

ОГЛЯДИ

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ СЕЛЕНОДЕФИЦИТНЫХ ТЕРРИТОРИЙ В УКРАИНЕ И ОРГАНИЗАЦИИ КОРРИГИРУЮЩИХ МЕРОПРИЯТИЙ (обзор литературы и данные собственных исследований)*

Гончарова О. А.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков
oa_goncharova@mail.ru*

Последствия селенодефицита для здоровья населения признаны весьма значимыми, ведущими к росту болезней системы кровообращения, онкопатологии, бесплодия, нарушениям иммунологического статуса [1–4]. В ряде стран, где в 80-х годах XX века был установлен селенодефицит и проводились профилактические мероприятия, существенно снизилась общая заболеваемость и смертность, патология системы кровообращения и онкопатология [5–8]. Установлено, что жизненная важность селена (Se) для широкого круга биологических процессов опосредуется через селенопротеины (СП), которых на сегодняшний день насчитывают порядка 300 [9–11].

Важность Se для функционирования щитовидной железы (ЩЖ) подтверждена экспериментальными и клиническими исследованиями, эпидемиологическими данными. Установлено участие СП в механизмах, обеспечивающих антиоксидантную защиту, тиреоидный метаболизм и иммунологическую толерантность [12–14]. Исследованиями по-

следних лет подтверждено, что назначение левотироксина в комплексе с селеносодержащими препаратами повышают эффективность терапии аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [15, 16], а при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) назначение Se в комплексе с антитиреоидными препаратами ускоряет достижение эутиреоза, увеличивает продолжительность ремиссии, снижает степень тяжести тиреотоксической орбитопатии [17–19].

Определенный вклад в решение вопроса, с чем связан эффект Se при АИТ: с изменениями экспрессии СП в интерстиции, эндотелии или иммунных клетках, инфильтрирующих ЩЖ при АИТ, внесли исследования китайских ученых [20], проведенные на мышах линии NODH-2^{h4}. У них при избыточном поступлении йода с питьевой водой развивается спонтанный АИТ (САТ), являющийся прототипом АИТ у человека. Ряд параметров, характеризующих состояние ЩЖ, сравнили в трех подгруппах экспериментальных мышей: интактных (кон-

*Работа выполнена в рамках заключённого договора о совместной деятельности без взаимных финансовых обязательств между Харьковской медицинской академией последипломного образования и ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» и является фрагментом научно-исследовательской работы «Разработка новых подходов к дифференциальной диагностики и комплексному лечению больных с фолликулярной неоплазией щитовидной железы» (государственный регистрационный № 0115U001036)

Автор гарантирует ответственность за объективность представленной информации.

Автор гарантирует отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 26.01.2016.

троль), с развившимся САТ вследствие получения с питьевой водой NaI и в подгруппе мышей с САТ, которым в питьевую воду добавляли Se (группа САТ+ Se) (рис. 1. А, Б, В, Г).

В этой последней группе через 8 и 16 недель наблюдения масса ЩЖ, уровень антител к тиреоглобулину (АТТГ), частота лимфоидной инфильтрации стали достоверно меньше, чем в группе САТ. По данным электронной микроскопии степень выраженности деструктивных изменений в ткани ЩЖ на фоне избытка йода и Se стала меньше, чем у мышей на фоне избытка йода.

Данное исследование представляет интерес ещё и в плане взаимоотношения между избыточным поступлением йода и селена.

Оказалось, что Se способен предупредить и обеспечить обратное развитие зоба, индуцированного избытком йода. Аналогичные результаты получены и в ряде других исследований. Ху J. и соавт. [21] в эксперименте на крысах показали, что на фоне избытка йода тиреоидные фолликулы увеличиваются, обуславливая развитие зоба, но на фоне одновременного избытка йода и селена морфологическая картина ткани ЩЖ визуально не отличается от данных контрольной группы.

Заслуживает внимание попытка объяснить позитивную роль Se в модулировании течения АИТ его влиянием на популяции иммунных клеток. Известно, что существует субпопуляция Т-клеток, которая играет

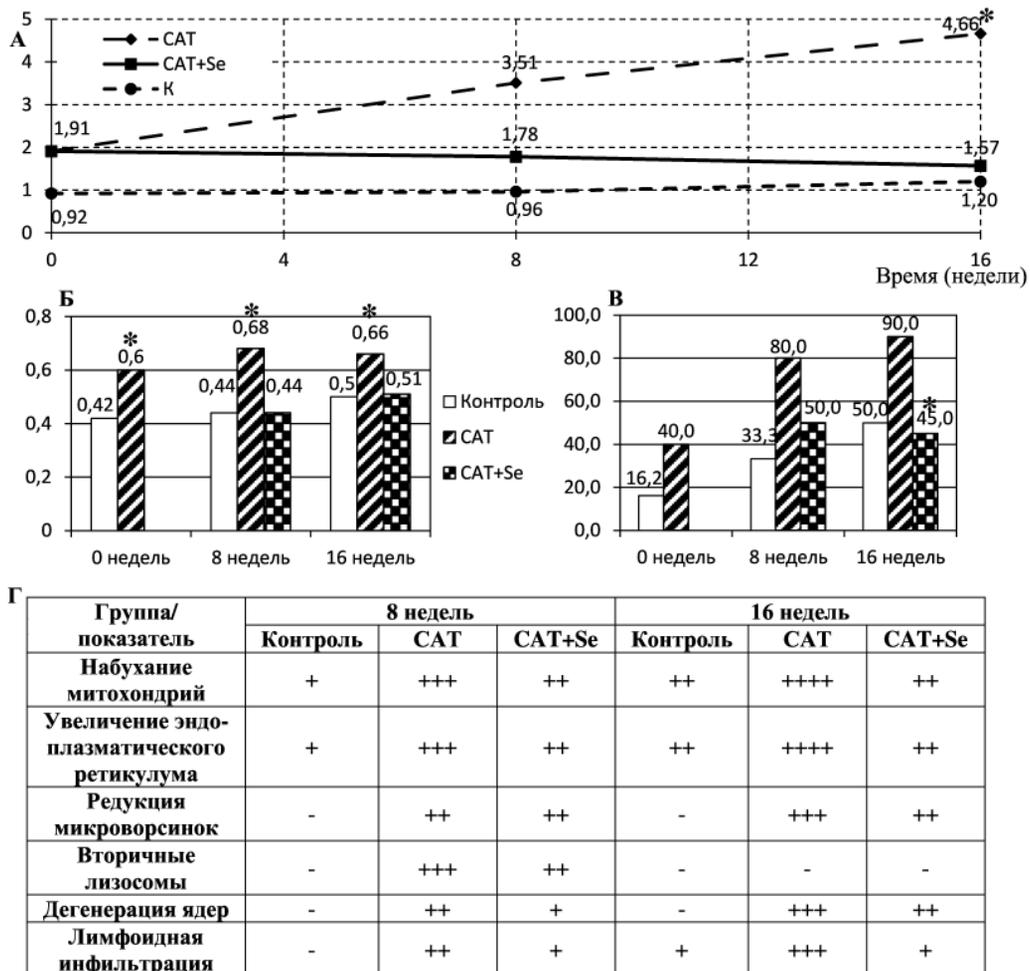


Рис. 1. Динамика состояния щитовидной железы у мышей линии NODH-2^{h4} на фоне избыточного поступления йода и (йод+селен): А – динамика массы ЩЖ; Б – уровни АТТГ; В – частота лимфоидной инфильтрации; Г – деструктивные изменения в клетках (по W. Wang et al., 2015).

роль в поддержании иммунной толерантности — Т-регуляторные клетки (T_{рег} или CD25). Дефицит T_{рег} ведёт к развитию аутоиммунных заболеваний [22, 23]. В исследовании Xu J. [21] показано, что при высоком уровне йода имело место уменьшение T_{рег}, однако на фоне достаточной обеспеченности Se их уровень нормализовался уже к восьмой неделе эксперимента даже на фоне поддержания высокого уровня йода. Таким образом, Se способен восстановить нормальную иммунную толерантность.

Известно, что у лиц с АИТ имеет место преобладание Th-1 иммунного ответа (клеточное звено) над Th-2 (гуморальное звено), что подтверждается соотношением между провоспалительным ИНФ- γ и противовоспалительным ИЛ-4 [24–26]. Оказалось, что при оптимальном селеновом статусе происходит нормализация соотношений Th-1/Th-2 и CD4+/CD8+ независимо от уровня йода, то есть Se является сильным протектором аутоиммунной тиреопатологии.

В 2002–2007 гг. в шести проспективных исследованиях, проведенных в странах с селенодефицитом, изучен эффект систематического приема Se пациентами с хрониче-

ским лимфоцитарным тиреоидитом. Во всех исследованиях больные получали терапию L-тироксином и на этом фоне уровень ТТГ у них был в пределах нормы. Se назначали в виде селенометионина или селенита натрия в дозе 200 мкг/день в течение 3–12 месяцев. В пяти исследованиях к третьему месяцу наблюдалось снижение уровня АТкТПО. Продолжение терапии сопровождалось его дальнейшим снижением к IV, IX, XII месяцам [27–29]. Была установлена положительная корреляция между АТкТПО и продукцией провоспалительных цитокинов. Это позволяет предположить, что эффект Se может быть более выраженным на фоне эпизодов воспаления.

Имеющаяся доказательная база относительно значимости Se для организма и наличия территорий с селенодефицитом, естественно, инициирует вопрос об уровне обеспеченности Se населения различных территорий Украины. Определенный вклад в решение этого вопроса внесен проведенным исследованием.

Цель. Установить степень обеспеченности селеном подростков, жителей Чугуевского и Балаклейского районов Харьковской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследован уровень селена в волосах 30 девочек-подростков 14 лет, учащихся Областной специализированной школы-интерната II–III ступеней «Одаренность» Харьковской области. Обследованные девочки являются жительницами Чугуевского (с. Новая Гнилица, с. Юрченковое, пгт Печенеги, пгт Малиновка, с. Ивановка) и Балаклейского (г. Балаклея, с. Андреевка, с. Пятигорское, с. Червоный Донец) районов Харьковской области и проживают там не менее 10 лет. Волосы для исследования взяты на первой неделе сентября с учетом того, что в течение всего лета они проживали дома, употребляли больше растительной пищи местного происхождения и местную воду. Девочкам также было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ).

Исследование селена в волосах про-

ведено с помощью атомно-абсорбционного спектрометра ICE 3500 (Thermo Fisher Scientific, USA). За нормальные показатели принят уровень Se 0,8–1,15 мкг/г, приведенный в литературе [30, 31].

УЗИ ЩЖ проводилось в режиме реального времени с помощью медицинского ультразвукового сканера ECHOCAMERA-USH-137-SSD-1100, укомплектованного датчиком с рабочей частотой 7,5 МГц. Общий объем ЩЖ рассчитывали по формуле I. Brunn [32].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Biostatistics Version 6.0. Статистический анализ предусматривал оценку нормальности распределения изучаемых переменных с помощью теста Колмогорова-Смирнова, расчет основных статистических параметров (среднее значение и его ошибка; медиана).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни Se в волосах обследованной группы школьниц колебались в пределах 0,1–0,87 мкг/г. Только в двух случаях он был в пределах референтных норм (6,7%). Медиана составила 0,28 мкг/г. Среднестатистический показатель ($M \pm m$) составил $0,319 \pm 0,03$ мкг/г. При сравнении указанного показателя по районам Харьковской области установлено, что в Балаклейском районе степень селенодефицита была более выраженной, чем в Чугуевском (табл. 1).

Полученные результаты сравнили с данными Е. И. Плеховой и соавт. [33], которые касаются подростков — жителей г. Харькова с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) I степени, а также с результатами собственных исследований группы женщин с АИТ возрастом 45–55 лет — жительниц г. Харькова [34]. Оказалось, что средние уровни Se

в этих группах не достигали референтных норм, что указывает на наличие селенодефицита на территории г. Харькова. При этом степень селенодефицита оказалась наиболее выраженной в обследованных сельских районах Харьковской области по сравнению с г. Харьковом (рис. 2).

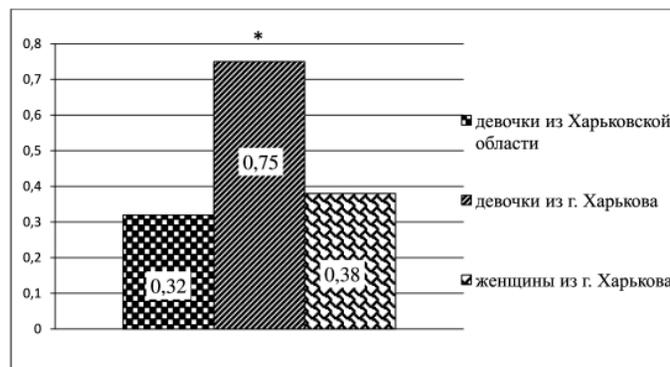
При анализе уровней Se в волосах у девочек, жительниц разных территорий в пределах Балаклейского и Чугуевского районов, обратил на себя внимание тот факт, что данные показатели были близкими у односельчан, что может характеризовать различную степень селенодефицита в разных местностях (рис. 3).

Оказалось, что у жительниц пгт Печенеги Чугуевского района диапазон значений уровней Se в волосах находился в пределах 0,25–0,40 мкг/л, тогда как в целом

Т а б л и ц а 1
Уровни селена в волосах у девочек-подростков, проживающих в Балаклейском и Чугуевском районах Харьковской области

Районы	n	Me	min-max	$M \pm m$
Балаклейский	18	0,28	0,11–0,87	$0,28 \pm 0,03^*$
Чугуевский	12	0,32	0,10–0,63	$0,37 \pm 0,03^*$

Примечание. * — $p < 0,05$.



Примечание. * — $p < 0,01$ — достоверность различия между подростками г. Харькова и Харьковской области, а также между девочками-подростками из Харьковской области и женщинами, жительницами г. Харькова.

Рис. 2. Уровни селена в волосах у подростков — жителей г. Харькова и сельских районов Харьковской области, а также женщин — жительниц г. Харькова.

в группе обследованных в различных населенных пунктах Чугуевского района уровни Se колебались в пределах 0,1–0,63 мкг/г. В населенных пунктах Балаклейского района разброс значений Se в волосах составил 0,11–0,87 мкг/г, и при этом у жительниц с. Червоний Донец — 0,11–0,18 мкг/г, т.е. был значительно ниже.

Учитывая установленный факт, что 1 см³ ткани ЩЖ содержит больше Se, чем аналогичный объем любой другой ткани организма [35,36], а также, что наличие селенодефицита может способствовать уве-

личению объема ЩЖ, у девочек обследованной группы было проведено УЗИ ЩЖ. Оказалось, что медиана объема ЩЖ при норме для данной возрастной группы до 10,4 см³ [37,38] была 11,64 см³. У 64,3% обследованных имело место увеличение размеров ЩЖ.

Таким образом, учитывая наличие весомой доказательной базы относительно разностороннего негативного влияния селенодефицита на здоровье населения, включая развитие и прогрессирование социально значимой патологии (сердечно-сосудистые, эндо-

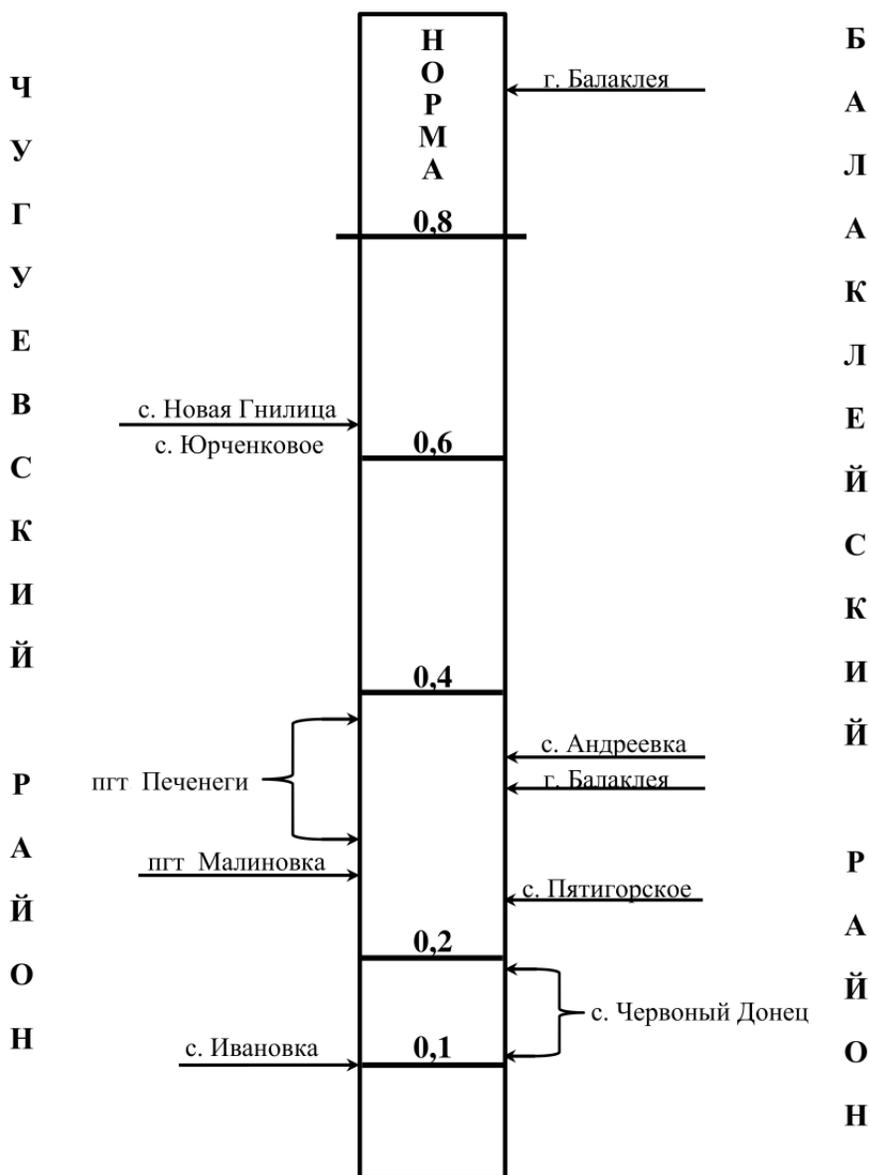


Рис. 3. Уровни селена в волосах у жительниц разных территорий Балаклейского и Чугуевского районов Харьковской области.

кринные, онкологические заболевания, репродуктивное здоровье), не вызывает сомнения необходимость выявления территорий с селенодефицитом в Украине с последующим проведением мероприятий, направленных на достижение достаточного обеспече-

ния селеном на популяционном и индивидуальном уровнях. Проведенными исследованиями установлено, что в населенных пунктах Балаклеевского и Чугуевского районов имеет место селенодефицит, степень которого отличается на отдельных территориях.

ВЫВОДЫ

1. Учитывая значимую роль селена для организма, в т. ч. для функционирования щитовидной железы, представляется необходимым проведение в Украине эпидемиологических исследований, касающихся обеспеченности селеном различных областей.
2. Имеется необходимость в пределах каждой области составить карту обеспеченности селеном жителей разных территорий и с учетом мирового опыта проводить мероприятия по коррекции селенодефицита на популяционном и индивидуальном уровнях.
3. Жители населенных пунктов с селенодефицитом нуждаются в регулярном (1 раз в год) осмотре эндокринолога с целью раннего выявления тиреопатологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:762-773.
2. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. *J Nutr* 2003; 133:1457S-1459S.
3. Gromova OA. *Trudnyj Pacient* 2005; 9:8-16.
4. Zagrodzki P, Ratajczak R. *J Trace Elem Med Biol* 2008; 22(4):296-304.
5. Zhaxi SZ, Gong HQ, Gesang DJ, Baima CW. *Chin J Control End Dis* 2003; 18:177.
6. Rasmussen LB, Hollenbach B, Laurberg P, et al. *J Trace Elem Med Biol* 2009; 23(4):265-271.
7. Aro A, Alfthan G. *Analyst* 1995; 120:841-843.
8. Hensrud DD, Heimbürger DC, Chen J, Parpia B. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48(7):455-464.
9. Rayman MP. *Lancet* 2012; 379(9822):1256-1268.
10. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. *Science* 2003; 300(5624):1439-1443.
11. Rundlöf AK, Arnér ES. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6(1):41-52.
12. Becken GI, Arthur JR. *J Endocrinol* 2005; 184:455-465.
13. Köhrle J, Jakob F, Contempre B, et al. *Endocrinol Rev* 2005; 26:944-984.
14. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. *Endocr Rev* 2008; 29:898.
15. Goncharova OA, Il'ina IM. *Endokrinologija* 2012; 17(1):22-23.
16. Krysiak R, Okopien B. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):2206-2215.
17. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(2):155-164.
18. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. *N Engl J Med* 2011; 364:1920-1931.
19. Duntas LH. *J Thyroid Res* 2012; 2012:333-339.
20. Wang W, Xue H, Li Y, et al. *Thyroid* 2015; 25:1137-1144.
21. Xu J, Liu XL, Yang XF, et al. *Biol Trace Elem Res* 2011; 141(1-3):110-118.
22. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. *Cell* 2008; 133(5):775-787.
23. Wing K, Sakaguchi S. *Nat Immunol* 2010; 11(1):7-13.
24. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y. *Thyroid* 2009; 19(5):495-501.
25. Goncharova O.A. *Odes'kyj Med Zhurn* 2007; 101(3):44-46.
26. Kovaleva ON, Ambrosova TN, Ashheulova TV, et al. *Citokiny: obshhebiologicheskie i kardial'nye jeffekty, Har'kov, 2007: 226 p.*
27. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al. *Thyroid* 2010; 20:1163-1173.
28. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, et al. *J Endocrinol* 2006; 190:151-156.

29. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. *Thyroid* 2007; 17:609-612.
30. Ivanov SI, Godunova PL, Skachkov VB, et al. Opredelenie himicheskikh jelementov v biologicheskikh sredah i preparatah metodami atomno-jemissionnoj spektrometrii s induktivno svjazannoj plazmoj i mass-spektrometriej: Metodicheskie ukazanija (MUK 4.1.1482-03, MUK 4.1.1483-03), *Moskva*, 2003: 56 p.
31. Skal'nyj AV. *Mikrojelementy v Medicine* 2003; 4(1):55-56.
32. Brunn J, Block U, Ruf G, et al. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106:1338-1340.
33. Plehova OY, Turchyna SY, Kashkalda DA. Doslagnennja ta perspektyvy eksperymental'noi' i klinichnoi' endokrynologii' (Trynadcjati Danylevs'ki chytannja): materialy nauk.-prakt. konf., *Harkiv*, 2014:124-125.
34. Karachencev JuY, Goncharova OA, Yl'yna YM. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2014; 5(61):39-42.
35. Goncharova OA. *Jendokrinologija* 2014; 19(2):149-155.
36. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(2):155-164.
37. P'in AA. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2011; 4(36):84-89.
38. Jepshtejn EV, Matjashhuk SI. Ul'trazvukovoe issledovanie shhitovidnoj zhelezy: atlas-rukovodstvo, *Kiev*, 2004: 382 p.

ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ВИЯВЛЕННЯ СЕЛЕНОДЕФІЦИТНИХ ТЕРИТОРІЙ В УКРАЇНІ ТА ОРГАНІЗАЦІЇ КОРИГУЮЧИХ ЗАХОДІВ (огляд літератури та дані власних досліджень)

Гончарова О. А.

*Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків
oa_goncharova@mail.ru*

У роботі представлений аналіз публікацій, заснованих на результатах експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень, що стосуються ролі селену в забезпеченні нормального функціонування щитовидної залози, ефективності препаратів селену при автоімунній тиреопатології і сучасного розуміння її механізмів. Наведено результати дослідження рівня селену у волоссі підлітків віком 14 років — мешканців деяких населених пунктів Балаклійського та Чугуївського районів Харківської області, які свідчать про наявність селенодефіциту на цих територіях, при цьому ступінь вираженості якого виявився найбільшим в смт Червоний Донець. При сонографії щитовидної залози виявлено її збільшення в 64,3 % випадків.

Ключові слова: селенодефіцит, щитовидна залоза, Харківська область.

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ СЕЛЕНОДЕФИЦИТНЫХ ТЕРРИТОРИЙ В УКРАИНЕ И ОРГАНИЗАЦИИ КОРРИГИРУЮЩИХ МЕРОПРИЯТИЙ (обзор литературы и данные собственных исследований)

Гончарова О. А.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков
oa_goncharova@mail.ru*

В работе представлен анализ публикаций, основанных на результатах экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований, касающихся роли селена в обеспечении нормального функционирования щитовидной железы, эффективности препаратов селена при аутоиммунной тиреопатологии и современного понимания ее механизмов. Приведены результаты исследования уровня селена в волосах у подростков возрастом 14 лет — жителей некоторых населенных пунктов Балаклеевского и Чугуевского районов Харьковской области, которые свидетельствуют о наличии селенодефицита на этих территориях, при этом степень выраженности которого оказалась наибольшей в пгт Червоний Донец. При сонографии щитовидной железы выявлено ее увеличение в 64,3 % случаев.

Ключевые слова: селенодефицит, щитовидная железа, Харьковская область.

**JUSTIFICATION FOR IDENTIFYING SELENODEFITSITNYH AREAS IN UKRAINE
AND ORGANIZATIONS CORRECTIVE MEASURES
(literature review and own data)**

O. A. Goncharova

*Kharkiv medical postgraduate academy, Kharkiv
oa_goncharova@mail.ru*

The paper presents an analysis of the publications based on the results of experimental, clinical and epidemiological studies on the role of selenium in the normal functioning of the thyroid gland, efficacy of selenium in autoimmune thyreopatologii and modern understanding of its mechanisms. The results of research of level the selenium level in the hair of adolescents aged 14 — residents of some settlements Balakleysky and Chuguevsky areas of the Kharkiv region, was investigated. It was indicated the presence of selenium deficiency in these areas and the severity of which was the largest in the Chervonyy Donets village. When thyroid sonography revealed its increasing its volume in 64.3% of cases.

Key words: selenium deficiency, thyroid, Kharkiv region.