

СТАТЬИ

УДК 611.441:612.349.8

**ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА
ПРИ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**¹Кучкарова Л.С., ¹Каюмов Х.Ю., ¹Бердирова С.Х.,
²Петренко С.В., ²Жильцова Ю.В.**

¹*Национальный университет Узбекистана, Ташкент, e-mail: qayumovhasan642@gmail.com;*

²*Белорусский государственный университет, Международный государственный
экологический институт имени А.Д. Сахарова, Минск, e-mail: petrenko51@yahoo.com*

Цель исследования – сопоставить влияние различных доз селена на уровень инсулина в сыворотке крови при аутоиммунном тиреоидите. Опыты были проведены на белых беспородных крысах. Аутоиммунный тиреоидит вызывали тремя внутривентральными инъекциями смеси тиреоглобулина и адьюванта Фрейнда в равных объемах. Для коррекции аутоиммунной патологии крысам ежедневно интрагастрально вводили селен в составе селенометионина в течение трех месяцев в средней и высокой дозах. Оказалось, что титр антител к тиреоидпероксидазе у крыс с аутоиммунной патологией был намного выше, чем в контроле, в течение всего периода наблюдений. Заметное возрастание уровня инсулина в сыворотке крови у крыс с аутоиммунным тиреоидитом также было отмечено на протяжении опыта. Введение селена в средних и высоких дозах приводило к нормализации титра антител, что указывает на корректирующее влияние селена на аутоиммунную патологию щитовидной железы. При этом у крыс с вызванной патологией уровень инсулина в сыворотке крови также восстанавливался до уровня, отмеченного у здоровых животных. Высокие концентрации селена оказывали более выраженное корректирующее влияние, чем средние. Восстановление содержания инсулина под влиянием микроэлемента имело место в более ранние сроки, чем нормализация уровня титра антител у крыс с аутоиммунной патологией. Данные предполагают, что между аутоиммунным тиреоидитом и эндосекреторной патологией поджелудочной железы имеется метаболическая взаимосвязь, так как при аутоиммунной патологии секреция инсулина возрастает, а введение селена приводит к нормализации функций щитовидной и поджелудочной желез. Специфичная динамика титра антител к тиреоидпероксидазе и уровня инсулина в сыворотке крови у крыс с вызванной патологией свидетельствуют об участии иммунозависимых и иммунонезависимых метаболических путей в регуляции уровня инсулина при аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, селен, инсулин, антитела к тиреоидпероксидазе, крысы

**THE EFFECT OF SELENIUM ON INSULIN LEVELS
IN AUTOIMMUNE THYROID PATHOLOGY**

**¹Kuchkarova L.S., ¹Kayumov Kh.Yu., ¹Berdierova S.Kh.,
²Petrenko S.V., ²Zhiltsova Yu.V.**

¹*National University of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: qayumovhasan642@gmail.com;*

²*Belarusian State University, International State Ecological Institute
named after A.D. Sakharov, Minsk, e-mail: petrenko51@yahoo.com*

The purpose of the work is to compare the effect of different doses of the microelement selenium on the level of insulin in the blood serum in autoimmune thyroiditis. The experiments were carried out on outbred white rats. Autoimmune thyroiditis was induced by three injections of thyroglobulin and Freund's adjuvant. To correct autoimmune pathology, rats were given intragastric selenium daily in medium (0.4 mg/kg) and high (1.2 mg/kg) doses as a part of selenomethionine for 3 months. The level of antibodies to thyroid peroxidase and the content of insulin in the blood serum were determined in the first, second and third months after an induction of autoimmune thyroiditis in rats. It turned out that during a 3-month observation, the increased titer of antibodies to thyroid peroxidase in rats with autoimmune pathology was 4–5 times higher than in the control, remaining at the same level throughout the entire observation period. A significant increase in serum insulin levels in rats with autoimmune thyroiditis was also noted throughout the experiment. The introduction of selenium in medium and high doses leads to the normalization of autoimmune pathology of the thyroid gland, as well as insulin level in the serum blood.. High selenium concentration had a more pronounced corrective effect than medium one. The restoration of insulin levels occurred earlier than the normalization of antibody titer level in rats with autoimmune pathology. The specific dynamics of changes in anti-TPO titer and insulin level indicate the participation of immune dependent and immune independent metabolic pathways in regulation of insulin level in autoimmune thyroid pathology.

Keywords: autoimmune thyroiditis, selenium, insulin, antibodies to thyroid peroxidase, rats

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – хроническое воспалительное заболевание щитовидной железы, при котором имеет место деструкция паренхимы щитовидной железы в результате длительной прогрессирующей лимфоидной инфильтрации. В настоящее

время заболеваемость АИТ растет во всем мире и регистрируется у 3–5% населения. Считают, что в действительности распространенность и встречаемость заболевания шире, так как зачастую патология просто не подозревается [1, 2].

Одним из последствий АИТ в самой щитовидной железе является не только разрушение тироцитов, но и снижение или даже прекращение синтеза гормонов – тироксина и трийодтиронина. В результате развиваются различные осложнения, связанные с патологией нервной, репродуктивной, сердечно-сосудистой и других систем [3]. Кроме того, хронический АИТ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как хроническая недостаточность слюнных желез, аутоиммунная гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, тромбоцитопения, красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, васкулит [4]. Сочетание аутоиммунных патологий, считают, связано со способностью одного аутоиммунного заболевания быть причиной и/или предпосылкой другого [5].

Одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний в настоящее время является сахарный диабет, в основе генеза которого лежат дефицит инсулина или потеря чувствительности инсулиновых рецепторов к гормону [6]. Диабет проявляется прежде всего в повышенном уровне глюкозы из-за недостаточной продукции инсулина или неэффективности использования вырабатываемого инсулина. Инсулин является единственным гипогликемическим гормоном, снижающим уровень глюкозы в крови, благодаря регуляции утилизации глюкозы крови в гликоген печени или мышц [6, 7]. Гипергликемическим свойством обладают несколько гормонов, в том числе и тиреоидные [8]. Участие тиреоидных гормонов в гомеостазе глюкозы предполагает опосредованную взаимно обусловленную функциональную связь между щитовидной и поджелудочной железой. Такая зависимость, можно предположить, имеет место не только при патологии щитовидной железы, в том числе аутоиммунной, но и при коррекции сопутствующих нарушений различными препаратами.

В последние годы в профилактике и терапии эндокринных, в том числе аутоиммунных, заболеваний широко применяются эссенциальные микроэлементы [9]. Исходя из этого, нам показалось небезынтересным выявить, как изменяется уровень инсулина крови в динамике развития аутоиммунной патологии щитовидной железы при коррекции заболевания селеном.

Цель настоящей работы – сопоставить влияние различных доз селена на уровень инсулина в сыворотке крови при АИТ.

Материалы и методы исследования

В опытах были использованы белые беспородные крысы-самцы массой 200–220 г,

которых содержали в хорошо вентилируемом светлом помещении при естественном освещении и влажности, при комнатной температуре на рационе вивария. Воду и корм животным давали в одно и то же время суток с избытком.

У крыс первой опытной группы вызвали экспериментальный АИТ. Для этого каждой крысе подкожно вводили 0,1 мл бычий тиреоглобулин (Merck KGaA, Germany) (100 мкг/крысу) с полным адьювантом Фрейнда (ПанЭко, Россия) в объемном соотношении 1:1. Затем на 6-й и 7-й дни после первой инъекции крысам также подкожно вводили смесь тиреоглобулина и неполного адьюванта Фрейнда в том же объеме и в той же дозе аналогичным способом. Далее на 21-й день после первой инъекции было определено содержание титра антител к тиреоидпероксидазе (анти-ТПО) в сыворотке крови. Для определения титра анти-ТПО кровь получали из десен. Только крысы с высоким титром были использованы в последующих наблюдениях. Титр анти-ТПО определяли при помощи набора фирмы «Assay Genie», Ирландия на иммуноферментном анализаторе RT-2100C Microplate Reader Rayto (Китай).

Крысам второй и третьей опытных групп для коррекции аутоиммунного заболевания ежедневно утром в течение трех месяцев интрагастрально вводили селен в средней (0,4 мг/кг) и высокой (1,2 мг/кг) дозах в составе селенометионина (Thorne Research, США).

Крыс контрольной группы обрабатывали вместо смеси для иммунизации и раствора селена метионина физиологическим раствором аналогичным способом, в таком же объеме и в те же сроки.

Для определения инсулина крыс забивали декапитацией в первый, второй и третий месяцы после создания модели АИТ. Инсулин определяли в 0,01 мл сыворотке крови на биохимическом анализаторе RT-2100C Microplate Reader Rayto (Китай) с использованием реактивов фирмы Human (Германия).

Полученные результаты были обработаны с применением t-критерия Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку и показатель достоверности (P). Отличия считались статистически достоверными при вероятности более 95 % (P < 0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего, следует отметить, что титр анти-ТПО у животных с вызванным АИТ заметно увеличился.

Влияние АИТ на содержание анти-ТПО и инсулина в сыворотке крови крыс ($M \pm m$; $n = 6$)

Группы животных	Продолжительность наблюдения		
	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Анти-ТПО (ед/л)			
Контроль	0,41±0,02 100	0,45±0,02 100	0,40±0,02 100
АИТ*	1,83±0,15 448,15 < 0,001	2,02±0,13 450,99 < 0,001	1,98±0,19 498,99 < 0,001
Инсулин (пг/мл)			
Контроль %	0,39±0,03 100	0,40±0,02 100	0,38±0,04 100
АИТ % Р	1,03±0,15 261,56 < 0,005	1,38±0,09 263,89 < 0,001	1,53±0,15 391,01 < 0,001

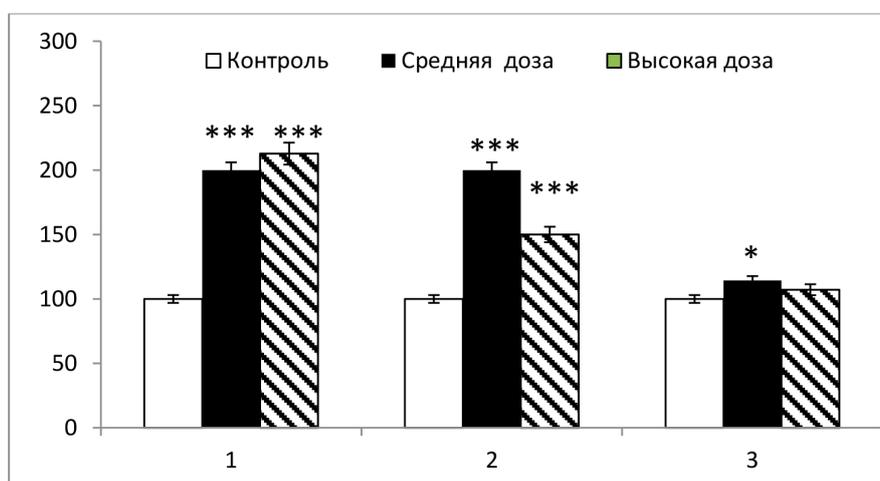


Рис. 1. Влияние селена на титр анти-ТПО в сыворотке крови у крыс с экспериментальным АИТ ($M \pm m$; при $n = 6$). По оси абсцисс – месяцы наблюдений, по оси ординат титр анти-ТПО в % по отношению к контрольной величине, принятой за 100%

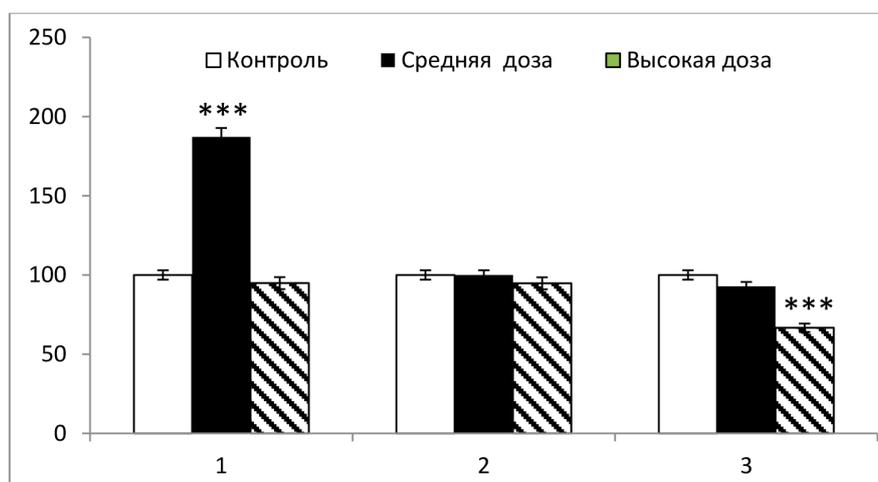


Рис. 2. Влияние селена на содержание инсулина в сыворотке крови у крыс с экспериментальным АИТ ($M \pm m$; при $n = 6$). По оси абсцисс – месяцы наблюдений, по оси ординат титр анти-ТПО в % по отношению к контрольной величине, принятой за 100%

Титр к анти-ТПО был выше контрольных значений в 4,5 раз в первый и второй месяцы наблюдений и в 5,0 раз на третий месяц экспериментов.

Содержание инсулина в крови животных контрольной группы в течение всего периода экспериментов отмечалось на одном уровне. Однако у животных с вызванным АИТ содержание инсулина увеличивалось соответственно в 2,7; 3,5 и 4,0 раза в первый, второй и третий месяцы наблюдений по сравнению с контрольными значениями. Видно, что, несмотря на то, что уровень выраженности АИТ был идентичным на протяжении всего наблюдения, содержание инсулина в сыворотке крови увеличивалось по мере увеличения сроков длительности заболевания (таблица).

На рис. 1 показаны результаты по влиянию селена на титр анти-ТПО в средних и высоких дозах у крыс с АИТ.

Видно, что при применении средних доз селена для коррекции АИТ титр антител заметно приближался, но не достигал величин позитивного контроля к третьему месяцу наблюдения. При применении же высоких доз селена титр анти-ТПО статистически достоверно уменьшался на втором и третьем месяце исследований по сравнению с контрольными значениями, достигая уровня контроля только к третьему месяцу.

Данные показывают, что при длительном применении селена для коррекции аутоиммунной патологии щитовидной железы титр-АПО в сыворотке крови уменьшается. Такой эффект более проявляется для высоких доз селена, по сравнению со средними дозами (рис. 1).

Рисунок 2 отражает результаты по влиянию селена на содержание инсулина в сыворотке крови в средних и высоких дозах у крыс с АИТ.

В этом случае при коррекции АИТ средними дозами селена в составе селенаметионина уровень инсулина у животных был в два раза больше по сравнению с контрольными значениями. Однако на второй и третий месяцы экспериментов инсулин в сыворотке крови регистрировался на уровне контроля. При интрагастральном введении крысам с АИТ высоких доз селена уровень инсулина приближался к контрольным значениям уже на первом месяце наблюдений и сохранялся на этом же уровне во втором. На третий месяц наблюдений уровень инсулина у крыс с вызванным АИТ регистрировался даже ниже значений, отмеченных у здоровых животных контрольной группы.

Результаты показывают, что как средние, так и высокие дозы селена, вводимые крысам с АИТ, вызывают приближение уровня

инсулина к контролю. Корректирующий эффект при введении высоких доз селена проявлялся намного быстрее, и к концу экспериментов уровень гормона был даже ниже величин, отмеченных у крыс контрольной группы.

Таким образом, полученные данные показывают, что высокие дозы селена более эффективны для коррекции уровня как анти-ТПО, так и инсулина.

Положительное влияние селена на АИТ и сопутствующие сдвиги в эндокринной функции поджелудочной железы, скорее всего, обусловлены его огромной ролью в клеточном метаболизме. Известно, что в ткани щитовидной железы содержится самая высокая концентрация селена, так как этот элемент является важным компонентом биосинтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы. Показано, что селен проявляет свою биологическую функцию через селенопротеины, основными классами которых являются глутатионпероксидаза, йодтирониндейодиназа, тиоредоксинредуктаза, селенопротеин К, селенопротеин Р и др. Селенопротеины принимают участие во многих разнообразных биологических процессах, включая оксидоредукцию, антиоксидантную защиту, синтез ДНК, метаболизм гормонов щитовидной железы, иммунные реакции и т.д. [10].

В некоторых исследованиях доказана благотворная роль селена на прогрессирование аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Считают, что это связано с тем, что селен может подавлять чрезмерно реагирующую активность иммунной системы или нарушать иммунную функцию т-лимфоцитов посредством антиоксидантных механизмов, участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Добавление селена может подавлять th1-зависимый иммунный ответ, тормозя воспалительную реакцию и деструктивное повреждение щитовидной железы [11].

Полученные результаты показывают, что под воздействием селена при АИТ имеет место не только коррекция аутоиммунных нарушений в щитовидной железе, что проявляется в заметном снижении анти-ТПО у крыс с АИТ, но и в эндокринной секреции поджелудочной железы, что проявляется в нормализации вызванной патологией гиперинсулинемии. Полученные данные подтверждают ранее высказанные предположения Chen и др. (2018) о взаимосвязи между аутоиммунной дисфункцией щитовидной железы и аутоиммунными поражениями поджелудочной железы, проявляющейся в тормозном влиянии инсулина на утилизацию глюкозы в связи с потерей чувстви-

тельности инсулин-зависимых рецепторов к гормону [12]. Возрастание уровня инсулина в сыворотке крови в зависимости от длительности заболевания (таблица), отмеченное в наших исследованиях, подтверждает выдвинутую этими авторами гипотезу.

Введение селена крысам с АИТ оказывает позитивный эффект как на содержание анти-ТПО, так и на уровень инсулина в сыворотке крови. Экзогенный селен практически полностью устраняет аутоиммунную патологию к третьему месяцу наблюдений, что особенно четко проявляется при применении высоких доз элемента. Выявленная аналогия в коррекции содержания анти-ТПО и инсулина в сыворотке крови крыс говорит о возможном участии АИП щитовидной железы в развитии сахарного диабета 2 типа.

Следует отметить, что при этом содержание инсулина в сыворотке крови под влиянием обеих примененных доз при АИТ восстанавливается в более ранние сроки, чем уровень анти-ТПО. Некоторое расхождение во времени в корригирующем влиянии селена на титр анти-ТПО и содержание инсулина при аутоиммунной патологии щитовидной железы указывает и на независимое от АИТ влияние селена на коррекцию вторичной патологии, скорее благодаря его сильным антиоксидантным свойствам [10].

Выводы

1. АИТ вызывает увеличение анти-ТПО и повышение уровня инсулина в сыворотке крови у крыс, что предполагает развитие сахарного диабета 2 типа у животных с аутоиммунной патологией.

2. Введение селена в средних и высоких дозах приводит к нормализации аутоиммунной патологии щитовидной железы, равно как и уровня инсулина. Нормализация инсулина имеет место в более ранние сроки по сравнению с восстановлением титра анти-ТПО. При этом высокие дозы оказались более эффективными.

3. Специфичная динамика изменений титра анти-ТПО и уровня инсулина сви-

детельствует об участии АИТ-зависимых и АИТ-независимых метаболических путей в регуляции уровня инсулина при аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Список литературы

1. Colin M.D., Gilbert H.D. Chronic autoimmune thyroiditis // *New Engl J Med*. 2016. Vol. 335, Is. 2. P. 99–107.
2. Klubo-Gwiedzinska J., Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment // *Pol Arch Intern Med*. 2022. Vol. 132, Is. 3. P. 216–222.
3. Mikulska A.A., Karaźniewicz-Lada M., Filipowicz D., Ruchała M., Główska F.K. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management – An Overview // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, Is. 12. P. 65–80.
4. Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит – «сигнальное заболевание» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома // *Проблемы эндокринологии*. 2023. Т. 69, № 4. С. 4–10.
5. Cojocar M., Cojocar I.M., Silosi I. Multiple autoimmune syndrome. *Maedica (Bucur)*. 2010. Vol. 5, Is. 2. P. 132–134. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150011/> (дата обращения: 22.03.2024).
6. Kuchkarova L.S., Rokhimova S.O., Syrov V.N. Effect of turkesterone on the pancreas histology and function in diabetic rats // *Int J Cur. Res. Rev*. 2020. Vol. 12, Is. 21. P. 1–5.
7. Popoviciu M.S., Kaka N., Sethi Y., Patel N., Chopra N., Cavalu S. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine // *J. Pers. Med*. 2023. Vol. 13, Is. 3. P. 14–22. DOI: 10.3390.
8. Бобрин М.И. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена // *Парадигмы и парадоксы // Международный эндокринологический журнал*. 2015. Т. 67, № 3. С. 127–132.
9. Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г. Роль микроэлементов в развитии эндокринной патологии // *Экология человека*. 2022. Т. 29, № 11. С. 753–759.
10. Трошина Е.А., Сеношкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018. Т. 14, № 4. С. 192–205.
11. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis // *Thyroid*. 2016. Vol. 26, Is. 12. P. 1681–1692.
12. 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. Vol. 2018. P. 12–14. DOI: 10.1155/2018/2861034.