

АССОЦИАЦИИ ГОРМОНОВ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ, АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ С МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ СЫВОРОТКИ КРОВИ



© А.А. Серикбаева^{1*}, З.Б. Тауешева¹, Л.В. Щербакова², О.Д. Рымар²

¹Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Исследования, посвященные изучению связи между аутоиммунитетом щитовидной железы и микроэлементами крови (МЭ), продолжаются в разных регионах мира, однако данные часто противоречивы, что и определяет актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ. Выявить ассоциации гормонов тиреоидной функции, антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) с МЭ крови у молодых женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Включены данные обследований 859 женщин в возрасте 18–45 лет, у которых показатель тиреотропного гормона (ТТГ) находился в референсном интервале или выше 3,4 мкМЕ/мл, показатели свободного тироксина (св.Т₄) — в референсном диапазоне. Критерии исключения: наличие менопаузы, декомпенсация хронических заболеваний. Сформированы 2 группы: группа женщин, у которых уровень АТ-ТПО был менее 30 ЕД/мл, обозначена как АТ-ТПО(-), группа женщин с АТ-ТПО более 30 ЕД/мл — как АТ-ТПО(+). Определение ТТГ, св.Т₄, АТ-ТПО в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом с применением тест-систем «Тиронд-ИФА-ТТГ, 0,23–3,4 мкМЕ/мл», «Тиронд-ИФА-св.Т₄, 10–23,2 пмоль/л», «Тиронд-ИФА-атТПО <30 ЕД/мл» на роботизированной системе «Эволис». Референсные значения были взяты из инструкции использованных наборов производителя ГК «АлкорБио» (Россия). Измерение концентраций элементов проведено на атомно-абсорбционном спектрометре «МГА-915МД» фирмы «Люмекс» (Россия). Для определения шанса носительства АТ-ТПО проведен логистический регрессионный анализ в серии однофакторных и многофакторных моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень св.Т₄ был ниже в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(-), $p=0,006$; показатели триглицеридов, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы были статистически значимо выше в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(-). Курящих женщин больше было в группе АТ-ТПО(-) — 4,1% против 1,3%. Носительство АТ-ТПО ассоциируется со снижением в сыворотке крови эссенциальных МЭ: йода, селена, железа, цинка. При разделении показателей МЭ в крови на тертили было установлено, что в первом тертиле йода, селена и цинка шанс носительства АТ-ТПО был выше по сравнению с третьим тертилем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Обнаруженные ассоциации АТ-ТПО с МЭ свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах в щитовидной железе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; гормоны тиреоидной функции; микроэлементы; антитела к тиреопероксидазе; молодой возраст; женщины.

ASSOCIATIONS OF THYROID STATUS AND THYROPEROXIDASE ANTIBODIES WITH SERUM TRACE ELEMENTS

© Aygul A. Serikbayeva^{1*}, Zauresh B. Tauesheva¹, Liliya V. Shcherbakova², Oksana D. Rymar²

¹Karaganda Medical University NCJSC, Karaganda, Kazakhstan

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine—Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

BACKGROUND: Studies on the relationship between thyroid autoimmunity and serum trace elements (TE) are ongoing in different parts of the world, however, the data obtained are often contradictory, which determines the relevance of this study.

AIM: The aim of the study was to identify associations between thyroid status and Anti-Thyroid Peroxidase antibodies (TPOAb) with serum TE among young women.

MATERIALS AND METHODS: The study participants were 859 women aged 18–45, whose Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) was in the reference range or above 3.4 μ U/ml and with free Thyroxine (fT₄) in the reference range. The exclusion criteria were the presence of menopause and decompensation of chronic diseases. The participants were subdivided into 2 groups: a group of women with TPOAb less than 30 U/ml, designated as TPOAb(-), and a group of women with TPOAb more than 30 U/ml, designated as TPOAb(+). The detection of TSH, fT₄, and TPOAb in serum was provided by enzyme immunoassay on the Evolis Robotized System using “Thyroid — ELISA- TSH, 0.23–3.4 μ U/ml”, “Thyroid — ELISA free T₄, 10–23.2 pmol/l”, “Thyroid ELISA — TPOAb<30 U/ml” test systems. The reference values were taken from the instructions of

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

the manufacturer Alkor Bio group (Russia). Logistic regression analysis was applied to adjudge associations between TPOAb status and serum trace elements.

RESULTS: The level of fT4 was lower in the AT-TPO (+) group compared to the AT-TPO (-), $p=0.006$; Triglycerides, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase was higher in the AT-TPO (+) group compared to the AT-TPO (-). There were more smoking women in the AT-TPO group (-) 4.1% versus 1.3% in AT-TPO (+). It was found that, after adjusting for likely cofounding factors, participants with antibody positivity had significantly lower concentrations of selenium; zinc, iodine, iron. When serum trace elements levels were analyzed in tertiles, the odds ratios TPOAb positivity of tertile 1 were higher than of tertile 3.

CONCLUSION: The associations between TPOAb and microelements demonstrate their involvement in autoimmune processes in the thyroid gland.

KEYWORDS: thyroid gland; hypothyroidism; trace elements; anti-thyroid autoantibodies; young age; women.

ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее часто субклинический гипотиреоз (СГ) развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ). АИТ является распространенным аутоиммунным заболеванием щитовидной железы (ЩЖ). По литературным данным, у женщин, проживающих на территориях Казахской части Приаралья, выявлена высокая частота субклинического гипотиреоза [1]. В эндокринологической практике отсутствуют достаточно четкие серологические критерии, позволяющие осуществлять точную диагностику АИТ ЩЖ. Среди различного рода биомаркеров определенной ценностью обладают традиционные антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [2, 3]. Ранее в рамках международных проектов MONICA (1995 г.) и HAPIEE (2005 г.) у жителей г. Новосибирска в возрастной группе 25–34 лет слабоположительные значения АТ-ТПО определены у 3,5% (1,5% мужчин и 2% женщин); в группе 45–69 лет — у 16% обследованных (3% мужчин и 13% женщин). Положительные значения АТ-ТПО чаще выявляются у женщин, чем у мужчин, и в старшей возрастной группе. Увеличение уровня ТТГ ассоциируется с высоким содержанием АТ-ТПО [4]. Согласно недавнему национальному исследованию, в Китае 14,2% населения имеют положительный результат на антитела к ЩЖ [5]. Этот высокий показатель обусловлен тем, что АИТ — это сложные многофакторные заболевания, в основе которых лежит взаимодействие генетических факторов и триггеров окружающей среды, включая химические элементы [4, 6–8]. Микроэлементы (МЭ) необходимы для синтеза гормонов ЩЖ, йод и селен играют ключевую роль в аутоиммунитете ЩЖ [9–11]. А. Stojasavljević и соавт. сообщили об обратной корреляции между риском АИТ и сывороточным цинком и медью, но о положительной связи с сывороточным марганцем [12]. Тем не менее другое исследование не выявило существенных различий между АИТ и здоровыми людьми в отношении металлов [13]. Воздействие таких металлов, как свинец, имеет тенденцию вызывать заболевания даже при низких уровнях [14]. Аномальное накопление свинца в организме способствует гибели фолликулярных клеток ЩЖ и чрезмерному окислительному стрессу, который является этиологическим фактором АИТ [15]. Кроме того, конкурентная связь между тяжелыми металлами и МЭ легко приводит к дисфункции ЩЖ. Исследования, посвященные изучению связи между аутоиммунитетом ЩЖ и МЭ, продолжаются в разных регионах мира, однако данные часто ограничены недостаточным размером выборки, что и определяет актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить ассоциации гормонов тиреоидной функции, АТ-ТПО с МЭ сыворотки крови у женщин молодого возраста, проживающих в Казахской части Приаралья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на территории Казахской части Приаралья Республики Казахстан, начало — I квартал 2014 г., окончание — IV квартал 2016 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследуемые группы включены данные обследований 859 женщин. Критерии включения: возраст 18–45 лет, показатель тиреотропного гормона (ТТГ) — в референсном интервале или выше 3,4 мкМЕ/мл и показатели свободного тироксина (св.Т₄) — в референсном диапазоне, проживание в зоне Приаралья не менее 5 лет, занятость в профессиях с вредностями не выше 2 класса, подписанное информированное согласие на проведение обследования, отсутствие приема ранее препаратов L-тироксина. Критерии исключения: наличие менопаузы, декомпенсация хронических заболеваний.

Способ формирования выборки из исследуемой популяции (или нескольких выборок из нескольких исследуемых популяций)

Исследование проведено на основе репрезентативной выборки из неорганизованной популяции женщин, обследованных в рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья». Номер госрегистрации 0114PK00320, заказчик — Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Были обследованы 2205 женщин репродуктивного возраста от 18 до 49 лет. Из них была сформирована выборка молодых женщин в количестве 859 в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующих критериям включения и исключения. Сформированы 2 группы: группа, в которую были включены женщины, у которых уровень АТ-ТПО был менее 30 ЕД/мл, обозначена как АТ-ТПО(-), группа, в которую были включены женщины с уровнем АТ-ТПО более 30 ЕД/мл, обозначена как АТ-ТПО(+).

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное однократное одномоментное неконтролируемое исследование.

Методы

Включенным в исследование женщинам проведены клинические обследования: сбор жалоб, анамнеза, антропометрические измерения (рост, вес, объем талии (ОТ), расчет ИМТ), измерение систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определены показатели ТТГ, св.Т₄, АТ-ТПО, выполнены биохимический анализ крови, гемоглобин и определены МЭ в сыворотке крови. Определение ТТГ, св.Т₄, АТ-ТПО в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом с применением тест-систем «Тиронд-ИФА-ТТГ, 0,23–3,4 мкМЕ/мл», «Тиронд-ИФА-св.Т₄, 10–23,2 пмоль/л», «Тиронд-ИФА-атТПО <30 ЕД/мл» на роботизированной системе «Эволис». Референсные значения были взяты из инструкции использованных наборов производителя ГК «АлкорБио» (Россия). Оценку функции ЩЖ проводили с учетом показателей ТТГ, св.Т₄. Диагноз СГ устанавливали на основании повышения уровня ТТГ (выше 3,4 мкМЕ/мл) и св.Т₄ в пределах референсных значений. Измерение концентраций элементов проведено на атомно-абсорбционном спектрометре «МГА-915МД» фирмы «Люмекс» (Россия). Определены показатели МЭ в сыворотке крови. В соответствии с современными принципами классификации элементного состава мы оценили содержание эссенциальных (жизненно необходимых): йода, селена, железа, цинка, меди, хрома, марганца и токсичных МЭ: ртути, свинца, кадмия, мышьяка, никеля. Методики включены в реестр РК.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием пакета программ SPSS (v.13.0). Для оценки характера распределения изучаемых признаков проведен тест Колмогорова–Смирнова: в случае нормального распределения показатели представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Показатели с распределением, отличным от нормального, представлены как $Me [25; 75]$, где Me — медиана, $[25; 75]$ — 25 и 75 процентиля. Статистическую значимость различий средних показателей для нормально распределенных признаков при наличии двух групп оценивали по критерию Стьюдента (t); для более чем двух групп — в анализе ANOVA с поправкой Бонферрони; для ненормально распределенных признаков — с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Категориальные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n , %). Связи между признаками оценивались путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). С помощью однофакторного ROC-анализа был определен оптимальный порог отсеивания уровня эссенциальных МЭ в крови для носительства АТ-ТПО. Качество модели оценивали с помощью площади под кривой (AUC): 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее, 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Для определения шанса носительства АТ-ТПО проведен логистический регрессионный анализ в серии однофакторных и многофакторных моделей. В качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель АТ-ТПО $\geq 30,0$ vs $< 30,0$ Ед/мл. Предварительно отсе-

лектированные в корреляционном анализе ковариаты включены в многофакторные модели как независимые показатели. Уровни МЭ в крови, разделенные на тертили (первый тертиль — токсичных МЭ, где более низкие показатели, и третий тертиль — эссенциальных МЭ, где более высокие показатели, взяты за референс), были включены в одну из моделей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, очень значимыми — при $p \leq 0,01$, высоко значимыми — при $p \leq 0,0001$.

Статистический анализ проведен в рамках ГЗ, рег. № 122031700094–5.

Этическая экспертиза

Проведение Научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья», номер госрегистрации 0114РК00320, было одобрено этической комиссией по клиническим и экспериментальным исследованиям при Национальном центре гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства здравоохранения РК 26.03.2014г. (выписка из протокола №4). Диссертационное исследование одобрено заседанием Ученого Совета НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск 27.12.2016 (протокол № 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от статуса АТ-ТПО: АТ-ТПО(–) и АТ-ТПО(+), 631 и 228 человек соответственно (табл. 1). Средние значения возраста обследованных — 32,4 года; ИМТ — 24,2 кг/м²; ОТ — 76,2 см; САД — 111,0 и ДАД — 71,4 мм рт.ст.; ЧСС — 78 в минуту. Показатели не различались в группах. Не получено разницы в показателях ТТГ в сыворотке крови, однако уровень св.Т₄ был ниже в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(–), $p = 0,006$. Доля повышенного уровня ТТГ $> 3,4$ мкМЕ/мл больше была в группе АТ-ТПО(+) — 28,1% по сравнению с АТ-ТПО(–) — 20,3%, $p = 0,016$. Показатель медианы уровня гемоглобина составил 117,0 г/л [102,0; 131,0], что статистически выше у женщин с АТ-ТПО(–) — 118,0 г/л [103,0; 132,0], чем в группе АТ-ТПО(+) — 112,0 г/л [97,5; 130,0], $p = 0,024$. Для общего холестерина (ОХС) и глюкозы плазмы натощак (ГПН) не было статистически значимых различий между группами с положительными и отрицательными антителами, однако уровни триглицеридов (ТГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) были выше в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(–). Курящих женщин больше было в группе АТ-ТПО(–) — 4,1% против 1,3%. Получены различия в содержании МЭ в изучаемых группах. В группе АТ-ТПО(+) отмечены более низкие значения медианы йода, селена, цинка, железа, чем у женщин с АТ-ТПО(–). Из токсичных МЭ определены более низкие значения ртути, кадмия и мышьяка и более высокие — свинца у женщин с АТ-ТПО(+), чем в группе АТ-ТПО(–).

Проведен корреляционный анализ между АТ-ТПО и биохимическими показателями в сыворотке крови у обследованных женщин. Получена статистически значимая отрицательная слабая связь между АТ-ТПО и ГПН ($r_s = -0,137$; $p = 0,001$), мочевиной ($r_s = -0,174$; $p = 0,001$); положительная связь АТ-ТПО с АЛТ ($r_s = 0,136$; $p = 0,001$), АСТ ($r_s = 0,182$; $p = 0,001$), ТГ ($r_s = 0,189$; $p = 0,001$).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между показателями АТ-ТПО, св.Т₄, ТТГ и МЭ в сыворотке крови у обследованных женщин (табл. 2). Наибольшее количество ассоциаций выявлено для АТ-ТПО. Получена статистически значимая отрицательная слабая связь между показателями АТ-ТПО и эссенциальных МЭ в крови: йода, селена, железа, цинка; положительная слабая связь с марганцем; отрицательная слабая связь между показателями АТ-ТПО и содержанием токсичных МЭ в крови: кадмия, ртути, мышьяка; положительная слабая связь с концентрациями свинца, никеля. Получена статистически значимая положительная слабая связь

между показателями св.Т₄ и селена, марганца в крови; слабая отрицательная — с ртутью, слабая положительная — со свинцом и никелем. Между показателями ТТГ и ртутью — слабая положительная связь, с марганцем, никелем — слабая отрицательная.

С помощью однофакторного ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения уровня эссенциальных МЭ в крови для носительства АТ-ТПО: для йода — 5,85 мкг/дл (площадь под кривой $0,60 \pm 0,023$; $p < 0,001$) с чувствительностью 63,8% и специфичностью 44,6%; для селена — 63,05 мкг/л (площадь под кривой $0,60 \pm 0,022$; $p = 0,001$) с чувствительностью 57,5% и специфичностью

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели обследованных женщин — носительниц АТ-ТПО

Показатели	Все обследованные	АТ-ТПО(-)	АТ-ТПО(+)	p
N	859	631 (73,5%)	228 (26,5%)	
Возраст, лет	32,4±7,65	32,2±7,67	32,8±7,61	0,318
ТТГ, мкМЕ/мл	2,17 [1,42; 3,25]	2,12 [1,47; 3,18]	2,33 [1,29; 3,73]	0,370
св.Т ₄ , пмоль/л	14,0 [11,94; 16,91]	14,12 [12,13; 17,02]	13,29 [11,39; 16,48]	0,006
АТ-ТПО, ЕД/мл	13,89 [5,02; 13,82]	8,93 [3,24; 16,32]	56,57 [39,31; 157,97]	<0,001
ТТГ>3,4 мкМЕ/мл, n (%)	192 (22,4)	128 (20,3)	64 (28,1)	0,016
ИМТ, кг/м ²	24,2±5,60	24,2±5,86	24,2±4,82	0,896
ОТ, см	76,2±9,98	76,2±10,45	76,3±8,61	0,912
САД, мм рт.ст.	111,0±15,91	110,9±16,20	111,2±15,14	0,808
ДАД, мм рт.ст.	71,4±10,68	71,6±10,90	71,0±10,90	0,497
ЧСС/мин	78,3±10,33	78,0±10,34	79,1±10,31	0,191
Биохимические показатели крови				
ГПН, ммоль/л	4,92±0,831	4,94±0,817	4,86±0,868	0,130
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,82; 1,70]	1,08 [0,80; 1,51]	1,20 [0,86; 1,90]	<0,001
ОХС, ммоль/л	4,36±1,06	4,35±1,00	4,38±1,20	0,790
АЛТ, Ед/л	19,2 [15,0; 26,0]	19,0 [15,0; 26,0]	20,0 [15,3; 26,0]	0,310
АСТ, Ед/л	19,4 [14,6; 25,3]	19,0 [14,3; 25,0]	20,6 [15,9; 27,0]	0,003
ЩФ, Ед/л	92,3 [68,5; 134,0]	90,8 [67,0; 127,3]	101,3 [73,4; 147,3]	0,004
Гамма-глутаматтрансфераза, Ед/л	18,5 [14,7; 24,7]	18,3 [14,0; 24,0]	19,0 [15,1; 25,3]	0,073
Билирубин, мкмоль/л	13,0 [9,5; 15,5]	13,0 [8,6; 15,6]	13,0 [10,5; 15,2]	0,242
Креатинин, мкмоль/л	62,4 [55,2; 71,6]	62,0 [56,0; 71,6]	63,0 [53,5; 71,0]	0,498
МЭ сыворотки крови				
Йод, мкг/дл	5,5 [4,3; 7,0]	5,6 [4,6; 7,1]	5,2 [4,0; 6,7]	0,001
Селен, мкг/л	65,0 [54,3; 86,1]	66,0 [57,1; 88,0]	61,0 [49,3; 77,5]	<0,001
Железо, мг/л	331,0 [294,7; 402,0]	344,5 [300,0; 405,0]	318,6 [268,0; 382,6]	<0,001
Цинк, мкг/л	4328,0 [3719,6; 5431,0]	4513,0 [3804,3; 5620,0]	4123,0 [3577,5; 5067,9]	<0,001
Медь, мкг/л	1025,4 [880,0; 1224,1]	1023,0 [884,0; 1215,5]	1038,5 [855,3; 1295,1]	0,437
Хром, мкг/л	1,5 [1,1; 2,1]	1,5 [1,1; 2,1]	1,5 [1,0; 2,1]	0,894
Марганец, мкг/л	5,0 [3,2; 8,3]	4,9 [3,1; 8,2]	5,1 [3,3; 8,9]	0,348
Ртуть, мкг/дл	0,8 [0,5; 1,7]	0,8 [0,5; 2,1]	0,6 [0,5; 1,1]	0,001
Свинец, мкг/дл	4,1 [2,7; 5,4]	4,0 [2,4; 5,3]	4,5 [3,3; 5,6]	<0,001
Кадмий, мкг/дл	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,3; 0,6]	<0,001
Мышьяк, мкг/дл	0,1 [0,05; 0,6]	0,1 [0,06; 0,7]	0,08 [0,05; 0,26]	0,003
Никель, мкг/л	4,9 [3,1; 7,8]	4,9 [2,9; 7,8]	4,9 [3,8; 8,4]	0,071

56,2%; для железа — 325,1 мг/л (площадь под кривой $0,60 \pm 0,022$; $p=0,001$) с чувствительностью 56,6% и специфичностью 56,0%; для цинка — 4405,5 мкг/л (площадь под кривой $0,61 \pm 0,021$; $p=0,001$) с чувствительностью 62,9% и специфичностью 53,5%. Качество оцениваемых моделей (по площади под кривой) можно определить как среднее.

Для определения шанса носительства АТ-ТПО проведен логистический регрессионный анализ в серии однофакторных и многофакторных моделей. В качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель АТ-ТПО $\geq 30,0$ vs $<30,0$ МЕ/л, в качестве независимых пе-

ременных в Модели 1 — изучаемый МЭ, в Модели 2 — изучаемый МЭ, возраст, св.Т₄, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курение. Получено, что носительство АТ-ТПО ассоциируется со снижением в сыворотке крови эссенциальных МЭ: йода, селена, железа, цинка (табл. 3).

Носительство АТ-ТПО ассоциируется с повышением уровня свинца в сыворотке крови (табл. 4).

При разделении показателей эссенциальных МЭ в крови (йода, селена, цинка, железа) на тертили было установлено, что в первом тертиле шанс носительства АТ-ТПО был выше в 1,5 раза ($p=0,044$); в 1,6 раз ($p=0,033$); в 1,5 раза ($p=0,039$); в 1,5 раза ($p=0,070$)

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между показателями АТ-ТПО, св.Т₄, ТГ и микроэлементов в сыворотке крови у обследованных женщин

Показатель	АТ-ТПО		св.Т ₄		ТГ	
	r	p	r	p	r	p
Йод	-0,121	0,001	0,034	0,333	0,001	0,999
Селен	-0,235	0,001	0,089	0,010	-0,024	0,479
Железо	-0,233	0,001	-0,052	0,135	0,050	0,147
Цинк	-0,271	0,001	0,032	0,356	-0,007	0,831
Медь	0,090	0,009	-0,043	0,215	0,034	0,324
Хром	0,042	0,220	-0,005	0,886	-0,006	0,870
Марганец	0,116	0,001	0,172	0,001	-0,115	0,001
Ртуть	-0,182	0,001	-0,076	0,028	0,085	0,014
Свинец	0,165	0,001	0,077	0,026	0,024	0,484
Кадмий	-0,113	0,001	-0,009	0,791	-0,034	0,319
Мышьяк	-0,175	0,001	0,057	0,099	0,046	0,188
Никель	0,122	0,001	0,167	0,001	-0,094	0,006

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи носительства АТ-ТПО и эссенциальных микроэлементов

АТ-ТПО(+)	Модель 1		Модель 2	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Йод	0,897 (0,824–0,976)	0,011	0,938 (0,860–1,023)	0,149
Селен	0,990 (0,984–0,996)	0,001	0,994 (0,988–0,999)	0,044
Железо	0,997 (0,995–0,999)	0,001	0,998 (0,996–1,000)	0,058
Цинк	0,998 (0,997–0,999)	<0,001	0,998 (0,997–0,999)	0,047
Медь	1,000 (0,999–1,001)	0,168	1,000 (0,999–1,001)	0,410
Хром	1,004 (0,787–1,280)	0,976	0,946 (0,734–1,219)	0,667
Марганец	1,002 (0,983–1,022)	0,833	0,993 (0,972–1,015)	0,517

Примечание: Модель 1 однофакторная; Модель 2 — с учетом возраста, св.Т₄, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курения

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи носительства АТ-ТПО и токсичных микроэлементов

АТ-ТПО(+)	Модель 1		Модель 2	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Ртуть	0,775 (0,665–0,903)	0,001	0,831 (0,709–0,975)	0,023
Свинец	1,093 (1,027–1,162)	0,005	1,079 (1,011–1,151)	0,021
Кадмий	0,269 (0,128–0,564)	0,001	0,297 (0,137–0,643)	0,002
Мышьяк	0,845 (0,681–1,049)	0,127	1,014 (0,807–1,274)	0,906
Никель	1,027 (0,998–1,056)	0,072	1,012 (0,981–1,044)	0,443

Примечание: Модель 1 — однофакторная; Модель 2 — с учетом возраста, св.Т₄, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курения.

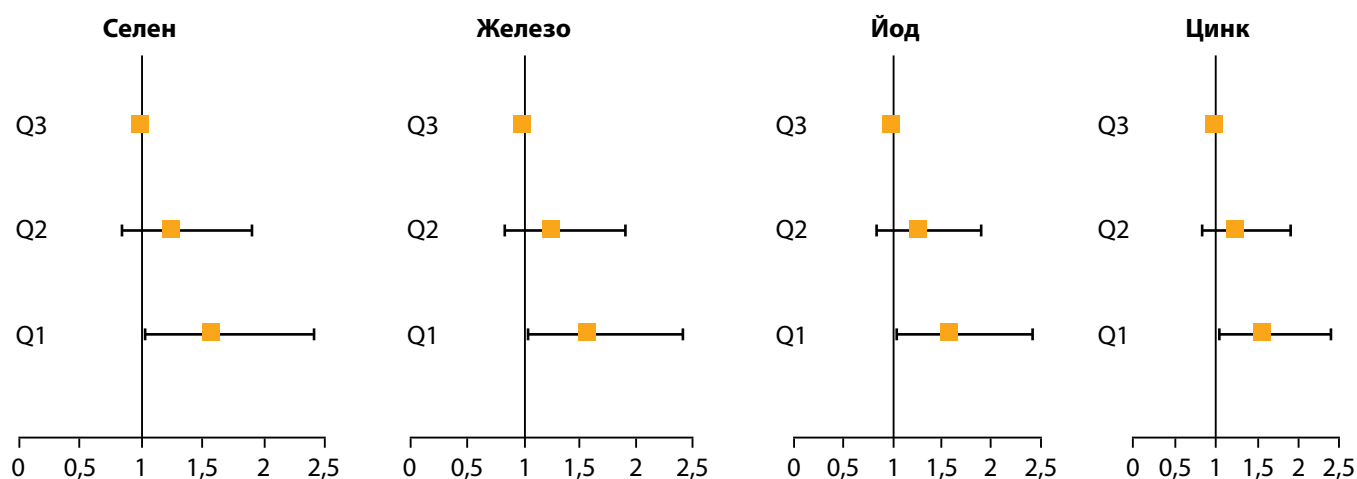


Рисунок 1. Ассоциации носительства АТ-ТПО и эссенциальных микроэлементов. Тертили йода, селена, цинка (логистический регрессионный анализ).

соответственно по сравнению с третьим тертилем (рис. 1).

При разделении показателей свинца в крови на тертили было установлено, что в третьем тертиле, по сравнению с первым, шанс носительства АТ-ТПО был выше в 1,6 раза ($p=0,020$); в третьем тертиле кадмия, по сравнению с первым, шанс носительства АТ-ТПО был ниже на 42% ($p=0,015$).

Нежелательные явления

Не были зарегистрированы ни у одной обследованной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки обеспечена протоколом научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья».

Резюме основного результата исследования

В разных регионах мира получены немногочисленные научные данные, свидетельствующие, что недостаточное потребление эссенциальных МЭ увеличивает риск АИТ. В настоящем исследовании обнаружены взаимосвязи АТ-ТПО с МЭ. Носительство АТ-ТПО у молодых женщин ассоциировано с более низкими концентрациями селена, цинка, йода, железа и с более высокими концентрациями свинца в крови.

Обсуждение основного результата исследования

Показатели ИМТ, ОТ, САД, ЧСС, ОХС и ГПН не различались в изучаемых группах, что объясняется сопоставимыми значениями ТТГ. Уровень св.Т₄ ниже ($p=0,006$), количество женщин с ТТГ > 3,4 мкМЕ/мл выше ($p=0,016$) в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(-), что согласуется с данными литературы. Уровни ТГ, АСТ, ЩФ выше в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(-). Курящих женщин больше в группе АТ-ТПО(-). Получены различия в содержании МЭ в изучаемых группах. В группе АТ-ТПО(+) отмечены более низкие значения медианы йода, селена, цинка, железа, чем у женщин с АТ-ТПО(-). С помощью однофакторного ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения уровня эссенциальных МЭ в крови для носительства АТ-ТПО: для йода — 5,85 мкг/дл; селена — 63,05 мкг/л; железа — 325,1 мкг/л; цинка — 4405,5 мкг/л. Полученные в настоящем исследовании показатели в большинстве случаев соответствуют низкочис-

мальным значениям данных МЭ в крови, которые представлены в доступной литературе [16].

Таким образом, обнаруженные взаимосвязи АТ-ТПО с более низкими концентрациями селена, цинка, йода, железа и с более высокими концентрациями свинца в крови у молодых женщин свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах в ЩЖ.

Сопоставление с другими публикациями

В исследовании, проведенном в Китае, Yanshi Ye и соавт. выявили связи следующих МЭ в крови: железа, цинка, меди, марганца между собой и с функцией ЩЖ [17]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Алжире, где у 220 взрослых также выявили отрицательную связь между уровнем селена и показателями титра АТ-ТПО [18]. Показатели медианной концентрации селена сопоставимы с данными исследования регионов России [16]. В метаанализе Jingyi Luo и соавт. сделали вывод, что дефицит железа отрицательно влияет на функцию ЩЖ, увеличивает шанс носительства АТ-ТПО и субклинического гипотиреоза [19]. Нами также обнаружена взаимосвязь АТ-ТПО с более низкой концентрацией железа. Имеются данные, что дефицит цинка приводит к увеличению титра антител к ткани ЩЖ [20]. Unzile Sur и соавт. представили результаты обследования детей с тиреоидитом Хашимото. Так, в группе исследования выявлен значительно более низкий уровень цинка в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [21]. Полученные различия, вероятно, могут являться следствием изменения метаболизма цинка или дефектом транспортных цинксодеждающих белков в результате нарушения функции ЩЖ у таких пациентов. Однако возможен и противоположный процесс, когда низкий уровень цинка способствует развитию АИТ [22]. В настоящее время дискутируется влияние патогенности соединений ртути, свинца, кадмия в отношении АИТ [23]. По данным литературы, ртуть оказывает неблагоприятные воздействия на различные системы, зависящие от уровня, продолжительности воздействия и временного интервала. Тем не менее исследования на сегодняшний день не дают четкой причинно-следственной картины того, как ртуть воздействует на тиреоидную систему. Возможно, ртуть действует на стадии окисления и йодирования ТПО, ингибирует активность дейодиназ, которые участвуют в преобразовании Т₄ в Т₃ или в реверсивный Т₃. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг., у женщин старше 20 лет ($n=2047$)

получена положительная связь между содержанием ртути в сыворотке крови и АТ-ТГ ($p=0,032$), в отношении АТ-ТПО она была не очевидна. А. Chen и соавт. в вышеуказанном исследовании не выявили связи АТ-ТПО с уровнями ртути в крови и в моче [24]. Наши данные согласуются с результатами исследования SPECT-China 2014 г. (обследованы 5628 взрослых), в котором у женщин уровень свинца и кадмия в крови положительно ассоциирован с АТ-ТПО, выявлены положительные корреляция кадмия с более высоким уровнем ТТГ и гипотиреодным статусом, что может быть обусловлено индукцией аутоиммунного процесса [25]. Эти результаты свидетельствуют о том, что накопление кадмия тесно связано с дисфункцией ЩЖ, и существует различие в метаболических воздействиях в зависимости от пола [26]. По мнению М. Rezaei и соавт., токсические МЭ, такие как свинец, кадмий, могут увеличить риск развития гипотиреоза [27].

Клиническая значимость результатов

Контроль уровней селена, железа, цинка в крови и адекватное добавление этих МЭ в рацион питания могут быть полезными для женщин репродуктивного возраста.

Ограничения исследования

Однократное измерение гормонов (ТТГ, св.Т₄), АТ-ТПО, МЭ в рамках программы.

Направления дальнейших исследований

Целесообразно продолжение изучения элементного статуса для своевременного выявления дефицита эссенциальных МЭ у женщин репродуктивного возраста для своевременной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные ассоциации АТ-ТПО с МЭ свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах в ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья», номер госрегистрации 0114PK00320, заказчик — Министерство здравоохранения Республики Казахстан.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциальных и явных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Участие авторов. Серикбаева А.А., Тауешева З.Б. — сбор, систематизация и обработка материалов, анализ полученных данных, анализ научной литературы по теме исследования, оценка и анализ полученных данных, написание текста рукописи; Рымар О.Д. — окончательная оценка полученных данных, написание и финальное редактирование текста рукописи; Щербакова Л.В. — систематизация электронной базы данных и статистическая обработка материала, написание текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Выражаем благодарность за организацию и содействие в реализации научно-исследовательской работы д.м.н., профессору Досмагамбетовой Раушан Султановне, д.м.н., профессору Турмухамбетовой Анар Акылбековне, за организацию и выполнение определения микроэлементов — д.м.н., профессору Намазбаевой Зулкие Игеновны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tauesheva Z, Serikbayeva A, Kubayev A, et al. The analysis of women's reproductive health in subclinical hypothyroidism in ecologically unfavorable Kyzylorda region (Kazakhstan). *Biol Med*. 2015;7(1).
2. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Свиридонова М.А. Тиреодиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу) // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №12. — С. 10-22. [Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Sviridonova MA Thyroiditis. Guidelines (to help a practitioner). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):10-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190683>
3. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
4. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В. Уровни антител к тиреоидной пероксидазе в зависимости от пола и возраста в подборке мужчин и женщин 25–69 лет Новосибирска (эпидемиологическое исследование) // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. — 2009. — Т. 29. — №3. — С. 70-75. [Rymar OD, Mustafina SV, Ragino Yul, Shcherbakova LV. Levels of antibodies to thyroid peroxidase depending on gender and age in a selection of men and women aged 25–69 years in Novosibirsk (epidemiological study). *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;29(3):70-75. (In Russ.)].
5. Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: Epidemiological evidence from 31 Provinces of Mainland China. *Thyroid*. 2020;30(4):568-579. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0067>
6. Рымар О.Д., Микитинская А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Сибирский медицинский журнал* (г. Томск). — 2011. — Т. 26. — №4-2. — С. 35-40. [Rymar OD, Mikitinskaya AK, Maksimov VN, Mustafina SV. The role of genetic factors in the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011;26(4-2):35-40. (In Russ.)].
7. Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2013. — Т. 9. — №4. — С. 39-45. [Rymar OD, Pyankova AK, Maksimov VN, Mustafina SV. Familial cases of autoimmune thyroid disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(4):39-45 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20139439-45>
8. Серикбаева А.А., Турмухамбетова А.А., Досмагамбетова Р.С., и др. Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан // *Медицинский совет*. — 2019. — №21. — С. 260-266. [Serikbayeva AA, Turmukhambetova AA, Dosmagambetova RS, et al. The integrated assessment of elemental status in women of reproductive age with hypothyroidism from the Aral Sea zone of the Republic of Kazakhstan. *Medical Council*. 2019;(21):260-266. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-260-266>
9. Köhrle J. Selenium, iodine and iron-essential trace elements for thyroid hormone synthesis and metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3393. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043393>
10. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреодите // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 44-54. [Shabalina EA, Fadeyev VV. Effects of selenium in patients with autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(2):44-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10299>

11. Wróblewski M, Wróblewska J, Nuszkiwicz J, et al. The role of selected trace elements in oxidoreductive homeostasis in patients with thyroid diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4840. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24054840>
12. Stojasavljević A, Rovčanin B, Jagodić J, et al. Alteration of trace elements in multinodular goiter, thyroid adenoma, and thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(11):4055-4065. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02542-9>
13. Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2011;141(1-3):65-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8719-9>
14. Sobhanardakani S, Tayebi L, Hosseini SV. Health risk assessment of arsenic and heavy metals (Cd, Cu, Co, Pb, and Sn) through consumption of caviar of *Acipenser persicus* from Southern Caspian Sea. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(3):2664-2671. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0705-8>
15. Nie X, Chen Y, Chen Y, et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut.* 2017;230(5):320-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.052>
16. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Иоутси В.А., Никанкина Л.В. Исследование микроэлементов сыворотки крови в сопоставлении со структурно-функциональными характеристиками зоба и носительством антитиреоидных антител в ряде регионов России // *Вопросы питания.* — 2022. — Т. 91. — №6. — С. 85-91. [Troshina EA, Senyushkina ES, Ioutsy VA, Nikankina LV. The study of blood serum trace elements in comparison with the structural and functional characteristics of goiter and the carriage of antithyroid antibodies in some regions of Russia. *Problems of Nutrition.* 2022;91(6):85-91. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-6-85-91>
17. Ye Y, Li Y, Ma Q, et al. Association of multiple blood metals with thyroid function in general adults: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;(14):1134208. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134208>
18. Maouche N, Meskine D, Alamir B, Koceir EA. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism [published correction appears in *J Trace Elem Med Biol.* 2016;(34):90]. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;(32):112-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.07.002>
19. Luo J, Wang X, Yuan L, Guo L. Iron deficiency, a risk factor of thyroid disorders in reproductive-age and pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):629831. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629831>
20. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):184-193. doi: <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>
21. Sur U, Erkekoglu P, Bulus AD, Andiran N, Kocer-Gumusel B. Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals in children with Hashimoto's thyroiditis. *Toxicol Mech Methods.* 2019;29(9):633-643. doi: <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1646367>
22. Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res.* 2014;159(1-3):87-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9992-9>
23. Строев Ю.И., Агафонов П.В., Коровин А.Е., и др. Медицинская география и экология аутоиммунного тиреоидита Хасимото и связанных с ним заболеваний // *Российские биомедицинские исследования.* — 2022. — Т. 7. — №2. — С. 69-91. [Stroev Yul, Agafonov PV, Korovin AE. Medical geography and ecology of autoimmune Hashimoto thyroiditis and related diseases. *Russian Biomedical Research.* 2022;7(2). 69-91. (In Russ.)].
24. Chen A, Kim SS, Chung E, Dietrich KN. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. *Environ Health Perspect.* 2013;121(2):181-186. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1205239>
25. Nie X, Chen Y, Chen Y, et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut.* 2017;(230):320-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.052>
26. Chung SM, Moon JS, Yoon JS, et al. Sex-specific effects of blood cadmium on thyroid hormones and thyroid function status: Korean nationwide cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;(53):55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.02.003>
27. Rezaei M, Javadmoosavi SY, Mansouri B, et al. Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(35):35787-35796. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06632-7>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Серикбаева Айгуль Аманбековна**, ассистент профессора кафедры [Aigul A. Serikbayeva, MD, assistant professor]; адрес: Казахстан, 100000, Караганда, ул. Гоголя, д. 40 [address: 40 Gogol street, 100000, Karaganda, Kazakhstan]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8852-6597>; eLibrary SPIN: 6447-0540; e-mail: s.aygul@mail.ru

Тауешева Зауреш Бакитжановна, к.м.н., ассистент профессора кафедры [Zauresh B. Tauesheva, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5492-0046>; eLibrary SPIN: 6282-5045; e-mail: tauesheva@mail.ru

Щербакowa Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник [Liliya V. Shcherbakova, Senior Researcher]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>; eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: 9584792@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник [Oksana D. Rymar, MD, PhD, Chief Researcher]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: Orymar23@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена 02.08.2023. Рукопись одобрена: 07.08.2023. Received: 02.08.2023. Accepted: 07.08.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Серикбаева А.А., Тауешева З.Б., Щербакowa Л.В., Рымар О.Д. Ассоциации гормонов тиреоидной функции, антител к тиреопероксидазе с микроэлементами сыворотки крови // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2023. — Т. 19. — № 1. — С. 12-19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12762>

TO CITE THIS ARTICLE:

Serikbayeva AA, Tauesheva ZB, Shcherbakova LV, Rymar OD. Associations of thyroid status and thyroperoxidase antibodies with serum trace elements. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12762>