

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ЙОД: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

*М.Г. Скальная**

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;
АНО «Центр биотической медицины», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены накопленные к настоящему времени сведения об участии йода в физиологических процессах, его метаболизме, путях и объемах поступления в организм, связи с различными заболеваниями, применении в медицине. Йод относится к эссенциальным элементам и влияет на обмен белков, жиров, углеводов, а также контролирует баланс процессов синтеза и катаболизма в организме. Оптимальной суточной потребностью взрослого человека в йоде считается 150 мкг/день, женщин во время беременности и лактации – 250 мкг/день, детей – 50–100 мкг/день. Важность йода для роста и развития организма предопределяет наличие жёстких механизмов регуляции его поступления, распределения и гомеостаза. Транспорт йода в организме обеспечивают белки NIS, CFTR, пендрин и хлоридные каналы. Большая часть поступившего йода используется для производства тиреоидных гормонов. Этот процесс обеспечивается ферментными системами ТПО, Diox2 и DENAL1 и регулируется при помощи ТТГ и внутриклеточного кальция. Дефицит йода и связанный с ним гипотиреоз в настоящее время регистрируется во всех возрастных группах. Причиной его развития в основном является неадекватное поступление йода с пищей. Существуют также генетические заболевания, вызывающие нарушение обмена йода. В эпидемиологических исследованиях показателем адекватной обеспеченности организма йодом у человека считается медиана йодурии 100–300 мкг/л. Показано также, что для оценки индивидуальной обеспеченности йодом можно использовать определение его в волосах. Определение обеспеченности человека йодом с помощью анализа мочи, а также анализа волос является важным тестом для раннего выявления риска или наличия йододефицитных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эссенциальные микроэлементы, йод, биологическая роль, обмен веществ.

ВВЕДЕНИЕ

Йод относится к эссенциальным элементам и влияет на обмен белков, жиров, углеводов, а также контролирует баланс процессов синтеза и катаболизма в организме. Дефицит йода и обусловленные им заболевания щитовидной железы известны с древних времен. Самым узнаваемым заболеванием является зоб, характеризующийся визуальным увеличением объема щитовидной железы. В настоящее время гипотиреоз и зоб регистрируется во всех возрастных группах, а причиной их развития является неадекватное поступление йода с пищей (основными источниками йода для организма человека являются такие морепродукты, как треска, красные и бурые водоросли, пикша, палтус, сельдь, сардины, креветки, а также применяемые в пищевой промышленности йодофоры и йодированная соль).

Даже умеренный дефицит приводит к нарушениям репродуктивной системы у женщин, таким как повышение частоты выкидышей и мертворождений (Portulano et al., 2014). Дефицит йода также является критическим для развития плода и новорожденного. Наиболее драматичное проявление йодной недостаточности заключается в развитии неврологического кретинизма, проявляющееся когнитивными расстройствами (Syed, 2015). Важную роль в развитии мозга играет тироксин (Т4), гормон щитовидной железы с четырьмя молекулами йода в своей структуре. К наиболее важным функциям тироксина относится участие в миелинизации нервных волокон, соматогенезе, дифференцировке нейронов. В первом триместре беременности тироксин участвует в развитии коры головного мозга, внутреннего уха, базальных ганглиев, тогда как в треть-

* Адрес для переписки:

Скальная Маргарита Геннадьевна
E-mail: skalnaya@yandex.ru

ем триместре его основная роль заключается в росте и дифференцировке всего мозга (Führer et al., 2014; Ghirri et al., 2014).

Оптимальной суточной потребностью взрослого человека в йоде считается его уровень в 150 мкг/день (для детей 50–100 мкг/сут.), что обеспечивает необходимый синтез тиреоидных гормонов (Roti, Uberti, 2001). Во время беременности и лактации потребление йода должно составлять 250 мкг/день (WHO, 2013). С возрастом снижается выработка гормонов щитовидной железой, повторный захват йода, тогда как уровень тиреотропного гормона (ТТГ) имеет тенденцию к возрастанию, увеличивается количество реверсивного Т3 (RT3) (del Ghianda et al., 2014).

Выведение йода происходит с мочой. В эпидемиологических исследованиях показателем адек-

ватной обеспеченности организма йодом у человека считается медиана йодурии 100–300 мкг/л (WHO, 2013). Было показано (Momčilović et al., 2014), что для оценки индивидуальной обеспеченности йодом можно использовать определение его в волосах.

ТРАНСПОРТ ЙОДА

Важность йода для роста и развития организма предопределяет наличие жёстких механизмов регуляции его поступления, распределения и гомеостаза.

Всасывание йода происходит в тонком кишечнике. Транспортёр (Na^+/I^- симпортер, NIS) располагается на апикальной мембране эпителиальной клеток (табл. 1) и регулирует поступление йода.

Таблица 1. Транспортёры йода в клетках

Транспортёр	Локализация	Функции
Na^+/I^- симпортер	Базолатеральная мембрана тироцита	Вход йода в клетку
Пендрин	Апикальная мембрана тироцита	Выход йода из клетки в просвет фолликула, регуляция внутриклеточного пула йода
$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник	Апикальная мембрана тироцита	Выход йода из клетки
Регулятор цистфиброзного трансмембранного проводника (CFTR)	Апикальная мембрана тироцита	Выход йода из клетки
Антипортер H^+/Cl^-	Апикальная мембрана тироцита	Выход йода из клетки

Так, в условиях избыточного его поступления с пищей экспрессия NIS снижается. В свою очередь, концентрация внутриклеточного йода также является регулятором активности NIS, что подтверждается тестом с перхлоратом, который относится к избирательным ингибиторам NIS (Nicola et al., 2012). На процесс абсорбции йода влияет также уровень грелина. Грелин относится к многофункциональным пептидам, регулирующим энергетический баланс организма (Gurgul et al., 2012). В экспериментальных работах продемонстрировано значительное повышение его уровня при развитии гипотиреоза и, напротив, снижение его концентрации при гипертиреозе. Выявлена корреляционная связь между уровнем ТТГ и грелином может отражать развитие приспособительных механизмов в условиях метаболических нарушений (Ruchala et al., 2014).

NIS является ключевым для транспорта йода из кровяного русла в тироциты и располагается на базолатеральной мембране клетки. Ген SLC5A, кодирующий NIS, расположен на 19p12-

13,2 хромосоме. Все транспортёры семейства SLC5A зависят от электрохимического градиента натрия и осуществляют транспорт анионов через мембрану клеток (Reizer et al., 1994; Smanik et al., 1997). Благодаря данному транспортёру в клетку проникает два катиона натрия на каждый анион йода (Nicola et al., 2012). Транспорт йода внутрь клетки происходит методом активного транспорта и зависит от энергии. В этом процессе принимает участие Na^+/K^+ -АТФаза, что позволяет аккумулировать йод внутри клетки в десятки раз больших количествах, чем его содержание в крови и выше электрохимического равновесия (Fong, 2011). Тиреотропный гормон стимулирует аккумуляцию йода в щитовидной железе путем повышения активности NIS. У экспериментальных животных с удаленным гипофизом наблюдалось падение уровня ТТГ, что сопровождалось снижением активности NIS (Levy et al., 1997). Однако последние исследования показали, что ТТГ влияет не на биосинтез NIS, а на его активность путем активации посттранскрипционных

механизмов (Riedel et al., 2001). Высокая активность NIS наблюдается в слюнных железах, желудке, сосудистом сплетении, молочных железах. Экспрессия NIS в этих тканях не зависит от уровня ТТГ (Cavaliere, 1997).

Высокий уровень потребления йода с пищей также влияет на обмен элемента и способен блокировать синтез тиреоидных гормонов и органификацию йода. Данный эффект получил название эффект Вольфа–Чайкова. Однако ингибирующий эффект высоких доз йода на синтез гормонов продолжается два дня, после чего уровень гормонов восстанавливается, что свидетельствует об адаптации организма. В результате происходит снижение транспорта йода и активности NIS (Wolff, Chaikoff, 1948; Eng et al., 1999; Eng et al., 2001).

Дальнейший выход йода из тироцита в просвет фолликула происходит с использованием белка пендрин. Данный белок относится к транспортерам анионов (Cl^- и I^-) и располагается на апикальной мембране тироцита. Роль пендрина особенно возрастает в условиях дефицита йода. Так, повышение активности пендрина сопровождается снижением уровня внутриклеточного йода (Pesce et al., 2012). Таким образом, пендрин регулирует не только выход йода из клетки в просвет фолликула, но и гомеостаз йода внутри клетки. Интересно, что ТТГ и сам йод не оказывает влияния на активность пендрина, тогда как тиреоглобулин (Тг) повышает его экспрессию (Royaux et al., 2000; Bizhanova et al., 2009). Экспрессия пендрина также отмечается в почках и во внутреннем ухе. В почках пендрин функционирует как $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник, что приводит к ретенции хлора и бикарбоната. Во внутреннем ухе он поддерживает транспорт анионов и эндокохлеарный (улитковый) потенциал (Bizhanova et al., 2009; Bizhanova, Kopp, 2010).

Хлоридные каналы (Cl^-) также проницаемы для йода и могут быть рассмотрены как транспортеры I^- через апикальную мембрану тироцитов ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -транспортер). Таким образом, пендрин является не единственным транспортером йода (Pesce et al., 2012). К другим возможным кандидатам в транспортеры йода относят и регулятор цистфиброзного трансмембранного проводника (CFTR), экспрессия которого выявлена в щитовидной железе. Так, сообщается, что данный транспортер принимает участие в развитии субклинического гипотиреоза (Fong, 2011). В экспериментальных работах была показана роль

антипортера H^+/Cl^- (проход внутрь клетки двух ионов хлора на один водорода в противоположном направлении), названного CLC-5. В количественном выражении транспорт I^- составляет 70% от общего объема, транспортируемого Cl^- (Fong, 2011). Так, у экспериментальных животных при отсутствии гена (CLC-5 KO мыши), кодирующего данный белок, развивался эутиреоидный зоб, а экспрессия пендрина снижалась до 60% (Portulano et al., 2013). Между активностью пендрина и CLC-5 выявлена тесная взаимосвязь. Предполагается, что снижение или потеря выработки пендрина может быть скомпенсирована гиперпродукцией CLC-5 (Senou et al., 2010).

Известно, что перхлорат подавляет поступление йода в щитовидную железу и снижает выработку гормонов (Leung et al., 2010). Перхлорат может быть использован в терапии гипертиреоза. В клинической практике для оценки процесса органификации йода используют тест с перхлоратом (Fong, 2011). У эутиреоидных (нормальная функция щитовидной железы) пациентов перхлорат блокирует аккумуляцию йода, но не влияет на аккумуляцию радиоактивного йода ($^{123}\text{I}^-$), за счет его быстрой органификации. Напротив, при нарушении процессов органификации (полной или частичной) под влиянием перхлората повышается высвобождение $^{123}\text{I}^-$, что расценивается как положительный тест (Baschieri et al., 1963; Fong, 2011).

В щитовидной железе содержится основное количество йода в организме человека. Большая часть поступившего йода требуется для производства тиреоидных гормонов. Так, массовая доля йода в молекуле Т4 составляет 65% (Rousset et al., 2015). Для эффективной продукции гормонов необходимо: достаточное поступление самого йода, эффективная транспортная машина и надлежащий контроль.

В просвете фолликула ионизированная форма йода (I^-) окисляется и превращается в молекулярную (I_2), а затем связывается с тирозиновыми остатками Тг. В данной коллоидной форме йод аккумулируется в просвете фолликулов. На эндоплазматическом ретикулуме тироцитов происходит выработка двух ключевых ферментов, таких как тиреопероксидаза и тиреоглобулин (Rousset et al., 2015). По потребности при участии тиреопероксидазы (ТПО) происходит образование на апикальной мембране моно- и дийодтиронина (MIT и DIT). В дальнейшем из них образуются Т3 и Т4 (тироксин и трийодти-

ронин), в процессе образования которых также принимает участие ТПО (Fong, 2011). Под влиянием двойной оксидазы 2 (Duox2), относящейся к семейству NADPH, происходит органификация йода. Для этого процесса требуется также наличие H_2O_2 . Интересен тот факт, что в отличие от других белков, участвующих в синтезе Tg, активность Duox2 не изменяется под влиянием ТТГ. Регулятором активности данного белка является уровень внутриклеточного Ca^{2+} , при увеличении концентрации которого растёт и активность Duox2 (Portulano et al., 2014). В производстве Tg также принимают участие эндопептидазы катепсины В, L, D и экзопептидазы. После высвобождения в просвет фолликула гормонов щитовидной железы Tg поступает обратно для повторного использования в клетку при участии йодтирозиндегидрогеназы (DEHAL1). Выработка Tg и лизосомальная активность тироцита находится под контролем ТТГ (Mansourian, 2011; Rousset et al., 2015).

При участии DEHAL1 также происходит извлечение I⁻ из MIT и DIT для последующего повторного использования в цикле органификации йода. Дефицит активности DEHAL1 сопровождается повышением уровня MIT и DIT в крови, а также увеличением выведения органического йода с мочой и ассоциирован с развитием врожденного гипотиреоза, зоба. Особенностью этого состояния является возможность компенсировать данные метаболические нарушения приемом высоких доз йода (Rousset et al., 2015).

Помимо щитовидной железы аккумуляция йода отмечена в слюнных и молочных железах, матке и яичниках, слизистой желудка и тонкого кишечника, сосудистом сплетении, ресничном теле глаза и зависит от экспрессии NIS (Nicola et al., 2012). В этих тканях экспрессия NIS не регулируется ТТГ, равно как и уровнем йода. При некоторых видах рака ЖКТ установлено снижение экспрессии NIS, что рассматривается как диагностический, а также прогностический маркер заболевания. Кроме этого, сообщалось о положительном влиянии терапии радиоактивным йодом (^{131}I) на регресс опухолей молочной железы, яичников, кишечника, печени, поджелудочной и предстательной желез в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* (Kogai, Brent, 2012). Под влиянием гормональной активности изменяется также экспрессия NIS. Так, у экспериментальных животных назна-

чение окситоцина и пролактина сопровождалось высокой активностью NIS в молочных железах (Rillema et al., 2000; Burns et al., 2013).

В экспериментах была установлена связь калиевых каналов (KCNQ/KCNE2) и функции щитовидной железы. Так, у животных с генетическим нарушением их метаболизма помимо ожидаемых кардиальных симптомов был выявлен гипотиреоз. Этот процесс сопровождался снижением поглощения йода под влиянием NIS. Тест с перхлорат ионом не подтвердит нарушение процесса органификации у лабораторных животных (Portulano et al., 2014). Таким образом, предполагается, что NIS может принимать участие в регуляции активности каналов KCNQ/KCNE2.

СИНЕРГИЗМ И АНТАГОНИЗМ

Антагонистами йода являются избыточные количества Co, Mn, Pb, Ca, Br, Cl, F. Усиление струмогенного эффекта наблюдается при дефиците у человека Se, Zn, Cu.

Не следует одновременно принимать добавки, содержащие йод и карбонат лития. Литий снижает активность щитовидной железы, а йод усиливает проявления побочных эффектов лития. Во всех перечисленных случаях может развиваться нарушение обмена йода и его утилизации щитовидной железой. Препараты, содержащие Co, Mn, Br, Li и F, могут ухудшать усвоение йода организмом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЙОДА

Щитовидная железа относится к железам внутренней секреции, активность которой проявляется ранее остальных. Так, уже на 10–12-й неделе гестации щитовидная железа плода начинает вырабатывать гормоны. До этого периода развитие плода полностью зависит от уровня материнских тироидных гормонов. Оба гормона (T3 и T4) обнаруживаются в коре головного мозга плода, начиная с 12-й недели беременности. Данные гормоны играют важную роль в миграции, дифференцировке нейронов, синаптогенезе, миелинизации. Уровень T3 у плода сравним с таковым у взрослых, что является результатом высокой активности дейодиназы 2-го типа в мозговой ткани. Выраженный дефицит выработки гормонов приводит к развитию кретинизма (табл. 2).

Таблица 2. Биологические эффекты дефицита йода и тиреоидных гормонов у матери и плода

Содержание I и T4	Клинические проявления	Методы коррекции
Выраженный дефицит йода и гипотиреоз у матери	Неврологический кретинизм	Обеспечение матери йодом до беременности, назначение тироксина
Снижение уровня T4 у матери (гипотироксинемия)	Снижение IQ у ребенка	Назначение тироксина до и во время беременности
Гипотиреоз у плода (с 20 нед. гестации) на фоне неадекватной обеспеченности йодом матери	Микседематозный кретинизм (ментальные расстройства менее выраженные, чем при неврологической форме)	Назначение тироксина новорожденному
Врожденный гипотиреоз	Нарушение синтеза гормонов у новорожденного, неврологические и умственные расстройства	Назначение тироксина новорожденному

Однако даже умеренный дефицит T4 у матери (гипотироксинемия) во время беременности способен приводит к снижению IQ у ребенка и другим когнитивным расстройствам (Führer et al., 2014; Ghirri et al., 2014). Важность тиреоидных гормонов для развития ребенка подтверждается тем фактом, что хорионический гонадотропин (выработка растет при беременности) способствует повышению транспорта I₂, экспрессии NIS. Кроме этого, хорионический гонадотропин способен перекрестно действовать на рецепторы ТТГ, приводя к усилению выработки тиреоидных гормонов у матери (Führer et al., 2014; Syed, 2015).

Встречаемость врожденного гипотиреоза составляет 1:2000–1:4000 новорожденных. К клиническим проявлениям относят снижение физической активности, сонливость, трудности при кормлении, запоры, затаянная желтуха. При осмотре выявляется микседематозное лицо, макроглоссия, пупочная грыжа, гипотония (Rastogi, LaFranchi, 2010). В исследованиях показано, что между уровнем гормонов матери и плода существует прямая корреляционная связь. Поэтому, даже субклинический гипотиреоз у матери нуждается в немедленной коррекции, так как является угрозой развития гипотиреоза у плода. Гипотиреоз плода является причиной развития микседематозной формы кретинизма и развивается, начиная с последнего триместра беременности (Syed, 2015).

Риск развития заболеваний щитовидной железы зависит от поступления йода и подчиняется U-образной кривой, где как недостаток, так и избыток оказывают отрицательный эффект (Prete et al., 2015). Дефицит йода ассоциирован с развитием зоба, гипотиреоидизма, увеличением риска выкидышей, преждевременных родов, врожденных аномалий плода, повышением неонатальной

смертности (Führer et al., 2014; Pearce, 2014). При гипотиреозе наблюдается развитие гипонатриемии, встречаемость которой выше у женщин, пожилых лиц, при приеме тиазидных диуретиков (Li et al., 2016).

Гормон ТТГ состоит из двух субъединиц, где α-субъединица полностью идентична другим гормонам, таким как лютеотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон и хорионический гонадотропин, а β-субъединица – уникальна. Работа щитовидной железы находится под влиянием ТТГ, который реализует свое действие через соответствующие рецепторы.

Развитие рака щитовидной железы наблюдается как в регионах с дефицитом йода, так и в регионах с избыточным его поступлением (Prete et al., 2015). Однако увеличение коэффициента дифференцированного папиллярного рака к фолликулярному в регионах с избытком йода было выше по сравнению с регионами с умеренной обеспеченностью и дефицитом (Dijkstra et al., 2007). Папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы составляет приблизительно 5% от всех злокачественных образований у женщин. Число лиц, страдающих раком щитовидной железы, удвоилось по сравнению с 1970 г. (Portulano et al., 2013). Уровень йода и активность NIS в щитовидной железе таких больных одни из самых низких. В результате низкой экспрессии NIS пациенты с раком щитовидной железы могут нуждаться в большей кумулятивной дозе радиоактивного йода для лечения и достижения лучшего прогноза (Kogai, Brent, 2012; Wei et al., 2014).

Развитие доброкачественных и злокачественных образований в щитовидной железе у женщин встречается в несколько раз чаще по сравнению с мужчинами. Установлено, что количество рецепторов к эстрогенам (ERα, ERβ) у

недифференцированных стволовых клеток и клеток-предшественников в 8 раз выше, чем у дифференцированных тироцитов (Xu et al., 2013). Однако вызванная ТТГ дифференцировка тироцитов, а также экспрессия NIS могут подавляться эстрадиолом. Этот факт подтверждается преобладанием узловых образований щитовидной железы у женщин по сравнению с мужчинами, а также взаимосвязь их развития с гиперэстрогемией. Кроме этого, показана положительная корреляция между уровнем экспрессии NIS и эстрогеновыми рецепторами у женщин, страдающих раком молочной железы (Chatterjee et al., 2013). В клинических работах отмечалось повышение уровня меди в сыворотке на фоне низких уровней железа, свободных T4 и T3 у женщин с узловым эндемическим зобом (Kazi et al., 2010).

Таким образом, дефицит йода в организме может сопровождаться железodefицитной анемией.

ИЗБЫТОК ЙОДА

Избыточное поступление йода в щитовидную железу приводит к усиленной выработки свободных радикалов, повышению уровня оксидативного стресса, повреждению тироцитов (апоптоз, некроз), повышению продукции цитокинов, инфильтрации иммунными клетками ткани железы, выработка аутоантител к Tg (Burek, Rose, 2008; Prete et al., 2015).

Тиреотоксические состояния встречаются при болезни Грейвса, автономной токсической аденоме. Наиболее часто эти заболевания связаны с мутацией ТТГ рецептора или стимуляцией α -субъединицы G-белка. Несмотря на тот факт, что автономная токсическая аденома проявляется тиреотоксикозом, ее возникновение связано с низким уровнем потребления йода в прошлом (Kopp, 2010). В условиях умеренного и выраженного дефицита йода включаются компенсаторные механизмы, направленные на сохранение функциональной активности щитовидной железы (эутиреоидное состояние). К сожалению, отрицательным моментом такой хронической стимуляции может стать повышение развития тиреотоксического узлового зоба, риск которого возрастает с возрастом (Zimmermann, 2015). Кроме этого, преходящий гестационный тиреотоксикоз развивается под влиянием стимуляции ТТГ рецепторов высоким уровнем хорионического гонадотропина (hCG). К ятрогенным тиреотоксикозам можно отнести неконтролируемое

потребление средних и высоких доз йода, прием антиаритмических препаратов (амиодарон), контрастных веществ, антисептиков, α -интерферона, антиэпилептических препаратов, фенобарбитала, агонистов дофамина, карбоната лития, глюкокортикоидов, метформина, пищевых консервантов (Kopp, 2010; Hamnvik et al., 2011; Faggiano et al., 2011; Pappa, Alevizaki, 2013).

Так, в дневной дозе амиодарона (300 мг) содержится 9 мг йода. Амиодарон-индуцированное нарушение функции щитовидной железы приводит к развитию тиреотоксикоза 1-го и 2-го типов (Bogazzi et al., 2010, 2012). Тиреотоксикоз 1-го типа развивается у пациентов с ранее существовавшим дефицитом йода (гиперплазия или зоб), тогда как тиреотоксикоза 2-го типа свойственен пациентам с нормальной обеспеченностью йодом. У последних прием амиодарона сопровождается деструкцией фолликулов и выходом гормонов в кровяное русло (Roti, Uberti, 2001). Прием высоких доз пропранолола (β -блокатор) сопровождается снижением периферической конверсии свободного T4 в T3 (трийодтиронин). Лечение амфетаминами и рядом антипсихотических препаратов приводит также к развитию гипертироксинемии (Hamnvik et al., 2011).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОБМЕНОМ ЙОДА

К аутосомно-рецессивным генетическим заболеваниям, связанным с нарушением органификации йода, относится синдром Пендредда. Мутация в гене SLC26A4 приводит к нарушению выработки пендрина. Экспрессия пендрина наблюдается не только в щитовидной железе, но и в почках и внутреннем ухе. Так, данное заболевание приводит снижению синтеза тироидных гормонов, развитию зоба и гипотиреозу различной степени выраженности, а также нейросенсорной тугоухости, вестибулярным расстройствам (Kopp et al., 2008; Bizhanova, Kopp, 2010; Pesce et al., 2012).

Мутация в гене, кодирующего активность Duox2 и DuoxA2, приводит к нарушению синтеза тироидных гормонов и проявляется развитием врожденного гипотиреоза (Fugazzola et al., 2011; Portulano et al., 2014).

Врожденный дефект транспорта йода (ITD) является причиной мутации в ген, кодирующий активность NIS. Данное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание проявляется развитием гипотиреоза, зоба, снижением поглощения ра-

диоактивного йода и низким уровнем соотношения йода в слюне и плазме (Dohán et al., 2003).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В эпидемиологических исследованиях нормальный показатель йодурии составляет более 100 мкг/л (ВНО, 2013). Избыточным уровнем является медиана йодурии более 300 мкг/л для общей популяции и 500 мкг/л – для беременных женщин. Американская тиреоидологическая ассоциация предлагает считать избыточным уровнем йодурию на уровне более 500 мкг/л, что соответствует суточному поступлению 1100 мкг (ATA Statement..., 2013). Альтернативным биомаркером обеспеченности йодом рассматривается уровень тиреоглобулина (Тg). Показатель содержания Тg не более 13 мкг/л ассоциируется с адекватной обеспеченностью йодом. Уровень Тg < 13 соответствует медиане йодурии \geq 100 мкг/л (для беременных \geq 150 мкг/л) (Ma, Skeaff, 2014).

Было предложено использовать в качестве маркера обеспеченности йодом определение его содержания в волосах (Momčilović et al., 2014).

Ниже приведены референсные значения содержания йода (мкг/г) в волосах:

Дефицит йода	< 0,2
Пониженная обеспеченность (преддефицит)	0,2–0,5
Оптимальная обеспеченность	0,5–0,8
Повышенная обеспеченность (предизбыток)	0,8–1,2
Избыток йода	> 1,2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение обеспеченности человека йодом с помощью анализа мочи, а также анализа волос является важным тестом для раннего выявления риска или наличия йододефицитных заболеваний. Своевременная коррекция таких состояний очень важна, помимо прочего, с экономической точки зрения. Показано, что в развитых странах 1 доллар, вложенный в профилактику дефицита йода, дает экономический эффект от 40 до 400 долларов (Darnton-Hill et al., 2005).

В Российской Федерации проблема йододефицита, к сожалению, далека от решения из-за недостаточного внимания к вопросам лабораторной диагностики, отсутствия законодательного регулирования недостаточного потребления йодированной соли в домохозяйствах, недостаточного внимания врачей общей практики, педиат-

ров, акушеров-гинекологов и эндокринологов к этой проблеме.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

ATA Statement on the Potential Risks of Excess Iodine Ingestion and Exposure, Falls Church, Virginia, 2013, <http://www.thyroid.org/american-thyroid-association-ata-issues-statement-on-the-potential-risks-of-excess-iodine-ingestion-and-exposure/>.

Baschieri L., Benedetti G., Deluca F., Negri M. Evaluation and limitations of the perchlorate test in the study of thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1963; 23:786-791.

Bizhanova A., Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 322(1-2):83-90.

Bizhanova A., Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endocrinology.* 2009; 150(3):1084-1090.

Bogazzi F., Bartalena L., Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2529-2535.

Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L., Aghini-Lombardi F., Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(3):340-348.

Burek C.L., Rose N.R. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmun Rev.* 2008; 7(7):530-537.

Burns R., O'Herlihy C., Smyth P.P. Regulation of iodide uptake in placental primary cultures. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(4):243-251.

Cavalieri R.R. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid.* 1997; 7(2):177-181.

Chatterjee S., Malhotra R., Varghese F., Bukhari A.B., Patil A., Budrukkar A., Parmar V., Gupta S., De A. Quantitative immunohistochemical analysis reveals association between sodium iodide symporter and estrogen receptor expression in breast cancer. *PLoS One.* 2013; 8(1):e54055.

Darnton-Hill I., Webb P., Harvey P.W., Hunt J.M., Dalmiya N., Chopra M., Ball M.J., Bloem M.W., de Benoist B. Micronutrient deficiencies and gender: social and economic costs. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(5):1198S-1205S.

del Ghianda S., Tonacchera M., Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric.* 2014; 17(3):225-234.

Dijkstra B., Prichard R.S., Lee A., Kelly L.M., Smyth P.P., Crotty T., McDermott E.W., Hill A.D., O'Higgins N. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci.* 2007; 176(2):87-90.

Dohán O., De la Vieja A., Paroder V., Riedel C., Artani M., Reed M., Ginter C.S., Carrasco N. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev.* 2003; 24(1):48-77.

Eng P.H., Cardona G.R., Fang S.L., Previti M., Alex S., Carrasco N., Chin W.W., Braverman L.E. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology.* 1999; 140(8):3404-3410.

Eng P.H., Cardona G.R., Previti M.C., Chin W.W., Braverman L.E. Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144(2):139-144.

- Faggiano A., Del Prete M., Marciello F., Marotta V., Ramundo V., Colao A. Thyroid diseases in elderly. *Minerva Endocrinol.* 2011; 36(3):211-231.
- Fong P. Thyroid iodide efflux: a team effort? *J Physiol.* 2011; 589(Pt 24):5929-5939.
- Fugazzola L., Muzza M., Weber G., Beck-Peccoz P., Persani L. DUOXs defects: Genotype-phenotype correlations. *Ann Endocrinol (Paris).* 2011; 72(2):82-86.
- Führer D., Mann K., Feldkamp J., Krude H., Spitzweg C., Kratzsch J., Schott M. [Thyroid dysfunction in pregnancy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014; 139(42):2148-2152 [in German].
- Ghirri P., Lunardi S., Boldrini A. Iodine supplementation in the newborn. *Nutrients.* 2014; 6(1):382-390.
- Gurgul E., Ruchala M., Kosowicz J., Zamysłowska H., Wrotkowska E., Moczko J., Sowiński J. Ghrelin and obestatin in thyroid dysfunction. *Endokrynol Pol.* 2012; 63(6):456-462.
- Hamnvik O.P., Larsen P.R., Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(21):1572-1587.
- Kazi T.G., Kandhro G.A., Afridi H.I., Kazi N., Baig J.A., Arain M.B., Shah A.Q., Syed N., Kumar S., Kolachi N.F., Khan S. Interaction of copper with iron, iodine, and thyroid hormone status in goitrous patients. *Biol Trace Elem Res.* 2010; 134(3):265-279.
- Kogai T., Brent G.A. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2012; 135(3):355-370.
- Kopp P. Thyrotoxicosis of other Etiologies. 2010. In: De Groot L.J. et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285562/>.
- Kopp P., Pesce L., Solis-S J.C. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19(7):260-268.
- Leung A.M., Pearce E.N., Braverman L.E. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(1):133-141.
- Levy O., Dai G., Riedel C., Ginter C.S., Paul E.M., Lebowitz A.N., Carrasco N. Characterization of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(11):5568-5573.
- Li J.H., He Z.H., Bansal V., Hennessey J.V. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(1):3-12.
- Ma Z.F., Skeaff S.A. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. *Thyroid.* 2014; 24(8):1195-1209.
- Mansourian A.R. Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of articles. *Pak J Biol Sci.* 2011; 14(1):1-12.
- Momčilović B., Prejac J., Višnjević V., Skalnaya M.G., Mimica N., Drmić S., Skalny A.V. Hair iodine for human iodine status assessment. *Thyroid.* 2014; 24(6):1018-1026.
- Nicola J.P., Reyna-Neyra A., Carrasco N., Masini-Repiso A.M. Dietary iodide controls its own absorption through post-transcriptional regulation of the intestinal Na⁺/I⁻ symporter. *J Physiol.* 2012; 590(23):6013-6026.
- Pappa T., Alevizaki M. Metformin and thyroid: an update. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(1):22-28.
- Pearce E.N. Iodine deficiency in children. *Endocr Dev.* 2014; 26:130-138.
- Pesce L., Bizhanova A., Caraballo J.C., Westphal W., Butti M.L., Comellas A., Kopp P. TSH regulates pendrin membrane abundance and enhances iodide efflux in thyroid cells. *Endocrinology.* 2012; 153(1):512-521.
- Portulano C., Paroder-Belenitsky M., Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev.* 2014; 35(1):106-149.
- Prete A., Paragliola R.M., Corsello S.M. Iodine Supplementation: Usage "with a Grain of Salt". *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:312305.
- Rastogi M.V., LaFranchi S.H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:17.
- Reizer J., Reizer A., Saier M.H. Jr. A functional superfamily of sodium/solute symporters. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1197(2):133-166.
- Riedel C., Levy O., Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. *J Biol Chem.* 2001; 276(24):21458-21463.
- Rillema J.A., Yu T.X., Jhiang S.M. Effect of prolactin on sodium iodide symporter expression in mouse mammary gland explants. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279(4):E769-E772.
- Roti E., Uberti E.D. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001; 11(5):493-500.
- Rousset B., Dupuy C., Miot F., Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. 2015. In: De Groot L.J. et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>.
- Royaux I.E., Suzuki K., Mori A., Katoh R., Everett L.A., Kohn L.D., Green E.D. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology.* 2000; 141(2):839-845.
- Ruchala M., Gurgul E., Stangierski A., Wrotkowska E., Moczko J. Individual plasma ghrelin changes in the same patients in hyperthyroid, hypothyroid and euthyroid state. *Peptides.* 2014; 51:31-34.
- Senou M., Khalifa C., Thimmesch M., Jouret F., Devuyt O., Col V., Audinot J.N., Lipnik P., Moreno J.C., Van Sande J., Dumont J.E., Many M.C., Colin I.M., Gérard A.C. A coherent organization of differentiation proteins is required to maintain an appropriate thyroid function in the Pendred thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8):4021-4030.
- Smanik P.A., Ryu K.Y., Theil K.S., Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology.* 1997; 138(8):3555-3558.
- Syed S. Iodine and the "near" eradication of cretinism. *Pediatrics.* 2015; 135(4):594-596.
- Wei S., Gao M., Zhao C., Pan Y., Li H., Li J., Li X. Low expression of sodium iodide symporter expression in aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19(5):800-804.
- WHO. Urinary Iodine Concentrations for Determining Iodine Status in Populations. 2013. <http://apps.who.int/iris/bit>

stream/10665/85972/1/WHO_NMH_NHD_EPG_13.1_eng.pdf?ua=1.

Wolff J., Chaikoff I.L. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem.* 1948; 174(2):555-564.

Xu S., Chen G., Peng W., Renko K., Derwahl M. Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules? *J Endocrinol.* 2013; 218(1):125-133.

Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(4):286-295.

IODINE: THE BIOLOGICAL ROLE AND SIGNIFICANCE FOR MEDICAL PRACTICE

M.G. Skalnaya

RUDN University, Miklukho-Maklay St., 10/2, Moscow, 117198, Russia;

ANO «Centre for Biotic Medicine», Zemlyanoy Val St. 46, Moscow 105064, Russia

ABSTRACT. The article considers data accumulated to date on the participation of iodine in physiological processes, its metabolism, routes and volumes of entering to the body, relation to various diseases, medical applications. Iodine refers to essential elements; it affects the exchange of proteins, fats, carbohydrates, and also controls the balance of synthesis and catabolism in the body. The optimal daily requirement of an adult in iodine is 150 µg/day, during pregnancy and lactation 250 µg/day, in children 50–100 µg/day. The importance of iodine for growth and development of the organism predetermines the presence of rigid mechanisms of regulating its intake, distribution and homeostasis. Transport of iodine in the body is provided by proteins NIS, CFTR, pendrin and chloride channels. Most of the assimilated iodine is used for the production of thyroid hormones. This process is provided by enzymatic systems of TPO, Duox2 and DEHAL1 and is regulated by TSH and intracellular calcium. Iodine deficiency and associated hypothyroidism are currently registered in all age groups. The cause of its development is mainly the inadequate dietary intake of iodine. There are also genetic diseases that affect iodine metabolism. In epidemiological studies, the indicator of adequate provision of the body with iodine in humans is the median of ioduria of 100–300 µg/l. It is also shown that in order to assess the individual provision of iodine, its determination in hair can be used. Determination of human provision with iodine by urinalysis and hair analysis is an important test for early detection of risk or the presence of iodine deficiency disorders.

KEYWORDS: essential trace elements, iodine, biological role, metabolism.