

## Йод как фактор модифицирующий иммунитет

С. А. Ляликов, М. Собеска\*, Л. Л. Гаврилик, Л. И. Надольник, Н. М. Ключко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Медицинская Академия, г. Познань, Республика Польша\*

## Iodine Provision Can Modify the Immunity

S. A. Lyalikau, M. Sobieska\*, L. L. Haurlyk, L. I. Nadolnik, N. M. Klachko

State Medical University, Grodno, Belarus

University of Medical Sciences, Poznac, Poland\*

### Аннотация

Выявленные при йододефиците изменения показателей иммунной системы не укладываются в рамки конкретной иммунопатологии, но, тем не менее, могут послужить факторами, модифицирующими нормальный иммунный ответ. Спектр лейкоцитов периферической крови, уровень иммуноглобулинов, компонентов комплемента С3с и С4, ряд белков острой фазы воспаления и их микрогетерогенность с высокой достоверностью напрямую или опосредованно зависят от степени йодной обеспеченности. Ввиду этого, профилактика и лечение йододефицита является методом иммунокоррекции. Следует однако учитывать, что повышенное поступление йода в организм усиливает антигенные свойства белков и увеличивает вероятность развития аутоиммунных процессов.

### Ключевые слова

Йодная обеспеченность, иммуноглобулины, белки острой фазы воспаления, микрогетерогенность, белки системы комплемента.

Проблема экологически обусловленного дефицита йода остро стоит в 140 странах мира, в том числе и в Беларуси [1]. По данным ВОЗ в условиях йодной недостаточности на нашей планете проживает около 1,5 млрд. человек. Йоддефицитные заболевания относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний и, поэтому ликвидация причины их возникновения означает решение одной из приоритетных и социально-значимых проблем здравоохранения. Йодная недостаточность отрицательно влияет на репродуктивное здоровье, физическое и интеллектуальное развитие, ментальные особенности.

Еще в начале 80-х гг. XX в. в Беларуси активно проводилась профилактика йодной недостаточности, но после аварии на ЧАЭС такая практика была почти полностью прекращена. К 2000 году по данным Европейского бюро ВОЗ потребность в йоди-

### Summary

Iodine deficiency-mediated changes of immune state are outside the scope of concrete immunopatology, but it can modify normal immune response. It was shown that the iodine provision with high significance directly or indirectly influenced the leukocytic spectrum, concentration of immunoglobulins, C3c and C4 complement components, some acute phase proteins and their microheterogeneity. Thus, iodine deficiency prophylaxis is a kind of immunotherapy. It is necessary to take into consideration that high iodine consumption will be able entail serious consequences, such as autoimmune reaction.

### Keywords

Iodine provision, immunoglobulins, acute phase proteins, microheterogeneity, complement components.

рованной соли в РБ формально удовлетворялась примерно наполовину [2].

Так, согласно данным за 2000 г, сниженный уровень экскреции йода с мочой (<100 мкг/л) имели около 81% детей в республике, распространенность зоба по данным УЗИ составляла 17,2%. В целом, учитывая экскрецию йода с мочой и распространенность зоба по данным УЗИ, степень выраженности йоддефицитных расстройств была легкой в Гомельской области и средней в остальных 5 областях [1].

Считается, что йод выполняет свою биологическую роль в организме в основном как составная часть тиреоидных гормонов, посредством которых осуществляется регуляция всех видов обмена веществ, психического и физического развития, репродуктивной функции, поддержание иммунитета. Но при поступлении в организм йод утилизируется не только щито-

видной железой. Клетки иммунной системы также используют этот микроэлемент. Так, например, фагоциты осуществляют бактерицидное действие на объекты фагоцитоза с помощью йодидов и оксийодидов [3].

С момента начала проведения массовой йодной профилактики среди ученых обсуждается вопрос о возможном участии йода в индукции и/или манифестации аутоиммунных процессов в щитовидной железе. [4, 5]. После введения йодной профилактики в США ремиссия аутоиммунного тиреотоксикоза на фоне приема анти тиреоидных препаратов наступала в более отдаленные сроки. Частота рецидивов аутоиммунного тиреотоксикоза после тиреоидэктомии была выше в районах с избыточным потреблением йода, чем в районах с нормальным его потреблением [6]. Эти эпидемиологические исследования были подтверждены в экспериментах на животных и тиреоидных фолликулах человека *in vitro* [7, 8]. Однако мы не нашли работ о влиянии избыточного или недостаточного поступления йода на факторы, обеспечивающие резистентность организма. Учитывая важную роль патологии, вызываемой неспецифической инфекцией, в структуре детской заболеваемости, целью работы стало изучение влияния йодной обеспеченности организма на факторы врожденного иммунитета, составляющие первую линию обороны от инвазии экзогенных антигенов.

### Материалы и методы

В ходе работы было обследовано 148 детей и подростков (89 девочек и 59 мальчиков): 52 человека в возрасте от 7 до 12 лет, 96 — от 12 до 17 лет. Дети на момент обследования не имели клинических признаков тиреоидной патологии, острых инфекций и обострения хронических заболеваний.

Содержание йода определяли в утренней порции мочи. Исследование проводили церий-арсенитным методом [9]. В зависимости от степени обеспеченности организма йодом, все обследованные были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошло 59 детей с концентрацией йода в моче менее 100 мкг/л, во 2-ю — 47 с уровнем экскреции от 100 до 300 мкг/л и в 3-ю — 42 ребенка, у которых содержание йода в моче превышало 300 мкг/л.

Параллельно с взятием мочи в тот же временной период (с 7.30 до 8.30 утра) натоцк производился забор венозной крови для биохимического исследования и капиллярной — для клинического анализа крови.

Сывороточную концентрацию ферритина (Fer),  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -mG), тироксина ( $T_4$ ), трийодтиронина ( $T_3$ ) тиреотропного гормона (TSH) исследовали радиоиммунным методом (фирма БЕЛОРИС, Беларусь). Уровень компонентов системы комплемента C3с, C4 и иммуноглобулинов классов G, A, M оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Содержание белков острой фазы — C-реактивного белка (CRP),  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина (орозомукоида или AGP),  $\alpha_1$ -антихимотрипсина (ACT), анти трипсина (AT), гаптоглобина (Hp),  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -MG), церулоплазмينا (Cp) и трансферрина (Tf) определяли методом ракетного иммуноэлектро-

фореза по Laurell (использовались антитела и стандартный раствор сыворотки производства DAKOPATTS, Дания). С помощью перекрестного афинного иммуноэлектрофореза в модификации Mackiewiczca [10] по реакции с конканавалином А (Con A, Sigma) исследовали микрогетерогенность AGP и ACT. Коэффициенты реактивности (AGP-rc и ACT-rc) рассчитывали по формулам:

$AGP-rc = (W1+W2+W3)/W0$ , где W1, W2 и W3 — варианты AGP, реагирующие с Con A, W0 — вариант AGP, не реагирующий с Con A.

$ACT-rc = (A2+A3+A4+A5)/A1$ , где A2 A3, A4 и A5 — варианты ACT, реагирующие с Con A, A1 — вариант ACT, не реагирующий с Con A.

Общий анализ крови выполняли рутинным лабораторным методом.

Статистическую обработку результатов исследования производили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0».

### Результаты и обсуждение

Установлено, что изученные гематологические показатели у детей с йододефицитом и нормальной обеспеченностью йодом практически не различаются (таблица 1). Однако, при повышенной йодной экскреции отмечается достоверное по сравнению с 1-й группой снижение процента сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов на фоне повышения процента лимфоцитов. В 3-й группе существенно ниже, чем во 2-й процент сегментоядерных нейтрофилов и выше эозинофилов. Наличие линейной зависимости между йодной обеспеченностью и показателями формулы крови подтверждают достоверные коэффициенты корреляции между концентрацией йода в моче и долей сегментоядерных нейтрофилов ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,03$ ), лимфоцитов ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ) и моноцитов ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,008$ )

Содержание компонента комплемента C4 в сыворотке крови у представителей 1-й группы значительно ниже, чем у лиц с нормальной йодной обеспеченностью (таблица 2), такая же тенденция наблюдается и в отношении компонента C3с ( $p = 0,09$ ).

Уровни IgG и IgA в сыворотке крови у обследованных достоверно положительно коррелируют с концентрацией йода в моче (соответственно:  $r = 0,19$ ;  $p = 0,01$  и  $r = 0,47$ ;  $p = 0,00001$ ) и у лиц с избыточной экскрецией этого микроэлемента содержание IgG и IgA существенно выше, чем в 1-й и 2-й группах. Уровень IgM при йододефиците или при повышенном содержании йода в моче достоверно выше, чем у детей с нормальной обеспеченностью йодом.

Концентрация CRP в сыворотке крови у представителей сравниваемых групп практически не различалась и у всех детей была в пределах нормы, что можно расценивать как лабораторное подтверждение клинического заключения об отсутствии острых воспалительных процессов у обследованных. Содержание орозомукоида,  $\alpha_1$ -антихимотрипсина,

**Таблица 1**  
**Зависимость показателей общего анализа крови от йодной обеспеченности**

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Р между группами		
	М	s	М	s	М	s	1-2	1-3	2-3
НВ (г/л)	124,9	10,0	123,2	7,9	123,6	9,9	-	-	-
Лейкоциты * 10 <sup>9</sup> /л	5,98	1,37	6,41	2,10	6,05	1,99	-	-	-
П/я нейтрофилы (%)	2,21	1,76	2,37	1,79	2,93	1,73	-	-	-
С/я нейтрофилы (%)	59,21	6,76	55,80	13,65	50,13	11,85	-	0,009	0,04
Лимфоциты (%)	31,28	6,64	36,27	14,45	40,97	10,20	-	0,002	-
Моноциты (%)	4,93	5,90	2,62	4,05	1,33	2,90	-	0,003	-
Эозинофилы (%)	2,28	2,16	2,85	2,62	4,58	5,01	-	-	0,05
СОЭ (мм/час)	7,80	5,56	9,47	8,04	10,17	5,41	-	0,03	-

Примечание: «-» – отсутствие достоверности (p>0,05).

**Таблица 2**  
**Зависимость некоторых показателей гуморального иммунитета от йодной обеспеченности**

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Р между группами		
	М	s	М	s	М	s	1-2	1-3	2-3
СЗс (г/л)	1,31	0,41	1,49	0,27	1,58	0,59	-	-	-
С4 (г/л)	0,22	0,08	0,27	0,06	0,29	0,12	0,04	-	-
IgG (г/л)	11,30	2,86	11,87	2,93	13,16	3,15	-	0,002	0,04
IgA (г/л)	1,33	0,69	1,44	0,71	2,34	1,04	-	0,00001	0,00001
IgM (г/л)	1,36	0,53	1,14	0,36	1,33	0,44	0,01	-	0,02

Примечание: см. таблицу 1.

**Таблица 3**  
**Концентрация белков острой фазы воспаления в зависимости от йодной обеспеченности**

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Р между группами		
	М	s	М	s	М	s	1-2	1-3	2-3
AGP (мг/л)	625,9	214,5	815,2	304,7	901,6	429,5	0,0003	0,00005	-
AGP-гс	1,45	0,38	1,27	0,28	1,36	0,31	0,01	-	-
АСТ (мг/л)	289,2	110,7	346,5	116,6	416,1	139,4	0,01	0,00002	0,01
АСТ-гс	4,355	1,2743	3,885	1,1917	4,012	1,096	0,09	-	-
TF (мг/л)	2443,4	615,4	2634,2	646,8	2884,5	1124,9	-	0,02	-
α2-MG (г/л)	4,70	1,45	4,58	1,51	4,59	1,97	-	-	-
СР (мг/л)	423,8	115,2	504,5	149,8	540,7	126,8	0,002	0,00001	-
НР (мг/л)	678,0	470,6	898,0	465,8	1041,0	581,0	0,04	0,002	-
АТ (г/л)	1,74	0,37	1,99	0,47	2,25	0,65	0,009	0,00001	0,03
Feγ (мг/л)	47,81	27,86	35,03	32,60	27,12	31,04	0,02	0,0004	-
β2-mG (мкг/л)	1,16	1,30	1,86	1,48	2,26	1,74	-	0,04	-

Примечание: см. таблицу 1.

церулоплазмину, гаптоглобину и  $\alpha$ 1-антитрипсину в крови у детей 1-й группы значимо ниже, а ферритина выше, чем во 2-й (таблица 3). У представителей 3-й группы определяется достоверно более высокий, чем при нормальной йодной обеспеченности, уровень БОФ с антиферментной активностью —  $\alpha$ 1-антихимотрипсина и  $\alpha$ 1-антитрипсина.

Положительно коррелирует с концентрацией йода в моче сывороточная концентрация АГР ( $r=0,23$ ;  $p=0,005$ ), АСТ ( $r=0,28$ ;  $p=0,001$ ), ТФ ( $r=0,20$ ;  $p=0,02$ ), СР ( $r=0,31$ ;  $p=0,0001$ ), НР ( $r=0,29$ ;  $p=0,0001$ ), АТ ( $r=0,26$ ;  $p=0,002$ ),  $\beta$ 2-мГ ( $r=0,22$ ;  $p=0,03$ ), отрицательно — ферритина ( $r=-0,26$ ;  $p=0,002$ ).

Показатель, отражающий характер гликозилирования  $\alpha$ 1-кислого гликопротеина (АГР-гс) достоверно выше при йододефиците, чем во 2-й группе, такая же тенденция ( $p=0,09$ ) имеет место относительно АСТ-гс. Эти показатели отрицательно коррелируют с величиной йодной экскреции (АГР-гс:  $r=-0,16$ ;  $p=0,05$ ; АСТ-гс:  $r=-0,18$ ;  $p=0,03$ ).

Известно, что продукция тиреотропного гормона и функция щитовидной железы тесно связаны с йод-

ной обеспеченностью организма и поэтому, чтобы ответить на вопрос, что непосредственно влияет на изучаемые показатели — йод или гипотиреоидные гормоны, мы использовали двухфакторный дисперсионный анализ.

Была оценена величина вкладов (критерий Фишера — F) трех пар факторов (ТSH и йод,  $T_3$  и йод,  $T_4$  и йод) в дисперсии изучаемых показателей. В результате проведенного анализа установлено, что процентное содержание фракций лейкоцитов достоверно связано с экскрецией йода (таблица 4). Наряду с йодом на величину доли лимфоцитов оказывает влияние сывороточный уровень  $T_3$ , а на процент моноцитов —  $T_3$  и  $T_4$ .

Компоненты комплемента С3с и С4 статистически значимо связаны только с ТSH и  $T_4$ , ферритин — с ТSH и  $T_3$ . Вероятно, указанная выше связь С3с, С4 и ферритина с йодом, является опосредованной. Напротив, уровни иммуноглобулинов всех классов с высокой достоверностью непосредственно зависят от йодной обеспеченности. То же самое можно сказать о таких БОФ как орозомукоид,  $\alpha$ 1-антихимотрипсин, церулоплазмин, гаптоглобин и  $\alpha$ 1-анти-

**Таблица 4**  
**Величина (F) и достоверность (p) вкладов факторов ТSH,  $T_3$ ,  $T_4$  и I в дисперсии изучаемых показателей**

ЗП	ТSH		I		$T_3$		I		$T_4$		I	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
СЯН	1,27	-	3,51	0,03	1,05	-	1,99	-	0,19	-	3,08	0,05
Лимф.	1,79	-	4,47	0,01	5,85	0,004	3,57	0,03	1,50	-	4,47	0,01
Эозин.	0,21	-	4,67	0,01	1,81	-	3,14	0,05	0,61	-	3,57	0,03
Мон.	1,93	-	8,27	0,001	22,9	0,001	8,70	0,001	7,36	0,001	8,67	0,001
С3с	3,31	0,04	0,23	-	0,89	-	0,39	-	5,86	0,004	0,83	-
С4	6,65	0,002	0,23	-	2,30	-	0,02	-	1,72	-	0,07	-
IgG	6,37	0,002	3,77	0,02	0,10	-	4,31	0,01	0,02	-	5,34	0,005
IgA	0,28	-	16,5	0,001	1,84	-	15,6	0,001	1,03	-	10,3	0,001
IgM	0,66	-	4,14	0,02	2,99	-	3,73	0,03	1,26	-	4,63	0,01
АГР	0,39	-	9,07	0,001	1,32	-	9,63	0,001	1,31	-	5,42	0,005
АГР-гс	1,38	-	3,29	0,04	0,31	-	3,01	0,05	1,26	-	6,22	0,003
АСТ	0,42	-	10,5	0,001	0,61	-	11,1	0,001	1,44	-	6,87	0,001
АСТ-гс	0,60	-	2,40	-	0,60	-	0,97	-	0,59	-	1,20	-
ТФ	2,14	-	1,16	-	0,30	-	0,99	-	0,51	-	0,95	-
$\alpha$ 2-МГ	1,19	-	0,65	-	1,09	-	0,28	-	0,17	-	0,37	-
СР	0,31	-	10,4	0,001	1,00	-	9,27	0,001	0,06	-	15,3	0,001
НР	1,83	-	5,42	0,005	0,04	-	4,71	0,01	0,42	-	1,36	-
АТ	2,40	-	5,82	0,004	0,21	-	6,82	0,001	0,21	-	6,74	0,001
Fer	3,30	0,04	0,68	-	4,59	0,01	0,09	-	0,10	-	0,95	-
$\beta$ 2-мГ	0,44	-	2,31	-	2,15	-	2,94	-	0,55	-	2,61	-

Примечание: ЗП — зависимый параметр, СЯН — сегментоядерные нейтрофилы, Лимф. — лимфоциты, Эозин. — эозинофилы, Мон. — моноциты, «-» — отсутствие достоверности ( $p>0,05$ ).

трипсин, а также о степени гликозилирования AGP. Все эти белки (за исключением IgG) практически не зависят от сывороточного содержания гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

Таким образом, спектр лейкоцитов периферической крови, уровень иммуноглобулинов, компонентов комплемента С3с и С4 и ряда белков острой фазы воспаления напрямую или опосредованно зависят от степени йодной обеспеченности.

При йододефиците отмечается увеличение содержания в сыворотке крови IgM и ферритина наряду со снижением уровня компонентов комплемента С3с и С4, орозомукоида,  $\alpha$ 1-антихимотрипсина, церулоплазмينا, гаптоглобина и  $\alpha$ 1-анти трипсина. Количественные изменения БОФ сочетаются с качественными — снижается степень гликозилирования AGP и АСТ.

При повышенной экскреции йода уменьшается доля сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, увеличивается процент лимфоцитов и эозинофилов, возрастает концентрация иммуноглобулинов всех классов, а также  $\alpha$ 1-антихимотрипсина и  $\alpha$ 1-анти трипсина — БОФ, обладающих антипротеазной активностью.

Следует отметить, что процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в периферической крови, а также сывороточный уровень IgG, IgA, орозомукоида,  $\alpha$ 1-антихимотрипсина, трансферрина, церулоплазмينا, гаптоглобина,  $\alpha$ 1-анти трипсина,  $\beta$ 2-микροглобулина и ферритина, как и степень гликозилирования белков связаны с экскрецией йода линейной зависимостью.

Непосредственно от степени йодной обеспеченности зависит фракционный состав лейкоцитов периферической крови, содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов,  $\alpha$ 1-антихимотрипсина, церулоплазмينا, гаптоглобина и  $\alpha$ 1-анти трипсина, орозомукоида, а также степень гликозилирования последнего. Влияние йода на компоненты комплемента С3с, С4 и ферритин опосредовано TSH и гормонами щитовидной железы.

## Заключение

Выявленные при йододефиците изменения показателей иммунной системы не укладываются в рамки определенной иммунопатологии, но, тем не менее, могут послужить факторами, модифицирующими иммунный ответ. Белки острой фазы воспаления, в том числе белки системы комплемента и естественные антитела, играют важную роль в первичном (врожденном) противоинфекционном иммунном ответе. Являясь опсонинами, они обеспечивают быстрое и эффективное включение фагоцитоза при антигенной стимуляции [11]. Дефицит и качественные изменения БОФ, как и снижение уровня IgA, ослабляют первую линию противоинфекционной защиты. Это может проявляться повышенной склонностью к инфекционным инвазиям, более тяжелыми токсическими проявлениями в первые дни заболевания, более поздним и вялым развитием адаптивного иммунного ответа и вследствие этого склонностью к затяжному течению и рецидивированию болезни. Известно, что БОФ также являются важными компонентами антипротеолитической и антиоксидантной систем организма. Их недостаток может быть причиной неэффективности защиты клеточных мембран и является фактором предрасположенности развития бронхолегочных, гастроэнтерологических и онкологических заболеваний [12].

Ввиду того, что изучаемые факторы иммунитета достоверно зависят от степени йодной обеспеченности, йодная профилактика и лечение йододефицита одновременно являются методом иммунокоррекции. Следует, однако, учитывать, что повышенное поступление йода в организм усиливает гликозилирование белков, как показано на примере AGP и АСТ. Это повышает их антигенные свойства [1] и увеличивает вероятность развития аутоиммунных процессов. При этом в большей степени возрастает риск развития аутоиммунного тиреоидита, так как избыточное поступление йода приводит к образованию высокойодированного тиреоглобулина обладающего повышенной иммуногенностью [7].

*Работа выполнена при поддержке общественной экологической организации «Green Cross»*

## Литература

1. Йодный дефицит в Беларуси и методы его коррекции и профилактики: Метод. рекомендации. Минск, 2000.
2. Liquidation of iodine insufficiency disorders. The comparative analysis of a works course. WHO Regional Office for Europe. European Health for all Series. 2000, 7: 34.
3. Зайчик А. Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. СПб: ЭЛБИ; 2000.
4. Bourdoux P., Mahangaiko E., Batende J. et al. Iodine-induced thyrotoxicosis five years after iodine supplementation. J. Endocrinol. Invest. 1999, 22 (6): 120.
5. Boyages S.C., Bloor A.M., Maberly G.F. Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. Clin. Endocrinol. 1989, 31 (4): 453–465.
6. Prentice L., Phillips D., Sarsero D. et al. Geographical distribution of subclinical autoimmune thyroid disease in Britain: a study using highly sensitive direct assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. Acta Endocr. 1990, 123: 493–498.
7. Corvilain B., Sande J., Dumont J. Autonomy in endemic goiter. Thyroid. 1998, 8 (1): 107–113.
8. Glinioer D., De Nayer P., Delange F., Lemone M., et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 258–269.
9. Dunn J.T., Crutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.N. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. 1993: 18–29.
10. Mackiewicz A., Mackiewicz S. Determination of lectin-sugar dissociation constants by agarose affinity electrophoresis. Anal. Biochem. 1986, 156: 481–488.
11. Ройт А., Бростгофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир; 2000.
12. Суханова Г.А., Акбашева О.Е., Дюкова Е.В., Кондратьев А.П. Антиоксиданты и ингибиторы протеолиза в оценке состояния здоровья человека. Клини. лаб. диагн. 2001, 11: 8.