

Роль йоду й селену у функціонуванні щитоподібної залози



Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко

Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

В огляді представлено аналіз літератури з питань впливу мікроелементів на синтез гормонів і функцію щитоподібної залози. Для повноцінної роботи щитоподібної залози однаково важливі такі мікроелементи, як йод і селен, надлишок або брак яких тісно пов'язані з формуванням низки патологічних станів, зокрема аутоімунних тиреопатій. Дефіцит селену асоціюється з такими патологічними змінами щитоподібної залози, як збільшення об'єму, зміни ехогенності, виникнення вузлових утворень, призводять до зниження її антиоксидантного захисту. Наведено результати досліджень, які вказують на можливість позитивного впливу препаратів селену на зниження у пацієнтів індивідуального ризику аутоімунних процесів.

Ключові слова: щитоподібна залоза, селен, йод, аутоімунний тиреоїдит, токсичний зоб.

Дані численних фундаментальних досліджень з біохімії, молекулярної фармакології та клінічної медицини дають підстави стверджувати, що в профілактиці та терапії йододефіцитних станів слід враховувати нерозривний зв'язок метаболізму йоду з метаболізмом інших мікроелементів — насамперед селену як основного молекулярного синергіста йоду, який має велике значення для повноцінного функціонування щитоподібної залози [1, 2, 9, 20, 28]. Загальновідомо, що йод належить до групи есенціальних, життєво необхідних мікроелементів. В організмі дорослої людини міститься в середньому 20–30 мг йоду, з яких близько 8 мг (30 %) — саме у щитоподібній залозі, а до 35 % знаходиться в плазмі крові у вигляді органічних сполук (переважно тироксину). Також щитоподібна залоза посідає перше місце серед різних органів людини за вмістом селену на 1 г тканини [18], що може свідчити на користь важливості цього мікроелемента для функціонування залози.

Синтез гормонів щитоподібної залози здійснюється в її фолікулярних клітинах. Йодиди, що надходять з крові, за участю залізоалежної гемовмісної тиреопероксидази (ТПО) йодують залишки тирозину молекули тиреоглобуліну (ТГ) з утво-

ренням монойодтирозину (МЙТ) і дийодтирозину (ДЙТ) (рис. 1). ТПО використовує перекис водню (H_2O_2) як окислювач і конденсує частину МЙТ і ДЙТ до йодтиронінів, при цьому частка трийодтироніну (T_3) і тетраїодтироніну (T_4) становить близько 30 % від усіх йодопохідних сполук [3, 15].

Для того, щоб акцептувати електрони з окиснювальних реакцій, тиреоцити генерують велику кількість H_2O_2 , який є необхідним субстратом для ТПО на етапах органіфікації та конденсації. Вважається, що утворення H_2O_2 — лімітаційний етап у синтезі ТГ, який контролюється тиреотропним гормоном (ТТГ) через систему вторинних месенджерів [11, 15, 27]. На користь цієї гіпотези свідчить те, що ТТГ активує синтез інозитолфосфату (ІФ-3), який призводить до збільшення входу кальцію в тиреоцити, а збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію своєю чергою спричиняє посилення продукції H_2O_2 [11].

Патологічний вплив дефіциту йоду на щитоподібну залозу зумовлений тим, що внаслідок браку цього мікроелемента зменшується синтез тиреоїд-

Стаття надійшла до редакції 1 червня 2017 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології
УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68

них гормонів, що за принципом зворотного зв'язку призводить до підвищення рівня ТТГ, а тривала стимуляція ТТГ за механізмом, описаним вище, може посилити негативний вплив на тиреоцити H_2O_2 [11]. В осередку некрозу, який розвивається під дією надлишку H_2O_2 , макрофаги продукують і вивільняють надлишок трансформівного фактора β (ТРФ- β), що призводить до проліферації фібробластів, зниження репаративних можливостей тканини щитоподібної залози та формування її фіброзу [4].

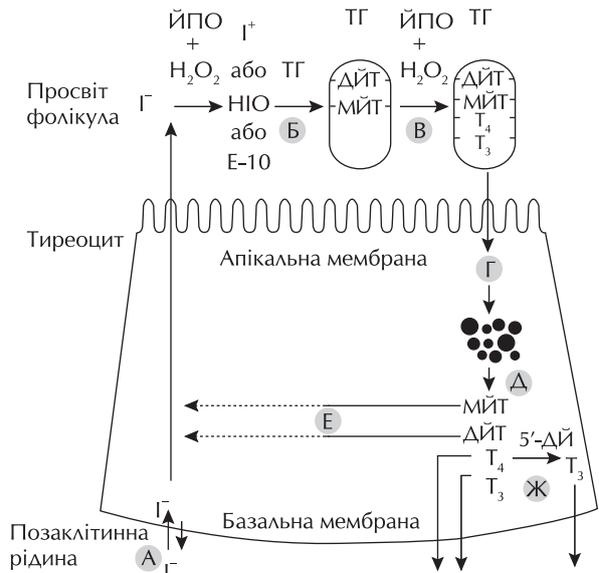
Роль ефективної системи захисту від цитотоксичної дії H_2O_2 та інших вільних радикалів виконують специфічні речовини, які містять інший важливий мікроелемент – селен. Це кілька селенопротеїнів, до яких належать [18]:

- **глутатіонпероксидази (GPx):** GPx1 (або цитозольна глутатіонпероксидаза, cGPx) – найважливіший антиоксидантний фермент у людини); GPx3 (або плазмозна, або позаклітинна глутатіонпероксидаза, GPx-P), функція якого полягає в детоксикації H_2O_2 ; GPx4 (або глутатіонфосфоліпідпероксидаза, PHGPx), що захищає клітини від перекисного окиснення мембранних ліпідів, й інактивація ферменту призводить до накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та апоптозу клітин [29]);
- **тіоредоксинредуктази (TRx, TRx1)**, які відіграють значну роль у регуляції клітинного окиснювально-відновного балансу і зменшенні шкоди, заподіяної активними формами кисню, що генеруються шляхом окисного фосфорилування в мітохондріях [6]);
- **селенопротеїн P (SelP)**, що може прикріплюватися до епітеліальних клітин судин і захищати їх від токсичного впливу [26]. Високий вміст селену в SelP передбачає, що він може бути залучений до міжклітинного транспортування або зберігання селену [19].

Селенопротеїни посідають важливе місце в процесі йодування, а інтратиреоїдний вміст селену зумовлює активність цього процесу. Крім того, слід зазначити, що системи GPx і каталази перебувають під захистом тіолспецифічного антиоксиданту (ТСА), який модулює H_2O_2 -опосередковані реакції. Створення ТСА контролюється ТТГ, хоча точні механізми, за якими ТТГ регулює експресію гена ТСА на транскрипційному рівні, поки не встановлено (рис. 2) [14].

Зрозуміло, що дефіцит селену призводить до зниження активності селенопротеїнів і антиоксидантного захисту щитоподібної залози, унаслідок чого зростає цитотоксична дія H_2O_2 на тканину щитоподібної залози, збільшується активність ТПО у щитоподібній залозі. Це може зумовити розвиток автоімунних тиреопатій, що продемонстровано низкою досліджень [5, 10, 12, 13, 30].

Дефіцит селену асоціюється з такими патологічними змінами щитоподібної залози, як збіль-



Етапи синтезу	Інгібітори
А – Поглинання йодиду	Перхлорат, тіоціонат
Б – Йодування	Пропілтіоурацил, тіамазол
В – Конденсація	Пропілтіоурацил, тіамазол
Г – Ендоцитоз колоїду	Колхіцин, Li, I, цитохалазин В
Д – Розщеплення	I
Е – Дейодування MIT, DIT	Динітротирозин
Ж – Дейодування T ₄	Пропілтіоурацил

Рис. 1. **Етапи синтезу тиреоїдних гормонів**
5'-ДІТ – 5'-дейодиназа, ДІТ – дийодтирозин, ЙПО – йодидпероксидаза, МІТ – моноіодтирозин, ТГ – тиреоглобулін, Е-ІО – гіпойодит-радикал, пов'язаний з ферментом, НІО – йодноватиста кислота, Li – літій, I – йод [14]

шення її об'єму, порушення ехогенності, виникнення вузлових або колоїдних утворень, лімфоїдна інфільтрація [5, 13], а додатковий прийом селену у фізіологічних дозах (до 75 мкг/добу) протягом 6–12 місяців, за даними деяких авторів, сприяє пригніченню автоімунного процесу, про що свідчить достовірне зниження титру антитіл до тиропероксидази тиреоцитів (АТПО), а також поліпшення ехогенності структури щитоподібної залози за даними ультразвукового дослідження [2, 4, 7, 8]. Два метааналізи також підтвердили роль селену в зниженні рівня АТПО і поліпшенні перебігу автоімунного тиреоїдиту (АІТ) [16, 18].

Результати нещодавнього подвійного сліпого, рандомізованого, плацебоконтрольованого дослідження продемонстрували позитивний вплив препаратів селену в низькому дозуванні (60 мкг/добу) на стан щитоподібної залози 230 жінок з одноплідною вагітністю. Застосування препаратів селену у пацієнтів з підвищеними антитиреоїдними антитілами хоч і не впливало на рівень АТПО, проте поліпшувало функцію щитоподібної залози, про що свідчило зниження рівня ТТГ [24]. Інше дослідження, проведене в Данії, також показало, що у пацієнтів з уперше діагностованою автоімун-

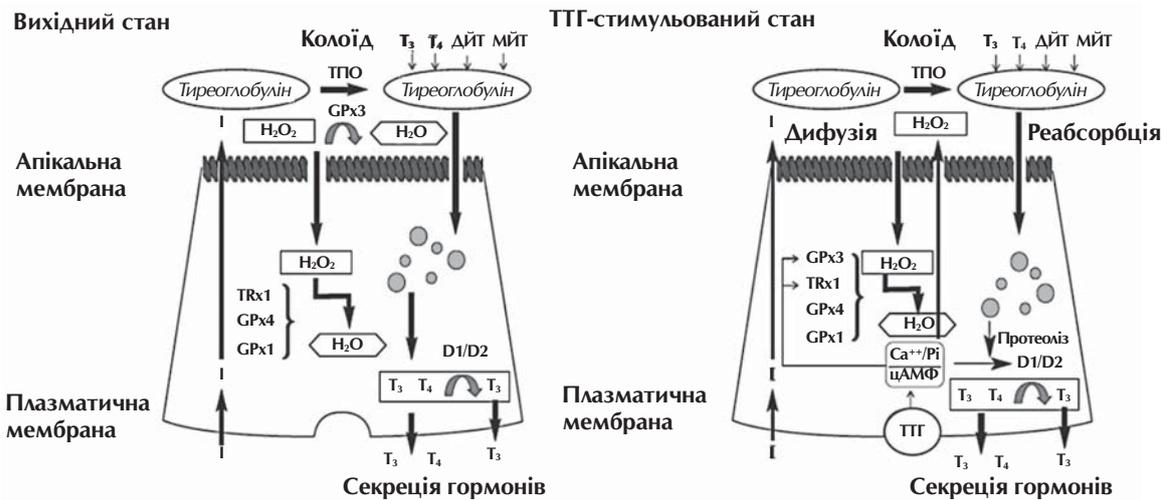


Рис. 2. Зміна експресії селенопротеїнів у початковому і ТТГ-стимульованому стані [14]
D1 – дейодиназа типу 1, D2 – дейодиназа типу 2

ною патологією щитоподібної залози, і надто у хворих з дифузним токсичним зобом (ДТЗ), значно нижчий рівень селену в сироватці крові порівняно зі здоровими особами, що вказує на потенційний зв'язок між недостатнім споживанням цього мікроелемента й аутоімунним захворюванням щитоподібної залози [21].

Деякі дослідники виявили знижений рівень селену в сироватці крові у хворих на АІТ і ДТЗ, у той час як високий рівень селену (більше 120 мкг/л) пов'язаний з ремісією ДТЗ [22, 23]. Також зниження рівня селену в сироватці відзначали в пацієнтів з аутоімунною офтальмопатією [23]. Застосування селену в комплексі лікування хворих з ДТЗ і помірною офтальмопатією, за даними М. Matsui та співавт., статистично значуще знижує ураження очей, підвищує рівень життя, уповільнює перебіг хвороби після трьох і шести місяців такого лікування [25]. Ці результати підкреслюють зв'язок між недостатнім споживанням селену і аутоімунними процесами в щитоподібній залозі, переконливо показують, що низький рівень селену може бути одним із чинників ризику розвитку аутоімунної офтальмопатії у пацієнтів з ДТЗ, а призначення препаратів селену може мати позитивний вплив на пацієнтів з ризиком розвитку аутоімунних процесів.

Вважають, що комбінований дефіцит йоду та селену може спричинити розвиток мікседематоз-

ної форми ендемічного кретинізму, а недостатність вживання селену та попередньо низький його рівень у сироватці крові істотно корелюють із розвитком карциноми щитоподібної залози та інших пухлин [17]. І хоча саплементція селену впливає на експресію та трансляцію білків, що містять селеноцистеїн, у дослідженні J. Köhrle не виявлено прямої кореляції між вмістом селену в тканинах та експресією різних тиреоїдних селенопротеїнів [17], що вказує на те, що інші регуляторні фактори сприяють або заважають селен-залежному контролю експресії, наприклад, в аденомі щитоподібної залози, карциномі або при аутоімунних захворюваннях.

Отже, для повноцінної роботи щитоподібної залози однаково важливі два мікроелементи — йод і селен, а їх надлишок або дефіцит тісно пов'язані з розвитком патологічних станів щитоподібної залози, зокрема аутоімунних тиреопатій. Оскільки ці важливі мікроелементи протягом тисячоліть постійно вимиваються з верхніх шарів ґрунту, у багатьох регіонах світу харчовий раціон повинен забезпечувати підтримку нормального рівня споживання йоду й селену та не допускати низького рівня цих елементів у сироватці крові. У разі недостатнього надходження мікроелементів з їжею рекомендований додатковий їх прийом у вигляді комбінованих засобів йоду й селену.

Конфлікту інтересів немає.

Огляд підготовлено на замовлення ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ».

ЛІТЕРАТУРА

1. Beckett G.J., Arthur J.R. Selenium and endocrine system // J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 184 (3). — P. 455–465.
2. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B. et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyro nine selenodeiodinases // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23. — P. 38–89.
3. Bjorkman U., Ekholm R. Hydrogen peroxide degradation and

- glutathione peroxidase activity in cultures of thyroidal cells // *Mol. Cell. Endocr.* — 1995. — Vol. 111. — P. 99–107.
4. Contempre B., Le Moine O., Dumont J.E. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor β (TGF β) // *Mol. Cell. Endocr.* — 1996. — Vol. 124. — P. 7–15.
 5. Contempre B., Dumont J.E., Denef J.F., Many M.C. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism // *Eur. J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 133. — P. 99–109.
 6. Conrad M., Jakupoglu C., Moreno S.G. et al. Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function // *Molec. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 24 (21). — P. 9414–23. — Doi:10.1128/MCB.24.21.9414-9423.2004
 7. Derumeaux H., Valeix P., Castetbon K. et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 3 to 60year old French adults // *Eur. J. Endocr.* — 2003. — Vol. 148. — P. 309–315.
 8. Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis // *Eur. J. Endocr.* — 2003. — Vol. 148. — P. 389–393.
 9. Duntas L.H. Iodine and Selenium in AIT // *Horm. Metab. Res.* — 2015. — Vol. 47. — P. 721–726.
 10. Ekholm R., Bjorkman U. Glutathione peroxidase degrades intracellular hydrogen peroxide and thereby inhibits intracellular protein iodination in thyroid epithelium // *Endocrinol.* — 1997. — Vol. 138. — P. 2871–2878.
 11. Farber J.L., Kyle M.E., Coleman J.B. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species // *Lab. Invest.* — 1990. — Vol. 62. — P. 670–679.
 12. Fernando R.F., Chandrasinghe P.C., Pathmeswaran A.A. The prevalence of autoimmune thyroiditis after universal salt iodisation in Sri Lanka // *Ceylon. Medical. Journal.* — 2012. — Vol. 57 (3). — P. 116–119.
 13. Gärtner R., Gasnier B.C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis // *Biofactors.* — 2003. — Vol. 19. — P. 165–170.
 14. Kim H., Park S., Suh J.M. et al. Thyroid-stimulating hormone transcriptionally regulates the thiol-specific antioxidant gene // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2001. — Vol. 11. — P. 247–252.
 15. Kimura T., Okajima F., Sho K. et al. Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL 5 thyroid cells is mediated not by adenosine 3',5'-monophosphate, but by Ca²⁺ signalling followed by phospholipase A2 activation and potentiated by an adenosine derivative // *Endocrinol.* — 1995. — Vol. 136. — P. 116–123.
 16. Koenig R.J. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease // *Thyroid.* — 2005. — Vol. 15. — P. 835–840.
 17. Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland // *Biochim.* — 1999. — Vol. 81. — P. 383–387.
 18. Köhrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2000. — Vol. 57. — P. 1853–1863.
 19. Kryukov G.V., Gladyshev V.N. Selenium metabolism in zebrafish: multiplicity of selenoprotein genes and expression of a protein containing 17 selenocysteine residues // *Genes. Cells.* — 2000. — Vol. 5 (12). — P. 1049–1060. — Doi:10.1046/j.1365-2443.2000.00392.x.
 20. Lacka K., Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2015. — Vol. 38 (228). — P. 348–353.
 21. Leonard J.L., Rosenberg I.N. Thyroxine 5'-deiodinase activity of rat kidney. Observations on activation by thiols and inhibition by propylthiouracil // *Endocrinol.* — 2003. — Vol. 103. — P. 2137–2144.
 22. Levander O.A., Beck M.A. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease: insights from Coxackie virus B induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E // *Biol. Trace Elem. Res.* — 1997. — Vol. 56. — P. 5–21.
 23. Ma T., Guo J., Wang F. The epidemiology of iodinedeficiency diseases in China // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1993. — Vol. 57. — P. 264S–266S.
 24. Mao J., Pop V.J., Bath S.C. et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency // *Eur. J. Nutr.* — 2016. — Vol. 55 (1). — P. 55–61.
 25. Matsui M., Oshima M., Oshima H. et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene // *Dev. Biol.* — 1996. — Vol. 178. — P. 179–185.
 26. Mostert V. Selenoprotein P: properties, functions, and regulation // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2000. — Vol. 376 (2). — P. 433–438. — Doi:10.1006/abbi.2000.1735.
 27. Smyth P.P. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease // *Biofact.* — 2003. — Vol. 19. — P. 121–130.
 28. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V.A. et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders // *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets.* — 2009. — Vol. 9 (3). — P. 277–294.
 29. Yang W.S., Sri Ramaratnam R., Welsch M.E. et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 // *Cell.* — 2014. — Vol. 156 (1–2). — P. 317–331. — Doi:10.1016/j.cell.2013.12.010. PMC 4076414.
 30. Zois C., Stavrou I., Kalogera C. et al. High Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Schoolchildren After Elimination of Iodine Deficiency in Northwestern Greece // *Thyroid.* — 2003. — Vol. 13 (5). — P. 485–489.

Роль йода и селена в функционировании щитовидной железы

Н.Б. Зелинская, И.Ю. Шевченко

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

В обзоре представлен анализ литературы по вопросам влияния микроэлементов на синтез гормонов и функцию щитовидной железы. Для полноценной работы щитовидной железы одинаково важны такие микроэлементы, как йод и селен, избыток или недостаток которых тесно связаны с формированием в ней ряда патологических состояний, в том числе аутоиммунных тиреопатий. Дефицит селена ассоциируется с такими патологическими изменениями щитовидной железы, как увеличение объема, нарушение эхогенности, возникновение узловых образований, что приводит к снижению ее антиоксидантной защиты. Приведены результаты исследований, которые указывают на возможность положительного влияния препаратов селена на снижение у пациентов индивидуального риска развития аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: щитовидная железа, селен, йод, аутоиммунный тиреонит, токсический зоб.

Role of iodine and selenium in functioning of thyroid gland

N.B. Zelinska, I.Yu. Shevchenko

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

Presented in this review is analysis of literature on the impact that microelements have on synthesis of hormones and on function of thyroid gland. Such microelements as iodine and selenium are equally important for proper functioning of thyroid gland, and their excess or deficiency is closely related to development of a series of pathological states, including autoimmune thyropathies. Selenium deficiency is associated with such pathological changes of thyroid gland as volume increase, echogenicity changes, emergence of palpable abnormalities. These changes lead to decrease of antioxidant defense of thyroid gland. We present results of the studies which imply a possible positive impact of selenium medications on decrease of individual risk of autoimmune processes in patients.

Key words: thyroid gland, selenium, iodine, autoimmune thyroiditis, toxic goiter.