А. Цацоулис, Греция

Значение йода и селена с точки зрения возрастающей распространенности аутоиммунного тиреоидита в странах с достаточным потреблением йода

Йод является микроэлементом, необходимым для нормального синтеза гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Доказано, что избыточное потребление йода оказывает стимулирующее влияние на развитие аутоиммунного тиреоидита (АТ), при этом многие исследователи сообщают о возрастании в последнее время распространенности АТ в странах с достаточным потреблением йода.

Избыточное содержание йода в фолликулярных клетках ЩЖ при синтезе гормонов может способствовать увеличению образования активных форм кислорода, что, в свою очередь, приводит к непосредственному повреждению клеток и тканей железы и возникновению аутоиммунного состояния. Еще один микроэлемент, селен, содержащийся в больших количествах в ЩЖ, также крайне важен для ее нормального функционирования. Селен содержится в селенопротеинах, которые участвуют в защите клеток ЩЖ от оксидативного стресса, вызванного воздействием перекиси водорода (H_2O_2), образующейся при синтезе гормонов. Исследования последних лет показывают, что селен является потенциальной защитой от негативных эффектов, обусловленных избыточным потреблением йода. Таким образом, оптимальный баланс между потреблением йода и селена важен для поддержания нормальной функции ЩЖ. Потеря же такого баланса в пользу йода повышает риск развития АТ, рост распространенности которого наблюдается в странах с достаточным его потреблением.

Введение

АТ, или тиреоидит Хашимото, – это специфичное для ЩЖ аутоиммунное заболевание, характеризующееся инфильтрацией органа активированными иммунными клетками, что приводит к постепенному разрушению клеток, нарастающей дисфункции последних и, в конечном счете, к гипотиреозу. В патогенетическом процессе АТ активированные Т-лимфоциты индуцируют апоптоз клеток ЩЖ путем секреции провоспалительных цитокинов, тогда как В-лимфоциты продуцируют антитела против аутоантигенов ЩЖ, тиреопероксидазы (thyroid peroxidase – ТРО) и /или тиреоглобулина (ТГ) [1, 2]. ***Накопленные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость АТ неизменно увеличивается в странах с достаточным потреблением йода. Кроме того, в районах, ранее являвшихся эндемичными по йододефициту, устранение йодной недостаточности вследствие реализации лечебно-профилактических программ сопровождалось повышением распространенности АТ [3-5].*** Как уже упоминалось, йод является важным элементом для нормального функционирования ЩЖ. Он взаимодействует с ТГ для продукции тиреоидных гормонов тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), поэтому нормальная функция ЩЖ во многом зависит от адекватного потребления йода [6]. Селен является элементом, который в высоких концентрациях содержится в ЩЖ. Доказанной является роль селена в качестве природного антиоксиданта, он защищает клетки ЩЖ от оксидативного стресса, вызванного воздействием перекиси водорода – побочным продуктом при синтезе Т3 и Т4 с участием йода [7, 8]. ***В настоящей статье представлены доказательства и аргументы в пользу того, что оптимальный баланс йода и селена является крайне важным для поддержания нормальной функции ЩЖ.***

Роль йода и балансирующий эффект селена в физиологии ЩЖ

Йод, микроэлемент, обнаруживаемый в основном в почве прибрежных районов в виде водорастворимого иодидного иона (I^-), необходим для производства гормонов ЩЖ. ***Йодид активно переносится из крови в клетку ЩЖ через натрий-йодный насос (переносчик йодистого натрия) (Na^+/I^-) на базолатеральной мембране. Впоследствии йодид транслоцируется через апикальную мембрану в коллоид фолликула. В коллоиде йодид окисляется с участием ТРО и эндогенно сгенерированной H_2O_2. Генерация H_2O_2 также необходима для йодирования тирозиновых остатков тиреопероксидазой, а также объединения йодированных тирозинов с ТГ, что является этапом синтеза Т3 и Т4. Йодирование ТГ и образование H_2O_2 происходит на апикальной мембране клетки ЩЖ, тогда как пероксид, диффундирующий в клетку, в норме нейтрализуется внутриклеточной системой антиоксидантной защиты [6, 7]. Под действием тиреотропного гормона (ТТГ), йодированный ТГ реабсорбируется в клетки ЩЖ, где он переваривается лизосомами, а гормоны Т4 и Т3 непосредственно высвобождаются в кровь. В периферических тканях Т4 преобразуется путем дейодизации в активный гормон Т3. По меньшей мере три дейодиназы, каждая из которых характерна для разного вида тканей, катализируют реакции дейодизации, связанные с метаболизмом Т4 [6-8].*** Сегодня рекомендуемая суточная доза йода составляет 150 мг для взрослых. Тем не менее существует относительно узкий дозовый интервал оптимального потребления йода, так как и дефицит, и избыток йода могут приводить к увеличению распространенности заболеваний ЩЖ. Таким образом, для ее нормального функционирования требуется потребление йода в адекватных количествах [7].

Помимо йода крайне важным для физиологии ЩЖ элементом является селен. Его название происходит от греческого слова Σελήνη – Selene, что в переводе означает «луна». ***ЩЖ содержит большое количество селена в форме селеноцистеина – аминокислоты, включенной в состав таких селенопротеинов, как глутатионпероксидаза (GPx), тиоредоксинредуктаза (TRx) и йодтиронин-дейодиназа (IDD). Эти ферментные белки играют важную роль в защите клеток ЩЖ от окислительных повреждений и, кроме того, непосредственно в метаболизме гормонов.*** Глутатионпероксидаза катализирует превращение H_2O_2 в воду, что защищает ЩЖ от оксидативного стресса. Подтипы глутатионпероксидазы GPx3 и GPx1 непосредственно катализируют реакцию превращения пероксида в воду, а GPx4 уничтожает избыточные липидные гидроперекиси в митохондриях, защищая их от повреждений. Йодтиронин-дейодиназа катализирует превращение неактивного Т4 в активный гормон ЩЖ Т3. В частности, дейоданы DIO1 и DIO2 дейодируют Т4 до Т3. DIO1 и DIO3, кроме того, могут выступать регуляторными пептидами, предотвращая превращение Т4 в Т3, путем химического преобразования Т4. Селенопротеин S участвует в контроле воспалительного ответа в эндоплазматической сети [9, 10]. ***Исследования показывают, что для производства тиреоидных гормонов йод в организме должен присутствовать в достаточных количествах. С другой стороны, селен крайне важен для защиты ЩЖ от окислительного повреждения при синтезе тиреоидных гормонов из йода [11]. Поэтому для нормального функционирования ЩЖ соотношение в ней йода к селену должно быть оптимальным.*** Сегодня рекомендуемое диетическое потребление селена для взрослых людей колеблется от 60 до 75 мкг в день [10]. Ежедневная потребность в селене во многом зависит от региона проживания конкретного человека. Если говорить в целом, уменьшенное содержание селена характерно для курильщиков, пожилых людей, лиц с заболеваниями кишечника, а также для людей, злоупотребляющих алкоголем и кофе [10].

Роль дисбаланса йода и селена в индукции АТ

АТ – это многофакторное расстройство, развитию которого способствуют и генетическая предрасположенность, и экологические факторы. Так, у генетически предрасположенных лиц в организме могут возникать факторы, оказывающие инициирующее действие на аутоиммунитет ЩЖ [2]. Считается также, что некоторые факторы окружающей среды могут увеличить иммуногенность тиреоидных аутоантигенов, стимулировать процессы антигенной презентации в ЩЖ, вызывая тем самым нарушение иммунной толерантности, приводящее к аутоиммунной реакции против тиреотропных антигенов. В результате большое количество активированных Т-лимфоцитов, а также антитела, производимые В-лимфоцитами, вторгаются в ЩЖ. Активированные Т-лимфоциты Th1 и Th17 провоцируют развитие иммунных реакций за счет стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов, что приводит к апоптозу клеток ЩЖ и, в конечном счете, к гипотиреозу [1, 2]. ***Среди факторов окружающей среды, участвующих в развитии аутоиммунитета ЩЖ, наиболее важными являются избыточное поступление йода в организм и относительный дефицит селена [3, 11].*** Хотя адекватное потребление йода необходимо для нормальной функции ЩЖ, данные эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют также о том, что чрезмерное потребление указанного элемента связано с увеличением распространенности аутоиммунной патологии ЩЖ и гипотиреоза [3-5]. С другой стороны, у пациентов с АТ и субклиническим гипотиреозом ограничение потребления йода приводит к снижению уровня ТТГ, что еще больше подтверждает мнение, что йод в избытке может вызывать аутоиммунитет ЩЖ [12]. Кроме того, данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что чрезмерное употребление йода может выступать в качестве экологического триггера для развития АТ. В экспериментальных моделях у животных было показано, что избыточное потребление йода прямо коррелирует как с уровнем заболеваемости АТ, так и с тяжестью его течения [13].

Также исследования показали, что йод непосредственно индуцирует цитокин и хемокин-опосредованную лимфоцитарную инфильтрацию паренхимы ЩЖ, что имеет решающее значение для генерации тиреоидных аутоантител и развития АТ [3]. Индуцированный избытком йода оксидативный стресс и последующее клеточное повреждение сегодня представляются в качестве потенциального триггера для такого лимфоцитарного ответа [14]. Чрезмерное содержание йода также может изменять конформацию ТГ, увеличивая антигенность пептида за счет увеличения сродства его детерминант к Т-клеточному рецептору [15]. Таким образом, избыточное потребление йода в конечном итоге приведет к нарушению иммунной толерантности и к аутоиммунной реакции. С другой стороны, в недавно проведенных исследованиях

установлено, что адекватное содержание селена является фактором защиты от йод-индуцированных аутоиммунных процессов ЩЖ [16]. В исследовании, проведенном недавно в Китае, сравнивались две страны, отличающиеся по уровню потреблению селена; было обнаружено, что аутоиммунность ЩЖ была значительно ниже в стране с адекватным потреблением селена. Кроме того, более высокий сывороточный селен ассоциировался с более низкими показателями развития АТ. Обе страны отличались скорее высоким, чем адекватным потреблением йода, чем, вероятно, и объясняется высокая распространенность заболеваний ЩЖ [17]. Приведенные данные показывают, что адекватный статус селена является защитой от аутоиммунных процессов в ЩЖ, сопряженных с избыточным потреблением йода. Дальнейшие исследования показали, что у лиц, живущих в регионах с низким содержанием селена в почве, АТ развивается значительно чаще, чем у жителей регионов с достаточным содержанием элемента [18]. Кроме того, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ уровни селена в крови, как правило, ниже по сравнению со здоровыми людьми [19].

Помимо клинических исследований эксперименты с участием животных также подтверждают концепцию, что селен является фактором, защищающим ЩЖ от аутоимунного поражения. Было показано, что помимо защиты клеток ЩЖ от окислительного повреждения добавление селена увеличивает содержание регуляторных Т-клеток (Treg), количество которых уменьшается при избыточном введении йода [21]. Считается, что клетки Treg играют важнейшую роль в установлении и поддержании иммунологической толерантности, подавляя аутоиммунные реакции и предотвращая чрезмерный иммунный ответ. С другой стороны, дефицит числа или функции клеток Treg может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний [22]. ***Из вышесказанного следует, что оптимальный баланс йода и селена также необходим для поддержания Treg-клеточных популяций, а также то, что добавление селена может восстанавливать нормальное регулирование аутоиммунитета.*** Важно отметить, что хотя адекватный уровень селена и защищает от йод-индуцированного АТ, однако в случае комбинированного дефицита йода и селена введение последнего без нормализации потребления йода может усугубить гипотиреоз [23]. Такой эффект объясняется увеличением метаболизма в ЩЖ путем активации селен-зависимых дейодиназ, усугубляющих гипотироксинемию. Таким образом, не только дисбаланс в отношении йода к селену в пользу йода может играть важную роль в механизме АТ, но и наоборот. В нескольких недавних исследованиях изучалась эффективность селена в модификации аутоиммунного процесса у пациентов с хроническим АТ. В целом эти исследования показали, что добавление селена вызывает снижение титров анти-ТРО-антител и улучшает эхогенетику ЩЖ [24]. Также сегодня имеются предварительные данные, свидетельствующие о том, что введение селена выполняет защитную функцию у беременных женщин с АТ [25]. Для определения роли селена в патогенезе АТ необходимы дальнейшие исследования.

Выводы и перспективы

Результаты клинических исследований последних лет демонстрируют, что избыток потребления йода может служить фактором риска развития АТ. Также в исследованиях на животных показано, что высокое потребление йода усугубляет течение уже имеющегося АТ. Избыточное содержание йода в клетках ЩЖ приводит к оксидативному стрессу и повреждению тиреоцитов. Защитой от такого повреждения служит селен, адекватное количество которого чрезвычайно важно для нормального функционирования ЩЖ. Оптимальное потребление селена защищает от йод-индуцированного повреждения окислительных клеток путем повышения активности глутатионпероксидазы и обеспечивает антиоксидантную защиту в клетках ЩЖ. Таким образом, селен играет важную роль в предотвращении индуцированного йодом АТ, при этом оптимальный баланс между содержанием йода и селена важен для поддержания функционирования ЩЖ. Поэтому можно сделать вывод, что дисбаланс йода и селена в пользу йода может быть причиной увеличения риска развития АТ в странах с достаточным потреблением йода. Клинические исследования показали, что введение селена улучшает лабораторные параметры, характеризующие состояние аутоиммунных процессов, у пациентов с установленным АТ [24]. Ожидаются дальнейшие исследования с целью демонстрации влияния таких вмешательств на ход естественного течения АТ. ***В настоящее время логично предположить, что селен предотвращает появление АТ у лиц с высоким риском развития данного состояния, вызванным повышенным потреблением йода. Таким образом, в программы профилактики йододефицита целесообразно включать рекомендации по одновременной коррекции уровня селена, что позволит эффективно предотвращать развитие АТ.***

Список литературы находится в редакции.

Agathocles Tsatsoulis. The role of iodine vs selenium on the rising trend of autoimmune thyroiditis in iodine sufficient countries-an opinion article. Open Acc J Thy Res. 2018;2(2):12 –14. DOI: 10.15406 oajtrt.2018.02.00012

Адаптированный перевод с англ.
Александры Меркуловой