

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНА НА ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

INFLUENCE OF SELENIUM ON THE FUNCTION OF THE PANCREAS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

**Л. С. Кучкарова¹, И. И. Каримова¹, С. В. Петренко²,
Ю. В. Жильцова², Н. А. Эргашев³, Х. Ю. Қаяумов¹,
С. Х. Бердиёрова¹, Ж. С. Абдурахмонов¹, Ш. А. Тохирова¹**

**L. S. Kuchkarova¹, I. I. Karimova¹, S. V. Petrenko², Yu. V. Zhiltsova², N. A. Ergashev³,
Kh. Yu. Kayumov¹, S. Kh. Berdiyeva¹, Zh. S. Abdurakhmonov¹, Sh. A. Tokhirova¹**

¹Национальный университет Узбекистана, им. М. Улугбека Ташкент, Узбекистан
qayumovhasan642@gmail.com

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь

³Институт биофизики биохимии при Национальном университете Узбекистана, им. М. Улугбека,
Ташкент, Узбекистан

¹National University of Uzbekistan, named after Mirza Ulugbek Tashkent, Uzbekistan

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

³Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan, named after Mirzo Ulugbek

В опытах на белых беспородных крысах было обнаружено, что экспериментальный аутоиммунный тиреоидит вызывает увеличение уровня инсулина сыворотки крови и снижение активности панкреатической α -амилазы. Оказалось, что введение селена в средних дозах в течение трех месяцев приводит к нормализации аутоиммунного статуса щитовидной железы, уровня инсулина и внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Корректирующий эффект селена в высоких дозах на эти показатели проявлялся несколько слабее.

In experiments on white outbred rats, it was found that experimental autoimmune thyroiditis causes an increase in serum insulin levels and a decrease in the activity of pancreatic α -amylase. It turned out that the administration of selenium in medium doses for three months leads to normalization of the thyroid gland autoimmune status, insulin level and exocrine pancreatic function. The corrective effect of selenium in high doses on these indicators was somewhat weaker.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, инсулин, селенометионин, антитела к тиреопероксидазе, инсулин, глюкоза, панкреатическая α -амилаза.

Keywords: autoimmune thyroiditis, insulin, selenomethionine, antibodies to thyroid peroxidase, insulin, glucose, pancreatic α -amylase.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-338-341>

Заболевания щитовидной и поджелудочной желез, в том числе и аутоиммунные, в большинстве случаев являются результатом взаимодействия факторов окружающей среды и генетической предрасположенности. Показано, что этиогенез большинства аутоиммунных заболеваний генетически детерминирован, однако может модулироваться под влиянием факторов окружающей среды. Универсальными средовыми этиологическими факторами для этих заболеваний являются хроническая вирусная или бактериальная инфекция, физические и химические факторы экологической, профессиональной и геохимической природы, а также несбалансированное питание, в котором дефициту микроэлементов, в том числе и дефициту селена, отводится немаловажная роль [1, 2]. Эндокринные ткани весьма чувствительны к воздействию различных гуморальных факторов, таких как: гормоны, протеины, минеральные элементы, среди которых особое внимание привлекают цинк, железо, селен и другие. Дефицит этих микроэлементов ассоциирует с распространением ряда аутоиммунных заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются аутоиммунный тиреоидит и сахарный диабет [2, 3].

В последние годы появился ряд целенаправленных исследований по взаимосвязи между селеном и некоторыми аутоиммунными патологиями [1, 4, 5]. Так, например, селен является важным микроэлементом, необходимым для физиологически значимых функций. Содержащая селен аминокислота селеноцистеин, присутствует по меньшей мере в 25 селенопротеинах человека, участвующих в широком спектре важных биологических функций, от регуляции концентрации активных форм кислорода до биосинтеза гормонов. Эти процессы также играют

центральную роль в предотвращении и регуляции клинического течения таких аутоиммунных заболеваний, как: ревматоидный артрит, синдром Шегрена, группу системных васкулитов, полимиозит [1, 4, 5]. Поэтому в последние годы появились целенаправленные исследования по взаимосвязи между селеном и аутоиммунными патологиями [3, 4, 5]. Как правило, адекватное питание по селену, а в некоторых случаях и дополнительное использование селена в составе биологических добавок улучшает состояние больного и снижает риск аутоиммунного заболевания [1, 4]. Исходя из этих наблюдений можно предположить, что патогенез эндокринных аутоиммунных заболеваний перекрывается и вполне возможно в коррекции различных аутоиммунных нарушений соединения селена могут оказывать однонаправленное воздействие, через общие для таких патологий метаболические пути.

Многогранные аспекты этого важного питательного элемента за последние несколько десятилетий привлекли во всем мире клинический и исследовательский интерес. Влияние селена было рассмотрено также с точки зрения его очевидных дозозависимых эффектов. Большие дозы оказывали хороший положительный эффект при дефиците селена в гемоциркуляции. Эти дозы, создавали большие преимущества для коррекции патологий у людей с дефицитом селена, но примененные для здоровых они могли вызвать специфические риски. Концентрация селена в сыворотке и в тканях снижается при воспалительных состояниях и может варьировать в зависимости от тяжести и продолжительности воспалительного процесса. В таких случаях эффект применения селена в качестве биологически активной добавки, считают полезным и рациональным [4, 5]. Однако, некоторые клинические наблюдения, касающиеся влияния потребления селена на функцию щитовидной железы не продемонстрировали четкой связи между экспрессией дейодиназы и их активностью, а также концентрацией селена в плазме. Считают, что только выраженный дефицит селена может повлиять на функцию щитовидной железы, а именно на синтез трийодтиронина [5].

Одной из наиболее распространенной среди аутоиммунных заболеваний является гипотиреоз Хашимото. Щитовидная железа начинает при этой болезни медленно разрушаться собственными лимфоцитами и последующие проявляющиеся симптомы часто связывают с другими заболеваниями. По этой причине болезнь Хашимото может оставаться невыявленной в течение длительного времени. В результате из-за медленного разрушения железы наблюдаются утомляемость, увеличение веса, повышенная чувствительность к холоду, депрессия, сухость кожи, мышечная слабость, боль, перенапряжение и другие симптомы заболевания, связанные с уменьшением концентрации тиреоидных гормонов в крови [4, 5]. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции обмена веществ и энергии, функции нервной, сердечно-сосудистой и других физиологических процессов. Кроме того, тиреоидные гормоны могут влиять на другие эндокринные железы, в том числе и на поджелудочную железу [2]. Такая взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями эндокринных органов и послужила основой для того, чтобы предположить, что метаболические пути при заболеваниях щитовидной и поджелудочной желез перекрываются. Поэтому изучение функции поджелудочной железы на фоне аутоиммунного нарушения щитовидной железы при воздействии микронутриентов нам показалось небезынтересным.

Целью работы явилось исследование влияния селена на внутри- и внешнесекреторную функцию поджелудочной железы при аутоиммунном тиреоидите.

Материалы и методы. Исследования проводились на лабораторных белых крысах-самцах массой 180-200 г. Животных содержали в отдельных пластиковых клетках в чистом, светлом помещении с естественной вентиляцией и свето-темновым режимом на рационе вивария. В каждой клетке размером 50х30х28 см содержалось по пять крыс. Температура в помещении составляла 22-24°C, а относительная влажность воздуха - 40-60%. Доступ крыс к пище и воде был неограничен.

Животных делили на одну контрольную и три опытные группы. У крыс первой опытной группы вызывали экспериментальный аутоиммунный тиреоидит. Для это крысам трижды подкожно вводили смесь бычьего тиреоглобулина с адьювантом Фрейнда в объемном соотношении 1:1. Объем смеси, вводимый каждой крысе, составлял 0,1 мл, при этом доза тиреоглобулина составляла 100 мкг на крысу. При иммунизации крыс для первой инъекции был использован полный адьювант, для второй и третьей инъекций (2-й день и 7-й дни после первой инъекции соответственно) – неполный адьювант Фрейнда. Затем крысам в течение трех месяцев ежедневно интрагастрально вводили физиологический раствор, в объеме 0,5 мл.

Во второй опытной группе крысам интрагастрально на фоне аутоиммунного заболевания в течение трех месяцев ежедневно вводили селен перорально в составе селенометионина (в средней дозе (0,4 мкг/кг), а в третьей группе на фоне аутоиммунного тиреоидита интрагастрально вводили селен в высоких дозах (1,2 мг/кг). Во всех случаях объем раствора селенометионина не превышал 0,5 мл. Контрольную группу крыс обрабатывали в те же сроки и в том же объеме физиологическим раствором вместо растворов используемых препаратов.

Животных забивали декапитацией. Кровь при декапитации собирали в пробирки и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин с целью получения сыворотки для определения в ней содержания антител к тиреопероксидазе, и уровня инсулина и глюкозы.

Затем быстро вскрывали брюшную полость крыс, выделяли поджелудочную железу, взвешивали, заливали раствором Рингера, гомогенизировали в течение минуты тefлоновым пестиком при скорости 400 об/мин. Полученный гомогенат помещали в центрифужные пробирки и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин. Супернатант отсасывали для биохимических анализов. Все операции проводили на холоду.

Содержание глюкозы в сыворотке крови и активность α -амилазы в супернатанте поджелудочной железы были определены стандартной методикой на биохимическом анализаторе RT 1904C (Китай) с использованием реактивов фирмы Human diagnostic (Германия).

Титр антител к тиреопероксидазе и содержание инсулина в сыворотке крови определяли при помощи иммуноферментного анализатора Rayto RT-210 °C Microplate Reader также с применением реактивов фирмы Human (Германия).

Полученные результаты были обработаны с использованием t-критерия Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую величину (М), среднюю ошибку средней (m) и показатель достоверности (Р). Отличия считались достоверными при вероятности более 95 ($P < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Наличие аутоиммунной патологии щитовидной железы определяли по уровню антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови, т. к. повышение антител к тиреопероксидазе является основным признаком наличия в организме аутоиммунной патологии щитовидной железы. Антитела к тиреоидной пероксидазе являются белковыми соединениями, действие которых направлено против ферментов, участвующих в формировании активной формы йода, необходимой для синтеза тиреоидных гормонов.

В контрольной группе животных уровень антител к тиреоидпероксидазе составил $20,1 \pm 1,7$ Ед/мл, а средний показатель титра антител к тиреопероксидазе у крыс с аутоиммунным тиреоидитом составил $70,5 \pm 6,8$ Ед/мл, т.е. уровень маркера аутоиммунного тиреоидита повысился в 3,5 раза. После введения селена в средних дозах уровень антител к тиреопероксидазе был $35,2 \pm 2,1$ Ед/мл ($P < 0,001$), а после интрагастрального введения гормона в высоких дозах - $38,4 \pm 2,3$ Ед/мл. Следовательно, как средняя, так и высокие дозы селена приводили к нормализации титра антител к тиреопероксидазе.

Содержание глюкозы в сыворотке крови при аутоиммунном тиреоидите было несколько повышенным. Уровень глюкозы у крыс контрольной группы составлял $4,5 \pm 0,2$ ммоль/л, а у крыс с аутоиммунным тиреоидитом $5,3 \pm 0,2$ ммоль/л ($< 0,001$).

Содержание инсулина при аутоиммунном тиреоидите у крыс, увеличивалось в 3,9 раза, составляя $1,54 \pm 0,15$ пг/мл в опыте против $0,39 \pm 0,15$ пг/мл в контроле. После введения селена в средних дозах крысам с аутоиммунным тиреоидитом уровень инсулина был равен $0,36 \pm 0,01$ пг/мл, а в высоких дозах - $0,28 \pm 0,03$ пг/мл. Следовательно, экспериментальный аутоиммунный тиреоидит приводит к увеличению содержания инсулина в сыворотке крови на фоне относительно постоянного уровня глюкозы, введение селена приводит к сглаживанию уровня гормона до контрольных величин.

Известно, что нарушение углеводного обмена имеет место и при патологии щитовидной железы и при заболевании поджелудочной железы и характеризуются сложными взаимовлияниями на ряд функциональных систем. Повышение уровня инсулина отмеченное при аутоиммунной патологии щитовидной железы, возможно, является адаптивной реакцией для компенсации углеводного обмена. Высокий уровень инсулина натощак на фоне некоторого повышения уровня глюкозы в крови у опытных крыс свидетельствует о вкладе аутоиммунной патологии щитовидной железы в состояние инсулинорезистентности, т.е. преддиабетическое состояние - являющейся неотъемлемым спутником сахарного диабета второго типа. Полученные данные наводят на мысль, о том, что при аутоиммунном тиреоидите, хотя уровень инсулина и увеличивается, однако, чувствительность в нему со стороны рецепторов несколько ослабевает, так как при таком высоком уровне инсулина гипогликемия у крыс с аутоиммунным тиреоидитом не была отмечена. Следовательно, аутоиммунный тиреоидит может способствовать развитию резистентности к инсулину. Полученные данные ассоциируют с сообщениями о значительно большей распространенности повышенного уровня инсулина натощак у пациентов с гипотиреоидитом Хашимото.

При исследовании внешнесекреторной функции поджелудочной железы на примере уровня активности α -амилазы, выявлено, что активность панкреатического фермента в контрольной группе составила $47,9 \pm 3,2$ Ед/л, а у крыс с аутоиммунным тиреоидитом $35,5 \pm 2,8$ Ед/л. т.е. аутоиммунный тиреоидит привел к снижению активности α -амилазы на 26%. Интрагастральное введение селена вызывало полное восстановление уровня активности панкреатической α -амилазы. Активность панкреатической α -амилазы была равна $45,1 \pm 4,2$ Ед/л при интрагастральном введении средней дозы селена и $30,9 \pm 2,2$ Ед/л при обработке животных высокими дозами микроэлемента.

Следовательно, как показывают полученные результаты, селен приводит не только к восстановлению уровня антител к тиреопероксидазе, но и к восстановлению инсулинрезистентности и внешнесекреторной функции поджелудочной железы, что проявлялось в приближении содержания инсулина и активности α -амилазы к контрольным величинам. Следует отметить, во всех показателях эффект интрагастрального хронического введения селена в средней дозе проявлялся более выражено, чем введение микроэлемента в высокой дозе.

Селен является жизненно необходимым микроэлементом, который физиологически действует через селенопротеины, участвующие в механизмах антиоксидантной защиты, метаболизме гормонов щитовидной железы и выполняющих иммунную функцию [1,5]. Помимо щитовидной железы, например селенопротеин Р, по-видимому, играет важную роль в профилактике и коррекции сахарного диабета 2 типа, увеличивая резистентность к инсулину, влияя на сигнальный каскад инсулина посредством различных биохимических механизмов. Недавние данные также свидетельствуют о том, что селенопротеины также влияют на биосинтез инсулина и секрецию инсулина. Кроме того, доказано, что сами тиреоидные гормоны имеют прямое и опосредованное влияние на внутри- и внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Относительно того, приносит ли добавление селена пользу пациентам с аутоиммунным гипотиреозом, данные неоднозначны, хотя показано, что при гипертиреозе Грейвса селен оказывает связывающее влияние [5, 6].

Роль селена в коррекции и профилактике сахарного диабета второго типа в литературе освещена противоречиво. Считают, что инсулин и гликемия влияют на транспорт и активность ферментов селенопротеинов. Кроме

того, предполагают, что высокий уровень селена в сыворотке крови может иметь диабетогенный эффект [6]. При развитии хронических аутоиммунных заболеваний, такие как гипотиреоз Хашимото или сахарный диабет 2 типа, восполнение дефицита селена, вероятно, усиливает активность селенсодержащих белков, таких как, например, глутатионпероксидаза, обладающей сильным антиоксидантным свойством, и тем самым способствующей уменьшению местных воспалительных реакций и выработку антител [5-7]. Патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в условиях низкой концентрации селена, возможно, связан со снижением клеточного иммунного ответа, снижением продукции интерферона- γ и других цитокинов при дефиците селена. Селен способен подавлять чрезмерно реагирующую активность иммунной системы или нарушать иммунную функцию Т-лимфоцитов посредством антиоксидантных механизмов, участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний [7].

Следует отметить, что органическая форма (селенометионин) благодаря своей фармакокинетике, вероятно, будет более эффективна для долгосрочной профилактики и включения в состав биологически активных добавок, в то время как неорганическая форма (селенит натрия) более эффективна в острых клинических случаях, например, при сепсисе. Кроме того, органический селен в сочетании с молекулами основных биологически активных веществ – липидами, полисахаридами и особенно белками (селенопротеинами), являются важными питательными веществами, которые в настоящее время тщательно изучаются и показали большой потенциал в профилактике и коррекции не только аутоиммунных, но и большого ряда других заболеваний [5-7].

В заключение можно отметить, что в экологии питания микронутриент селен является важнейшим фактором, играющим ключевую роль в гормональном и иммунном гомеостазе организма. Физиологические концентрации его оказывают достаточно заметное корректирующее влияние как на аутоиммунный тиреоидит, так и на осложнения внутри- и внешнесекреторной функции в поджелудочной железе. Однако, концентрации селена, превышающие его питательные уровни, на аутоиммунный статус тиреоидной железы и функцию поджелудочной железы столь позитивного эффекта, который отмечен при применении физиологических доз не оказывает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duntas L.H., Benvenga S. Selenium: an element for life. // *Endocrine*. 2015 Apr;48(3):756-75. doi: 10.1007/s12020-014-0477-6. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25519493.
2. Chen C., Xie Z., Shen Y., Xia S.F. The Roles of Thyroid and Thyroid Hormone in Pancreas: Physiology and Pathology. // *Int J Endocrinol*. 2018 Jun 14;2018:2861034. doi: 10.1155/2018/2861034.
3. Ru N., Xu X.N., Cao Y., Zhu J.H., Hu L.H., Wu S.Y., Qian Y.Y., Pan J., Zou W.B., Li Z.S., Liao Z. The Impacts of Genetic and Environmental Factors on the Progression of Chronic Pancreatitis. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;20(6):e1378-e1387. doi: 10.1016/j.cgh.2021.08.033
4. Duntas L.H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. // *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
5. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // *КЭТ*. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-selena-v-patogeneze-zabolevaniy-schitovidnoy-zhelezy> (дата обращения: 08.03.2024).
6. Casanova P., Monleon M. Role of selenium in type 2 diabetes, insulin resistance and insulin secretion. // *World J Diabetes*. 2023 Mar 15; 14(3): 147–158.
7. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. // *Antioxidants* (Basel). 2022 Jan 27;11(2):251. doi: 10.3390/antiox11020251.