

# Микроэлементный дисбаланс при аутоиммунном тиреоидите

**20-22 октября в г. Киеве состоялся VIII конгресс Ассоциации эндокринологов Украины, в рамках которого был рассмотрен ряд актуальных вопросов фундаментальной и клинической эндокринологии. Большое внимание было уделено лечению и профилактике заболеваний щитовидной железы, в том числе обусловленных дефицитом микроэлементов. Доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Ольга Аркадьевна Гончарова рассказала о роли дефицита селена в патогенезе аутоиммунного тиреоидита и возможностях его коррекции.**



О.А. Гончарова

Наряду с йодом чрезвычайно важную роль в функционировании щитовидной железы выполняет селен. На значение этого микроэлемента в тиреоидной физиологии косвенно указывает наличие его более высокой концентрации в щитовидной железе в сравнении с любым другим органом. Селен входит в состав шести глутатионпероксидаз, трех тиреодоксинредуктаз, трех йодтиронин дейодиназ, которые принимают участие в секреции и метаболизме тиреоидных гормонов. Известно, что селен обеспечивает один из этапов синтеза тиреоидных гормонов — йодинацию остатков тирозина на тиреоглобулине, который находится в просвете тиреоидных фолликул. Кроме того, он обеспечивает функционирование тиреоидных гормонов за счет конверсии менее активного тироксина (Т4) в активный трийодтиронин (Т3) путем дейодинации.

Процесс йодинации происходит внеклеточно на люминальной поверхности апикальной мембраны тироцита. В этом процессе участвует йод, тиреоглобулин, тиреоидная пероксидаза и селеносодержащие энзимы.

Йод транспортируется через мембрану тироцита и должен быть окислен до активной формы для использования в синтезе тиреоидных гормонов.

Тиреоглобулин является основной частью коллоида, заполняющего фолликулы щитовидной железы. Главная функция этого прогормона — создание большого запаса тиреоидных гормонов, которые будут расходоваться по мере необходимости. У человека молекула тиреоглобулина имеет 4 гормоногенных акцепторных участка (тирозинных остатка), йодирование которых завершает образование молекулы Т4. Тиреоидная пероксидаза катализирует процесс йодинации тиреоглобулина, но только в присутствии перекиси водорода, которая, в свою очередь, оказывает цитотоксический эффект на тироциты через механизм апоптоза, переходящего в некроз при ее избытке. Селеносодержащие энзимы (глутатионпероксидаза и тиреодоксинредуктаза), экспрессируемые тироцитами, за счет инактивации избытка перекиси водорода в щитовидной железе осуществляют антиоксидантную защиту.

При необходимости повышения содержания тиреоидных гормонов происходят стимулированное тиреотропным гормоном (ТТГ) увеличение концентрации перекиси водорода на апикальной мембране тироцитов и уменьшение секреции глутатионпероксидазы. И наоборот, снижение продукции тиреоидных гормонов реализуется посредством ингибирования синтеза

перекиси водорода, которое обеспечивается повышением секреции глутатионпероксидазы.

Установлено, что из шести известных глутатионпероксидаз потенциальным регулятором продукции тиреоидных гормонов является глутатионпероксидаза-3. Именно она обеспечивает один из механизмов контроля синтеза тиреоидных гормонов посредством регуляции концентрации перекиси водорода в просвете фолликула.

В молекуле Т4 йод занимает четыре позиции: по два в бензольных кольцах в позициях 3, 5 (3', 5'). Потеря молекулой тироксина под действием дейодиназы атома йода в положении 5' способствует образованию активного Т3, а в положении 5 — реверсивного трийодтиронина. В настоящее время идентифицированы три йодтиронин дейодиназы (D1, D2, D3), являющиеся мембранными протеинами. Каждый из этих энзимов имеет селеноцистеиновый остаток в активном центре, который обеспечивает их высокую каталитическую активность. Дейодиназы имеют выраженную ткане- и время-специфическую экспрессию, в том числе в фетальном периоде, поэтому участвуют на разных этапах онтогенеза.

Дейодиназа-1 способна стимулировать потерю атома йода в положении 5 и в положении 5', т.е. способствует переходу тироксина в активный либо реверсивный Т3 (локализована в печени, почках, щитовидной железе, гипофизе). Дейодиназа-1 наиболее чувствительна к недостатку селена в организме. Дейодиназа-2 активирует только конверсию тироксина в активный Т3, но при этом является короткоживущей (локализована в щитовидной железе, гипофизе, центральной нервной системе — ЦНС, сердечной и скелетных мышцах). Дейодиназа-3 стимулирует переход тироксина и Т3 в неактивный реверсивный Т3 и функционирует только у плода (локализация: беременная матка, плацента, головной мозг плода, кожа новорожденных).

При недостатке селена в организме нарушается инактивация избытка перекиси водорода, что сопровождается деструкцией или некрозом ткани щитовидной железы и повышением уровня тиреоидной пероксидазы. Возникают условия для появления антител к тиреоидной пероксидазе, что может рассматриваться как возможное звено патогенеза аутоиммунного тиреоидита.

Согласно данным исследования SU.VI.MAX, которое проводили во Франции в течение 7,5 лет у более чем 12 тыс. пациентов, назначение селена при аутоиммунном тиреоидите уменьшает выраженность поражения ткани

щитовидной железы. Об этом свидетельствует динамика состояния щитовидной железы по данным ультрасонографии. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о протекторной роли селена при аутоиммунной патологии щитовидной железы.

В 2005 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) констатировало, что имеются данные, позволяющие предположить наличие связи между дефицитом селена и генезом рака щитовидной железы. Основанием для таких выводов были в том числе результаты деятельности норвежской программы Janus Serum Bank, которые продемонстрировали повышение риска развития рака щитовидной железы на фоне снижения уровня селена в крови. Механизмы такой связи окончательно не установлены, но среди разных гипотез рассматривается антагонизм между селеном и тяжелыми металлами (кадмием, ртутью, мышьяком).

Сложная проблема взаимодействия микроэлементов в организме изучена крайне недостаточно. На сегодняшний день активно рассматривается роль металлотioneинов — семейства низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина (до 33%). Эти белки локализованы на мембране комплекса Гольджи и способны связывать как физиологические, так и ксенобиотические металлы. Именно селен участвует в синтезе селенцистеинсодержащих протеинов.

Одна молекула металлотioneина способна связать и вывести из организма 6 ионов металлов. С его помощью нейтрализуется до 20% адсорбированного в желудочно-кишечном тракте кадмия, токсичного для многих тканей организма. Пролонгированная экспозиция кадмия приводит к нефро-, остео- и иммунотоксичности. На сегодняшний день кадмий считается канцерогеном. Металлотioneин экспрессируется на всех этапах развития рака в кадмийиндуцированных опухолевых клетках, связывает и выводит кадмий.

Таким образом, снижение уровня селена уменьшает количество металлотioneинов, что, в свою очередь, обуславливает снижение защиты организма от кадмиевой токсичности.

В исследовании, проведенном на базе Харьковской медицинской академии последипломного образования, изучали уровни селена и кадмия в волосах жителей г. Харькова при аутоиммунном тиреоидите (диффузной и диффузно-очаговой формы). Обследовано 45 женщин (30 с аутоиммунным

тиреоидитом — основная группа, 15 без патологии щитовидной железы — группа контроля) в возрасте 40-63 лет, проживающих в г. Харькове не менее 10 последних лет. Измерения проводили с помощью атомно-абсорбционного спектрометра. В качестве нормы были приняты уровни селена в диапазоне 0,8-1,15 мкг/кг, кадмия — 0,05-0,25 мкг/кг.

У 95% пациенток с аутоиммунным тиреоидитом и у 93% женщин контрольной группы средние показатели уровня селена были ниже нормы и практически одинаковыми (0,38±0,02 мкг/кг). Таким образом, можно предположить о недостаточности обеспеченности селеном жителей г. Харькова. При этом средние уровни селена при диффузной и диффузно-очаговой форме аутоиммунного тиреоидита практически не отличались и составляли 0,35 и 0,4 мкг/кг соответственно.

Однако на фоне аутоиммунного тиреоидита была достоверно более высокой частота повышения уровня кадмия. Концентрация кадмия составляла >0,25 мкг/кг у 40% женщин с аутоиммунным тиреоидитом и у 6,7% участниц группы контроля, а средний показатель концентрации кадмия 0,28 и 0,14 мкг/кг соответственно.

Следует отметить, что при анализе в подгруппах с диффузной и диффузно-очаговой формой аутоиммунного тиреоидита были выявлены существенные отличия. Наличие очаговой патологии щитовидной железы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом сопровождалось достоверным повышением содержания кадмия в волосах по сравнению с таковым в группе с его диффузной формой (0,41 vs 0,19 мкг/кг; p<0,05). У женщин с диффузной патологией щитовидной железы этот показатель оказался в пределах нормы, хотя несколько превышал данные контрольной группы (0,19±0,03 vs 0,14±0,03 мкг/кг).

Результаты исследования позволяют сделать предварительный вывод, что г. Харьков является территорией с недостаточной обеспеченностью селеном, и обосновывают необходимость проведения расширенных исследований в масштабах города и области. На фоне дефицита селена имеет место повышение уровня кадмия у больных аутоиммунным тиреоидитом и диффузно-очаговыми изменениями щитовидной железы. С учетом данных об антагонизме в организме селена и кадмия коррекция уровня селена может быть использована в комплексных мероприятиях по профилактике патологии щитовидной железы.

Подготовил Вячеслав Килимчук

