїдних гормонів. Синтез останніх потребує йодування тирозильних залишків на молекулах тиреоглобуліну, що зберігаються всередині фолікулів залози. У ході цієї реакції утворюється велика кількість перекису водню, шкідливого для тиреоцитів. Цитотоксичний ефект перекису водню передбачає каспазо-3-залежний апоптоз, який підсилюється в умовах селенодефіцитних станів (Demelash A. et al., 2004; Howie H.F. et al., 1995). Селенопротеїни забезпечують тиреоцитам антиоксидантний захист, протидіючи проникненню в ці клітини водню та ліпідних гідропероксидів. Крім того, глутатіонпероксидаза-3, яка теж містить селен, є потужним регулятором продукції тиреоїдних гормонів, оскільки контролює доступність H_2O_2 у фолікулах ЩЗ (Ruseva B. et al., 2013; Stuss M. et al., 2017).

Встановлено, що селен керує виробленням трийодтироніну (Т3) шляхом модуляції дейодиназ. Однак це лише частково зумовлює важливість цього мікроелементу для підтримки функціонування ЩЗ у нормальному режимі. Дефіцит селену в тиреоцитах веде до погіршення антиоксидантного статусу, апоптозу та пошкодження цих клітин, що, зрештою, збільшує схильність до гіпотиреозу (Gartner R., Gasnier B.C., 2003; Gartner R. et al., 2002).

У людини описано понад 25 селенопротеїнів, більшість з яких характеризується ферментною активністю. Ці селенопротеїни поділяють на три великі родини: глутатіонпероксидази, тиреодоксинредуктази та йодтиронін-дейодинази (Lu J., Holmgren A., 2009; Moghadoszadeh B., Beggs A.H., 2006). Є три ізоформи останніх (Bianco A.C. et al., 2002). Дейодинази типу 1 є цитозольними та мембранними ферментами, що експресуються в ЩЗ, селезінці, нирках та гіпофізі. Ці ензими перетворюють прогормон ЩЗ тироксин (Т4) на активну форму – Т3, каталізуючи усунення йоду з Т4. Дейодинази типу 2, представлені в ендоплазматичному ретикулумі та клітинній мембрані, експресуються в ЩЗ, мозку, серці та скелетних м'язах. Функція цього типу аналогічна такій дейодинази типу 1. Дейодинази типу 3 присутні в цитозолі та мембранах клітин мозку, плацент та скелетних м'язів. Ці ензими перетворюють Т3 у неактивну форму шляхом елімінації йоду. Таким чином, селен регулює продукцію Т3 шляхом модуляції експресії дейодиназ (Ruseva B. et al., 2013). Важливість селену для функціонування ендокринної системи підкреслюється тим фактом, що більшість ендокринних клітин здатні підтримувати порівняно велику внутрішньоклітинну концентрацію селену навіть в умовах важкого дефіциту цього мікроелементу (Beckett G.J., Arthur J.R., 2005; Bermano G. et al., 1995). Незважаючи на наявність механізмів адаптації, які забезпечують накопичення селену в ендокринних залозах у разі селенодефіциту, є загроза порушення життєво важливих процесів унаслідок низької експресії селенопротеїнів (Stuss M. et al., 2017).

Дефіцит селену впливає і на функцію ЩЗ, і на метаболізм тиреоїдних гормонів. Експресія дейодинази 1 у печінці забезпечує нормальний рівень Т3 у кровообігу. У дослідженнях на тваринах показано, що за умови селенодефіциту експресія цього ферменту знижується в середньому на 10%. Було також виявлено, що експресія дейодинази 2 та продукція Т3 важливі для термогенезу, унаслідок чого у тварин із селенодефіцитними станами спостерігається тенденція до гіршої виживаності в умовах холодового стресу. Крім того, з недостатньою активністю Т3 та низькою експресією дейодиназ асоціюються міопатії та кардіоміопатії (Hill K.E. et al., 2001; Kohrle J. et al., 2005). У дослідженні K.M. Thompson та співавт. (1995) наслідками обмеження селену в харчуванні лабораторних щурів були затримка росту та зміни співвідношення Т3/Т4. Призначення Т3 не призводило до покращання, у той час як включення в дієту добавок селену нормалізувало стан тварин. Є докази, що низьке співвідношення Т3/Т4 у здорових осіб похилого віку свідчить про порушення в статусі обміну селену (Olivieri O. et al., 1996).

Дефіцит селену в тиреоцитах веде до їх апоптозу, зменшення потужності антиоксидантного захисту, збільшення тривалості контакту зі шкідливими епітопами, які розпізнає імунна система, у подальшому призводить до формування гіпотиреозу (Daniels L.A., 2004; Demelash A. et al., 2004; Olivieri O. et al., 1996). Дефіцит селену в поєднанні з підвищеною секрецією ТТГ може стати причиною некрозу та фіброзу ЩЗ. У даському популяційному дослідженні було виявлено зворотну кореляцію між концентрацією селену та кількістю фокальних змін у ЩЗ (Rasmussen L.B. et al., 2011).

Зміни сироваткового рівня селену зафіксовано і при доброякісних, і при злоякісних захворюваннях ЩЗ (Bulow Pedersen I. et al., 2013). Так, продемонстровано зв'язок низької концентрації селену в плазмі крові з розвитком раку ЩЗ (Kohrle J. et al., 2005). Є також певні дані щодо здатності селену чинити сприятливий вплив при папілярній формі раку ЩЗ (Pellegriti G. et al., 2013; Colonna M. et al., 2015; Davies L., Welch H.G., 2014), хоча консенсусу з цього питання ще не досягнуто.

Треба також згадати і гіпотези про механізм захисної ролі селену при хворобах ЩЗ. Так, вважається, що добавки селену можуть знижувати експресію антигенів системи HLA-DR на поверхні тиреоцитів та вміст антитиреоїдних антитіл; контролювати В-лімфоцитозалежну імунологічну відповідь; гальмувати продукцію прозапальних цитокінів; зменшувати синтез лейкотрієнів і простагландинів; захищати ЩЗ від окисного стресу; оптимізувати синтез і транспорт тиреоїдних гормонів (Dharmasena A., 2014; Turanov A.A. et al., 2014; Schomburg L., 2011; Shchedrina V.A. et al., 2010; Stuss M. et al., 2017).

Селен впливає на процеси диференціації лімфоцитів, збільшуючи продукцію регуляторних

T-клітин та знижуючи синтез антитиреоїдних антитіл (Хуе Н. et al., 2010). На тваринній моделі хронічного аутоімунного тиреоїдиту (ХАІТ) було показано, що добавки селену пригнічують Т-хелпер-1-залежну відповідь, протидіючи запаленню та появі деструктивних уражень ЩЗ (Tan L. et al., 2013). Отримані в інших дослідженнях результати підтверджують сприятливий вплив селену на перебіг аутоімунних хвороб ЩЗ (Schomburg L., 2011; Toulis K.A. et al., 2010). Добавки селену здатні запобігати післяпологовому тиреоїдиту, хоча ці свідчення потребують додаткового підтвердження (Mao J. et al., 2016; Negro R. et al., 2007). Метааналіз E.J. van Zuuren та співавт. (2013) показав, що добавки селену в дозі 200 мкг/добу призводили до достовірного зниження концентрації антитіл до тиреопероксидази в пацієнтів із ХАІТ. Аналогічна тенденція спостерігалася в осіб із хворобою Хашімото (Toulis K.A. et al., 2010). Інший метааналіз, що включав 9 досліджень (n=787), виявив, що через 12 міс уживання селену в пацієнтів із ХАІТ зафіксовано достовірне зниження рівнів антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну (Fan Y. et al., 2014).

Селен включений у низку керівництв з лікування патологічних станів ЩЗ. Відповідно до рекомендацій Європейської групи з питань орбітопатії при хворобі Грейвса (European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO, 2016), при доброякісних формах тиреоїдної орбітопатії незначної тривалості рекомендовано прийом натрію селеніту в дозі 100 мкг/добу впродовж 6 міс (Bartolena L. et al., 2016).

Цефасель (виробництва фармакологічної компанії «Цефак КГ», Німеччина) – лікарський засіб, діючою речовиною якого є натрію селеніт у дозі 100 або 300 мг в одній таблетці. Включення Цефаселю в лікування хвороб ЩЗ є патогенетично обгрунтованим, оскільки селен – один із ключових мікроелементів для синтезу, гомеостазу та транспорту тиреоїдних гормонів, а також для антиоксидантного захисту тиреоцитів.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

3v

Cefasel

Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні лікарський засіб, що містить селен у дозах 100 мкг та 300 мкг*

Відтепер у двох дозуваннях 300 мкг та 100 мкг

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.
 Склад: 1 таблетка Цефасель 100 містить 0,333 мг натрію селеніту * H_2SeO_3 , що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТХ А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, кардіо-судинних захворювань, запальних захворювань, шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресі, гіпсомії, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюном. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Значення лікувальної дози становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 3 міс. Підтримуюча терапія – по 100–200 мкг селену до 1–2 тримісяч. Препаратичні дози становлять 50–100 мкг селену на добу за 1–2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Інтоксикація унаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.Л.: NUA/88910102.
 * Державний реєстр лікарських засобів України

3 повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.