

УДК 616.72-002.77+577.17.049]-092

КАРАЧЕНЦЕВ Ю.И.^{1,2}, ГОНЧАРОВА О.А.², ИЛЬИНА И.М.¹¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков² Харьковская академия последипломного образования МЗ Украины

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ДИФФУЗНО-ОЧАГОВОЙ ФОРМЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Резюме. Исследованы уровни селена и кадмия в волосах у женщин, проживающих не менее десяти лет в г. Харькове. Проанализированы данные в группах с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и без тиреопатологии (контроль), а также в подгруппах с диффузной и диффузно-очаговой патологией щитовидной железы на фоне АИТ. Установлено, что уровень селена у женщин был снижен независимо от наличия АИТ, в т.ч. от характера поражения щитовидной железы на фоне АИТ. Это может свидетельствовать о недостаточной обеспеченности селеном жителей Харькова. Уровень кадмия был достоверно чаще повышен в группе с АИТ по сравнению с контролем (40,0 против 6,7 %), при этом у женщин с АИТ он был достоверно выше в подгруппе с диффузно-очаговой патологией щитовидной железы. С учетом данных литературы об антагонизме между селеном и кадмием одним из подходов к профилактике злообразования в щитовидной железе может быть нормализация обеспеченности селеном на популяционном и индивидуальном уровне.

Ключевые слова: селен, кадмий, очаговая патология щитовидной железы.

Food and Drug Administration (FDA) в 2005 году констатировала, что существуют данные, позволяющие предположить связь между селеном (Se) и генезом рака щитовидной железы (ЩЖ). Основанием для этого были в т.ч. результаты деятельности норвежской программы Janus Serum Bank, охватывающей значительное количество больных с установленным диагнозом рака ЩЖ. Было установлено, что в сыворотке крови, неоднократно взятой у них в прошлом и хранящейся в Банке сывороток, наблюдалось снижение уровня Se [1]. Имеются также данные о том, что при сравнении концентрации Se в ткани ЩЖ при различной тиреопатологии установлено, что самой низкой она была на фоне рака ЩЖ [2].

Окончательные механизмы такой связи не установлены, но среди различных гипотез рассматривается роль антагонизма между Se и тяжелыми металлами — кадмием, ртутью и мышьяком [3, 4]. Сложная проблема взаимодействия между микроэлементами в организме на сегодняшний день разработана недостаточно. Активно рассматривается роль металлотионеинов (МТ) — семейства низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина (до 33 %). МТ имеются во всех животных тканях, они связывают большое количество ионов ряда металлов (6 ионов металла на молекулу МТ) и способствуют их удалению. Так, вы-

явлено, что с МТ связано до 20 % адсорбируемого из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) кадмия (Cd) [5]. Следует отметить, что впервые МТ выделен из коркового слоя почек лошади в виде грузенного именно кадмием протеина [6].

Эти данные, естественно, привлекают внимание исследователей к углубленному изучению взаимодействия Se и тяжелых металлов в различных средах организма и при различной патологии. Предметом данного исследования явилась сравнительная оценка соотношения уровней Se и Cd при очаговой патологии ЩЖ. Известно, что Cd является токсичным для многих тканей организма. Пролонгированная экспозиция Cd приводит к нефро-, остео- и иммунотоксичности. Он считается человеческим канцерогеном [5, 7]. В свою очередь, установлено, что МТ экспрессируется в кадмийиндуцированных опухолевых клетках на разных стадиях развития рака и играет значительную роль в защите организма от Cd [7]. При этом для экспрессии МТ необходимо достаточное количество Se.

Цель исследования — установить уровни селена и кадмия в волосах у женщин — жительниц г. Харькова в

© Караченцев Ю.И., Гончарова О.А., Ильина И.М., 2014

© «Международный эндокринологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Таблица 1. Характеристика тиреоидного и иммунного статуса в группе исследуемых женщин с аутоиммунным тиреоидитом (n = 30)

Показатель	Лабораторные нормы	Частота отклонений от нормы (%)	Средний уровень, M ± m	Колебание уровня
ТТГ	0,4–4,3 мМЕ/л	↑ у 33,3	4,67 ± 0,99	0,3–16,4
FT4	10,0–23,0 пмоль/л	↓ у 13,3	14,63 ± 0,69	7,7–19,0
АТ ТПО	< 30 Ед/мл	↑ у 100,0	410,77 ± 62,56	54,0–1018,0
АТ ТГ	< 65 Ед/мл	↑ у 46,7	239,15 ± 70,17	111,0–700,0

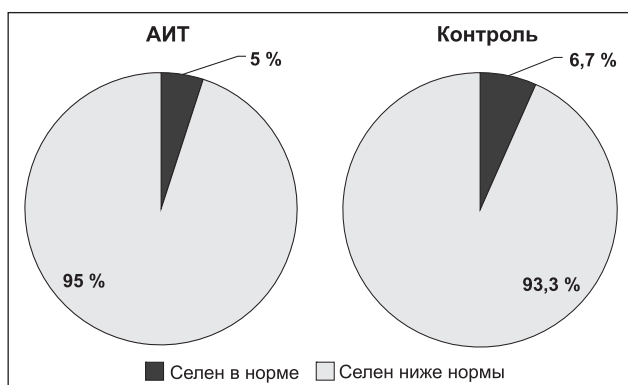


Рисунок 1. Удельный вес женщин со сниженным уровнем селена в волосах

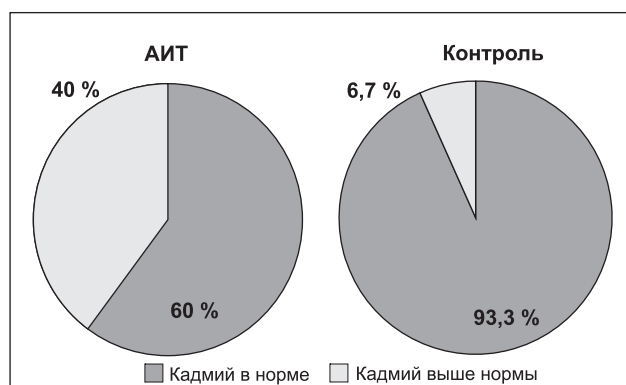


Рисунок 2. Удельный вес женщин с повышенным уровнем кадмия в волосах

зависимости от наличия аутоиммунного тиреоидита, в т.ч. с диффузно-очаговой патологией щитовидной железы.

Материалы и методы

Уровни Se и Cd исследовались в волосах, т.к. их содержание в крови в большей мере может меняться при различной диете. Обследована группа женщин в возрасте 40–63 лет, не менее десяти лет проживающих в г. Харькове. 30 женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) составили основную группу (50,65 ± 1,74 года), 15 без тиреопатологии (48,30 ± 2,27 года) — контрольную. Пробы волос брали в затылочной части головы, у корня. Исследование проведено с помощью атомно-абсорбционного спектрометра ICE 3500 (Thermo Fisher Scientific, USA). Нормальным показателем считали уровень Se в диапазоне 0,80–1,15 мкг/г; Cd — 0,05–0,25 мкг/г [8, 9]. Состояние ЩЖ оценивали по данным УЗИ, уровням тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (FT4), антител к тиреопероксидазе (АТ ТПО) и тиреоглобулину (АТ ТГ). Результаты проанализировали в сравнительном аспекте в группе женщин с АИТ и контрольной группе, при АИТ — в подгруппах с наличием очаговых изменений в ЩЖ и с диффузной патологией железы по данным УЗИ.

Статистическая обработка данных выполнена с применением t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения связи между показателями тиреоидных гормонов и гуморального антитиреоидного иммунитета и уровнем Se использован метод корреляционного анализа Пирсона (r), значимость установлена по t-критерию с 95% уровнем надежности ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

У всех женщин с АИТ при УЗИ ЩЖ выявлялась гипоехогенность и гетерогенность структуры железы, у 28 из 30 пациенток (93,4 %) определялось утолщение капсулы. Общий объем ЩЖ колебался от 0,79 до 22,45 см³, при этом у трех женщин объем ЩЖ свидетельствовал об атрофическом варианте течения АИТ. Диффузная патология выявлялась у 12 женщин, диффузно-очаговая — у 18.

В контрольной группе экзогенность ЩЖ была средней, структура однородной, мелко- либо среднезернистой, общий объем железы колебался в пределах 6,01–7,28 см³. Очаговых изменений ЩЖ выявлено не было.

Тиреоидный статус женщин с АИТ характеризовался повышением уровня ТТГ у трети пациенток и снижением FT4 в 13,3 % случаев, несмотря на проводимую заместительную гормональную терапию тиреоидными препаратами. У всех женщин имело место повышение уровня АТ ТПО и почти в половине случаев — повышение АТ ТГ (табл. 1).

Уровень Se в волосах был снижен у 95 % женщин с АИТ и у 93,3 % — в контрольной группе (рис. 1).

При этом средние показатели уровня Se в рассмотренных группах были одинаковыми (0,38 ± 0,02 мкг/г). Эти данные могут свидетельствовать о недостаточной обеспеченности Se жителей Харькова.

У женщин с АИТ в подгруппах с диффузной и диффузно-очаговой патологией ЩЖ уровни Se достоверно не отличались: 0,35 ± 0,03 мкг/г против 0,41 ± 0,04 мкг/г соответственно ($p > 0,05$).

Уровень Cd в волосах был достоверно чаще ($p < 0,05$) повышен у женщин с АИТ (рис. 2).

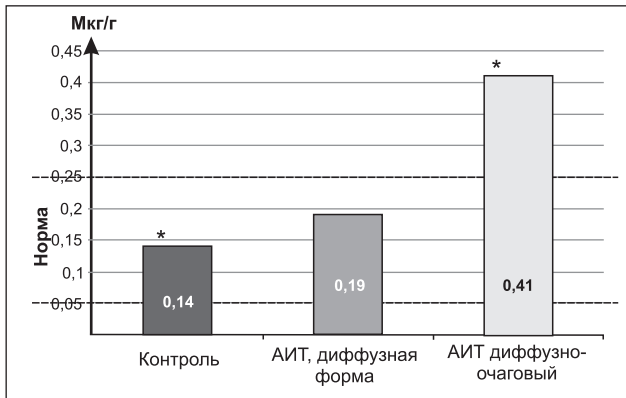


Рисунок 3. Уровни кадмия в волосах женщин при АИТ с диффузной и диффузно-очаговой патологией ЩЖ

При этом средний уровень Cd на фоне АИТ был достоверно выше, чем в контрольной группе ($0,28 \pm 0,05$ мкг/г против $0,14 \pm 0,03$ мкг/г, $p < 0,05$).

Наличие очаговой патологии ЩЖ у женщин с АИТ сопровождалось достоверным повышением уровня Cd в волосах ($0,41 \pm 0,10$ мкг/г против $0,19 \pm 0,03$ мкг/г, $p < 0,05$) (рис. 3).

При этом данный показатель у женщин с диффузной патологией ЩЖ при АИТ оказался в пределах нормы, хотя и превышал на 35,7 % данные контрольной группы.

При анализе корреляционных связей между показателями тиреоидного статуса и антитиреоидного иммунного ответа, с одной стороны, и уровнями Se — с другой установлено наличие достоверной отрицательной ассоциации между ТТГ и Se ($r = -0,359$, $p < 0,05$) и положительной — между FT4 и Se ($r = 0,619$, $p < 0,05$), что подтверждает участие Se в механизмах секреции Т4 в ЩЖ [3]. Ассоциативные связи между АТ ТПО и Se были отрицательными, но не достигали уровня достоверности ($r = -0,168$).

Анализируя результаты исследования, следует отметить, что практически у всех обследованных женщин выявлено снижение уровня Se в волосах независимо от наличия АИТ и очаговых изменений в ЩЖ. Это позволяет предположить, что г. Харьков относится к территориям с низкой обеспеченностью Se. Подтверждением могут служить и данные, полученные в ГУ «ИОЗДП» при исследовании группы подростков в возрасте 10–17 лет, проживающих в Харьковском регионе [10].

Нашими предыдущими исследованиями женщин с АИТ — жительниц г. Сумы и Кролевецкого района Сумской области — также установлено снижение обеспеченности Se, особенно в Кролевецком районе, где наблюдается большая частота АИТ с диффузно-очаговыми изменениями ЩЖ [11]. Результаты этих исследований обосновывают необходимость проведения широких эпидемиологических исследований как минимум в этих областях, так как недостаток Se негативно влияет на многие органы и системы организма и имеются методы популяционной и индивидуальной

коррекции обеспеченности Se. Такие исследования, в частности, проведены в Белоруссии, где выявлено снижение средних показателей уровня Se в крови на фоне достаточной обеспеченности йодом после проведения йодной профилактики [12].

На фоне низкого содержания Se в волосах, которое практически не зависело от наличия АИТ, в т.ч. с диффузно-очаговыми изменениями ЩЖ, повышение уровня Cd в той же группе женщин выявлялось достоверно чаще на фоне АИТ. При этом в группе с АИТ уровень Cd был достоверно выше у женщин с диффузно-очаговыми изменениями ЩЖ. Такие результаты не исключают участия Cd в процессе злообразования в ЩЖ. При этом, в соответствии с сегодняшними гипотетическими представлениями, механизм негативных последствий такого соотношения (недостаток Se и повышение Cd) может быть представлен следующим образом: на фоне недостаточности Se снижается экспрессия металлотионеинов в клетке в ответ на повышение Cd и поэтому не происходит детоксикации организма. Очевидно, что в основе профилактических мероприятий при условии правильности этой гипотезы должны лежать меры по нормализации обеспеченности организма селеном. Эти мероприятия могут быть популяционными (по примеру Финляндии [13] и Китая [14]) и индивидуальными.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования позволяют сделать предварительный вывод о том, что г. Харьков относится к территориям с недостаточной обеспеченностью селеном, и обосновывают необходимость проведения расширенных исследований в масштабах города и области.
2. На фоне селенодефицита имеет место повышение уровня кадмия у больных аутоиммунным тиреоидитом с диффузно-очаговыми изменениями щитовидной железы.
3. С учетом данных об антагонизме селена и кадмия в организме одним из путей профилактики очаговой тиреопатологии может быть достаточная обеспеченность населения селеном.

Список литературы

1. Gislefoss R. The Janus serum bank and biomarkers of cancer [Text] / R. Gislefoss, E. Jellum // *Norsk Epidemiologi*. — 2006. — Vol. 16 (1). — P. 53-57.
2. Kucharzewski M. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases [Text] / M. Kucharzewski, J. Braziewicz, U. Majewska, S. Gyudy // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2002. — Vol. 88 (1). — P. 25-30.
3. Beckett G.L. Selenium and endocrine systems [Text] / G.L. Beckett, J.R. Arthur // *J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 184. — P. 455-465.
4. Marushko Y. The role of selenium in clinical practice [Text] / Y. Marushko, Y.Y. Ostapenko // *Dityache likar.* — 2012. — № 5. — P. 32-36.
5. Toxicology under General / Ed. by B.A. Kurland, V.A. Filov. — M.: Medicine, 2002. — 608 p.

6. Margoshes M. A cadmium protein from equine kidney cortex [Text] / M. Margoshes, B.L. Vallee // J. Amer. Chem. Soc. — 1957. — Vol. 79. — P. 4813-4814.

7. Barysheva E.S. The role of trace elements in the functional and structural homeostasis of the thyroid gland (clinical and experimental study) [Text] / E.S. Barysheva // International Journals Endocrinology. — 2010. — № 7 (31). — P. 24-27.

8. Ivanov S.I. Determination of chemical elements in biological fluids and preparations by atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma mass spectrometry [Text] / S.I. Ivanov, P.L. Godunov, V.B. Skachkov, V.A. Tutelyan, A.V. Skalny, V.A. Demidov, M.G. Skalnaya, E.P. Serebryansky, A.R. Grabeklis, V.V. Kuznetsov // Guidelines (4.1.1482-03 MUK, MUK 4.1.1483-03). — Moscow: Russian FTSGSN, 2003. — 56.

9. Serebryanskiy E.P. Development of spectrometric methods for the determination of chemical elements in the environment and biological media rights for hygienic studies [Text] / E.P. Serebryanskiy // Abstract diss. — 2003. — 20 p.

10. Plekhova E.I. Possible involvement of trace elements in the development of diffuse nontoxic goiter among adolescents living in low iodine deficiency [Text] / E.I. Plekhova, S.N. Turchin, D.A. Kashkald // Materials of scientific-practical conference with

international participation «Achievements and Prospects of Experimental and Clinical Endocrinology Thirteenth Danilevskyreading». — Kharkov, 2014. — P. 24-125.

11. Karachentsev Y.I. Security selenium separate regions of Sumy region and especially the frequency of thyroid cancer [Text] / Y.I. Karachentsev, O.A. Goncharova, E.I. Podoroga, I.M. Ilyina, L.E. Nikishina // International Journal of Endocrinology (Ukraine). — 2013. — № 5 (53). — P. 17-20.

12. Mityukova T. Asswment of iodine and selenium supplementation in different regions of Belarus [Text] / T. Mityukova, V. Drozd, T. Leonova, M. Lushchik, T. Platonova, A. Tuzova, N. Akulevich // Europ. Thyroid J.: The 35-th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Krakow, the 10th–14th of Sept., 2011. — Krakow, 2011. — P. 163-164.

13. Aro A. Effects of supplementation of fertilizers on human selenium status in Finland [Text] / A. Aro, G. Alfthan // Analyst. — 1995. — Vol. 120. — P. 841-843.

14. Hensrud D.D. Antioxidant status, erythrocyte fatty acids, and mortality from cardiovascular disease and Keshan disease in China [Text] / D.D. Hensrud, D.C. Heimbürger, J. Chen, B. Parpia // Eur. J. Clin. Nutr. — 1994. — Vol. 48 (7). — P. 455-464.

Получено 11.08.14 ■

Караченцев Ю.І.^{1,2}, Гончарова О.А.², Ільїна І.М.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

² Харківська академія післядипломної освіти МОЗ України

МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ДИФУЗНО-ВОГНИЩЕВІЙ ФОРМІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Резюме. Досліджено рівні селену і кадмію у волоссі жінок, які проживають не менше десяти років у м. Харкові. Проаналізовано дані в групах з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) і без тиреопатології (контроль), а також у підгрупах із дифузною і дифузно-вогнищевою патологією щитоподібної залози на тлі АІТ. Встановлено, що рівень селену у жінок був знижений незалежно від наявності АІТ, у т.ч. від характеру ураження щитоподібної залози на тлі АІТ. Це може свідчити про недостатню забезпеченість селеном жителів Харкова. Рівень кадмію був вірогідно частіше підвищений в групі з АІТ порівняно з контролем (40,0 проти 6,7 %), при цьому в жінок з АІТ він був вірогідно вище в підгрупі з дифузно-вогнищевою патологією щитоподібної залози. З урахуванням даних літератури про антагонізм між селеном і кадмієм в організмі одним із підходів до профілактики вузлуотворення в щитоподібній залозі може бути нормалізація забезпеченості селеном на популяційному та індивідуальному рівні.

Ключові слова: селен, кадмій, вогнищева патологія щитоподібної залози.

Karachentsev Yu.I.^{1,2}, Goncharova O.A.², Ilyina I.M.¹

¹ State Institution «Institute of Problems of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilevsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

² Kharkiv Academy of Postgraduate Education of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

MICRONUTRIENT IMBALANCE IN DIFFUSE FOCAL FORM OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Summary. The levels of selenium and cadmium in the hair of women living at least ten years in the city of Kharkiv have been studied. We have analyzed data in the groups with autoimmune thyroiditis (AIT) and without thyroid pathology (controls), as well as in subgroups with diffuse and diffuse focal thyroid pathology against the background of AIT. It is found that the level of selenium in women was reduced irrespective of the presence of AIT, including the nature of the lesions of the thyroid gland against the background of AIT. This could indicate a lack of selenium supplementation in Kharkiv residents. Cadmium level was significantly more often elevated in the group with AIT compared with controls (40.0 vs. 6.7 %), while in women with AIT it was significantly higher in the subgroup with diffuse focal thyroid pathology. Taking into account the literature data about the antagonism between selenium and cadmium, one of approaches to prevention of thyroid nodule formation may be normalization of selenium supplementation at the population and individual level.

Key words: selenium, cadmium, focal thyroid pathology.