

G.J. Beckett и J.R. Arthur

Селен и эндокринная система

Среди биологических ролей селена (Se) хорошо известен профилактический эффект в отношении рака, сердечно-сосудистых заболеваний и вирусных мутаций. Кроме того, этот микроэлемент необходим для оптимального функционирования эндокринной и иммунной систем, а также принимает участие в модуляции воспалительного ответа. Биологические эффекты Se опосредуются преимущественно через экспрессию селенопротеинов, которых сегодня обнаружено по крайней мере 30. О значимости Se для эндокринной системы свидетельствует тот факт, что многие эндокринные ткани обладают природной способностью поддерживать относительно высокую концентрацию этого микроэлемента даже при наличии тяжелого алиментарного селенодефицита. В этом обзоре рассмотрены механизмы, посредством которых Se влияет на функцию щитовидной железы (ЩЖ) и фертильность.

Рекомендуемое в настоящее время диетическое потребление селена для человека составляет от 55 до 75 мкг/сут. Такое количество Se обеспечивает максимальную активность глутатионпероксидазы в плазме и эритроцитах. В то же время противораковые свойства Se обнаруживаются при потреблении примерно 200 мкг/сут, что, возможно, указывает на целесообразность пересмотра текущих диетических рекомендаций. Как бы там ни было, даже с учетом сегодняшних норм во многих регионах мира отмечается недостаточное потребление селена населением.

Селенопротеины

Se включается в селенопротеины ко-трансляционно в виде остатка селеноцистеина, который при физиологических значениях pH полностью ионизирован и действует как очень эффективный окислительно-восстановительный катализатор. К настоящему времени идентифицированы примерно 30 селенопротеинов, среди которых наиболее известными являются глутатионпероксидазы (GPXs), дейодиназы (DIs) и тиоредоксинредуктазы (TRs). В плазме крови наиболее высока концентрация селенопротеина Р, который одновременно выполняет транспортную и антиоксидантную функции.

За счет включения в селенопротеины Se принимает участие в многочисленных биохимических реакциях и в первую очередь в поддержании окислительно-восстановительного баланса и обмене гормонов ЩЖ. Интересно, что в условиях ограниченного или недостаточного обеспечения Se отмечается четкая иерархия экспрессии селенопротеинов. Так, среди разных тканей и органов приоритет при селенодефиците отдается эндокринной системе, которая обеспечивается этим микроэлементом в первую очередь. В пределах одной ткани нормальная экспрессия таких селенопротеинов как DIs, GPX4 и TRs в условиях недостатка селена поддерживается за счет уменьшения образования GPX1, уровень которой быстро снижается.

Селен и тиреоидная функция

Щитовидная железа содержит больше Se на грамм ткани, чем любой другой орган. Наряду с йодом Se играет важнейшую роль в функционировании ЩЖ, в частности в секреции ее гормонов.

Для синтеза тиреоидных гормонов необходим процесс йодирования тирозиновых остатков тиреоглобулина, хранящегося в просвете фолликулов ЩЖ. Процесс йодирования катализируется тиреопероксидазой и требует наличия высокой концентрации перекиси водорода (H_2O_2), которая потенциально опасна для тироцитов. Образование H_2O_2 , вероятно, является одним из механизмов ограничения синтеза гормонов ЩЖ и регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) через сложную систему вторичных мессенджеров. Йодирование тиреоглобулина и образование H_2O_2 происходит на полостной поверхности апикальной мембраны тироцитов (со стороны фолликула). Образовавшаяся на поверхности тироцитов H_2O_2 быстро используется в реакциях йодирования, в то время как диффундировавшая внутрь клеток H_2O_2 разрушается внутриклеточными антиоксидантными ферментами, такими как GPXs, TRs и каталазы (рис.).

Одним из ключевых модуляторов синтеза тиреоидных гормонов, опосредующих эффект ТТГ, считается глутатионпероксидаза-3 (GPX3), которая регулирует концентрацию H_2O_2 в фолликулярном просвете. Так, при отсутствии ТТГ на апикальном полюсе тироцитов происходит секреция GPX3 в фолликулярный просвет, где она уменьшает количество доступной для реакций йодирования H_2O_2 . И наоборот, под воздействием ТТГ одновременно с усилением образования H_2O_2 снижается секреция GPX3 в фолликулярный просвет, что уменьшает дегградацию H_2O_2 , необходимой для процесса йодирования тиреоглобулина. В результате уменьшения секреции вовне концентрация GPX3 внутри тироцитов возрастает. Это усиливает защиту от H_2O_2 , которая образуется и диффундирует

в клетку из фолликулярного просвета в большем количестве, чем в базальном состоянии.

Таким образом, тироциты постоянно подвергаются воздействию потенциально токсичных концентраций H_2O_2 и гидроперекисей липидов. Очень высокая концентрация H_2O_2 вызывает некроз клеток ЩЖ, а высокая, но недостаточная для некроза – каспазо-3-опосредованный апоптоз. В условиях дефицита Se апоптоз тироцитов в ответ на H_2O_2 увеличивается, в то время как при достаточном потреблении этого микроэлемента адекватная внутриклеточная активность GPXs и TRs способна защитить клетки от окислительного стресса. При йодной недостаточности или болезни Грейвса, когда уровень ТТГ повышен и образование H_2O_2 повышено, потребность в антиоксидантной защите и, соответственно, Se возрастает.

Также к селенопротеинам относятся дейодиназы, которые отвечают за локальную активацию гормонов ЩЖ – превращение тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3) и реверсивный T_3 (rT_3), а также T_3 в rT_3 и дейодтиронин (T_2). Содержание селена влияет на активность DIs и, следовательно, тиреоидных гормонов.

Селен и дефицит йода

Многих исследователей интересовали вопросы, как селеновый статус может влиять на последствия дефицита йода и какую роль играет в патогенезе эндемического микседематозного кретинизма. Это состояние характеризуется тяжелым гипотиреозом, инволюцией ЩЖ и задержкой роста. Некоторые эпидемиологические исследования показали, что усиленное образование H_2O_2 на фоне высокого уровня ТТГ, сопровождающего дефицит йода, вместе со снижением активности глутатионпероксидазы, обусловленной дефицитом Se, приводят к атрофии ЩЖ, которая отмечается при микседематозном кретинизме. При достаточном поступлении Se разрушение ЩЖ может быть предотвращено за счет поддержания адекватной активности GPXs и TRs.

Селен и аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Связь между дефицитом Se, нарушением функций иммунной системы и воспалением подтолкнула исследователей к изучению влияния селена на продукцию аутоантител у больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Gartner и соавт. (2002, 2003) ежедневный прием 200 мкг селенита привел к достоверному снижению титра антител к тиреопероксидазе (ТРОАб), а также улучшению ультразвуковой картины ЩЖ у некоторых пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Этот эффект Se был продемонстрирован не только в регионе с дефицитом йода и селена, как в упомянутом выше исследовании, но и в популяции с близким к нормальному обеспечением этими микроэлементами (Duntas et al., 2003).

В исследовании Vtca и соавт. (2004) применение Se способствовало снижению титра антител к рецептору ТТГ у пациентов с другим аутоиммунным заболеванием ЩЖ – болезнью Грейвса (Vtca и др. 2004).

Селен и фертильность

В яйцках также содержится высокая концентрация Se, а эксперименты, проведенные на мышках с нокаутированным геном селенопротеина Р, указывают на важную роль этого микроэлемента в функционировании мужской половой системы. Снижение количества и качества спермы было отмечено как у животных, так и у людей с селенодефицитом. Вероятно, связь между Se, качеством спермы и мужской фертильностью обеспечивает селеносодержащий фермент GPX4. В развивающихся сперматозоидах GPX4 обеспечивает антиоксидантную защиту, однако по мере созревания спермы этот энзим берет на себя структурную роль и отвечает за правильное строение

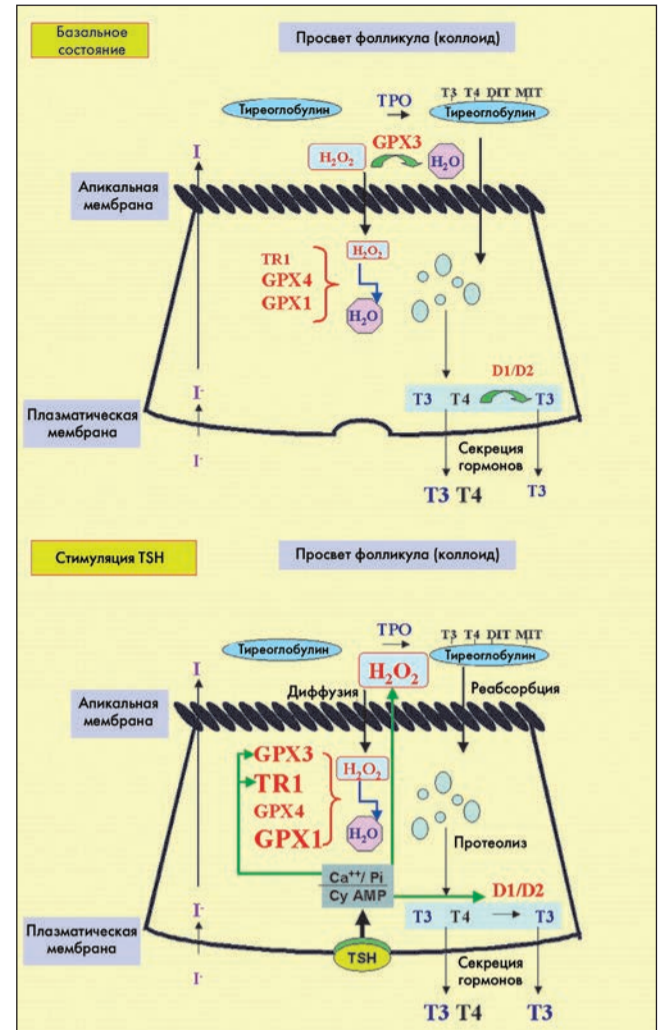


Рис. ТSH – тиреотропный гормон, ТТГ; ТРО – тиреопероксидаза, ТПО; GPX (1, 3, 4) – глутатионпероксидазы; H_2O_2 – перекись водорода; H_2O – вода; T_3 – трийодтиронин; T_4 – тироксин; DIT – дейодтиронин; MIT – моноидтиронин; D1/D2 – дейодиназы; TR1 – тиреоредуксинредуктаза 1 типа; I – молекулярный йод; I⁻ – ионы йода; Ca²⁺/Pi – ионы кальция и органический фосфор

шейки сперматозоида. У многих пациентов с бесплодием, обусловленным низким количеством сперматозоидов и качеством спермы, было отмечено уменьшение концентрации полимеризованной GPX4 в сперме. Снижение уровня GPX4 было особенно заметно в олигоастенозооспермических образцах (Foresta et al., 2002). В исследовании, проведенном в Шотландии (где потребление селена низкое и находится на уровне 30-40 мкг/сут), качество спермы и фертильность пациентов улучшились после приема селена (Scott et al., 1998).

Что касается женщин, то в фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием неясного генеза было отмечено существенное снижение уровня Se (Paszowski et al., 1995). Уменьшение концентрации Se в сыворотке крови обычно наблюдается при нормальной беременности, однако у женщин с выкидышем в первом триместре была обнаружена значительно более низкая концентрация Se, чем у женщин с сохранной беременностью (Barrington et al., 1996). В исследовании in vitro с использованием коровьих зернистых клеток, полученных из фолликулов разного размера, было установлено, что Se стимулирует пролиферацию клеток мелких фолликулов, усиливает стимулирующее влияние гонадотропинов на них, а также повышает продукцию эстрадиола (Basini и Tamanini, 2000).

В настоящее время установлена роль Se в этиологии ряда заболеваний, а также некоторые механизмы участия этого микроэлемента в функционировании эндокринной системы. В то же время на сегодняшний день уже известно, что селенопротеины играют также многочисленные роли в клеточных сигнальных системах, модификации иммунного ответа, росте и выживаемости клеток. Это позволяет ожидать в ближайшем будущем обнаружения и других механизмов участия Se в работе эндокринной системы. В частности, этот микроэлемент может играть определенную роль в лечении гормон-зависимых злокачественных новообразований, например рака простаты (Dong et al., 2003, 2004).

Реферативный перевод с англ. Натальи Мищенко

Статья печатается в сокращении

Список литературы находится в редакции

G.J. Beckett, J.R. Arthur. Selenium and endocrine systems. Journal of Endocrinology (2005) 184, 455-465



**ЗБАЛАНСОВАНИЙ
АНТИОКСИДАНТНИЙ
КОМПЛЕКС СЕЛЕНУ
І ВІТАМІНІВ ДЛЯ ЗАХИСТУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ¹⁻³**



ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.
№ 05.03.02-03/75830

1. Kohrle J. The trace element selenium and the thyroid gland//Вісник. 1999. V. 81. P. 383-387. 2. Пашковский Н.В. Селен і захворювання щитоподібної залози. «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015. 3. Чурсина Т.Я.//Therapia № 2 (95) 2015.

Представництво компанії
«Ворваг Фарма ГмбХ І Ко.Кг».
Німеччина.

04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

