

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Серикбаева Айгуль Аманбековна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С  
НОСИТЕЛЬСТВОМ АУТОАНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ И  
СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

Рымар Оксана Дмитриевна

Новосибирск – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Субклинический гипотиреоз .....	12
1.1.1 Современное состояние тиреоидной патологии у жителей Республики Казахстан.....	14
1.2 Гормоны функции щитовидной железы, антитела к ТПО и микроэлементы крови.....	17
1.2.1 Связь гормонов тиреоидной функции, антител к ТПО с эссенциальными микроэлементами (йод, селен, железо, цинк, медь, хром, марганец).....	17
1.2.2 Связь гормонов тиреоидной функции, антител к ТПО с неэссенциальными микроэлементами (ртуть, свинец, кадмий, мышьяк) .....	29
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
3.1 Ассоциации тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к ТПО с антропометрическими, биохимическими параметрами, микроэлементами крови у молодых женщин .....	43
3.2 Клинико-лабораторные характеристики и показатели микроэлементов, ассоциированные с носительством антител к ТПО .....	49
3.3 Анализ клинических, гормонально-биохимических показателей, уровней микроэлементов крови у молодых женщин с СГ .....	69
3.4 Факторы, повышающие вероятность СГ в сочетании с носительством антител к ТПО .....	76
3.5 Показатели уровни эссенциальных микроэлементов в качестве биомаркеров СГ в сочетании с носительством антител к ТПО .....	86
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ .....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....	130
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	133

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Первичный гипотиреоз (преимущественно субклинический) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний в разных регионах мира. Наиболее часто субклинический гипотиреоз (СГ) развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Положительный результат на антитела к тиреопероксидазе (ТПО) является распространенным диагностическим серологическим маркером АИТ [1,2,3]. Известно, что носительство и в последующем увеличение титров антител к ТПО является предиктором прогрессирования СГ до явного гипотиреоза [4,5]. АИТ – это сложное многофакторное заболевание, в основе которого лежит взаимодействие генетических факторов и триггеров окружающей среды, включая химические элементы. Увеличиваются научные данные, что при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ) наблюдается дисбаланс между поступлением микроэлементов, обменом йода, синтезом и секрецией тиреоидных гормонов [6,7,8,9,10,11,12,13]. Актуальность изучения СГ у молодых женщин обусловлена потребностью в получении новых данных о механизмах взаимодействия гормонов и прогрессирования различных форм повреждений ЩЖ с целью совершенствования методов диагностики, прогноза течения заболеваний, а также подходов терапевтического воздействия. Исследования, посвященные изучению связей между аутоиммунитетом ЩЖ, гормонами, характеризующими функцию ЩЖ и микроэлементами, продолжаются в разных регионах мира, однако данные часто противоречивы, что и определяет актуальность данного исследования [14,15].

## **Степень разработанности темы исследования**

Более 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный приобретенный гипотиреоз. У большинства пациентов СГ характеризуется небольшим повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) – менее 10 мЕд/л. При анализе публикаций PubMed, частота СГ в зависимости от пола, возраста, расы, этнической принадлежности и географического положения, составляет 0,4–16,9%. По данным крупного популяционного исследования NHANES-III, распространенность первичного гипотиреоза в США составила 4,6% (0,3% – явный, 4,3% – СГ). Более высокие показатели СГ у женщин и пожилых людей от 0,9% до 16,9% и от 2,7% до 16,9%, соответственно [1,16]. В мировой литературе имеются данные о распространенности носительства антител к антигенам ЩЖ. Согласно недавнему национальному исследованию в Китае 14,2% населения имеют положительный результат на антитела к структурам ЩЖ [17]. Ранее в рамках международных проектов «MONICA» (1995 г.) и НАPIEE (2005 г.) у 3,5% (1,5% мужчин и 2% женщин) жителей г. Новосибирска в возрастной группе 25-34 лет и у 16% (3% мужчин и 13% женщин) в возрасте 45-69 лет определены слабopоложительные значения антител к ТПО [5]. Существенное влияние на развитие аутоиммунных заболеваний ЩЖ оказывают такие неблагоприятные факторы как, дефицит, дисбаланс жизненно важных химических элементов [18]. В Республике Казахстан на протяжении нескольких лет проводятся мероприятия, направленные на ликвидацию йоддефицитных заболеваний. Благодаря проведенным мероприятиям страна была сертифицирована, как достигшая устранения дефицита йода путем универсального йодирования соли в феврале 2010 года [19]. Тиреоидная патология в Республике Казахстан составляет 22,3% в структуре эндокринной патологии, преимущественно за счёт высокой распространённости первичного гипотиреоза [20]. Общеизвестно, что дефицит йода в окружающей среде является одним из ведущих, но не единственным фактором тиреоидной патологии. Под влиянием дисбаланса жизненно важных микронутриентов формируются функциональные и структурные изменения в ЩЖ, однако, зачастую данные современных исследований противоречивы [21,22].

**Цель исследования:** изучить факторы, ассоциированные с носительством антител к ТПО и наличием субклинического гипотиреоза у женщин молодого возраста.

**Задачи исследования:**

1. Изучить ассоциации тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к ТПО с антропометрическими, биохимическими параметрами, микроэлементами крови у молодых женщин.
2. Оценить гормональные, метаболические характеристики, уровни микроэлементов крови у женщин – носительниц антител к ТПО. Определить факторы, повышающие шанс носительства антител к ТПО.
3. Определить факторы, ассоциированные с субклиническим гипотиреозом у женщин молодого возраста.
4. Оценить антропометрические, гормональные, биохимические показатели и уровни микроэлементов крови у молодых женщин в группах с субклиническим гипотиреозом с наличием и без антител к ТПО. Выявить факторы, повышающие вероятность наличия субклинического гипотиреоза в сочетании с носительством антител к ТПО.
5. Оценить уровни эссенциальных микроэлементов в качестве биомаркеров субклинического гипотиреоза в сочетании с носительством антител к ТПО.

**Научная новизна исследования**

Получены разнонаправленные, слабой силы ассоциации ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, антител к ТПО с биохимическими показателями и микроэлементами крови у молодых женщин. Наибольшее количество слабых разнонаправленных связей выявлено между антителами к ТПО и изучаемыми параметрами: повышение антител к ТПО ассоциировано с повышением в крови триглицеридов, триглицеридно-глюкозного индекса (иTyG), ферментов печени (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутаматтрансферазы (ГГТП)), общего

билирубина, повышением концентрации меди, марганца, свинца, никеля; снижением глюкозы плазмы натошак (ГПН), йода, селена, железа, цинка, кадмия, ртути, мышьяка. Впервые установлено, что наличие более низких показателей в крови йода, селена, цинка, по сравнению с более высокими показателями эссенциальных микроэлементов (первый тертиль vs третьего) повышает шанс носительства антител к ТПО у молодых женщин, проживающих на казахстанской территории Приаралья. Получена связь более высоких уровней свинца в крови (третий тертиль vs первого) с носительством антител к ТПО.

Впервые у молодых женщин с СГ в сочетании с повышенными антителами к ТПО проведён комплексный сравнительный анализ гормональных, метаболических характеристик, микроэлементного гомеостаза и показано более низкое содержание эссенциальных микроэлементов (йод, селен, цинк, железо) в крови по сравнению с группами сравнения с нормальными значениями антител к ТПО. При проведении многофакторного анализа впервые обнаружено, что вероятность СГ в сочетании с повышенными антителами к ТПО повышается при снижении йода, селена, цинка, кадмия и повышении свинца. Впервые определены значения эссенциальных микроэлементов, ассоциированные с СГ в сочетании с носительством антител к ТПО: для йода  $\leq 6$  мкг/дл (чувствительность 74,2% и специфичность 43,7%); селена  $\leq 63$  мкг/л (чувствительность 66,1% и специфичность 55,2%); железа  $\leq 325$  мкг/л (чувствительность 59,7% и специфичность 56,6%); цинка  $\leq 4405$  мкг/л (чувствительность 66,1% и специфичность 54,3%).

Полученные научные результаты вносят вклад в развитие представлений о факторах, способствующих развитию аутоиммунных нарушений и гипофункции щитовидной железы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные отрицательные ассоциации эссенциальных микроэлементов крови с носительством антител к ТПО с субклиническим снижением функции ЩЖ у женщин молодого возраста вносят вклад в развитие представлений о

патогенезе аутоиммунной патологии щитовидной железы. Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований влияния микронутриентов на развитие заболеваний щитовидной железы. Полученные научные результаты обуславливают необходимость проведения целенаправленных фундаментальных и клинических исследований взаимосвязей между поступлением эссенциальных микроэлементов, утилизацией йода, синтезом и секрецией тиреоидных гормонов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование выполнено в дизайне одноцентрового обсервационного одновыборочного одномоментного неконтролируемого исследования. На 1 этапе все женщины были разделены на 2 группы в зависимости от статуса антител к ТПО: АТ-ТПО«-» и АТ-ТПО«+». Выявлены факторы, повышающие шанс носительства антител к ТПО. На 2 этапе все обследованные женщины были разделены на 2 группы: СГ и без нарушения функции щитовидной железы - Эутиреоз. Проведена оценка антропометрических, гормональных, метаболических характеристик, микроэлементов крови. Определены факторы, повышающие вероятность наличия субклинического гипотиреоза. На 3 этапе сформированы 4 группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ и статуса антител к ТПО для изучения показателей гормонов тиреоидной функции, метаболических характеристик, микроэлементов крови. Исследованы факторы, ассоциированные с СГ в сочетании с наличием антител к ТПО и определены точки отсечения уровня эссенциальных микроэлементов в крови. При выполнении исследовательской работы применялись следующие методы: анкетирование (сбор медицинского анамнеза), антропометрические (масса тела, рост, ИМТ, ОТ); лабораторные – с целью определения биохимических, гормональных показателей и микроэлементов в крови; статистические методы – параметрические и непараметрические, корреляционный анализ, ROC-анализ, однофакторный и многофакторный линейный, логистический регрессионные анализы.



### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У женщин молодого возраста без нарушения и с субклиническим снижением функции щитовидной железы имеются разнонаправленные, слабой силы ассоциации ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, антител к ТПО с биохимическими показателями, уровнями микроэлементов в крови. Наибольшее количество разнонаправленных связей выявлено между антителами к ТПО и биохимическими показателями функции печени, микроэлементами крови.

2. Носительство антител к ТПО, наличие субклинического гипотиреоза в сочетании с повышенными антителами к ТПО ассоциируются со снижением йода, селена, цинка и повышением свинца в крови, что может свидетельствовать об участии дисбаланса микроэлементов в аутоиммунных процессах в ЩЖ, приводящих к гипофункции.

3. У женщин молодого возраста уровни эссенциальных микроэлементов в крови могут рассматриваться как биомаркеры аутоиммунного субклинического гипотиреоза.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством обследованных женщин (n=859). Формирование изучаемых групп проводилось из выборки жителей казахстанской части Приаралья, обследованных в рамках научно-технической программы с грантовым финансированием Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» в 2014-2016 гг. Стандартизованные методы исследования, лабораторные исследования с контролем качества являются свидетельством достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS (v.13) и включала современные методы анализа, адекватные поставленным цели и задачам.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на III Всероссийском конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» 1-4 марта 2017 Москва, 5<sup>th</sup> ENEA Workshop "Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility" Saint-Petersburg 7-9 September, 2017; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы», Санкт Петербург, 25-26 мая 2018 года; конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины», Новосибирск, 26-27 ноября 2020 года; Научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии–2024» Санкт Петербург 24-27 апреля 2024 года.

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликованы 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, один из которых индексирован в базе данных Scopus.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы работы используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (г. Караганда, Республика Казахстан), в учебном процессе ординаторов и научно-исследовательской деятельности НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 133 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения; четырех глав основного текста (обзора литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 31 таблицей и 11 рисунками.

Список использованной литературы включает 179 источников (из них 128 – зарубежных авторов).

**Личный вклад автора** состоял в клиническом осмотре включённых в исследование женщин, сборе первичного материала в составе исследовательской группы научно-технической программы с грантовым финансированием Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» в 2014-2016 гг. Автором создана электронная база данных, включающая данные анкетирования, осмотра, биохимических, гормональных анализов, показателей микроэлементов в крови. Проведен анализ материалов исследования, научная интерпретация результатов и их обсуждение. Статистическая обработка материалов проведена под руководством профессионального математика, ст. науч. сотр. НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. В соавторстве были написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты исследовательской работы.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Субклинический гипотиреоз

Субклинический гипотиреоз (СГ) – это лабораторный синдром, характеризующийся повышением уровня ТТГ при этом, уровни тиреоидных гормонов в пределах референсных значений. Диагноз СГ и его частота зависят от установленного верхнего референсного значения ТТГ. Референсные значения ТТГ при СГ остаются предметом дискуссий, как и вопрос необходимости лечения СГ [23,24,25,26,27]. Анализируя данные эпидемиологических исследований по изучению распространённости функциональных нарушений ЩЖ, неизбежно встает вопрос о том, какой диапазон значений ТТГ крови исследователи принимали за нормальный уровень. В доступной литературе наблюдается значительное разнообразие в представлении референсных значений ТТГ. В общей популяции распространённость различных концентраций ТТГ в крови характеризуется логнормальным распределением: у 70–80% людей уровень ТТГ находится между 0,3–2,0 мМЕ/л, при этом у 97% он менее 5,0 мМЕ/л. При исключении из общей выборки лиц, которые являются носителями антител к ЩЖ, у которых определяется зоб или есть ближайшие родственники с патологией ЩЖ, оказалось, что у 95% полученной выборки уровень ТТГ не превышает 2,5–3,0 мМЕ/л [16]. Через некоторое время после публикации С. Hollowell et al. (2002) было опубликовано руководство по лабораторной диагностике национальной академии клинической биохимии США [28], в котором предложено использовать новый норматив для верхнего уровня ТТГ: 3 мМЕ/л. В связи с этим стал активно обсуждаться вопрос о необходимости снижения верхней границы нормы ТТГ до 3 мМЕ/л. Однако большинство авторов придерживается уровня 4,0 мМЕ/л как верхней границы нормы для ТТГ. В ряде исследований используются лабораторные наборы с рекомендуемыми нормальными значениями ТТГ в

диапазоне 0,4–6,89 мМЕ/л [29,30,31]. В нашем исследовании использовались тест-системы к лабораторным наборам производителя из России. Референсные значения рекомендованы производителем ГК АлкорБио (Россия) «Тиронд- ИФА-ТТГ, 0,23–3,4 мкМЕ/мл».

При анализе публикаций PubMed, частота СГ в зависимости от пола, возраста, расы, этнической принадлежности и географического положения составила 0,4–16,9%. Более высокие показатели отмечались у женщин и пожилых людей от 0,9% до 16,9% и от 2,7% до 16,9% соответственно [1,16]. Наиболее высокие уровни ТТГ связаны с повышенным риском развития манифестного гипотиреоза (МГ). Наиболее частой причиной СГ являются аутоиммунные заболевания ЩЖ с наличием положительных титров антител к ТПО. Известно, что носительство антител к ТПО и в последующем увеличение титров антител к ТПО является предиктором прогрессирования СГ до явного МГ. В мировой литературе имеются данные о распространенности носительства антител к антигенам ЩЖ в популяции. По результатам VI Национального обследования состояния здоровья и питания Кореи (2013–2015 годы) распространенность СГ и положительных титр антител к ТПО у женщин составила 4,04% и 10,62% соответственно [32]. По данным исследования SPECT-China у 9082 человек распространенность титров антител к ТПО составило 10,1% у мужчин и 20,6% у женщин. Авторами отмечена связь аутоиммунитета щитовидной железы с ожирением, гиперлипидемией, метаболическим синдромом, особенно у женщин. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы рассматриваются как потенциальными предикторами кардиоваскулярных рисков, даже при состоянии эутиреоза [33]. Процент транзиторных изменений показателей ТТГ при инфекционных, вирусных заболеваниях незначителен. Гораздо реже встречаются послеродовые, подострые, цитокининдуцированные и др. тиреоидиты [34]. Таким образом, во многих странах наблюдается высокая частота тиреоидной патологии. Обращает внимание рост АИТ и гипотиреоза особенно у женщин репродуктивного возраста.

### **1.1.1 Современное состояние тиреоидной патологии у жителей Республики Казахстан**

Казахстан относится к региону, бедному по содержанию йода в окружающей среде. В Республике Казахстан (РК) на протяжении нескольких лет проводятся мероприятия, направленные на ликвидацию йоддефицитных заболеваний. Закон «О профилактике йододефицитных заболеваний» подписан 14 октября 2003 года. Оценка эффективности программы профилактики ЙДЗ в РК проведена в 2006-2007 годах. Благодаря проведенным мероприятиям РК была сертифицирована, как страна, достигшая устранения дефицита йода путем универсального йодирования соли в феврале 2010 года [19]. В 112 статье Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 07 июля 2020г особое значение уделено профилактике йоддефицитных заболеваний. Согласно Кодексу РК, «пищевая и кормовая соль, производимая на территории РК, подлежит обязательному йодированию», а производство, ввоз, реализация фальсифицированной пищевой соли запрещены [35]. По литературным данным с 2011 по 2015 годы в Южно-Казахстанской области отмечалась средняя степень йододефицита, у 28,6% женщин репродуктивного возраста выявлен йоддефицит [36,37]. В Акмолинской области МКЙ у детей 24-59 месяцев составила - 240,3 мкг/л, Восточно-Казахстанской области - 207,4 мкг/л, Южно-Казахстанской области - 154,2 мкг/л. МКЙ в Западно-Казахстанской области составляет 161,5 мкг/л, что свидетельствует отсутствие йододефицита в этих областях [38]. Избыточное потребление йода выявлено преимущественно в Северо-Казахстанской области (МКЙ > 300 мкг/л) [37]. На территории Актюбинской области Западного Казахстана выявлено адекватное йодообеспечение и при отсутствии йодной недостаточности распространенность зоба у детей 7-12 лет составило 42,7% (МКЙ – 128 мкг/л) [39,40]. При исследовании струмогенных факторов у детей 7-11 лет, проживающих в нефтегазоносных районах Актюбинской области выявлен избыток кремния (в 1,4 раза), марганца (в 1,5 раз),

бора (в 2,1 раза), йода (в 1,6 раза), ванадия (в 1,4 раза), дефицит хрома (в 1,8 раза) и цинка (в 1,4 раза) [41,42].

На протяжении многих лет в РК регулярно проводится комплексная эколого-гигиеническая и климато-географическая оценка факторов окружающей среды с оценкой экологической нагрузки на население Приаралья, мониторинг загрязнения окружающей среды населенных пунктов, состояние здоровья детского и взрослого населения [43]. По данным обследований, известно, что атмосферный воздух г. Аральск характеризуется слабым уровнем загрязнения, однако уровень загрязнения почвы хлоридами ( $3,42 \pm 1,0$  ПДК), и сульфатами ( $15,83 \pm 3,28$  ПДК) высокий. В некоторых пробах воды обнаружены повышенные уровни кадмия, хрома, ртути [44,45]. Основными загрязнителями атмосферного воздуха п. Айтеке-би явились пыль РМ 2,5, наличие никеля до 2,6 ПДК в воздухе, хрома до 1,6 ПДК и кадмия до 1,1 ПДК в питьевой воде, сульфатов и хлоридов в почве (до 221 ПДК и до 14,2 ПДК). Превышение хрома до 2 ПДК в воде о. Камбаш, хлоридов до 29,2 ПДК в донных отложениях [46]. В городе Шалкар почва загрязнена хлоридами на уровне 1,95 ПДК и сульфатами на уровне 24,15 ПДК уровень загрязнения селитерной части г. Шалкар тяжелыми металлами ниже санитарных норм. В питьевой воде умеренное загрязнение за счет никеля и ртути [47,44]. В п. Жалагаш в почве имеется повышенное содержание хлоридов и сульфатов [48]. В части проб питьевой воды выявлены повышенные уровни марганца и меди [44]. В п. Жосалы в почве не выявлено превышение санитарных норм по содержанию металлов [48,44]. В п. Шиели значительное повышение хлоридов (7,3 ПДК) и сульфатов (186,3 ПДК) в почве [49]. В атмосферном воздухе повышение диоксида азота в 5,5 раза выше ПДК. Вода умеренно загрязнена за счет нитратов, а в некоторых пробах повышенное содержание хрома [44]. В реке Иргиз выявлены превышение концентрации мышьяка (2,75 ПДК), меди (2,46 ПДК), хлоридов (1,67 ПДК). Незначительное превышения ПДК в реке Иргиз следующих микроэлементов: ртуть (0,2 крт. ПДК), кобальт (0,29 крт. ПДК), цинк (0,85 крт. ПДК), никель (0,6 крт. ПДК). Данные загрязнения тяжелыми металлами связаны с крупными месторождениями никель-

кобальтовых руд, хромитов, меди, золота, титана, а также природного газа, фосфоритов и нефти в Мугалжарском районе Актюбинской области, а также за счет отходов при производстве и переработке металлических руд. Следовательно, в данном населенном пункте имеется загрязнение почвы и воды хлоридными и сульфатными солями тяжелых металлов (кобальт, мышьяк, ртуть, цинк, медь) [50]. В городе Арысь отмечалось в атмосферном воздухе повышения уровня фенола в 1,7 раз выше ПДК части проб питьевой воды обнаружены повышенные уровни хрома [44]. В нескольких пробах воды имеется повышенное содержание марганца, никеля, хрома и свинца. Выявлено повышение концентрации мышьяка, меди, никеля, цинка, кобальта и ртути в одном населенном пункте [49]. В рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» (2014-2016 гг.) получены данные, что по структуре заболеваемости среди населения преобладают болезни органов дыхания, пищеварения, болезни крови, кровообращения, мочеполовой системы, щитовидной железы [51].

Тиреоидная патология в РК составляет 22,3% в структуре эндокринной патологии [19]. По данным Х. Кудабаяевой и др. выявлена высокая частота гипотиреоза у взрослых в Западном Казахстане [40]. При исследовании функции ЩЖ у населения, прилегающих к территории бывшего ядерного полигона выявлены следующие функциональные нарушения ЩЖ: 21,6% СГ и 4,3% МГ, гиперфункция щитовидной железы - 1,9%, носительство антител к-ТПО у 59,3% [52]. Таким образом, имеется высокая частота тиреоидной патологии у жителей РК.

В РК проводятся мероприятия по озеленению казахстанской части Приаралья (скверы, парки); совершенствуются производственные процессы с целью уменьшения объемов сбросов сточных вод в природные водные объекты; идет активизации обеспечения населения качественной и безопасной питьевой водой; профилактические меры по привитию навыков правильного самосознания и поведения в отношении здоровья.



## **1.2 Гормоны функции щитовидной железы, антитела к ТПО и микроэлементы крови**

### **1.2.1 Связь гормонов тиреоидной функции, антител к ТПО с эссенциальными микроэлементами (йод, селен, железо, цинк, медь, хром, марганец)**

В современной литературе накоплен значительный материал, о воздействии дисбаланса в биосфере микроэлементов, малых доз радиации на развитие патологии ЩЖ. Под влиянием дефицита жизненно важных микроэлементов, в том числе йода и действия техногенных факторов формируются функциональные и структурные изменения в ЩЖ, что объясняет низкую эффективность йодной профилактики [53]. Зачастую данные и современных, и прошлых исследователей о воздействии микроэлементов на щитовидную железу противоречивы.

Йод- важнейший и наиболее изученный микроэлемент, дефицит которого оказывает негативное влияние на здоровье человека [22,54,55]. Йод является регулятором гормоногенеза, пролиферации тиреоцитов и основной частью тиреоидных гормонов. Поступающие с пищей йодиды, всасываются в желудке и двенадцатиперстной кишке. Из кровеносного русла 1/3 часть йода захватывается щитовидной железой (ЩЖ). Остальная часть выводится в основном почками, а также слюнными, потовыми и молочными железами. Для адекватного уровня синтеза гормонов ЩЖ ежедневно захватывает 60-80 мкг йода. Недостаточное поступление йода приводит к развитию зоба с последующим нарушением её функции. Питьевая вода, продукты растительного и животного происхождения, воздух являются основными источниками поступления йода. При недостатке йода в почве снижается содержание данного микроэлемента в продуктах и вследствие его недостаточного поступления в организм отмечается неадекватная продукция гормонов щитовидной железы [56,57]. Наиболее распространенный фактор негативного воздействия на здоровье всего населения является хроническая йодная недостаточность в окружающей среде. Одним из приоритетов

направлений здравоохранения является профилактика йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) [55,58,59,60,61,62,63]. Спектр йододефицитной патологии очень широкий. Дефицит йода во внутриутробном развитии плода приводит к врожденным аномалиям, повышению перинатальной и детской смертности, эндемическому кретинизму, в период новорожденности к неонатальному гипотиреозу, замедлению умственного развития. Развитию зоба, СГ, субклинического гипертиреоза, нарушению умственного и физического развития способствует недостаток йода у детей и подростков. Во взрослом состоянии дефицит йода приводит к развитию зоба и его осложнению, гипотиреозу, йод-индуцированному тиреотоксикозу, нарушению когнитивных способностей. У женщин фертильного возраста в эндемичных по зобу областях страдает репродуктивная функция, повышается количество выкидышей и мертворожденных. Суточная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния человека и составляет 250 мкг – для беременных и кормящих женщин; 150 мкг – для детей с 12 лет и взрослых; 120 мкг – для детей с 5 до 12 лет и 90 мкг – для детей до 5 лет [54,57,63].

Концентрация йода в крови по разным литературным источникам составляет 0,05–0,1 мкг/мл (40-100 мкг/л, 5-10 мкг/дл) при адекватном поступлении йода в организм [54,57]. По данным одномоментного популяционного исследования регионов России у 387 человек в возрасте от 18 до 65 лет медианная концентрация йода в сыворотке крови составила в Республике Крым - 39,8 мкг/л, в Республике Тыва - 38,8 мкг/л, в Брянской области - 43,4 мкг/л [64]. Основным эпидемиологическим показателем, характеризующим обеспеченность йодом жителей региона, является медианная концентрация йода в моче (медиана йодурии, МКЙ). Медиана йодурии - высокочувствительный показатель, быстро реагирующий на изменения в уровне потребления йода, имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики ЙДЗ. Выбор репрезентативной группы (включает детей допубертатного возраста 8–10 лет) для оценки йодной обеспеченности в популяции осуществляется кластерным методом,

что является наиболее эффективным и обоснованным с практической точки зрения [60,63]. В отсутствии экономической возможности измерения йодурии выявление неонатальной гипертиреотропинемии может быть индикатором йододефицита [62].

Селен является ключевым элементом в поддержании гомеостаза человеческого организма. Он способен оказывать влияние на иммунологические реакции, рост клеток и защиту от вирусов. В обзоре Трошиной Е.А. с соав. (2018) отражены ключевые звенья влияния селена на ЩЖ [65]. Описано 25 селенопротеинов, которые играют различные роли в организме человека. Селен является важной составляющей в активном сайте ферментов, таких как GPX (глутатионпероксидазы), Ds (дейодиназы) и TR (тиоредоксинредуктазы). Благодаря этому он имеет фундаментальное значение в синтезе и функции гормонов ЩЖ, и защищает клетки от свободных радикалов и окислительного повреждения. В настоящее время признано, что для оптимальной функции ЩЖ необходимо адекватное поступление в организм как йода, так и селена. Потребление селена, необходимое для поддержания подходящей активности селенофермента, составляет от 60 до 75 мкг в день. Дефицит селена способствует снижению активности GPX, что может привести к окислительному повреждению и нарушению активности ЩЖ. GPX является одним из ключевых антиоксидантных ферментов, предотвращающих накопление в тканях свободных радикалов, инициирует перекисное окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот и других соединений. Существует четыре типа данного фермента. Увеличение концентрации GPX3 в тиреоцитах повышает защиту от оксидативного стресса, вызванного синтезом гормонов ЩЖ [65]. Дейодиназы, вероятно, занимают особое место среди селенсодержащих ферментов в случаях дефицита селена благодаря способности к накоплению и/или перераспределению селена в ЩЖ [66]. Согласно имеющимся данным, концентрация селена напрямую влияет на активность ферментов ID<sub>I</sub> и ID<sub>II</sub> и, следовательно, опосредованно – на синтез T<sub>3</sub>. Дефицит селена, способствуя снижению уровня св. T<sub>3</sub>, тем самым влияет на метаболизм тиреоидных гормонов и понижает эффективность йодной

профилактики [15,65,67]. Кроме того, низкая концентрация селена вызывает аутоиммунные процессы в ЩЖ. Из-за регуляции клеточного цикла снижение концентрации селена рассматривается как фактор способствующий развитию рака ЩЖ [68,69,70]. По данным Wu O. et al. при обследовании 6152 жителей из 2 двух областей с достаточным и пониженным содержанием селена в почве и посевах, распространенность патологии ЩЖ, (гипотиреоз, СГ, АИТ, зоб) была значительно ниже в группе адекватного-селенового округа, чем в низкосодержащим селен округе (18,0 против 30,5%; ( $p < 0,001$ )). По мнению исследователей, применение селена в регионах с низким содержанием селена в почве может снизить риск тиреопатий [71]. Альтернативное мнение получено в Китае при исследовании у 1205 взрослых в местности с достаточный йодообеспечением уровень селена сыворотки крови не был связан ни с объемом ЩЖ, ни с наличием зоба. Распространенность диффузного и узлового зоба составило 8,8% и 18,6% соответственно, положительные титры АТ-ТПО - 12,0% и АТ-ТГ - 11,1%. Не было связи между уровнем селена и ТТГ [72]. Согласно результатам NHANES за 2007–2012 гг. повышенное потребление селена в рационе отрицательно коррелировало с общим  $T_4$ , свободным св. $T_4$ /св. $T_3$  у взрослых [73]. В Великобритании в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 501 пожилых людей выявили слабую корреляцию между уровнем селена и св. $T_4$  ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ) и с отношением св.  $T_3$  к св. $T_4$  ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,02$ ) [74]. В исследовании Kishosha P.A. et al (2011) уровень селена в крови выше 102,8 мкг/л оказывал протективное воздействие на зоб [75]. При исследовании в Польше у 36 женщин в возрасте  $23,5 \pm 0,6$  года уровни селена, глутатионпериоксидазы в плазме, прогестерон, ФСГ, ТТГ и св. $T_4$  были взаимосвязаны. Установлены сложные взаимодействия между показателями селена, секрецией половых гормонов и функцией ЩЖ у здоровых женщин в лютеиновую фазу [76]. В Дании в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании DK-PRECISE у 491 людей в возрасте 60-74 лет с эутироидным статусом при применении добавок селена отмечено незначительное снижение уровней ТТГ и св. $T_4$  [77]. В Японии при исследовании тиреоидного

статуса у лиц с тяжелым селенодефицитом установили повышение уровня св.Т<sub>4</sub>, соотношения св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub> и низкого уровня св.Т<sub>3</sub>. По мнению авторов, данные изменения тиреоидных гормонов могут быть маркером селеновой недостаточности [78]. Значение добавок селена при аутоиммунной патологии ЩЖ были исследованы, отмечен положительный эффект при болезнях Хашимото и Грейвса. Селен оказался эффективным при эндокринной орбитопатии. Селен был также успешно использован при женском и мужском бесплодии аутоиммунного генеза [79,80,81,82].

В Италии при применении селена 83 мкг и L карнитина 500 мг в течение месяца при лечении субклинического гипертиреоза с положительными титрами АТ-ТПО добились нормализации гормонов и улучшения качества жизни [83].

В Египте при эксперименте на крысах установлено, что наночастицы селена могут положительно воздействовать на ЩЖ против тиреотоксичности хрома, путем снижения накопления хрома в ЩЖ, восстановления окислительно-восстановительного процесса. поддержания селенопротеидов-йодтирониндейодиназы типа 1 [84]. Протективное действие селена в окислительно-восстановительных процессах продемонстрировано в эксперименте в 2017 г. [85]. Недавние исследования показали, что селен может оказывать положительный эффект в лечении АИТ. Однако, точный механизм его действия до настоящего времени остается неизвестным. Так, исследование, проведенное в Китае, включало 364 пациента с повышенным уровнем антител к ТПО (>300 МЕ/мл). Были сформированы две группы, первая из которых получала 200 мкг селена в сутки при добавлении его к основной диете, вторая получала плацебо. В начале исследования, а также через 3 и 6 месяцев у каждого пациента определялись следующие показатели: концентрация йода в моче, ТТГ сыворотки крови, св.Т<sub>4</sub>, АТ-ТПО, селен, малоновый диальдегид и GPX. Из 364 обследуемых 96 были генотипированы по SNP r25191g/a. Согласно полученным результатам, в конце исследования медиана йодурии составила 182 мкг/л, содержание селена в сыворотке крови значительно увеличилось (p<0,001), титр АТ-ТПО снизился на 10% через 3 мес. и на 10,7% через 6 мес. после приема 200 мкг селена. В

зависимости от генотипа SNP r25191g/a титр АТ-ТПО снижался неодинаково: у пациентов с генотипом AA отмечено значительное снижение – на 46,2% больше, чем у пациентов с генотипами GA и GG (14,5 и 9,8% соответственно), через 3 мес. Авторы делают вывод, что потребление селена в дозе 200 мкг/день значительно снижало титры АТ-ТПО у пациентов с АИТ [86].

Исследования на животных показали, что содержание селена значительно различается в разных органах при дефиците селена. Например, количественное содержание селена в головном мозге, гипофизе и щитовидной железе отличается по сравнению с печенью и почками. В соответствии с этим, активность ИД также отличается в разных тканях и физиологически важные ткани защищены от дефицита селена; однако основные механизмы, которые вызывают неравномерное распределение селена во время дефицита селена, еще предстоит выяснить. Поскольку активность ИД минимально снижается при умеренном снижении потребления селена уровни  $T_4$  и / или соотношение  $T_4 / T_3$  вряд ли будут изменены в состоянии умеренного дефицита Se. Эта гипотеза была подтверждена в ранее упомянутом рандомизированном контролируемом исследовании. В противоположность этому, когда потребление Se значительно снижается, нарушенная активность ИД, по-видимому, вызывает повышение уровней  $T_4$  и / или  $T_4 / T_3$  путем блокирования преобразования  $T_4$  в  $T_3$ . Это говорит о том, что различия в определении дефицита селена среди исследований, возможно, привели к различным выводам относительно связи между Se и статусом гормонов ЩЖ [65,84,85]. Концентрация селена в сыворотке крови по разным литературным источникам составляет 18,63–112 мкг/л, в цельной крови 37,65–168 мкг/л [87,88]. Медианная концентрация селена в сыворотке крови составила в Республике Крым – 68,2 мкг/л, в Республике Тыва – 72,1 мкг/л, в Брянской области – 62,8 мкг/л [64]. Таким образом, роль селена в метаболизме гормонов ЩЖ продолжает изучаться и продемонстрированы противоречивые данные, полученные в разных исследованиях.

Метаболизм железа очень сложно связан с метаболизмом гормонов ЩЖ. Дефицит железа может значительно снизить циркулирующие уровни  $T_4$ ,  $T_3$ , а

также может уменьшить преобразование  $T_4$  в  $T_3$ . В эксперименте на крысах дефицит железа резко снижал активность ТПО, тем самым способствовал неблагоприятным воздействиям IDA на метаболизм ЩЖ [89]. ТПО катализирует 2 реакции: йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина и слияние йодотирозинов в процессе синтеза трийодтиронина и тироксина [89]. Выявлено, что дефицит железа может влиять на состояние гормонов ЩЖ у девочек с анемиями. Наблюдалась значительная корреляция между ферритином и  $T_4$  ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ) и между ферритином и ТТГ ( $r=-0,3$ ,  $p<0,05$ ). Субъекты с низким содержанием ферритина в сыворотке имели более высокое соотношение  $T_3 / T_4$  ( $r=-0,42$ ,  $p<0,01$ ). Ферритин значительно влиял на концентрацию  $T_3$  ( $r=-0,35$ ,  $p<0,01$ ) [90]. Таким образом, дефицит железа может понижать функцию ЩЖ. Сам по себе гипотиреоз может привести к снижению уровня железа из-за плохого всасывания в кишечнике в результате снижения уровня пищеварительных ферментов или из-за связанных аутоиммунных состояний, таких как целиакия. Согласно результатам NHANES за 2011–2012 гг. при исследовании уровней железа в сыворотке и функции ЩЖ установили, что уровни св. $T_4$  были отрицательно связаны с уровнями железа только у мужчин. Повышенные уровни железа были связаны с повышенными уровнями св. $T_3$  как у мужчин, так и у женщин. Общий  $T_4$  имел отрицательную связь с уровнями железа как у мужчин, так и у женщин [91]. В систематическом обзоре Garofalo V. et al. (2023) показано, что уровни ТТГ и св. $T_4$  положительно коррелировали с уровнями ферритина в сыворотке. При мета-анализе отмечено, что возможно имеется связь между дефицитом железа и аутоиммунитетом щитовидной железы [92].

Цинк является важным микроэлементом для организма человека, в метаболизме ЩЖ участвует в связывании  $T_3$  с его ядерным рецептором и участвует в формировании и механизме действия ТТГ. Цинк и другие микроэлементы, такие как медь и селен, необходимы для синтеза гормонов, их недостаток может привести к гипотиреозу. И наоборот, гормоны ЩЖ необходимы для усвоения цинка и, следовательно, гипотиреоз может привести к приобретенному дефициту цинка. Дефицит цинка способствует формированию

зоба, так как этот микроэлемент принимает участие в регуляции процесса внутриклеточной конверсии  $T_4$  и  $T_3$  [8,93]. Назначение препаратов цинка при патологии ЩЖ в условиях йоддефицитной местности может привести к нормализации метаболизма тиреоидных гормонов. Исследование Tukvadze Sh. et al. (2013) проведенное среди подростков ( $n=36$ ) в возрасте 11 и 13 лет, подтверждает эффективность использования цинка для коррекции его дефицита [94]. Имеются сведения о значительном снижении цинка в эритроцитах при явном гипертиреозе по сравнению с эутиреозом ( $p=0,001$ ). Авторы наблюдали нормализацию уровня цинка на фоне лечения тиреотоксикоза [95]. Альтернативные данные получены в Индии, которые, не получили связей между тиреоидными гормонами и уровнем цинка [96]. Согласно результатам NHANES за 2011–2012 гг. выявлены, что у мужчин уровни цинка были связаны с пониженными уровнями св. $T_4$  и общего  $T_4$  [91]. При исследовании, проведенном в Турции при достаточном йодообеспечении ( $MЙУ = 219,63-110,61$  мкг/л.) обращает внимание высокий процент выявленной тиреоидной патологии ( $УЗ - 34,8\%$ , АИТ  $33,3\%$ ). В зависимости от пола, частота узлового зоба и АИТ у женщин составил  $33\%$  и  $40\%$ , у мужчин  $39\%$  и  $18\%$  соответственно. При изучении связей между содержанием цинка в крови и тиреоидным статусом уровень цинка отрицательно коррелирован с уровнями св. $T_3$  ( $p=0,049$ ) у мужчин. У женщин установлена положительная связь между уровнем цинка и с ТТГ ( $p=0,042$ ). У лиц без выявленной патологии ЩЖ установлены достоверно положительные связи между уровнем цинка и уровнем св. $T_3$  ( $p=0,001$ ), корреляции между уровнем цинка в крови и АТ-ТПО не получено [97]. Получены разные ассоциации цинка в крови и гормонов тиреоидной функции у мужчин и женщин. При узловом зобе объем ЩЖ отрицательно коррелировал с ТТГ ( $p=0,014$ ) и цинком ( $p=0,045$ ). Цинк также отрицательно коррелировал со св. $T_3$  ( $p=0,007$ ). Авторы делают вывод, что дефицит цинка приводит к узлообразованию и гиперплазии в районе с достаточным йодообеспечением. У лиц с АИТ уровень цинка в сыворотке крови положительно коррелировал с ТТГ ( $p=0,049$ ) и с АТ-ТГ ( $p=0,002$ ), не получено корреляции с АТ-ТПО [97]. Концентрация цинка в сыворотке крови по разным



литературным источникам составляет 600–1500 мкг/л, в цельной крови 2290–7000 мкг/л [87,88]. Медианная концентрация цинка в сыворотке крови составило в Республике Крым – 1633,2 мкг/л, в Республике Тыва – 1667,6 мкг/л, в Брянской области – 491,3 мкг/л. Доля лиц с носительством АТ-ТПО составила в среднем 23,5% [64]. Литературные данные о связях между уровнем цинка и тиреоидным профилем разноречивы, вероятнее имеет место дозозависимый эффект цинка, в ряде случаев он не изменяет функциональную способность ЩЖ, как в исследовании, проведенном в Индии. Выраженный дефицит цинка, наблюдаемый в эксперименте с тиреотоксикозом возможен за счет нарушения функции ЩЖ. Влияния цинка на титры АТ-ТПО и тиреоидный статус требуют дальнейших исследований, особенно в местностях с достаточной йодурией, как возможной причиной тиреомегалии и функциональных нарушений ЩЖ.

Медь играет важную роль в метаболизме аминокислоты тирозина, который является предшественником  $T_4$ . Дефицит меди приводит к снижению активности йодиназы, вследствие чего изменяется механизм присоединения йода к тирозину. Перевод неорганического йода в органические соединения осуществляется благодаря данному микроэлементу. Отмечено изменение плотности коллоида при дефиците меди. В 2012 году Шведскими учеными опубликовано, что показатель меди в сыворотке крови является новым биомаркером для определения резистентности к гормонам ЩЖ. Гормоны ЩЖ стимулируют синтез и экспорт транспортного белка церулоплазмину в сыворотку крови [98].

Согласно результатам NHANES за 2011–2012 гг., положительные связи между уровнем св. $T_4$  с содержанием меди в сыворотке выявлены только у мужчин [91]. Также в 2014 г. группа исследователей установила, что у мужчин уровни меди положительно коррелировали с повышенными уровнями св. $T_4$  и общего  $T_4$ , а у женщин уровни с повышенными уровнями общего  $T_3$  и общего  $T_4$  [99]. В исследовании проведенной в Индии не получено связей между тиреоидными гормонами и уровнем меди [96]. В России в ходе эксперимента на крысах линии Вистар после воздействия наночастицами меди при морфологическом исследовании ЩЖ выявлена гиперплазия, наличие мелких фолликулов со скудным

коллоидом, признаки модулирующего влияния меди на апоптоз [100]. Таким образом, полученные данные в эксперименте, свидетельствуют о негативном влиянии повышенных доз меди на структурные изменения ЩЖ с тенденцией к апоптозу, а сведения о функции ЩЖ и содержанием меди в крови у людей скудны и противоречивы, что требует дальнейшего исследования. Возможно, имеет место дозозависимый эффект.

Хрому принадлежит важная биологическая роль в регуляции обмена веществ организма посредством включения в структуру нуклеиновых кислот. Хром повышает активность инсулина. На преобразование  $T_4$  в  $T_3$  влияет инсулин, возможно хром участвует в конверсии  $T_4$  в  $T_3$ . Шестивалентная форма хрома является высокотоксичным и канцерогенным фактором. Mahmood T. et al. (2010) в эксперименте на крысах доказали воздействие данной формы на ЩЖ, получены структурные изменения фолликул в виде гиперплазии, дезорганизации и разрушения. При морфометрическом анализе выявлено уменьшение числа фолликул и регрессия ядер. При гормональной исследовании уровни общего  $T_3$  и св. $T_3$  снизились ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно), ТТГ - увеличились ( $p < 0,01$ ). Ультроструктурный анализ показал разрушенные базальные пластинки фолликулов, регрессированные ядра и разрушенные органеллы клеток, и анализ фрагментации ДНК установил процентное снижение общей ДНК гипоталамуса, гипофиза и ЩЖ [101]. В другом эксперименте доказана адаптивная роль оси гипофиз - ЩЖ на острый стресс, вызванный введением токсической дозы хрома у рыб в виде гипертрофии тиреотрофов в гипофизе, гипертрофии фолликул ЩЖ, повышения концентрации  $T_3$ ,  $T_4$  [102]. В исследованиях имеются сведения, что аскорбиновая кислота ингибирует токсическое действие хрома в эксперименте [101], наночастицы селена оказывают защитное действие на ЩЖ [84] и сильный модулирующий эффект достигнут при применении галловой кислоты в эксперименте у крыс на моделях дисфункции ЩЖ вызванной дихроматом калия [103]. В Бразилии у детей от 5 до 16 лет установлено, что уровень хрома в сыворотке крови был положительно связаны с уровнем ТТГ и отрицательно связан с уровнем св. $T_4$  [104].

Таким образом, токсическое действие шестивалентного хрома может привести к деструктивным процессам как на уровне ЩЖ, так и вышестоящих структур. Все это может привести к первичному и вторичному гипотиреозу, имеет место дозозависимый эффект.

Марганец является кофактором многих важных ферментов, особенно супероксиддисмутазы, пируваткарбоксилазы. Данные ферменты являются антиоксидантами, нейтрализующие токсическое действие активных форм кислорода. Марганец может косвенно влиять на функцию ЩЖ, путем допаминэргической модуляцией синтеза гормонов ЩЖ. В более высоких концентрациях токсичен, особенно для мозга. Предполагается, что марганец влияет на связывание, транспорт и активность гормонов ЩЖ на тканевом уровне. Многие вопросы относительно отношений марганца и гормонами ЩЖ остаются открытыми. В обзоре Soldin O et al. (2007) имеются указания на способность марганца влиять на активность дейодиназы, циркулирующие концентрации гормонов ЩЖ, а также воздействовать на множество других нейротрансмиттеров. Отмечен зобогенный эффект [105]. Повышенное содержание марганца рассматривается исследователями как значительный фактор в патогенезе зоба в дополнение к дефициту йода. Выявлено обратное соотношение между содержанием йода и марганца в почве, воде, продуктах питания и степенью распространения эндемического зоба. При воздействии марганцевой пыли в течение 72 дней в эксперименте выявлен цитотоксический эффект в виде изменения клеточного состава и снижение гормонов ЩЖ, что свидетельствовало о напряженности адаптационных механизмов с участием оксида азота [106]. В исследовании, проведенного в Судане, обследовано 80 пациентов. Из них с гипертиреозом было 26 женщин и 14 мужчин и с гипотиреозом - 23 женщины и 17 мужчин. Определение микроэлементов цинка и марганца в крови пациентов проводилось методом плазменной атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Контрольный диапазон уровня цинка составил (0,5-1,2, среднее 0,85 мг/л), содержания марганца составило (0,3-0,9, в среднем 0,6 мг/л), уровни сывороточного цинка и марганца у пациентов с гипертиреозом были значительно

ниже ( $p < 0,05$ ). При этом отмечается значительное повышение уровня марганца в крови и снижение уровня цинка в крови у пациентов с гипотиреозом ( $p < 0,05$ ) [93]. Интересное исследование было проведено на 220 алжирских взрослых (30-50 лет), в том числе 157 женщин и 63 мужчины, которые были разделены на 4 группы: СГ ( $n=50$ ), явный гипотиреоз ( $n=60$ ), болезнь Грейвса ( $n=60$ ) и контрольная группа ( $n=50$ ). Микроэлементы селен, марганец, цинк и медь в крови были определены методом пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии. Активность и метаболические показатели антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) определялись биохимическими методами. Результаты показали, что уровень марганца был значительно увеличен во всех группах дистиреоза ( $p \leq 0,01$ ). В противоположность этому, уровень селена в крови статистически значимо снизился ( $p \leq 0,001$ ). Концентрация меди и цинка в плазме были сопоставимы с контрольной группой и группах дистиреоза. Отмечена положительная корреляция между уровнем селена и глутатионпероксидазы и отрицательная связь между уровнем селена и показателем титра АТ-ТПО [107]. В 2017 году Hutchens S. et al. подтвердили токсическое воздействие марганца на развитие тяжелого гипотиреоза. В эксперименте у мышей была создана модель с потерей функции экспортеров марганца SLC30A100. В результате через 6 недель уровень марганца в мозге, печени, крови был в 20-60 раз выше, чем в контрольной группе. При гистологическом анализе выявлены более значительные изменения в ЩЖ, чем в мозге и печени. При гормональном исследовании уровень тироксина снизился на 50-80%, и увеличились уровни ТТГ на 800-1000 раз [108]. В Бразилии у 54 детей от 5 до 16 лет установлено, что уровень марганца в крови был положительно связан с концентрацией ТТГ и отрицательно связан с уровнем св.Т<sub>4</sub>, уровень пролактина был положительно связан с уровнем марганца в волосах [104]. Таким образом, по данным литературы, влияние марганца на функцию ЩЖ разноречивы, имеется дозозависимый эффект. Снижаются концентрации йода, цинка при высоком содержании марганца. Разноречивые данные о содержании марганца в крови при гипертиреозе. Токсические дозы вызывают гипотиреоз, как показано в эксперименте.

### **1.2.2 Связь гормонов тиреоидной функции, антител к ТПО с неэссенциальными микроэлементами (ртуть, свинец, кадмий, мышьяк)**

Ртуть является одним из металлом с установленной эндокринной активностью. Этот токсичный металл широко распространен в окружающей среде, как в естественных условиях, так и в качестве загрязнителя, поступающего из промышленных, сельскохозяйственных и других источников. Наиболее опасны соли ртути, растворимые в воде - сулема. Доказательства тиреотоксичности ртути были зарегистрированы во многих исследованиях, где выявлена корреляция с гормонами ЩЖ. Chen et al. проанализировали результаты Национального обследования здоровья и питания (NHANES) за 2007–2008 гг. на выборке из 4409 взрослых. Полученные отрицательные связи, в том числе и у женщин репродуктивного возраста между уровнем Hg в крови и ТТГ, общим и свободным Т<sub>3</sub>, общим Т<sub>4</sub>, что свидетельствует о токсическом воздействии Hg не только на уровне ЩЖ, но и гипофиза. Предполагаемый механизм токсичности ртути связан с его накоплением в щитовидной железе, в связи, с чем уменьшается поглощение йодида. Выявленные повышенные титры АТ-ТПО (8,83%) и АТ-ТГ (5,77%) в исследовании не были достоверно связаны с уровнями ртути в крови и моче [109]. В другом исследовании с использованием данных NHANES 2007–2008 гг. у 1587 взрослых установлена ассоциация ртути со снижением уровня общего Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> [110]. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг. у женщин старше 20 лет (n=2047) получена положительная связь между содержанием Hg в сыворотке крови и АТ-ТГ (p=0,032), в отношении АТ-ТПО она была не очевидна [111]. При исследовании шахтеров, которые профессионально подвергались воздействию ртути установлено, что более высокие концентрации усиливают риск нарушения гормональной функции ЩЖ. Ртуть в крови имела отрицательную корреляцию с Т<sub>3</sub> (r=-0,29, p<0,0001) и Т<sub>4</sub> (r=-0,69, p<0,0001) и положительную корреляцию с продолжительностью работы (r=0,88, p<0,001). Отмечена положительная тенденция ассоциации между уровнями ртути в крови и ТТГ [112]. В

аутопсийном материале от 115 человек в фолликулярных клетках щитовидной железы ртуть обнаружена у 9% людей в возрасте 30-59 лет и 38% у лиц с 60-104 лет [113]. В метаанализе за 2021 г. имеются данные, что содержание ртути в крови может значительно коррелироваться с уровнями ТТГ, общего  $T_4$  и св.  $T_4$  [114]. Проведённые 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  $T_4$  в  $T_3$  или в реверсивный  $T_3$  [115]. Проведенная в 2019 году Khan R et al. экспериментальная работа на кроликах показала значительное статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня ТТГ в ответ на воздействие Hg [116]. Прямая связь между уровнями ртути в крови и ТТГ так же подтверждена в исследовании Nascimento S et al. у детей, проживающих в сельской местности, где используются пестициды, включающие ртуть [104].

Таким образом, исследования, показали, что функция ЩЖ может быть нарушена в результате профессионального или низкого уровня воздействия ртути. Нарушения функции ЩЖ представлены в виде как первичного, так и вторичного гипотиреоза.

Свинец — это природный токсичный металл. Широкое применение в промышленном производстве являются источниками экологического загрязнения. Токсическое воздействие свинца на организм доказано в многочисленных экспериментах. Имеются данные, что при избытке свинца нарушается захват йода ЩЖ. Исследование, проведенное в Канаде, в котором приняли участие 124 мужчин и 87 женщин, установило корреляционные связи уровня свинца в крови с ТТГ. У мужчин выявлена положительная связь между ТТГ и уровнем свинца в крови и волосах, не было ассоциации с  $T_3$ . У женщин ТТГ был отрицательно связан с уровнем свинца в крови, связей между  $T_4$  и микроэлементом не установлено. Ученые пришли к выводу, что даже низкие концентрации ртути и свинца в окружающей среде могут влиять на состояние ЩЖ, но имеются гендерные различия [117]. Ряд исследований изучали возможную роль свинца в

аутоиммунных процессах в ЩЖ. Результаты исследования SPECT-China 2014 года, проведенные у 5628 взрослых, выявили связь у женщин между уровнями свинца в крови и АТ-ТПО [118]. Интересные данные получены Mendy A. et al. при анализе результатов NHANES за 2007–2008 гг. на выборке у 4652 взрослых. Концентрации свинца в крови отрицательно связаны с общим  $T_4$ , но не коррелировали с ТТГ, общим и св. $T_3$  и св. $T_4$ . Авторы пришли к мнению, что свинец в крови не влияет на функцию ЩЖ [119]. В новой публикации по результатам исследования NHANES III не выявлено связей между уровнем свинца в крови и концентрацией ТТГ. Отмечено, что концентрация общего  $T_4$  снижалась по мере увеличения свинца в крови, только у женщин [120]. Таким образом, данные литературы противоречивы, однако имеется тенденция к снижению функции ЩЖ и развитию аутоиммунного процесса.

Кадмий – токсичный металл широко распространен в окружающей среде как в естественных условиях, так и в качестве загрязнителя, поступающего из промышленных, сельскохозяйственных и других источников. В обзоре Aleksandra Vuha et al. (2018) отмечен дозозависимый эффект воздействия кадмия на функцию ЩЖ, отражены трудности в связи с разноречивыми данными ряда публикаций. Предшествующие исследования обнаружили положительную корреляцию между содержанием кадмия в моче и гормонами щитовидной железы, а также тиреоглобулином. Одним из мест нахождения кадмия является ЩЖ, кадмий блокирует ТПО, а в сочетании со свинцом тормозят распад дейодиназы. По мнению автора, кадмий является металлом с установленной эндокринной активностью, которая может привести к гиперфункции или гипофункции железы. Была показана роль кадмия в аутоиммунных заболеваниях и раке ЩЖ [121]. По данным Chen et al. с использованием результатов NHANES за 2007–2008 гг. на выборке из 4409 взрослых получены положительные связи, в том числе и у женщин репродуктивного возраста между уровнем кадмия в крови и ТТГ [109]. В другом исследовании с использованием данных NHANES 2007–2008 гг. у 1587 взрослых установлена ассоциация кадмия со снижением уровня ТТГ [110]. Таким образом, имеются данные о влиянии кадмия с развитием как первичного, так и

вторичного гипотиреоза. Другое исследование рабочих, подвергшихся профессиональному воздействию кадмия, подтвердило положительную связь между уровнями ТТГ и микроэлементом [21]. Исследование SPECT-China 2014 года (n=5628 взрослых), установила положительную связь между уровнями кадмия в крови и АТ-ТПО, а также положительную связь между уровнями кадмия в крови и ТТГ [118]. В исследовании, проведенном в Корее (n=1972) установлена отрицательная корреляция между уровнем кадмия в крови и св.Т<sub>4</sub> (r=-0,067, p=0,003). У мужчин (n=1057) уровни св.Т<sub>4</sub> снижались с увеличением квартиля кадмия в крови (p-for-trend = 0,002). После поправки на возраст, ИМТ, статус курения, отношения йода к креатинину в моче и АТ-ТПО связь между уровнем кадмия в крови и гипотиреозом была значительной у мужчин (отношение шансов=1,813, p=0,032), но не у женщин [122]. В эксперименте, проведенном на кроликах, изучались воздействия хлорида кадмия, хлорида ртути и витамина С на функцию ЩЖ. Выявлено снижение концентрации Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, а также гемоглобина, ТТГ и триглицериды были значительно повышены. При анализе этих данных подтверждается токсическое воздействие кадмия на функцию ЩЖ. В зависимости от токсического воздействия могут быть различные нарушения функции ЩЖ. Установлено, что под воздействием витамина С ослабляется токсическое действие ртути и свинца [116]. Показана связь кадмия в крови как с повышенными уровнями ТТГ, так и сниженными. Вопрос о гендерных различиях остается спорным.

Мышьяк (As) является одним из приоритетных загрязнителей окружающей среды, он содержится в пищевой продукции в различных неорганических и органических формах. Высокие уровни содержания мышьяка в пищевой продукции оказывают негативное влияние на здоровье населения [123]. Органические формы мышьяка (арсеносахара, арсенолипиды и др.) Могут оказывать негативные эффекты, характерные для неорганических и метилированных форм мышьяка [123]. Неорганические соединения мышьяка встречаются в двух формах: трехвалентной - арсенит и пятивалентной - арсенат. Неорганические формы мышьяка в основном поступают в организм с водой, а



органические - в составе пищевой продукции. В настоящее время особое внимание уделяется высокому содержанию мышьяка в рыбе, морепродуктах и рисе. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что большая часть мышьяка в рыбе и морепродуктах находится в органических, как правило, менее токсичных формах (арсенобетаин, арсеносахара, арсенолипиды и др.) [124]. Хроническое поступление мышьяка в организм приводит к развитию мультисистемных патологий, риск которых сохраняется в течение десятилетий. Международным агентством по исследованию рака установлено, что все неорганические формы мышьяка являются абсолютными канцерогенами. Метилированные формы мышьяка отнесены к веществам, возможно канцерогенным для человека. Не метаболизируемые в организме человека формы органического мышьяка не канцерогенны для человека. Соединения мышьяка накапливаются в щитовидной железе, угнетают ее функцию, вызывают зобобразование. Jain RB проанализировал результаты NHANES за 2007–2010 гг. на выборке из 4126 взрослых. Получены положительная связь между уровнями мышьяка в крови и ТТГ ( $p < 0,01$ ) и отрицательная связь с общим  $T_4$  у мужчин с йододефицитом ( $p < 0,01$ ). Установлена отрицательная связь между уровнями ТТГ и арсенобетаина ( $p < 0,01$ ) у мужчин с достаточным йодообеспечением. У женщин обнаружена отрицательная связь между мышьяком в крови с общим  $T_4$  как среди йоддефицитных ( $p = 0,054$ ), так и с достаточным йодобеспечением ( $p < 0,01$ ). У женщин с достаточным йодообеспечением отмечена увеличение ТТГ и ТГ с уменьшением уровней арсенобетаина ( $p < 0,01$ ) и общего мышьяка в крови ( $p < 0,01$ ). Таким образом, при йододефиците имеется влияние мышьяка на функцию ЩЖ с развитием первичного гипотиреоза. При отсутствии йододефицита с уменьшением влияния концентрации мышьяка наблюдается восстановление уровня ТТГ. Связи между уровнями мышьяка в крови и титра АТ-ТПО не выявлено [125]. Положительную корреляцию между концентрацией ТТГ и уровнем мышьяка выявили при высоком уровне мышьяка в пище из морепродуктов. Ученые из Норвегии установили, что при повышении уровня мышьяка повышался и уровень ТТГ. Выявлены также признаки изменения св. $T_4$  и

св.Т<sub>3</sub>, что подтверждает ингибирующее действие мышьяка на функцию ЩЖ. В Китае у 915 беременных женщин выявлены отрицательные корреляции между уровнями св.Т<sub>3</sub> и общий Т<sub>3</sub> с мышьяком, а также между св.Т<sub>4</sub> с марганцем и сурьмой [126]. Таким образом, при изучении влияние мышьяка на функцию ЩЖ выявлено токсическое влияние на функцию ЩЖ, которая приводит к гипотиреозу. С уменьшением концентрации мышьяка имеется тенденция к самовосстановлению.

Сведения о влиянии никеля на функцию ЩЖ весьма скудны. В 1997 проведено исследование влияние сульфата никеля на концентрации Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> и ТТГ в сыворотках крови крыс. В результате через 40 дней отмечено достоверное снижение концентрации Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> ( $p < 0,01$ ). При гистологическом исследовании пролиферации эпителиальных клеток ЩЖ не отмечалась. Грубая эндоплазматическая сеть была чрезвычайно расширена. Ядра были преобразованы. Таким образом, никель может вызывать повреждение ЩЖ [127]. В Китае у 915 беременных женщин не выявлены корреляционных связей между уровнями никеля в крови и общим Т<sub>3</sub>, св.Т<sub>3</sub>, общим Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>4</sub> и ТТГ [126]. Таким образом, на современном этапе активно дискутируются роль микроэлементов как фактора регуляции функциональной активности ЩЖ.

Таким образом, патология ЩЖ – может быть одним из маркера экологического неблагополучия, так как она реагирует на незначительные воздействия экотоксикантов антропогенного происхождения структурными и функциональными изменениями. Токсическое воздействие на функцию ЩЖ оказывают ртуть, свинец, кадмий, мышьяк. Воздействие марганца и хрома можно оценить как с позитивной, так и с отрицательной позиции. На сегодняшний день функциональное состояние ЩЖ, оценка связей микроэлементного дисбаланса с тиреоидным статусом у женщин репродуктивного возраста, проживающих на территориях Казахстанской части Приаралья, недостаточно изучены, что определяют актуальность исследования.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на основе репрезентативной выборки из неорганизованной популяции женщин, обследованных в рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» начало – I квартал 2014 г., окончание – IV квартал 2016 г. Номер госрегистрации 0114РК00320, заказчик Министерство здравоохранения Республики Казахстан.

Этическая экспертиза. Проведение исследования было одобрено этической комиссией по клиническим и экспериментальным исследованиям при Национальном центре гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства здравоохранения РК 26.03.2014 г. (выписка из протокола №4). Перед началом исследования все участники подписали информированное согласие. Диссертационное исследование одобрено заседанием Ученого Совета НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск 27.12.2016 г. (протокол № 9).

Дизайн исследования: одноцентровое обсервационное одновыборочное одномоментное неконтролируемое. Всего было обследовано 2205 женщин репродуктивного возраста от 18 до 49 лет, проживающие на казахстанской территории Приаралья. Из них была сформирована выборка молодых женщин в количестве 859 в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующие критериям включения и исключения. Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 45 лет, проживающие на территории Приаралья РК не менее 5 лет, занятость в профессиях с вредностями не выше 2 класса, у которых ТТГ находился в референсном интервале или выше 3,4 мкМЕ/мл и с показателями св.Т<sub>4</sub> в референсном диапазоне. Критерии исключения: отказ от подписания информированного согласия, возраст женщины менее 18 лет и старше 45 лет, беременность, период лактации, наличие менопаузы, декомпенсация хронических заболеваний, приём препаратов L-тироксина.

Всем обследованным женщинам проведены клинические обследования

(сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр эндокринолога). Обследованные женщины заполняли опросник по табакокурению, собрана информация о наличии АГ, заболеваний ЩЖ, перенесенных оперативных вмешательствах на органах эндокринной системы, наличии/отсутствии менструаций, характеристика менструального цикла: регулярность, продолжительность; количество беременностей и родов. Проведены антропометрические измерения. Рост измеряли на стандартном ростомере стоя, без верхней одежды и обуви. Массу тела определяли на стандартных рычажных весах, прошедших метрологический контроль без верхней одежды и обуви. Точность измерения составляла 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$ . Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой с точностью до 1 см на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем гребнем подвздошной кости. Забор крови происходил из локтевой вены вакутейнером натошак с 12-часовым перерывом после приема пищи, в состоянии психоэмоционального спокойствия в оборудованном процедурном кабинете. Пробирки отстаивались в течение 30 мин при комнатной температуре, затем центрифугировались в течение 10 мин при 3500 об/мин. Сыворотку сливали в криопробирку и замораживали. Образцы хранились при температуре -15С -20С до момента исследования (срок до 1 месяца, что допускается производителями наборов реагентов). Лабораторные методы исследования (биохимический анализ крови, определение гормонов тиреоидной группы, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), микроэлементов проведены в лаборатории коллективного пользования Научно-исследовательского центра НАО «Карагандинский медицинский университет», г. Караганда. Определены гемоглобин (Hb), общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), глюкоза плазмы натошак (ГПН), АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), ГГТП, общий билирубин, креатинин, мочевины, мочевая кислота. Гематологические исследования (гемоглобин) на автоматическом анализаторе Sysmex KX-21N (Япония, 2006 года выпуска, поверке не подлежит). Биохимические исследования крови у взрослого населения были проведены на

полуавтоматическом анализаторе Star Dust MC-15 (Германия, 2010 года выпуска; сертификат о поверке №ВЛ-11ВЛ1400000627, дата поверки - 29.10.2014 г. на реактивах Duа Sys фирмы «Ордамед», которые зарегистрированы и разрешены на территории Казахстана. Определение белковых и холестериновых фракций проводили на автоматическом анализаторе Sebia Hydrasys 2 Scan (Франция, 2013 года выпуска, поверке не подлежит), методики к реактивам унифицированы и внесены в реестр Казахстана. Перерасчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы осуществлялся по формуле (Sacks D.B. et al., 2005): глюкоза плазмы (ммоль/л) =  $-0,137+1,047 \times$  глюкоза сыворотки (ммоль/л) [128]. Индекс триглицериды/глюкоза (Индекс TyG, в таб. и TyG) рассчитывался по формуле:  $\ln [TG \text{ (мг/дл)} \times GPN \text{ (мг/дл)}/2]$  (Simental-Mendía L. et al., 2008) [129]. Определение показателей ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, АТ–ТПО в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом с применением тест систем «Тироид-ИФА-ТТГ, 0,23-3,4 мкМЕ/мл». «Тироид–ИФА свТ<sub>4</sub>, 10-23,2 пмоль/л», «Тироид-ИФА-атТПО, <30 ЕД/мл» на роботизированной системе «Эволис». Референсные значения были взяты и инструкции использованных наборов производителя группа компаний АлкорБио (Россия). Оценку функции ЩЖ проводили с учётом показателей ТТГ, свТ<sub>4</sub>. Диагноз СГ устанавливали на основании повышения уровня ТТГ (выше 3,4 мкМЕ/мл) и уровня св.Т<sub>4</sub> в пределах референсных значений. В соответствии с современными принципами классификации элементного состава оценили содержание эссенциальных (жизненно необходимых): хрома (Cr), селена (Se), марганца (Mn), железа (Fe), никеля (Ni), йода (I), меди (Cu), цинка (Zn) и неэссенциальных микроэлементов: кадмия (Cd), ртути (Hg), свинца (Pb), мышьяка (As), никеля (Ni) в биологических объектах (кровь) на атомно-абсорбционном спектрометре МГА-915 фирмы «Люмекс» (Россия, 2006 года выпуска; сертификат о поверке № ВЛ-11-1500001340, дата поверки - 17.11.2015 г.). Методики включены в реестр Республики Казахстан.

На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

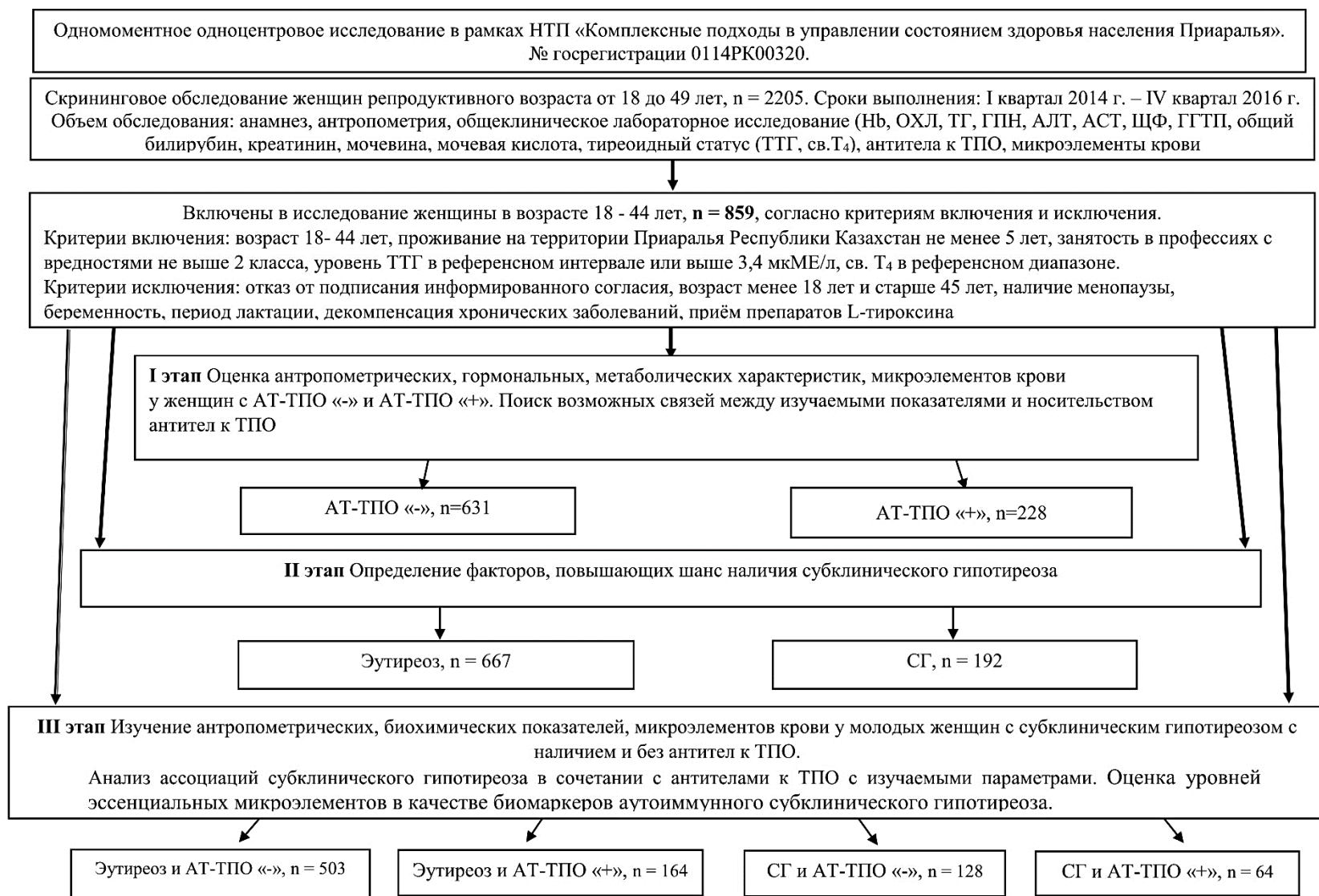


Рисунок 1 – Схема формирования выборки и дизайн исследования

На 1 этапе все обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от статуса антител к ТПО: АТ-ТПО«-» и АТ-ТПО«+». Выявлены факторы, повышающие вероятность носительства антител к ТПО. На 2 этапе все женщины были разделены на 2 группы: СГ и без нарушения функции щитовидной железы - Эутиреоз. Проведена оценка антропометрических, гормональных, метаболических характеристик, микроэлементов крови. Определены факторы, повышающие шанс наличия субклинического гипотиреоза. На 3 этапе сформированы 4 группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ и статуса антител к ТПО для изучения показателей гормонов тиреоидной функции, метаболических характеристик, микроэлементов крови. Исследованы факторы, повышающие вероятность субклинического гипотиреоза в сочетании с наличием антител к ТПО, определены точки отсечения уровня эссенциальных микроэлементов в крови. При выполнении исследовательской работы применялись следующие методы: анкетирование (сбор медицинского анамнеза), антропометрические (масса тела, рост, ИМТ, ОТ); лабораторные – с целью определения биохимических, гормональных показателей и микроэлементов в крови; статистические методы – параметрические и непараметрические, корреляционный анализ, ROC-анализ, однофакторный и многофакторный линейный, логистический регрессионные анализы.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка данных осуществлена с использованием пакета программ SPSS (v.13.0). Определение размера выборки для поставленной цели проводилось с помощью программы «Epiinfo TM» (официальный сайт <http://www.cdc.gov/epiinfo/>) для популяционных исследований, доверительный интервал равный 95%, и мощность исследования 80%. Показатель ожидаемой частоты явления в группах основывался на данных крупных популяционных исследований, где распространенность СГ достигает 4–21%. Расчётный размер репрезентативной выборки не менее 255 человек. Методы статистического анализа данных. Для оценки характера распределения изучаемых признаков проведен тест Колмагорова-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. Распределение ТТГ у обследованных женщин отличалось от нормального (тест на нормальность распределения Kolmogorov-Smirnov с поправкой Lilliefors в 1ой = 0,182,  $p < 0,05$  (Рисунок 2).

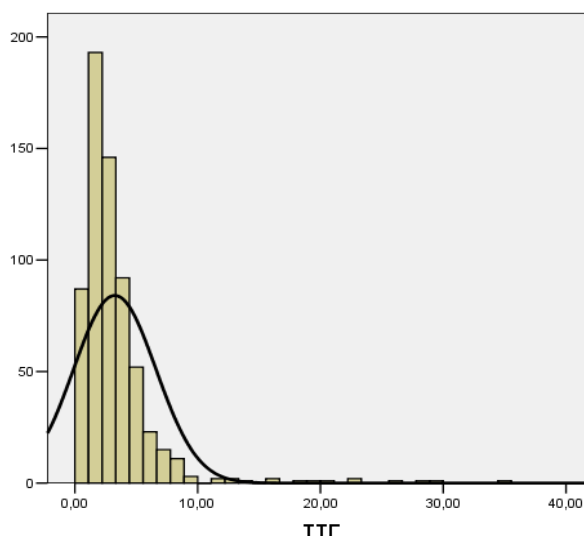


Рисунок 2 – Распределение ТТГ у женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Казахстанской части Приаралья

Распределение св.Т<sub>4</sub> так же отличалось от нормального (тест на нормальность распределения Kolmogorov-Smirnov с поправкой Lilliefors в 1ой = 0,087,  $p < 0,05$  (Рисунок 3).

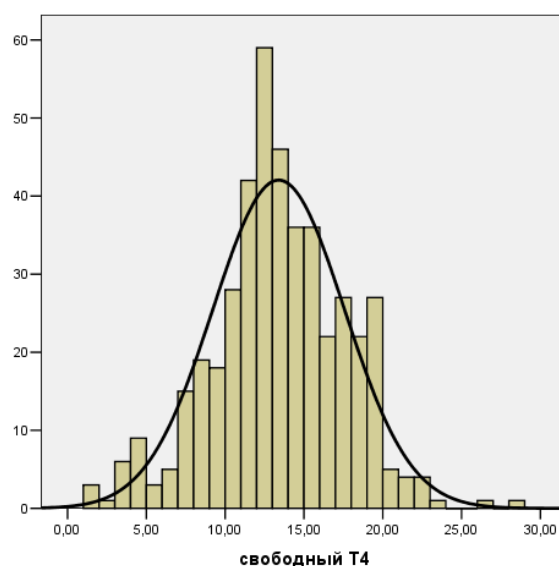


Рисунок 3 – Распределение св.Т<sub>4</sub> у женщин репродуктивного возраста



Распределение антител к ТПО у женщин так же отличалось от нормального ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 4).

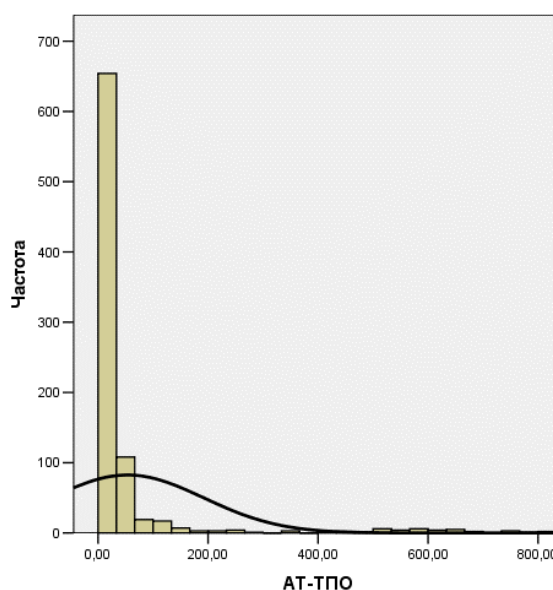


Рисунок 4 – Распределение антител к ТПО у обследованных женщин

Категориальные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины ( $n$ , %). 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 Бонферони; отличным от нормального распределенных признаков – с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Связи между признаками оценивались путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Для определения шанса СГ, носительства антител к ТПО, СГ в сочетании с повышенными антителами к ТПО проведен логистический регрессионный анализ в серии однофакторных и многофакторных моделей. Предварительно отселектированные в корреляционном анализе ковариаты включены в многофакторные модели как независимые показатели. Уровни микроэлементов в крови, разделенные на тертили (первый тертиль неэссенциальных микроэлементов, где более низкие показатели, и третий тертиль эссенциальных микроэлементов, где более высокие показатели, взяты за

референс) были включены в одну из моделей. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Проведен ROC-анализ с целью уточнения информативности уровней микроэлементов. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) выступало требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели:  $\text{Cut-off} = \max (\text{Se} + \text{Sp})$ . 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.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , очень значимыми при  $p \leq 0,01$ , высокосзначимыми при  $p \leq 0,0001$ .

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Ассоциации тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к ТПО с антропометрическими, биохимическими параметрами, микроэлементами крови у молодых женщин

Средний возраст всех обследованных женщин составил 32,4 года, средний ИМТ - 24,2 кг/м<sup>2</sup>; ОТ - 76,2 см, рост-159,9 см, вес -61,8 кг, САД - 111,0 и ДАД - 71,4 мм.рт.ст., ЧСС - 78 уд в мин. По данным опроса 3,4% женщин молодого возраста сообщили, что курят в настоящее время.

При проведении корреляционного анализа между показателями ТТГ и возрастом, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС значимых различий не выявлено (Таблица 1).

Таблица 1 – Коэффициенты корреляции между показателями ТТГ и изучаемыми параметрами

Параметры	n	Коэффициент корреляции (Spearman R)	p
Возраст, лет	859	-0,009	0,781
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	813	-0,007	0,851
ОТ, см	537	-0,042	0,328
САД, мм.рт.ст.	858	-0,024	0,491
ДАД, мм.рт.ст.	858	-0,060	0,080
ЧСС/мин.	857	0,024	0,478

Проведён корреляционный анализ между значениями св. Т<sub>4</sub> и показателями возраста, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС. У всех обследованных женщин получена статистически значимая слабой силы отрицательная связь возраста со св.Т<sub>4</sub> ( $r_s = -0,073$ ,  $<0,034$ ) и положительная связь ЧСС со св.Т<sub>4</sub> ( $r_s = 0,084$ ,  $<0,014$ ), (Таблица 2).

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции между показателями св.Т<sub>4</sub> и изучаемыми параметрами

Параметры	n	Коэффициент корреляции (Spearman R)	p
<b>Возраст, лет</b>	<b>859</b>	<b>-0,073</b>	<b>0,034</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	813	-0,062	0,079
ОТ, см	537	-0,057	0,188
САД, мм.рт.ст.	858	0,008	0,815
ДАД, мм.рт.ст.	858	0,053	0,123
<b>ЧСС/мин.</b>	<b>857</b>	<b>0,084</b>	<b>0,014</b>

Проведён корреляционный анализ между показателями ТТГ, св.Т<sub>4</sub> и биохимическими показателями в сыворотке крови у обследованных женщин (Таблица 3). Получена статистически значимая отрицательная слабая связь между ТТГ и ЩФ ( $r_s = -0,101$ ,  $p = 0,009$ ). Выявлена статистически значимая положительная слабая связь между св.Т<sub>4</sub> и ТГ ( $r_s = 0,127$ ,  $p < 0,001$ ), иТyG ( $r_s = 0,137$ ,  $p < 0,001$ ), ЩФ ( $r_s = 0,131$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции (Spearman r) между показателями ТТГ, св.Т<sub>4</sub> и биохимическими показателями крови у обследованных женщин

Показатель	ТТГ, мкМЕ/мл		св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	
	r	p	r	p
ГПН, ммоль/л	-0,013	0,713	0,060	0,085
<b>ТГ, ммоль/л</b>	-0,031	0,371	<b>0,127</b>	<b>&lt;0,001</b>
ОХС, ммоль/л	-0,018	0,599	0,016	0,637
<b>иТyG</b>	-0,030	0,384	<b>0,137</b>	<b>0,001</b>
АЛТ, ЕД/л	0,030	0,379	-0,043	0,213
АСТ, ЕД/л	-0,009	0,788	-0,052	0,129
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	<b>-0,101</b>	<b>0,009</b>	<b>0,131</b>	<b>&lt;0,001</b>
ГГТП, ЕД/л	0,007	0,842	-0,035	0,307
Билирубин, мкмоль/л	0,004	0,902	0,049	0,168

Показатель	ТТГ, мкМЕ/мл		св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	
	г	р	г	р
Амилаза, ЕД/л	0,026	0,447	-0,045	0,190
Креатинин, мкмоль/л	0,052	0,134	-0,043	0,210

Изучены коэффициенты корреляции между показателями св.Т<sub>4</sub>, ТТГ и МЭ в крови у обследованных женщин (Таблица 4). Выявлена статистически значимая положительная слабая связь между значениями ртути в крови и ТТГ ( $r_s=0,085$ ,  $p=0,014$ ). Между содержаниями марганца, никеля в крови и уровнем ТТГ установлена слабая отрицательная связь ( $r_s=-0,115$ ,  $p=0,001$ ) и ( $r_s=-0,094$ ,  $p=0,006$ ), соответственно. Получена положительная слабая связь показателей св.Т<sub>4</sub> с содержанием следующих МЭ в крови: марганца ( $r_s=0,172$ ,  $p<0,001$ ), никеля ( $r_s=0,167$ ,  $p<0,001$ ), селена ( $r_s=0,089$ ,  $p=0,010$ ), свинца ( $r_s=0,077$ ,  $p=0,026$ ). Между содержанием ртути и уровнем св. Т<sub>4</sub> установлена слабая отрицательная связь ( $r_s=-0,076$ ,  $p=0,028$ ).

Таблица 4 – Коэффициенты корреляции между показателями ТТГ, св.Т<sub>4</sub> и микроэлементов в сыворотке крови у обследованных женщин

Показатель	ТТГ, мкМЕ/мл		св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	
	г	р	г	р
I, мкг/дл	0,001	0,999	0,034	0,333
<b>Se, мкг/л</b>	-0,024	0,479	<b>0,089</b>	<b>0,010</b>
Fe, мкг/л	0,050	0,147	-0,052	0,135
Zn, мкг/л	-0,007	0,831	0,032	0,356
Cu, мкг/л	0,034	0,324	-0,043	0,215
Cr, мкг/л	-0,006	0,870	-0,005	0,886
<b>Mn, мкг/л</b>	<b>-0,115</b>	<b>0,001</b>	<b>0,172</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hg, мкг/дл</b>	<b>0,085</b>	<b>0,014</b>	<b>-0,076</b>	<b>0,028</b>
Pb, мкг/дл	0,024	0,483	<b>0,077</b>	<b>0,026</b>
Cd, мкг/дл	-0,034	0,319	-0,009	0,791

Показатель	ТТГ, мкМЕ/мл		св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	
	r	p	r	p
As, мкг/дл	0,046	0,188	0,057	0,099
Ni, мкг/л	<b>-0,094</b>	<b>0,006</b>	<b>0,167</b>	<b>&lt;0,001</b>

Таким образом, получены разнонаправленные, слабой силы ассоциации ТТГ и св.Т<sub>4</sub> с марганцем, ртутью, никелем.

При изучении коэффициентов корреляции между показателями антител к ТПО и параметрами возраста, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС значимых различий не выявлено (Таблица 5).

Таблица 5 – Коэффициенты корреляции между показателями антител к ТПО и параметрами возраста, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС

Параметры	n	Коэффициент корреляции (Spearman R)	p
Возраст, лет	859	0,051	0,134
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	813	0,041	0,243
ОТ, см	537	0,023	0,588
САД, мм.рт.ст.	858	0,048	0,160
ДАД, мм.рт.ст.	858	0,004	0,915
ЧСС/мин.	857	0,044	0,200

Проведён корреляционный анализ между показателями антител к ТПО и биохимическими показателями в сыворотке крови у обследованных женщин (Таблица 6). Получена статистически значимая отрицательная слабая связь между АТ к ТПО и ГПН ( $r_s=-0,137$ ,  $p<0,001$ ), мочевиной ( $r_s=-0,174$ ,  $p<0,001$ ); положительная связь АТ к ТПО с АЛТ ( $r_s=0,136$ ,  $p<0,001$ ), АСТ ( $r_s=0,182$ ,  $p<0,001$ ), ТГ ( $r_s=0,189$ ,  $p=0,001$ ), ГГТП ( $r_s=0,085$ ,  $p<0,014$ ).

Таблица 6 – Коэффициенты корреляции между показателями антител к ТПО, и биохимическими показателями крови у обследованных женщин

Показатель	АТ-ТПО, ЕД/мл	
	r	p
ГПН, ммоль/л	<b>-0,137</b>	<b>&lt;0,001</b>
ТГ, ммоль/л	<b>0,189</b>	<b>&lt;0,001</b>
ОХС, ммоль/л	-0,001	0,973
АЛТ, ЕД/л	<b>0,136</b>	<b>&lt;0,001</b>
АСТ, ЕД/л	<b>0,182</b>	<b>&lt;0,001</b>
ЩФ, ЕД/л	0,047	0,174
ГГТП, ЕД/л	<b>0,085</b>	<b>0,014</b>
Креатинин, мкмоль/л	-0,011	0,746

Изучены коэффициенты корреляции между показателями антител к ТПО и МЭ в сыворотке крови у обследованных женщин (Таблица 7).

Получена статистически значимая отрицательная слабая связь между показателями антител к ТПО и эссенциальных МЭ в сыворотке крови: йодом ( $r_s=-0,121$ ,  $p<0,001$ ), селеном ( $r_s=-0,235$ ,  $p<0,001$ ), железом ( $r_s=-0,233$ ,  $p<0,001$ ), цинком ( $r_s=-0,271$ ,  $p<0,001$ ), выявлена положительная связь между АТ к ТПО и концентрацией марганца ( $r_s=0,116$ ,  $p=0,001$ ).

Выявлены связи между показателями АТ к ТПО и содержанием неэссенциальных МЭ в сыворотке крови: кадмием ( $r_s=-0,113$ ,  $p=0,001$ ), ртутью ( $r_s=-0,182$ ,  $p<0,001$ ), мышьяком ( $r_s=-0,175$ ,  $p<0,001$ ); положительная связь между АТ-ТПО и концентрацией свинца ( $r_s=0,165$ ,  $p<0,001$ ), никеля ( $r_s=0,122$ ,  $p<0,001$ ).

Таблица 7 – Коэффициенты корреляции между показателями антител к ТПО и микроэлементам в сыворотке крови у обследованных женщин

Показатель	АТ-ТПО, ЕД/мл	
	r	p
<b>I, мкг/дл</b>	<b>-0,121</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Se, мкг/л</b>	<b>-0,235</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fe, мкг/л</b>	<b>-0,233</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zn, мкг/л</b>	<b>-0,271</b>	<b>&lt;0,001</b>
Cu, мкг/л	0,100	<b>0,009</b>
Cr, мкг/л	0,042	0,220
<b>Mn, мкг/л</b>	<b>0,116</b>	<b>0,001</b>
<b>Hg, мкг/дл</b>	<b>-0,182</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pb, мкг/дл</b>	<b>0,165</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cd, мкг/дл</b>	<b>-0,113</b>	<b>0,001</b>
<b>As, мкг/дл</b>	<b>-0,175</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ni, мкг/л</b>	<b>0,122</b>	<b>&lt;0,001</b>

Таким образом, большее количество слабых разнонаправленных связей выявлено между антителами к ТПО и МЭ, которые представлены на рисунке 5 для лучшего визуального восприятия.

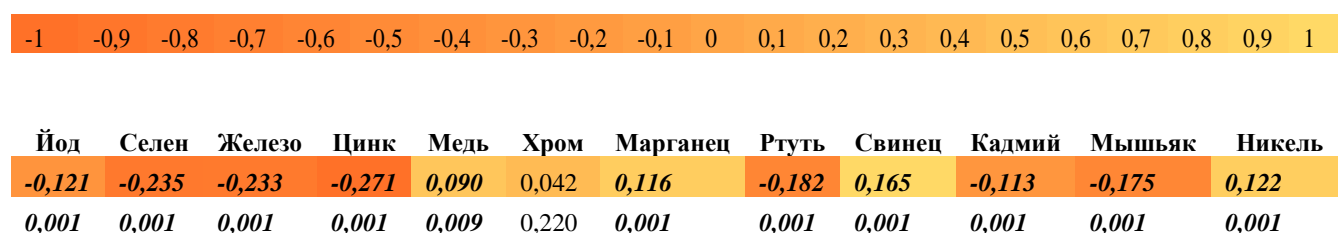


Рисунок 5– Коэффициенты корреляции между показателями антител к ТПО и МЭ в крови у обследованных женщин

Коэффициенты корреляции между показателями МЭ в крови у обследованных женщин представлены в приложении А.



### 3.2 Клинико-лабораторные характеристики и показатели микроэлементов, ассоциированные с носительством антител к ТПО

В настоящей главе все обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от статуса антител к ТПО, 631 и 228 человека, соответственно в группах АТ-ТПО«-» и АТ-ТПО«+» (Таблица 8). В эндокринологической практике отсутствуют достаточно четкие серологические критерии, позволяющие осуществлять точную диагностику АИЗ ЩЖ. Среди различного рода биомаркеров определенной ценностью обладают традиционные антител к ТПО [5,34]. В сравниваемых группах не получено разницы в показателях ТТГ в сыворотке крови, однако, уровень св.Т<sub>4</sub> 13,29 [11,39; 16,48] vs 14,12 [12,13; 17,02] был ниже в группе АТ-ТПО«+», по сравнению с АТ-ТПО«-»,  $p = 0,006$ . Процент повышенного ТТГ  $> 3,4$  мкМЕ/мл больше был в группе АТ-ТПО«+» 28,1%, по сравнению с АТ-ТПО«-» 20,3%,  $p=0,016$ . Показатели возраста, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС не различались в сравниваемых группах. Курящих женщин больше было в группе АТ-ТПО«-» 4,1% vs 1,3%. В группе АТ-ТПО«-» уровень Hb был выше 118,0 г/л [103,0; 132,0] vs 112,0 г/л [97,5; 130,0]  $p=0,024$ , чем АТ-ТПО«+». Для ГПН и ОХС, не было статистически значимых различий между группами, однако, уровень ТГ 1,20 [0,86; 1,90] vs 1,08 [0,80; 1,51],  $p<0,001$ , АСТ 20,6 [15,9; 27,0] vs 19,0 [14,3; 25,0],  $p=0,003$ , ЩФ 101,3 [73,4; 147,3] vs 90,8 [67,0; 127,3],  $p=0,004$ , и TyG 8,40 [8,11; 8,86] vs 8,33 [8,05; 8,65],  $p=0,002$  был выше в группе АТ-ТПО«+», по сравнению с АТ-ТПО«-». Получены различия в содержании МЭ в изучаемых группах. В группе с АТ-ТПО«+» отмечены более низкие значения I 5,2 [4,0; 6,7] vs 5,6 [4,6; 7,1],  $p=0,001$ , Se 61,0 [49,3; 77,5] vs 66,0 [57,1; 88,0],  $p<0,001$ , Fe 318,6 [268,0; 382,6] vs 344,5 [300,0; 405,0],  $p<0,001$ , Zn 4123,0 [3577,5; 5067,9] vs 4513,0 [3804,3; 5620,0],  $p<0,001$ , чем у женщин АТ-ТПО«-». Из токсичных МЭ более низкие значения медианы ртути 0,6 [0,5; 1,1] vs 0,8 [0,5; 2,1],  $p=0,001$ , кадмия 0,5 [0,3; 0,6] vs 0,5 [0,4; 0,7],  $p<0,001$ , и мышьяка 0,08 [0,05; 0,26] vs 0,1 [0,06; 0,7],  $p<0,001$ , и более высокие свинца 4,5 [3,3; 5,6] vs 4,0 [2,4; 5,3],  $p<0,001$ , у женщин с АТ-ТПО«+», чем в группе АТ-ТПО«-».

Таблица 8 – Показатели обследованных женщин-носительниц антител к ТПО

Показатели	Обследованные женщины	АТ-ТПО«-»	АТ-ТПО «+»	p
n	859	631 (73,5%)	228 (26,5%)	
Возраст, лет	32,37± 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 <sub>4</sub> , пмоль/л	14,00 [11,94; 16,91]	14,12 [12,13; 17,02]	13,29 [11,39; 16,48]	<b>0,006</b>
АТ-ТПО, ЕД/мл	13,89 [5,02; 31,82]	8,93 [3,24; 16,32]	56,57 [39,31; 157,97]	<b>&lt; 0,001</b>
ТТГ>3,4мкМЕ/мл, n(%)	-	128 (20,3)	64 (28,1)	<b>0,016</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,17± 5,60	24,2 ± 5,86	24,2 ± 4,82	0,896
ОТ, см	76,22± 9,98	76,2 ± 10,45	76,3 ± 8,61	0,912
САД, мм.рт.ст.	111,02±15,91	110,9 ±16,20	111,2 ±15,14	0,808
ДАД, мм.рт.ст.	71,42± 10,68	71,6 ± 10,90	71,0 ± 10,90	0,497
ЧСС /мин.	78,29± 10,33	78,0 ± 10,34	79,1 ± 10,31	0,191
Курение, n(%)	29 (3,4)	26 (4,1)	3 (1,3)	<b>0,045</b>
<b>Биохимические показатели крови</b>				
ГПН, ммоль/л	4,92 ± 0,83	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]	<b>&lt;0,001</b>
ОХС, ммоль/л	4,36 ± 1,06	4,35 ± 1,00	4,38 ± 1,20	0,790
иТyG	8,34 [8,06; 8,72]	8,33 [8,05; 8,65]	8,40 [8,11; 8,86]	<b>0,002</b>
АЛТ, ЕД/л	19,20 [15,00; 26,00]	19,0 [15,0; 26,0]	20,0 [15,3; 26,0]	0,310
АСТ, ЕД/л	19,40 [14,60; 25,30]	19,0 [14,3; 25,0]	20,6 [15,9; 27,0]	<b>0,003</b>
ЩФ, ЕД/л	92,00 [68,50; 134,00]	90,8 [67,0; 127,3]	101,3 [73,4; 147,3]	<b>0,004</b>
ГГТП, ЕД/л	18,50 [14,72; 24,67]	18,3 [14,0; 24,0]	19,0 [15,1; 25,3]	0,073
Билирубин, мкмоль/л	13,00 [9,50; 15,50]	13,0 [8,6; 15,6]	13,0 [10,5; 15,2]	0,242
Креатинин, мкмоль/л	62,40 [55,15; 71,60]	62,0 [56,0; 71,6]	63,0 [53,5; 71,0]	0,498

Показатели	Обследованные женщины	АТ-ТПО«-»	АТ-ТПО «+»	p
Микроэлементы сыворотки крови				
<b>I, мкг/дл</b>	5,50 [4,30; 7,00]	5,6 [4,6; 7,1]	5,2 [4,0; 6,7]	<b>0,001</b>
<b>Se, мкг/л</b>	65,00 [54,30; 86,12]	66,0 [57,1; 88,0]	61,0 [49,3; 77,5]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fe, мкг/л</b>	331,00 [294,70; 402,00]	344,5 [300,0; 405,0]	318,6 [268,0; 382,6]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zn, мкг/л</b>	4328,00 [3719,60; 5431,00]	4513,0 [3804,3;5620,0]	4123,0 [3577,5; 5067,9]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cu, мкг/л</b>	1025,40 [880,00; 1224,10]	1023,0 [884,0; 1215,5]	1038,5 [855,3; 1295,1]	0,437
<b>Cr, мкг/л</b>	1,50 [1,10; 2,10]	1,5 [1,1; 2,1]	1,5 [1,0; 2,1]	0,894
<b>Mn, мкг/л</b>	5,00 [3,20; 8,25]	4,9 [3,1; 8,2]	5,1 [3,3; 8,9]	0,348
<b>Hg, мкг/дл</b>	0,80 [0,50; 1,70]	0,8 [0,5; 2,1]	0,6 [0,5; 1,1]	<b>0,001</b>
<b>Pb, мкг/дл</b>	4,10 [2,70; 5,40]	4,0 [2,4; 5,3]	4,5 [3,3; 5,6]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cd, мкг/дл</b>	0,50 [0,40; 0,70]	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,3; 0,6]	<b>&lt;0,001</b>
<b>As, мкг/дл</b>	0,10 [0,04; 0,6]	0,1 [0,06; 0,7]	0,08 [0,05; 0,26]	<b>0,003</b>
<b>Ni, мкг/л</b>	4,90 [3,10; 7,80]	4,9 [2,9; 7,8]	4,9 [3,8; 8,4]	0,071

Таким образом, показатели ИМТ, ОТ, САД и ДАД, ЧСС, ОХС и ГПН не различались в изучаемых группах, что можно объяснить сопоставимыми значениями ТТГ. Уровень св.Т<sub>4</sub> 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, иГуГ 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 эссенциальных МЭ - йода, селена, цинка, железа, чем у женщин с АТ-ТПО«-».

Для определения шанса носительства антител к 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, в качестве независимых переменных в Модели 1 – изучаемый микроэлемент, в Модели 2 - изучаемый микроэлемент, возраст, св.Т<sub>4</sub>, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курение. Получено, что носительство антител к ТПО ассоциируется со снижением в сыворотке крови эссенциальных МЭ: йода, селена, железа, цинка в однофакторной модели и селена, цинка - в многофакторной модели (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи носительства антител к ТПО и эссенциальных микроэлементов

АТ-ТПО«+»	Модель 1		Модель 2	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
<b>I, мкг/дл</b>	<b>0,897 (0,824-0,976)</b>	<b>0,011</b>	0,938 (0,860-1,023)	0,149
<b>Se, мкг/л</b>	<b>0,990 (0,984-0,996)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,994 (0,988-0,999)</b>	<b>0,044</b>
<b>Fe, мкг/л</b>	<b>0,997 (0,995-0,999)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,998 (0,996-1,000)</b>	<b>0,058</b>
<b>Zn, мкг/л</b>	<b>0,998 (0,997-0,999)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,998(0,997-0,999)</b>	<b>0,047</b>
Сu, мкг/л	1,000 (0,999-1,001)	0,168	1,000 (0,999-1,001)	0,410
Cr, мкг/л	1,004 (0,787-1,280)	0,976	0,946 (0,734-1,219)	0,667
Mn, мкг/л	1,002 (0,983-1,022)	0,833	0,993 (0,972-1,015)	0,517

Примечание: Модель 1 однофакторная; Модель 2 – многофакторная, с учётом возраста, св.Т<sub>4</sub>, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курения

Носительство антител к ТПО ассоциируется с повышением свинца в крови (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи носительства антител к ТПО и неэссенциальных микроэлементов

АТ-ТПО«+»	Модель 1		Модель 2	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Hg, мкг/дл</b>	0,775 (0,665-0,903)	<b>0,001</b>	0,831 (0,709-0,975)	<b>0,023</b>
<b>Pb, мкг/дл</b>	1,093 (1,027-1,162)	<b>0,005</b>	1,079 (1,011-1,151)	<b>0,021</b>
<b>Cd, мкг/дл</b>	0,269 (0,128-0,564)	<b>0,001</b>	0,297 (0,137-0,643)	<b>0,002</b>
As, мкг/дл	0,845 (0,681-1,049)	0,127	1,014 (0,807-1,274)	0,906
Ni, мкг/л	1,027 (0,998-1,056)	0,072	1,012 (0,981-1,044)	0,443

Примечание: Модель 1 однофакторная; Модель 2 – многофакторная с учётом возраста, св.Т<sub>4</sub>, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курения

При разделении показателей эссенциальных МЭ в крови (йода, селена, цинка) на тертили было установлено, что в первом тертиле, шанс носительства антител к ТПО был выше в 1,6 раза ( $p=0,044$ ); в 1,5 раз ( $p=0,033$ ); в 1,5 раза ( $p=0,039$ ); соответственно, по сравнению с третьим тертилем (Рисунок 6).

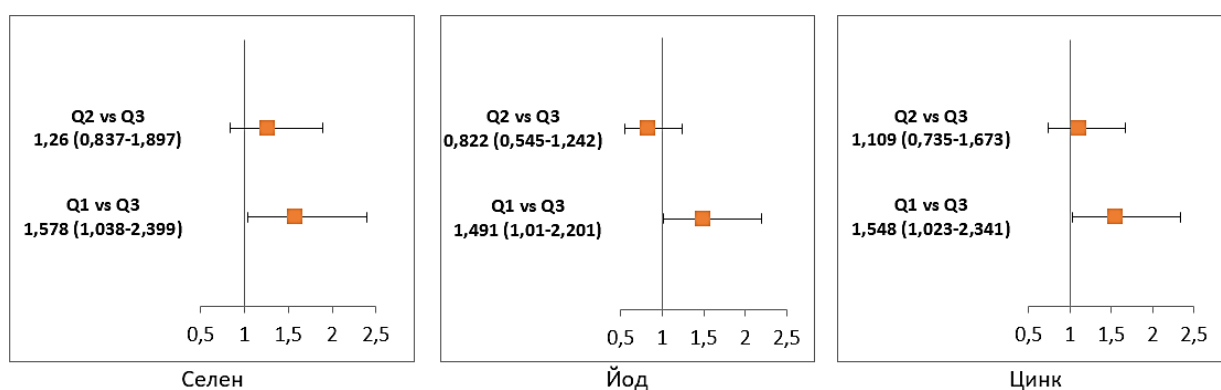


Рисунок 6 – Ассоциации носительства антител к ТПО и эссенциальных микроэлементов. Тертили селена, йода, цинка (логистический регрессионный анализ с учетом возраста, св.Т<sub>4</sub>, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, статуса курения). Третий тертиль (Q3) эссенциальных микроэлементов, где более высокие показатели, взяты за референс.

В таблице 11 представлены клинические и лабораторные показатели в тертилях селена у обследованных женщин. Обращает внимание, что у женщин с более высокими показателями селена (третий тертиль) имели более низкий медианный показатель антител к ТПО 9,81 [3,30; 23,48] vs 21,87 [10,97;36,69],  $p < 0,001$ , ТГ 0,98 [0,79; 1,28] vs 1,40 [0,92; 1,90],  $p < 0,001$ , индекса инсулинорезистентности 8,29 [8,03; 8,59] vs 8,54 [8,12; 8,85],  $p < 0,001$ , АЛТ 18,2 [14,2; 25,0] vs 21,0 [16,7; 30,0],  $p < 0,001$ , АСТ 17,0 [13,0; 21,6] vs 23,1 [18,5; 32,0],  $p < 0,001$ , ГГТП 17,0 [13,6; 22,6] vs 21,0 [16,0; 28,0],  $p < 0,001$ , общего билирубина 12,9 [3,3; 15,80] vs 14,0 [11,0; 15,2],  $p < 0,001$  в крови, ниже значения ОТ  $75,08 \pm 10,14$  vs  $78,02 \pm 10,02$ ,  $p = 0,004$ , определены более высокие показатели св.Т<sub>4</sub> 14,17 [12,05; 17,11] vs 13,34 [11,49; 16,32]  $p < 0,003$  и ГПН  $5,05 \pm 0,83$  vs  $4,72 \pm 0,86$ , амилазы 55,0 [39,0; 71,8] vs 51,5 [37,0; 69,0]  $p < 0,001$ , гемоглобина 124,0 [110,0; 135,0] vs 108,0 [94,0; 121,3]  $p < 0,001$

Таблица 11 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях селена у обследованных женщин

Показатели	Селен, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/л			p тренд
	Тертиль 1 48,3 [43,4; 54,3]	Тертиль 2 65,0 [61,0; 71,50]	Тертиль 3 96,0 [86,0; 112,0]	
n	280	279	283	
<b>Возраст, лет</b>	33,63 ± 7,96	32,00 ± 7,65	31,52 ± 7,31	<b>0,002</b>
ТТГ, мкМЕ/мл	2,33 [1,43; 3,46]	2,09 [1,37; 3,04]	2,16 [1,47; 3,34]	0,236
<b>св.Т<sub>4</sub>, пмоль/л</b>	13,34 [11,49; 16,32]	14,25 [12,29; 17,20]	14,17 [12,05; 17,11]	<b>0,003</b>
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	21,87 [10,97; 36,69]	11,20 [3,98; 29,95]	9,81 [3,30; 23,48]	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,67 ± 5,75	23,57 ± 5,10	24,21 ± 5,93	0,080
<b>ОТ, см</b>	78,02 ± 10,02	75,07 ± 9,64	75,08 ± 10,14	<b>0,004</b>
САД, мм.рт.ст.	112,81 ± 16,35	110,46 ± 15,27	109,84 ± 16,27	0,068
ДАД, мм.рт.ст.	72,29 ± 10,98	71,36 ± 10,71	70,78 ± 10,41	0,239

Показатели	Селен, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/л			p тренд
	Тертиль 1 48,3 [43,4; 54,3]	Тертиль 2 65,0 [61,0; 71,50]	Тертиль 3 96,0 [86,0; 112,0]	
ЧСС /мин.	79,03 ± 10,04	77,57 ± 10,16	78,11 ± 10,72	0,240
ГПН, ммоль/л	4,72 ± 0,86	4,99 ± 0,77	5,05 ± 0,83	<b>&lt;0,001</b>
ТГ, ммоль/л	<b>1,40</b> <b>[0,92; 1,90]</b>	<b>1,08</b> <b>[0,81; 1,52]</b>	<b>0,98</b> <b>[0,79; 1,28]</b>	<b>&lt;0,001</b>
ОХС, ммоль/л	4,41 ± 1,11	4,38 ± 1,05	4,29 ± 1,00	0,398
иТyG	8,54 [8,12; 8,85]	8,34 [8,08; 8,64]	8,29 [8,03; 8,59]	<b>&lt;0,001</b>
АЛТ, ЕД/л	21,0 [16,7; 30,0]	18,8 [15,0; 24,8]	18,2 [14,2; 25,0]	<b>&lt;0,001</b>
АСТ, ЕД/л	23,1 [18,5; 32,0]	18,0 [14,0; 24,2]	17,0 [13,0; 21,6]	<b>&lt;0,001</b>
ЩФ, ЕД/л	88,0 [66,5; 125,0]	93,0 [71,0; 135,7]	98,0 [67,3; 139,0]	0,293
ГГТП, ЕД/л	21,0 [16,0; 28,0]	18,0 [13,9; 23,8]	17,0 [13,6; 22,6]	<b>&lt;0,001</b>
Билирубин, мкмоль/л	14,0 [11,0; 15,2]	13,0 [9,5; 15,5]	12,9 [3,3; 15,8]	<b>0,001</b>
Амилаза, ЕД/л	51,5 [37,0; 69,0]	55,0 [40,5; 71,8]	55,0 [39,0; 71,8]	<b>&lt;0,001</b>
Нb, г/л	108,0 [94,0; 121,3]	120,0 [103,0; 131,5]	124,0 [110,0; 135,0]	<b>&lt;0,001</b>
Курение в н/вр, n,%	5 (1,8)	9 (3,2)	15 (5,3)	0,123

В таблице 12 представлены клинические и лабораторные показатели в тертилях железа у обследованных женщин. Как и у женщин с более высокими показателями селена (третий тертиль), женщины у которых показатели железа соответствовали третьему тертилю имели более низкий медианный показатель антител к ТПО 8,40 [3,01; 25,05] vs 20,25 [10,31; 39,90],  $p < 0,001$ , ТГ 0,94 [0,79; 1,18] vs 1,6 [1,0; 1,9],  $p < 0,001$ , индекса инсулинорезистентности 8,26 [8,03; 8,48] vs

8,65 [8,17; 8,99],  $p < 0,001$ , АСТ 18,0 [13,0; 23,0] vs 20,0 [15,8; 26,1],  $p < 0,001$ , ГГТП 17,1 [13,9; 22,9] vs 19,0 [15,9; 25,0],  $p = 0,004$ , щелочной фосфатазы 89,5 [66,9; 127,0] vs 104,0 [73,0; 152,0]  $p < 0,001$ , общего билирубина 12,0 [2,7; 15,5] vs 13,0 [11,5; 15,6],  $p < 0,001$  в крови, ниже средние значения САД  $108,83 \pm 14,31$  vs  $112,40 \pm 15,60$ ,  $p < 0,017$ , определены более высокие показатели гемоглобина  $122,0 [106,3; 133,8]$  vs  $113,0 [97,0; 128,0]$   $p < 0,001$  и ГПН  $5,05 \pm 0,83$  vs  $4,86 \pm 0,88$ ,  $p = 0,038$ , амилазы  $57,7 [42,5; 73,3]$  vs  $47,0 [36,0; 64,0]$   $p < 0,001$ .

Таблица 12 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях железа у обследованных женщин

Показатели	Железо, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мг/л			р тренд
	Тертиль 1 266 [222; 292]	Тертиль 2 330 [316; 356]	Тертиль 3 423 [401,7; 480]	
п	277	283	281	
Возраст, лет	$32,65 \pm 7,87$	$32,34 \pm 7,64$	$32,14 \pm 7,57$	0,730
ТТГ, мкМЕ/мл	2,07 [1,20; 3,17]	2,28 [1,54; 3,35]	2,12 [1,48; 3,14]	0,236
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	14,65 [11,97; 17,44]	13,71 [12,05; 16,42]	13,45 [11,78; 16,80]	0,126
АТ-ТПО, ЕД/мл	20,25 [10,31; 39,90]	12,86 [4,85; 31,12]	8,40 [3,01; 25,05]	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$24,18 \pm 5,21$	$24,25 \pm 5,84$	$24,04 \pm 5,81$	0,914
ОТ, см	$78,43 \pm 8,70$	$75,56 \pm 9,77$	$76,64 \pm 11,30$	0,543
САД, мм.рт.ст.	$112,40 \pm 15,60$	$111,91 \pm 17,73$	$108,83 \pm 14,31$	<b>0,017</b>
ДАД, мм.рт.ст.	$72,62 \pm 10,43$	$71,27 \pm 10,88$	$70,55 \pm 10,76$	0,069
ЧСС /мин.	$77,57 \pm 10,26$	$78,78 \pm 10,14$	$78,31 \pm 10,55$	0,378
ГПН, ммоль/л	$4,86 \pm 0,88$	$5,02 \pm 0,80$	$5,05 \pm 0,83$	<b>0,038</b>
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,0; 1,9]	1,1 [0,8; 1,5]	0,94 [0,79; 1,18]	<b>&lt;0,001</b>
ОХС, ммоль/л	$4,27 \pm 1,14$	$4,37 \pm 1,07$	$4,42 \pm 0,95$	0,224
иТyG	8,65 [8,17; 8,99]	8,33 [8,05; 8,65]	8,26 [8,03; 8,48]	<b>&lt;0,001</b>



Показатели	Железо, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мг/л			p тренд
	Тертиль 1 266 [222; 292]	Тертиль2 330 [316; 356]	Тертиль3 423 [401,7; 480]	
АЛТ, ЕД/дл	19,1 [15,6; 25,2]	19,2 [15,0; 26,1]	19,2 [14,7; 25,1]	0,523
АСТ, ЕД/дл	20,0 [15,8; 26,1]	20,5 [15,0; 26,1]	18,0 [13,0; 23,0]	<b>&lt;0,001</b>
ЩФ, ЕД/л	104,0 [73,0; 152,0]	87,0 [66,2; 120,5]	89,5 [66,9; 127,0]	<b>&lt;0,001</b>
ГГТП, ЕД/л	19,0 [15,9; 25,0]	19,0 [15,0; 25,1]	17,1 [13,9; 22,9]	<b>0,004</b>
Билирубин, мкмоль/л	13,0 [11,5; 15,6]	13,0 [9,5; 15,5]	12,0 [2,7; 15,5]	<b>&lt;0,001</b>
Амилаза, ЕД/л	47,0 [36,0; 64,0]	56,0 [39,9; 71,5]	57,7 [42,5; 73,3]	<b>&lt;0,001</b>
Нв, г/л	113,0 [97,0; 128,0]	116,0 [102,0; 130,0]	122,0 [106,3; 133,8]	<b>&lt;0,001</b>
Курение в н/вр, n,%	4 (1,4)	16 (5,7)	9 (3,2)	<b>0,049</b>

В таблице 13 представлены клинические и лабораторные показатели в тертилях цинка у обследованных женщин. Женщины, у которых показатели цинка соответствовали третьему тертилю имели более низкий медианный показатель антител к ТПО 8,56 [3,04; 23,13] vs 20,83 [11,95; 36,49],  $p < 0,001$ , ТГ 0,96 [0,78; 1,20] vs 1,40 [0,90; 1,90],  $p < 0,001$ , индекса инсулинорезистентности 8,28 [8,03; 8,54] vs 8,51 [8,10; 8,82],  $p < 0,001$ , АЛТ 18,0 [14,0; 24,0] vs 22,0 [17,0; 30,0],  $p < 0,001$ , АСТ 17,0 [13,0; 21,1] vs 23,0 [18,35; 31,0],  $p < 0,001$ , ГГТП 18,0 [13,0; 24,0] vs 19,0 [16,0; 26,5],  $p < 0,001$ , общего билирубина 12,5 [2,70; 15,42] vs 13,0 [10,85; 15,45],  $p < 0,001$  в крови, ниже средние значения ОТ  $75,47 \pm 10,48$  vs  $77,57 \pm 9,98$ ,  $p < 0,048$ , САД  $109,88 \pm 16,65$  vs  $113,04 \pm 16,35$ ,  $p < 0,036$ , ДАД  $70,77 \pm 10,70$  vs  $72,86 \pm 11,11$ ,  $p = 0,028$ , определены более высокие показатели гемоглобина 122,0

[109,0; 133,0] vs 106,0 [93,0; 120,0]  $p < 0,001$  и ГПН  $5,05 \pm 0,79$  vs  $4,69 \pm 0,82$ ,  $p < 0,001$ , щелочной фосфатазы  $99,0 [71,4; 142,0]$  vs  $83,5 [66,0; 116,0]$   $p < 0,035$ .

Таблица 13 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях цинка у обследованных женщин

Показатели	Цинк, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/л			р тренд
	Тертиль 1 3506 [3134,2; 3721,0]	Тертиль2 4339 [4133,5; 4626,57]	Тертиль3 6233 [5429,0; 7300,0]	
n	281	280	280	
<b>Возраст, лет</b>	33,46± 7,92	31,39± 7,52	32,27± 7,49	<b>0,006</b>
ТТГ, мкМЕ/мл	2,20 [1,40; 3,42]	2,29 [1,49; 3,30]	2,07 [1,39; 3,14]	0,710
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	13,77 [11,67; 16,97]	13,64 [11,99; 16,73]	14,06 [12,07; 17,01]	0,573
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	20,83 [11,95; 36,49]	10,73 [3,76; 29,66]	8,56 [3,04; 23,13]	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,55±5,52	23,74±5,42	23,74±5,42	0,244
<b>ОТ, см</b>	77,57±9,98	75,22±9,44	75,47±10,48	<b>0,048</b>
<b>САД, мм.рт.ст.</b>	113,04±16,35	110,20±14,81	109,88±16,65	<b>0,036</b>
<b>ДАД, мм.рт.ст.</b>	72,86±11,11	70,78±10,21	70,77±10,70	<b>0,028</b>
ЧСС/мин.	78,34± 10,13	78,36± 10,58	77,98± 10,37	0,889
<b>ГПН, ммоль/л</b>	4,69±0,82	5,00±0,82	5,05±0,79	<b>&lt;0,001</b>
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,40 [0,90; 1,90]	1,09 [0,84; 1,60]	0,96 [0,78; 1,20]	<b>&lt;0,001</b>
ОХС, ммоль/л	4,35± 1,06	4,40± 1,14	4,31± 0,95	0,560
<b>иТyG</b>	8,51 [8,10; 8,82]	8,34 [8,08; 8,68]	8,28 [8,03; 8,54]	<b>&lt;0,001</b>
<b>АЛТ, ЕД/дл</b>	22,00 [17,00;30,00]	18,50 [14,90;24,30]	18,00 [14,00;24,00]	<b>&lt;0,001</b>

Показатели	Цинк, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/л			p тренд
	Тертиль 1 3506 [3134,2; 3721,0]	Тертиль2 4339 [4133,5; 4626,57]	Тертиль3 6233 [5429,0; 7300,0]	
АСТ, ЕД/дл	23,00 [18,35; 31,00]	18,00 [14,30; 24,80]	17,00 [13,00; 21,10]	<b>&lt;0,001</b>
ЩФ, ЕД/л	83,50 [66,00; 116,00]	95,00 [68,50; 134,00]	99,00 [71,40;142,00]	<b>0,035</b>
ГГТП, ЕД/л	19,00 [16,00; 26,50]	18,00 [14,00; 23,00]	18,00 [13,00; 24,00]	<b>&lt;0,001</b>
Билирубин, мкмоль/л	13,00 [10,85; 15,45]	13,00 [10,50; 15,60]	12,50 [2,70; 15,42]	<b>&lt;0,001</b>
Амилаза, ЕД/л	53,00 [40,00; 69,50]	53,90 [38,00; 70,00]	55,40 [39,00; 73,60]	0,626
Нь, г/л	106,00 [93,00;120,00]	122,00 [105,00;134,00]	122,00 [109,00;133,00]	<b>&lt;0,001</b>
Курение в н/вр, n,%	4 (1,4)	12 (4,3)	13 (4,6)	0,126

В таблице 14 представлены клинические и лабораторные показатели в тертилях йода у обследованных женщин. Женщины, у которых показатели йода соответствовали третьему тертилю имели более низкий медианный показатель антител к ТПО 12,05 [4,24; 29,04] vs 20,10 [8,11; 41,59],  $p < 0,001$ , ТГ 1,0 [0,78; 1,42] vs 1,25 [0,90; 1,80],  $p < 0,001$ , индекса инсулинорезистентности 8,30 [7,97 ; 8,64] vs 8,49 [8,12; 8,86],  $p < 0,001$ , АСТ 18,60 [14,3; 25,42] vs 23,0 [18,35; 31,0],  $p < 0,005$ , щелочной фосфатазы 85,75 [65,70; 122,25] vs 102,00 [72,0; 156,0]  $p < 0,001$ , ниже средние значения ИМТ  $23,47 \pm 5,64$  vs  $24,75 \pm 5,41$ ,  $p < 0,032$ , ОТ  $73,94 \pm 9,61$  vs  $78,11 \pm 10,28$ ,  $p < 0,001$ , САД  $108,47 \pm 15,50$  vs  $113,59 \pm 16,31$ ,  $p < 0,001$ , ДАД  $69,98 \pm 10,46$  vs  $72,57 \pm 10,83$ ,  $p = 0,013$ , определены более высокие показатели ОХС  $4,49 \pm 1,17$  vs  $4,18 \pm 0,92$ ,  $p < 0,001$ , общего билирубина 13,65 [11,0; 16,0] vs 13,0 [9,5; 15,0],  $p = 0,017$ , амилазы 57,75 [41,0; 72,32] vs 49,0 [36,0; 69,0]  $p = 0,003$  в сыворотке крови

Таблица 14 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях йода у обследованных женщин

Показатели	Йод, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			р тренд
	Тертиль 1 3,90 [3,60; 4,30]	Тертиль2 5,50 [5,20; 5,90]	Тертиль3 8,0 [7,0; 8,70]	
n	278	280	279	
<b>Возраст, лет</b>	<b>34,21± 7,65</b>	<b>31,22± 7,49</b>	<b>31,70± 7,59</b>	<b>&lt;0,001</b>
ТТГ, мкМЕ/мл	2,23 [1,35; 3,33]	2,09 [1,42;3,21]	2,20 [1,50;3,15]	0,952
свТ <sub>4</sub> , пмоль/л	13,98 [11,53; 16,92]	13,72 [12,01; 16,81]	14,06 [12,12;17,00]	0,757
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	20,10 [8,11; 41,59]	11,10 [3,48; 25,66]	12,05 [4,24; 29,04]	<b>&lt;0,001</b>
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	24,75±5,41	24,12±5,72	23,47±5,64	<b>0,032</b>
<b>ОТ, см</b>	78,11±10,28	76,01±9,63	73,94±9,61	<b>&lt;0,001</b>
<b>САД, мм.рт.ст.</b>	113,59±16,31	111,01±15,61	108,47±15,50	<b>0,001</b>
<b>ДАД, мм.рт.ст.</b>	72,57±10,83	71,85±10,57	69,98±10,46	<b>0,013</b>
ЧСС/мин.	78,40± 10,28	78,78± 10,07	77,55± 10,56	0,350
ГПН, ммоль/л	4,95±0,89	4,95±0,80	4,82±0,78	0,099
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,25 [0,90;1,80]	1,04 [0,80;1,60]	1,00 [0,78;1,42]	<b>&lt;0,001</b>
<b>ОХС, ммоль/л</b>	4,18± 0,92	4,40± 1,03	4,49± 1,17	<b>0,002</b>
<b>иТyG</b>	8,49 [8,12;8,86]	8,32 [8,03;8,64]	8,30 [7,97;8,64]	<b>&lt;0,001</b>
АЛТ, ЕД/дл	20,00 [15,87; 26,00]	19,10 [15,00; 25,90]	18,65 [14,60; 25,15]	0,669
<b>АСТ, ЕД/дл</b>	20,60 [15,87;27,02]	19,00 [13,90;24,40]	18,60 [14,30; 25,42]	<b>0,005</b>
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	102,00 [72,00;156,00]	92,25 [68,00;126,25]	85,75 [65,70;122,25]	<b>&lt;0,001</b>
ГГТП, ЕД/л	19,00 [15,00; 26,00]	18,00 [14,00; 24,00]	18,50 [15,00; 24,00]	0,109

Показатели	Йод, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			p тренд
	Тертиль 1 3,90 [3,60; 4,30]	Тертиль2 5,50 [5,20; 5,90]	Тертиль3 8,0 [7,0; 8,70]	
Билирубин, мкмоль/л	13,00 [9,5; 15,00]	13,00 [8,9; 15,62]	13,65 [11,00; 16,00]	<b>0,017</b>
Амилаза, ЕД/л	49,00 [36,00; 69,00]	55,00 [41,00; 72,00]	57,75 [41,00; 72,32]	<b>0,003</b>
Нв, г/л	116,00 [100,00;131,00]	120,00 [103,00;133,00]	116,00 [102,00;130,00]	0,247
Курение в н/вр, п, %	1 (0,4)	16 (5,7)	12 (4,3)	<b>0,005</b>

Таким образом, нужно отметить, что у женщин с более высокими показателями эссенциальных МЭ были ниже значения антител к ТПО и лучше показатели метаболического статуса. При разделении показателей свинца в крови на тертили было установлено, что в третьем тертиле, по сравнению с первым, шанс носительства антител к ТПО был выше в 1,6 раза ( $p=0,020$ ); в третьем тертиле кадмия, по сравнению с первым, шанс носительства антител к ТПО был ниже на 42% ( $p=0,015$ ). Ассоциации носительства антител к ТПО и тертили свинца (логистический регрессионный анализ) представлены на рисунке 7.

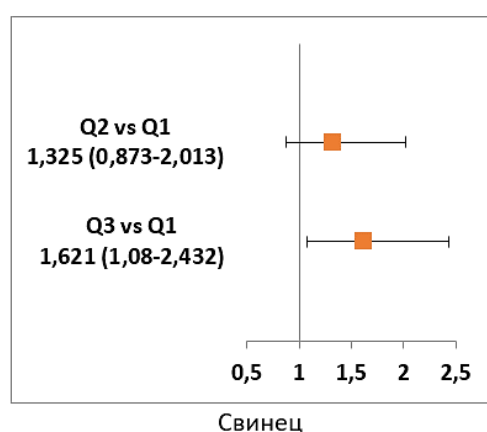


Рисунок 7 – Ассоциации носительства антител к ТПО и уровни свинца. Тертили свинца (логистический регрессионный анализ с учетом возраста, св.Т<sub>4</sub>, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, статуса курения). Первый тертиль (Q1) свинца, где более низкие показатели, взят за референс.

В таблице 15 представлены клинические и лабораторные показатели в тертилях ртути у обследованных женщин. Женщины, у которых показатели ртути соответствовали третьему тертилю имели более низкий медианный показатель антител к ТПО 8,11 [3,20; 21,87] vs 16,79 [7,04; 35,53],  $p < 0,001$ , ТГ 0,90 [0,76; 1,16] vs 1,20 [0,90; 1,80],  $p < 0,001$ , индекса инсулинорезистентности 8,24 [8,01; 8,45] vs 8,43 [8,13; 8,82],  $p < 0,001$ , АСТ 18,0 [13,0; 23,0] vs 20,0 [15,40; 26,10],  $p < 0,001$ , общего билирубина 12,00 [3,10; 15,5] vs 13,0 [10,5; 16,0],  $p < 0,001$ , ГГТП 18,0 [13,95; 23,70] vs 18,0 [14,0; 24,0],  $p = 0,004$ , гемоглобина 109,0 [123,0; 134,0] vs 114,5 [100,0; 130,0]  $p < 0,001$  и более высокие показатели ГПН  $5,03 \pm 0,78$  vs  $4,85 \pm 0,86$ ,  $p = 0,017$ . Процент табакокурения был ниже у женщин в первом тертиле 2,6% vs 5,6%,  $p = 0,045$ .

Таблица 15 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях ртути у обследованных женщин

Показатели	Ртуть, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			р тренд
	Тертиль 1 0,40 [0,30; 0,50]	Тертиль 2 0,80 [0,60; 0,90]	Тертиль 3 2,40 [1,60; 3,30]	
п	270	287	285	
<b>Возраст, лет</b>	32,92± 7,41	33,23± 7,55	31,02± 7,90	<b>&lt;0,001</b>
ТТГ, мкМЕ/мл	2,08 [1,36; 3,12]	2,12 [1,32; 3,18]	2,34 [1,55; 3,38]	0,081
свТ <sub>4</sub> , пмоль/л	14,30 [12,09; 17,10]	13,93 [11,77; 17,20]	13,58 [11,84; 16,57]	0,230
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	16,79 [7,04; 35,53]	17,20 [8,14; 35,08]	8,11 [3,20; 21,87]	<b>0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,93± 5,48	24,32± 5,58	23,20± 5,78	0,716
ОТ, см	76,72± 9,64	77,47± 10,22	74,58± 10,02	0,170
САД, мм.рт.ст.	113,63± 16,54	111,82± 16,05	109,67± 15,38	0,209
ДАД, мм.рт.ст.	71,91± 10,90	71,84± 10,57	70,69± 10,64	0,314
ЧСС/мин.	78,25± 10,63	78,41± 10,07	78,07± 10,28	0,924
<b>ГПН, ммоль/л</b>	4,85±0,86	4,87±0,84	5,03±0,78	<b>0,017</b>

Показатели	Ртуть, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			p тренд
	Тертиль 1 0,40 [0,30; 0,50]	Тертиль 2 0,80 [0,60; 0,90]	Тертиль 3 2,40 [1,60; 3,30]	
ТГ, ммоль/л	1,20 [0,90; 1,80]	1,20 [0,86; 1,80]	0,90 [0,76; 1,16]	<b>0,001</b>
ОХС, ммоль/л	4,37± 1,07	4,31± 1,08	4,37± 1,01	0,719
<b>иТус</b>	8,43 [8,13; 8,82]	8,43 [8,08; 8,83]	8,24 [8,01; 8,45]	<b>0,001</b>
АЛТ, ЕД/дл	19,20 [15,35; 27,00]	19,20 [15,00; 26,50]	19,00 [14,50; 24,70]	0,098
АСТ, ЕД/дл	20,00 [15,40; 26,10]	20,60 [15,30; 26,17]	18,00 [13,00; 23,00]	<b>0,001</b>
ЩФ, ЕД/л	98,00 [67,25; 134,00]	94,65 [68,12; 142,67]	90,00 [69,70; 130,00]	0,547
ГГТП, ЕД/л	18,00 [14,00; 24,00]	19,00 [16,00; 26,50]	18,00 [13,95; 23,70]	<b>0,004</b>
Билирубин, мкмоль/л	13,00 [10,50; 16,00]	13,00 [11,00; 15,30]	12,00 [3,10; 15,50]	<b>0,001</b>
Амилаза, ЕД/л	52,00 [37,50; 69,75]	53,00 [39,00; 72,00]	56,00 [39,70; 70,50]	0,332
Креатинин, мкмоль/л	62,00 [54,45; 71,00]	65,00 [56,22; 73,00]	61,00 [55,30; 70,00]	0,166
Нв, г/л	114,50 [100,00; 130,00]	111,00 [98,50; 127,00]	109,00 [123,00; 134,00]	<b>0,001</b>
<b>Курение в н/вр, %</b>	7 (2,6)	6 (2,1)	16 (5,6)	<b>0,045</b>

В таблице 16 представлены клинические и лабораторные показатели в тертилях свинца у обследованных женщин. Женщины, у которых показатели свинца соответствовали третьему тертилю имели более высокий медианный показатель св.Т<sub>4</sub> 14,15 [12,23; 17,57] vs 13,37 [11,67; 16,28], p=0,015, антител к ТПО 16,24 [6,83; 35,08] vs 10,11 [3,37; 22,65] p<0,001, ОТ 77,25±10,56 vs, 74,31±9,18, p=0,010, ТГ 1,16 [0,80; 1,80] vs 1,00 [0,84; 1,25], p=0,003, АСТ 19,40

[14,20; 26,85] vs 18,00 [13,70; 24,70],  $p=0,007$ , ГТПП 19,00 [15,00; 26,00] vs 18,00 [13,80; 22,82],  $p=0,003$ , общего билирубина 13,00 [10,50; 16,00] vs 12,20 [3,10; 15,10],  $p<0,001$ , ниже значения медианы Нб 115,00 [103,00; 129,00] vs 122,50 [105,25; 134,00]  $p<0,001$

Таблица 16 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях свинца у обследованных женщин

Показатели	Свинец, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			p тренд
	Тертиль 1 2,00 [1,40; 2,60]	Тертиль 2 4,10 [3,70; 4,50]	Тертиль 3 6,20 [5,40; 7,90]	
n	275	275	290	
Возраст, лет	31,23± 7,67	33,59± 7,48	32,32± 7,75	<0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	2,11 [1,42; 3,30]	2,25 [1,40; 3,34]	2,18 [1,46; 3,17]	0,814
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	13,37 [11,67; 16,28]	14,27 [11,93; 16,98]	14,15 [12,23; 17,57]	<b>0,015</b>
АТ-ТПО, ЕД/мл	10,11 [3,37; 22,65]	14,65 [5,61; 33,37]	16,24 [6,83; 35,08]	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,93±5,44	24,03±5,38	24,50±6,02	0,459
ОТ, см	74,31±9,18	76,99±10,09	77,25±10,56	<b>0,010</b>
САД, мм.рт.ст.	110,68±16,56	110,65±15,58	111,84±15,87	0,601
ДАД, мм.рт.ст.	71,22±11,26	71,38±10,23	71,84±10,64	0,775
ЧСС/мин.	79,18± 10,72	77,35± 10,13	78,12± 10,03	0,114
ГПН, ммоль/л	5,05± 0,79	4,84±0,81	4,86±0,88	0,004
ТГ, ммоль/л	<b>1,00</b> <b>[0,84;1,25]</b>	<b>1,20</b> <b>[0,80;1,80]</b>	<b>1,16</b> <b>[0,80;1,80]</b>	<b>0,003</b>
ОХС, ммоль/л	4,45±1,04	4,31±1,04	4,30±1,07	0,179
иТyG	8,32 [8,09; 8,58]	8,36 [8,05; 8,77]	8,36 [8,01; 8,78]	0,173
АЛТ, ЕД/дл	19,00 [14,50; 25,00]	19,15 [15,70; 26,00]	20,00 [15,00; 26,65]	0,223
АСТ, ЕД/дл	18,00 [13,70; 24,70]	20,00 [15,50; 26,00]	19,40 [14,20; 26,85]	<b>0,007</b>



Показатели	Свинец, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			p тренд
	Тертиль 1 2,00 [1,40; 2,60]	Тертиль 2 4,10 [3,70; 4,50]	Тертиль 3 6,20 [5,40; 7,90]	
ЩФ, ЕД/л	90,00 [67,50; 124,00]	95,30 [69,00; 141,00]	95,40 [70,70; 137,50]	0,074
ГГТП, ЕД/л	18,00 [13,80; 22,82]	19,00 [15,00; 24,52]	19,00 [15,00; 26,00]	<b>0,003</b>
Билирубин, мкмоль/л	12,20 [3,10; 15,10]	13,00 [10,80; 15,50]	13,00 [10,50; 16,00]	<b>&lt;0,001</b>
Амилаза, ЕД/л	56,10 [41,00; 73,60]	51,85 [38,00; 68,85]	54,00 [38,20; 70,10]	0,116
Креатинин, мкмоль/л	61,50 [55,00; 71,30]	64,00 [57,00; 71,62]	62,00 [54,98; 72,00]	0,410
Нь, г/л	122,50 [105,25; 134,00]	113,00 [98,00; 129,50]	115,00 [103,00; 129,00]	<b>&lt;0,001</b>
Курение в н/вр, %	11(4,0)	10 (3,6)	8 (2,8)	0,707

В таблице 17 представлены клинические и лабораторные показатели в тертилях мышьяка у обследованных женщин. Женщины, у которых показатели мышьяка соответствовали третьему тертилю имели более низкий медианный показатель антител к ТПО 8,33 [3,08; 23,73] vs 17,90 [8,17; 37,30] p<0,001, ТГ 0,97 [0,80; 1,20] vs 1,20 [0,80; 1,80] p<0,001, индекса инсулинорезистентности 8,30 [8,05; 8,52] vs 8,36 [7,98; 8,80] p<0,001, АЛТ 18,50 [14,00; 24,00] vs 21,00 [15,97; 28,62] p=0,002, АСТ 18,00 [13,00; 23,00] vs 21,00 [15,57; 26,72] p<0,001, ГГТП 17,2 [13,8; 22,4] vs 20,00 [16,00; 26,00] p<0,001, общего билирубина 12,80 [4,20; 15,60] vs 13,60 [11,00; 16,00] p<0,001, ниже средние значения ИМТ 23,32 ± 5,48 vs 24,62 ± 5,80 p<0,011, ОТ 73,65±9,19 vs 77,67 ± 10,06 p<0,001, ДАД 70,66 ± 9,78 vs 72,35 ± 11,40 p=0,045, ЧСС 76,94 ± 10,07 vs 78,91 ± 9,84 p=0,045; более высокие показатели ГПН 5,04 ± 0,79 vs 4,79 ± 0,85 p=0,002, гемоглобина 121,00 [108,00; 132,00] vs 112,00 [98,00; 128,00] p<0,001.

Таблица 17 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях мышьяка у обследованных женщин

Показатели	Мышьяк Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			р тренд
	Тертиль 1 0,05 [0,03; 0,05]	Тертиль 2 0,10 [0,08; 0,14]	Тертиль 3 1,20 [0,60; 2,10]	
n	267	286	277	
Возраст, лет	32,87± 8,00	33,90± 7,29	30,40± 7,36	<0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	2,15 [1,37; 3,31]	2,12 [1,38; 3,00]	2,30 [1,55; 3,37]	0,179
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	13,77 [11,53; 16,83]	14,31 [12,06; 16,78]	13,81 [12,17; 16,98]	0,254
АТ-ТПО, ЕД/мл	17,90 [8,17; 37,30]	15,30 [6,99; 33,37]	8,33 [3,08; 23,73]	<b>0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,62±5,80	24,55±5,53	23,32±5,48	<b>0,011</b>
ОТ, см	77,67±10,06	77,20±10,36	73,65±9,19	<b>&lt;0,001</b>
САД, мм.рт.ст.	112,22±16,43	111,01±15,10	110,14±16,44	0,308
ДАД, мм.рт.ст.	72,35±11,40	71,57±10,87	70,66±9,78	<b>0,045</b>
ЧСС/мин.	78,91± 9,84	78,73± 10,87	76,94± 10,07	<b>0,045</b>
ГПН, ммоль/л	4,79± 0,85	4,91±0,84	5,04±0,79	<b>0,002</b>
ТГ, ммоль/л	1,20 [0,80;1,80]	1,02 [0,87; 1,80]	0,97 [0,80; 1,20]	<b>0,001</b>
ОХС, ммоль/л	4,38± 1,07	4,32± 1,05	4,37± 1,03	0,790
иТyG	8,36 [7,98;8,80]	8,43 [8,13;8,80]	8,30 [8,05; 8,52]	<b>0,001</b>
АЛТ, ЕД/дл	<b>21,00</b> <b>[15,97; 28,62]</b>	<b>19,10</b> <b>[15,00; 26,00]</b>	<b>18,50</b> <b>[14,00; 24,00]</b>	<b>0,002</b>
АСТ, ЕД/дл	21,00 [15,57; 26,72]	19,40 [15,20; 26,00]	18,00 [13,00; 23,00]	<b>0,001</b>
ЩФ, ЕД/л	88,25 [67,00;125,00]	96,25 [70,75;140,50]	93,00 [68,00;132,00]	0,154
ГГТП, ЕД/л	20,00 [16,00;26,00]	19,00 [15,00;25,00]	17,2 [13,8; 22,4]	<b>0,001</b>
Билирубин, мкмоль/л	13,60 [11,00; 16,00]	13,00 [9,50; 15,00]	12,80 [4,20; 15,60]	<b>0,001</b>

Показатели	Мышьяк Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			p тренд
	Тертиль 1 0,05 [0,03; 0,05]	Тертиль 2 0,10 [0,08; 0,14]	Тертиль 3 1,20 [0,60; 2,10]	
Амилаза, ЕД/л	52,00 [37,00; 70,00]	52,00 [37,60; 71,00]	57,00 [41,00; 71,20]	0,110
Креатинин, мкмоль/л	65,00 [57,00; 76,00]	63,00 [57, 00; 71,00]	60,30 [54,60; 68,00]	0,164
<b>Нб, г/л</b>	112,00 [98,00;128,00]	116,00 [101,00;131,25]	121,00 [108,00;132,00]	<b>0,001</b>
Курение в н/вр, n,%	10 (3,7)	6 (2,1)	13 (4,6)	0,246

В таблице 18 представлены клинические и лабораторные показатели в тертилях кадмия у обследованных женщин. Женщины, у которых показатели кадмия соответствовали третьему тертилю имели более низкий медианный показатель АТ-ТПО 12,07 [4,10; 22,75] vs 14,59 [6,18; 39,01] p=0,048, ГПН 4,86± 0,79 vs 5,04± 0,90, p=0,032, ТГ 1,10 [0,80; 1,48] vs 1,30 [0,86; 1,80] p<0,001, индекса инсулинорезистентности 8,34 [8,02; 8,64] vs 8,46 [8,13; 8,93] p<0,001, ЩФ 87,00 [64,25; 124,00] vs 110,00 [74,00; 156,00] p<0,001, определены более высокие показатели АЛТ 20,00 [15,07; 27,00] vs 18,20 [14,00; 22,50] p<0,001, АСТ 20,90 [15,02; 27,00] vs 17,10 [13,60; 21,00] p<0,001, амилазы 55,00 [39,00; 72,50] vs 46,00 [33,20; 62,00] p<0,001 в сыворотке крови.

Таблица 18 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях кадмия у обследованных женщин

Показатели	Кадмий, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			p тренд
	Тертиль 1 0,30 [0,20; 0,30]	Тертиль 2 0,50 [0,40; 0,60]	Тертиль 3 0,80 [0,70; 0,90]	
n	224	370	246	
Возраст, лет	32,85± 7,68	32,07± 7,55	32,34± 7,88	0,492
ТТГ, мкМЕ/мл	2,40 [1,48; 3,53]	2,14 [1,42;3,18]	2,07 [1,38;3,08]	0,197

Показатели	Кадмий, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			p тренд
	Тертиль 1 0,30 [0,20; 0,30]	Тертиль 2 0,50 [0,40; 0,60]	Тертиль 3 0,80 [0,70; 0,90]	
св. Т <sub>4</sub> , пмоль/л	14,05 [11,83; 17,28]	13,88 [11,73; 16,92]	13,86 [12,18; 16,40]	0,848
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	14,59 [6,18; 39,01]	14,36 [5,02; 31,43]	12,07 [4,10; 22,75]	<b>0,048</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,00±5,10	24,17±5,97	24,27±5,55	0,876
ОТ, см	76,46±9,21	76,38±10,37	75,62±10,27	0,709
САД, мм.рт.ст.	110,69±14,73	111,23±16,39	111,10±16,62	0,922
ДАД, мм.рт.ст.	70,87±10,67	71,70±10,55	71,65±11,01	0,625
ЧСС/мин.	79,13± 10,55	78,19± 10,44	77,44± 9,87	0,207
<b>ГПН, ммоль/л</b>	5,04± 0,90	4,88± 0,81	4,86± 0,79	<b>0,032</b>
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,30 [0,86; 1,80]	1,07 [0,80; 1,60]	1,10 [0,80; 1,48]	<b>0,001</b>
ОХС, ммоль/л	4,25± 1,10	4,35± 0,95	4,45± 1,15	0,144
<b>иТyG</b>	8,46 [8,13; 8,93]	8,31 [8,05; 8,67]	8,34 [8,02; 8,64]	<b>0,001</b>
<b>АЛТ, ЕД/дл</b>	18,20 [14,00; 22,50]	20,00 [15,60; 28,00]	20,00 [15,07; 27,00]	<b>0,001</b>
<b>АСТ, ЕД/дл</b>	17,10 [13,60; 21,00]	20,00 [14,60; 26,00]	20,90 [15,02; 27,00]	<b>0,001</b>
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	110,00 [74,00; 156,00]	89,00 [66,72; 126,00]	87,00 [64,25; 124,00]	<b>0,001</b>
ГГТП, ЕД/л	18,00 [14,00; 24,50]	18,50 [15,00; 24,50]	19,00 [15,00; 25,00]	0,558
Билирубин; мкмоль/л	13,00 [10,00; 16,00]	14,00 [9,50; 16,00]	12,80 [8,00; 15,50]	0,060
<b>Амилаза, ЕД/л</b>	46,00 [33,20; 62,00]	57,00 [43,00; 74,00]	55,00 [39,00; 72,50]	<b>0,001</b>
Креатинин, мкмоль/л	62,00 [54,50; 71,00]	63,00 [55,30; 72,00]	63,00 [55,85; 72,00]	0,257
Нб, г/л	120,00 [102,00; 134,25]	117,00 [103,00; 130,00]	116,00 [100,00; 129,75]	0,177

Показатели	Кадмий, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мкг/дл			p тренд
	Тертиль 1 0,30 [0,20; 0,30]	Тертиль 2 0,50 [0,40; 0,60]	Тертиль 3 0,80 [0,70; 0,90]	
Курение в н/вр, n,%	3(1,3)	17 (4,6)	9 (3,7)	0,106

Более высокие значения ртути, мышьяка, кадмия у женщин ассоциируются со снижением значений антител к ТПО, что, вероятнее всего, обусловлено токсическим действием на тироциты, при низких значениях вышеуказанных МЭ происходит активизация аутоиммунного процесса, с последующим его угнетением.

Таким образом, среди носительниц антител к ТПО больше женщин с СГ, ниже уровень св.Т<sub>4</sub>, йода, селена, цинка, железа; выше показатели свинца, триглицеридов, АСТ, ЩФ, иТyG, чем в группе без повышенных антител. Снижение селена (ОШ=0,989; 95% ДИ 0,988-0,999, p=0,044); цинка (ОШ=0,998; 95% ДИ 0,997-0,999, p=0,047), повышение свинца в крови (ОШ=1,079; 95% ДИ 1,011-1,151, p=0,021) повышает шанс носительства антител к ТПО.

### **3.3 Анализ клинических, гормонально-биохимических показателей, уровней микроэлементов крови у молодых женщин с СГ**

Известно, что АИТ начинается бессимптомно, сочетается с поражением тироцитов, а синтез аутоантител является завершающим этапом иммунного ответа на аутоантигены ТПО и ТГ (тиреоглобулин). С течением времени латентный АИТ переходит в субклинический и манифестный гипотиреоз [130].

Все обследованные женщины были разделены на 2 группы: без нарушения функции щитовидной железы - Эутиреоз и СГ, 667 и 192 человека, соответственно. Характеристики женщин репродуктивного возраста с СГ и без нарушения функции ЩЖ представлена в таблице 19. Женщины в группе СГ имели выше значения ТТГ 4,73 [3,94; 5,83] vs 1,83 [1,21; 2,48], p<0,001, АТ к ТПО

18,92 [6,82; 37,60] vs 12,85 [4,78; 29,60],  $p=0,003$ , ниже св.Т<sub>4</sub> 12,05 [10,83; 13,89] vs 14,66 [12,48; 17,45],  $p<0,001$ , чем женщины в группе Эутиреоз. Процент повышенных АТ-ТПО > 30 ЕД/мл больше был в группе СГ 33,3%, по сравнению с Эутиреоз - 24,6%,  $p=0,016$ . Женщины в обеих группах были сопоставимы по возрасту, росту, весу, ИМТ, ОТ. В показателях САД, ДАД, ЧСС достоверно значимых различий не выявлено. Медианные значения ГПН, ТГ, ОХС, иТyG, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина, креатинина, гемоглобина не различались между группами.

По данным литературы, избыточное поступление тяжелых металлов, дефицит жизненно важных химических элементов оказывает влияние на функцию ЩЖ. По показателям медианы концентрации МЭ в сыворотке крови достоверных различий между группами не выявлено.

Таблица 19 – Характеристики женщин репродуктивного возраста с СГ и без нарушения функции ЩЖ

Показатели	Обследованные женщины	Эутиреоз	СГ	p
	n=859	n=667	n=192	
Возраст, лет	32,37± 7,65	32,41± 7,66	32,24± 7,63	0,782
ТТГ, мкМЕ/мл	<b>2,17</b> [1,42; 3,25]	<b>1,83</b> [1,21; 2,48]	<b>4,73</b> [3,94; 5,83]	<b>&lt;0,001</b>
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	<b>14,00</b> [11,94; 16,91]	<b>14,66</b> [12,48; 17,45]	<b>12,05</b> [10,83; 13,89]	<b>&lt;0,001</b>
АТ-ТПО, ЕД/мл	<b>13,89</b> [5,02; 31,82]	<b>12,85</b> [4,78; 29,60]	<b>18,92</b> [6,82; 37,60]	<b>0,003</b>
АТ-ТПО>30 ЕД/мл n (%)	<b>228 (26,5)</b>	<b>164 (24,6)</b>	<b>64 (33,3)</b>	<b>0,016</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,17± 5,60	24,15± 5,66	24,21± 5,41	0,914
Рост, см	159,90±6,41	159,91±6,31	159,87±6,75	0,942
Вес, кг	61,82±14,90	61,79±14,97	61,95±14,70	0,898
ОТ, см	76,22± 9,98	76,56± 10,48	75,10±8,08	0,152
САД, мм.рт.ст.	111,02±15,91	111,14 ±16,24	110,58±14,77	0,668
ДАД, мм.рт.ст.	71,42± 10,68	71,60± 10,76	70,81± 10,40	0,367
ЧСС /мин.	78,29± 10,33	78,20± 10,24	78,63± 10,67	0,615

Показатели	Обследованные женщины	Эутиреоз	СГ	p
	n=859	n=667	n=192	
<b>Биохимические показатели крови и гемоглобин</b>				
ГПН, ммоль/л	4,92 ± 0,83	4,92 ± 0,81	4,92± 0,90	0,919
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,82; 1,70]	1,10 [0,83; 1,70]	1,10 [0,80; 1,80]	0,992
ОХС, ммоль/л	4,36 ± 1,06	4,37 ± 1,07	4,33± 1,00	0,657
иТyG	8,34 [8,06; 8,72]	8,35 [8,06; 8,70]	8,31 [8,05; 8,77]	0,893
АЛТ, ЕД/л	19,20 [15,00; 26,00]	19,15 [15,00; 26,00]	19,20 [15,0; 25,80]	0,900
АСТ, ЕД/л	19,40 [14,60; 25,30]	19,00 [14,40; 25,22]	20,0 [15,20; 25,40]	0,410
ЩФ, ЕД/л	92,00 [68,50; 134,00]	95,00 [68,40; 136,00]	90,90 [69,07; 126,25]	0,375
ГГТП, ЕД/л	18,50 [14,72; 24,67]	19,00 [14,75; 25,00]	18,00 [14,70; 24,00]	0,645
Билирубин, мкмоль/л	13,00 [9,50; 15,50]	13,00 [9,00; 15,40]	13,00 [10,00; 15,80]	0,410
Амилаза; ЕД/л	54,00 [39,00; 71,00]	54,00 [39,00; 71,00]	54,20 [39,00; 71,40]	0,806
Креатинин, мкмоль/л	62,40 [55,15; 71,60]	62,00 [55,00; 71,50]	63,00 [57,00; 74,00]	0,460
Нb, г/л	117,00 [102,00; 131,00]	118,00 [102,00; 130,00]	116,00 [101,00; 134,00]	0,924
Курение в настоящее время, n(%)	29 (3,4)	24 (3,6)	5 (2,6)	0,502
<b>Микроэлементы сыворотки крови</b>				
I, мкг/дл	5,50 [4,30; 7,00]	5,50 [4,50; 7,00]	5,50 [4,10; 7,00]	0,436
Se, мкг/л	65,00 [54,30; 86,12]	65,00 [55,00; 86,00]	64,75 [53,00; 87,37]	0,639
Fe, мкг/л	331,00 [294,70; 402,00]	336,00 [289,85; 402,12]	322,30 [297,50; 400,10]	0,929
Zn, мкг/л	4328,00 [3719,60; 5431,00]	4434,00 [3748,72; 5470,75]	4200,00 [3691,20; 5320,40]	0,323
Cu, мкг/л	1025,40 [880,00; 1224,10]	1025,00 [880,00; 1229,30]	1030,00 [872,00; 1267,30]	0,484

Показатели	Обследованные женщины	Эутиреоз	СГ	p
	n=859	n=667	n=192	
Cr, мкг/л	1,50 [1,10; 2,10]	1,50 [1,10; 2,10]	1,50 [1,10; 2,10]	0,508
Mn, мкг/л	5,00 [3,20; 8,25]	5,00 [3,17; 8,42]	4,90 [3,20; 6,90]	0,404
Hg, мкг/дл	0,80 [0,50; 1,70]	0,80 [0,50; 1,60]	0,80 [0,50; 2,30]	0,341
Pb, мкг/дл	4,10 [2,70; 5,40]	4,10 [2,50; 5,40]	4,00 [2,87; 5,40]	0,808
Cd, мкг/дл	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,30; 0,7]	0,429
As, мкг/дл	0,10 [0,04; 0,6]	0,10 [0,05; 0,6]	0,1 [0,06; 0,60]	0,795
Ni, мкг/л	4,90 [3,10; 7,80]	4,90 [3,10; 8,00]	4,80 [2,90; 7,20]	0,342
Примечание: возраст, ИМТ, рост, вес, ОТ, САД, ДАД, ЧСС, ГПН, ОХС, представлены $M \pm SD$ ; ТТГ, АТ к ТПО, св.Т <sub>4</sub> , ТГ, иТyG, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, креатинин, гемоглобин, МЭ представлены Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]				

Таким образом, женщины в группе СГ, ожидаемо, имели большие значения ТТГ, АТ к ТПО и меньшие значения св.Т<sub>4</sub>, чем женщины в группе Эутиреоз. Процент носительства АТ-ТПО больше был в группе СГ,  $p=0,016$ . Однако, обращает внимание, что среди женщин без нарушения функции ЩЖ у каждой четвертой (24,6%) определены умеренно повышенные показатели АТ - ТПО.

По результатам однофакторного линейного регрессионного анализа получены положительные ассоциации с показателями селена ( $B=0,08$ ,  $p=0,019$ ), марганца ( $B=0,060$ ,  $p=0,001$ ), никеля ( $B=0,091$ ,  $p=0,001$ ) и отрицательная ассоциация св.Т<sub>4</sub> с показателями ртути ( $B=-0,269$ ,  $p=0,003$ ). Для МЭ с которыми получены статистически значимые ассоциации со св.Т<sub>4</sub> проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с учетом ковариат с целью определения факторов, ассоциированных со св.Т<sub>4</sub>. В качестве ковариат взяты количественные переменные, для которых выявлены статистически значимые корреляционные связи со св.Т<sub>4</sub> (возраст, ТТГ, антитела к ТПО, ГПН, ТГ, ЩФ, микроэлементы). В мультивариантной модели сохранились слабые



отрицательные связи св.Т<sub>4</sub> с возрастом (B=-0,04, p=0,006), ртутью (B=-0,21, p=0,020), ТТГ (B=-0,38, p<0,001), антителами к ТПО (B=-0,01, p=0,051); положительные ассоциации св.Т<sub>4</sub> с селеном (B=0,08, p=0,027), марганцем (B=0,04, p=0,002), никелем (B=0,07, p=0,002), ТГ (B=0,59, p=0,002), ЩФ (B=0,01, p=0,002). (Таблицы 20-23).

Таблица 20 – Ассоциация св.Т<sub>4</sub> и селена (с учетом ковариат)

Параметры	Все обследованные		
	B	SE	p
<b>Возраст, лет</b>	-0,037	0,013	<b>0,006</b>
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	-0,384	0,051	<b>&lt;0,001</b>
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	-0,001	0,001	<b>0,051</b>
ГПН, ммоль/л	0,037	0,125	0,766
<b>ТГ, ммоль/л</b>	0,585	0,193	<b>0,002</b>
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	0,006	0,002	<b>0,002</b>
<b>Селен, мкг/л</b>	0,008	0,003	<b>0,027</b>

Таблица 21 – Ассоциация св.Т<sub>4</sub> и марганца (с учетом ковариат)

Параметры	Все обследованные		
	B	SE	p
<b>Возраст, лет</b>	-0,038	0,013	<b>0,005</b>
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	-0,380	0,051	<b>&lt;0,001</b>
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	-0,001	0,001	<b>0,040</b>
ГПН, ммоль/л	0,088	0,124	0,479
<b>ТГ, ммоль/л</b>	0,414	0,191	<b>0,030</b>
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	0,006	0,002	<b>0,005</b>
<b>Марганец, мкг/л</b>	0,041	0,013	<b>0,002</b>

Таблица 22 – Ассоциация св.Т<sub>4</sub> и никеля (с учетом ковариат)

Параметры	Все обследованные		
	B	ST	p
<b>Возраст, лет</b>	-0,039	0,013	<b>0,003</b>
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	-0,378	0,051	<b>0,000</b>
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	-0,002	0,001	<b>0,031</b>
ГПН, ммоль/л	0,094	0,124	0,451
<b>ТГ, ммоль/л</b>	0,394	0,192	<b>0,040</b>
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	0,006	0,002	<b>0,006</b>
<b>Никель, мкг/л</b>	0,065	0,021	<b>0,002</b>

Таблица 23 – Ассоциация св.Т<sub>4</sub> и ртути (с учетом ковариат)

Параметры	Все обследованные		
	B	ST	p
<b>Возраст, лет</b>	-0,040	0,013	<b>0,003</b>
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	-0,375	0,051	<b>0,000</b>
<b>АТ-ТПО, ЕД/мл</b>	-0,002	0,001	<b>0,037</b>
ГПН, ммоль/л	0,104	0,125	0,405
<b>ТГ, ммоль/л</b>	0,410	0,193	<b>0,035</b>
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	0,007	0,002	<b>0,001</b>
<b>Ртуть, мкг/дл</b>	-0,211	0,091	<b>0,020</b>

Снижение св.Т<sub>4</sub> (показатели находились в рамках референсных значений) в группе СГ ассоциируется с повышением возраста, ТТГ, антител к ТПО, ртути.

Для определения независимых прогностических предикторов шанса наличия СГ проведен логистический регрессионный анализ, в качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель  $ТТГ > 3,4$  vs  $\leq 3,4$  мкМЕ/мл, в качестве независимых переменных – параметры (ЩФ, ТГ, иТyG, ЧСС/мин., ИМТ, ДАД, антитела к ТПО, микроэлементы крови), с которыми были получены

корреляционные связи и статистически значимые отличия в группах. В многофакторном модели с учётом возраста получено, что вероятность СГ увеличивается при повышении концентрации ртути в крови (нетоксические дозы) (ОШ=1,183; 95% ДИ 1,035–1,353, p=0,014) и антител к ТПО (ОШ=1,624; 95% ДИ 1,136–2,322, p=0,008). (Таблица 24).

Таблица 24 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия СГ (ТТГ > 3,4 мкМЕ/мл).

СГ	Модель 1		Модель 2	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Se, мкг/л	0,998 (0,993-1,004)	0,500	-	-
Mn, мкг/л	0,979 (0,954-1,005)	0,115	-	-
<b>Hg, мкг/дл</b>	<b>1,157 (1,013-1,321)</b>	<b>0,031</b>	<b>1,183 (1,035-1,353)</b>	<b>0,014</b>
Ni, мкг/л	0,984 (0,950-1,018)	0,345	-	-
Pb, мкг/дл	1,009 (0,944-1,078)	0,790	-	-
ЩФ, ЕД/л	0,998 (0,995-1,001)	0,234	-	-
ТГ, ммоль/л	1,025 (0,764-1,375)	0,871	-	-
иТyG	0,946 (0,704-1,271)	0,711	-	-
ЧСС/мин.	1,004 (0,989-1,020)	0,612	-	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,003 (0,971-1,036)	0,864	-	-
ДАД, мм.рт. ст.	0,993 (0,978-1,009)	0,386	-	-
<b>АТ-ТПО</b>	<b>1,001 (1,000-1,002)</b>	<b>0,012</b>	-	-
<b>АТ-ТПО&lt;/&gt;=30</b>	<b>1,537 (1,085-2,178)</b>	<b>0,016</b>	<b>1,624 (1,136-2,322)</b>	<b>0,008</b>
Примечание: Модель 1 однофакторная с учётом возраста; Модель 2 – многофакторная, с учётом возраста				

Таким образом, нами получены сопоставимые с данными литературы данные, что СГ является в большей степени лабораторным феноменом. По

клиническими изучаемым биохимическим показателям молодые женщины с СГ не отличаются от женщин с уровнем ТТГ менее 3,4мкМЕ/мл. Вероятность СГ повышают положительные антитела к ТПО и повышение концентрации ртути в крови (нетоксические дозы). Снижение св.Т<sub>4</sub> (показатели находились в рамках референсных значений) в группе СГ ассоциируется с повышением возраста, ТТГ, антител к ТПО, ртути.

### **3.4 Факторы, повышающие вероятность СГ в сочетании с носительством антител к ТПО**

Так как получены различия в ряде биохимических показателей и медианных значений микроэлементов у женщин с наличием и без повышенных антител к ТПО, были сформированы 4 группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ и статуса антител к ТПО: 1 группа включала 503 женщины, обозначена как Эутиреоз и АТ-ТПО«-»; 2 группа - 164 человека, обозначена как Эутиреоз и АТ-ТПО«+» и 3-4 группы женщин с СГ - 124 человека обозначены как СГ и АТ-ТПО«-», СГ и АТ-ТПО«+» - 64 женщины (Таблица 25). Женщины в группе СГ АТ-ТПО«+» имели более высокие значения ТТГ 5,04 [4,21; 6,64] vs 4,48 [3,92; 5,63],  $p=0,032$ , АТ к ТПО 61,62 [37,02; 501,87] vs 10,69 [3,53; 18,94],  $p<0,001$  и меньшие значения св.Т<sub>4</sub> 11,35 [10,71; 12,53] vs 12,51 [10,99; 15,21]  $p<0,001$ , чем женщины в сравниваемых группах (Таблица 25).

Таблица 25 – Характеристика обследованных женщин субклиническим гипотиреозом и без нарушения функции щитовидной железы при наличии или отсутствии антител к ТПО

Показатель	Группы обследованных женщин n=859					p			
	1 Эутиреоз и АТ-ТПО«-» n=503	2 Эутиреоз и АТ-ТПО«+» n=164	p <sub>1-2</sub>	3 СГ и АТ-ТПО«-» n=128	4 СГ и АТ-ТПО«+» n=64	p <sub>3-4</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-4</sub>
ТТГ, мкМЕ/мл	1,85 [1,31;2,50]	1,75 [1,00; 2,45]	<b>0,102</b>	4,48 [3,92; 5,63]	5,04 [4,21; 6,64]	<b>0,032</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	14,58 [12,50; 17,48]	14,85 [12,22; 17,37]	0,964	12,51 [10,99; 15,21]	11,35 [10,71; 12,53]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
АТ-ТПО, ЕД/мл	8,40 [3,21; 15,42]	56,40 [39,48; 142,67]	<b>&lt;0,001</b>	10,69 [3,53; 18,94]	61,62 [37,02; 501,87]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,099	0,399
Возраст, лет	32,26 ± 7,61	32,83 ± 7,81	0,957	31,99 ± 7,89	32,71 ± 7,11	0,990	0,624	0,743	0,868
Рост, см	159,82±6,26	160,19±6,49	0,549	160,08±7,06	159,45±6,14	0,376	0,715	0,365	0,513
Вес, кг	61,61±15,34	62,34±13,76	0,258	62,23±15,47	61,40±13,20	0,964	0,695	0,573	0,713
ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )	24,12 ± 5,89	24,25 ± 4,88	0,175	24,25 ± 5,74	24,09 ± 4,72	0,669	0,496	0,602	0,860
ОТ, см	76,74 ± 10,89	76,00 ± 9,19	0,838	74,19± 8,45	77,05 ± 6,90	0,071	0,435	0,137	0,614
САД, мм.рт.ст.	111,37 ±16,56	111,46 ±15,20	0,708	109,26 ±14,59	113,23 ±14,88	0,073	0,201	0,319	0,146
ДАД, мм.рт.ст.	71,79 ± 10,94	71,01 ± 10,20	0,576	70,70 ± 10,73	71,02 ± 9,76	0,599	0,845	0,289	0,846
ЧСС /мин.	78,04 ± 10,29	78,69 ± 10,10	0,459	77,93 ± 10,54	80,02 ± 10,84	0,201	0,141	0,840	0,375
Примечание: данные ТТГ, АТ к ТПО, св.Т <sub>4</sub> представлены Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], возраст, рост, вес, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС представлены M ± SD;									

Таким образом, в сформированных группах женщины не отличались между собой по антропометрическим характеристикам, показателям САД, ДАД, ЧСС.

В таблице 26 приведены биохимические показатели в сыворотке крови у молодых женщин в изучаемых группах. У женщин – носительниц антител к ТПО без нарушения функции ЩЖ определены более высокие показатели ТГ, иТyG, АСТ, ЩФ и повышение значений ТГ, АСТ отмечено у женщин в группе СГ и АТ-ТПО«+», по сравнению с Эутиреоз и АТ-ТПО«-». Обращает внимание, что женщины в сравниваемых группах Эутиреоз и АТ-ТПО«-» и СГ и АТ-ТПО«-» не имели различий по изучаемым показателям. Наибольшее число различий обнаружено между группами Эутиреоз и АТ-ТПО«-» и Эутиреоз и АТ-ТПО«+».

Таблица 26 – Биохимические показатели в сыворотке крови у молодых женщин с субклиническим гипотиреозом и без нарушения функции щитовидной железы при наличии или отсутствии антител к ТПО, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатель	Группы обследованных женщин n=859								
	1 Эутиреоз и АТ-ТПО«-» n=503	2 Эутиреоз и АТ-ТПО«+» n=164	p <sub>1-2</sub>	3 СГ и АТ-ТПО«-» n=128	4 СГ и АТ-ТПО «+» n=64	p <sub>3-4</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-4</sub>
ГПН, ммоль/л	4,93 ± 0,78	4,86 ± 0,87	0,241	4,96 ± 0,92	4,83 ± 0,86	0,373	0,238	0,991	0,764
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,10 [0,80; 1,50]	1,20 [0,86; 1,90]	<b>&lt;0,001</b>	1,00 [0,79; 1,72]	1,20 [0,84; 1,90]	0,101	<b>0,045</b>	0,860	0,724
ОХС, ммоль/л	4,34 ± 1,01	4,45 ± 1,23	0,452	4,40 ± 0,94	4,16 ± 1,09	0,650	0,187	0,285	0,111
<b>иТyG</b>	8,33 [8,04; 8,64]	8,40 [8,11; 8,85]	<b>0,004</b>	8,29 [8,06; 8,67]	8,36 [8,04; 8,90]	0,221	0,141	0,811	0,689
АЛТ, ЕД/л	19,10 [15,00; 26,00]	19,20 [15,15; 26,00]	0,628	18,50 [14,82; 25,80]	21,00 [16,00; 26,00]	0,245	0,302	0,707	0,434
АСТ, ЕД/л	19,0 [14,02; 25,00]	20,0 [15,77; 26,77]	<b>0,020</b>	18,45 [14,82; 25,00]	22,00 [15,95; 28,50]	0,066	<b>0,024</b>	0,734	0,571
ЩФ, ЕД/л	91,05 [67,17; 127,75]	106,50 [75,30; 157,50]	<b>0,002</b>	91,05 [67,17; 127,75]	89,75 [65,37; 127,00]	0,065	0,756	0,826	0,064
ГГТП, Ед/л	18,4 [14,00; 24,22]	19,00 [15,60; 26,00]	0,084	18,40 [14,00; 24,22]	18,00 [14,57; 24,00]	0,533	0,599	0,759	0,497
Билирубин, мкмоль/л	13,00 [8,00; 15,60]	13,00 [10,50; 15,00]	0,129	13,00 [8,00; 15,60]	13,35 [9,82; 15,82]	0,689	0,652	0,267	0,552
Креатинин, мкмоль/л	62,00 [56,00; 71,57]	62,00 [53,72; 71,00]	0,395	62,00 [56,00; 71,57]	63,00 [57,00; 73,10]	0,946	0,780	0,650	0,438
Примечание: ГПН, ОХС представлены M± SD; ТГ, иТyG, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, креатинин представлены Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]									

Исследования, посвященные изучению связи между аутоиммунитетом ЩЖ и МЭ, продолжаются в разных регионах мира, однако данные противоречивые и ограничены недостаточным размером выборки. В таблице 27 приведены показатели МЭ в крови у молодых женщин с СГ и без нарушения функции ЩЖ при наличии или отсутствии АТ к ТПО. Как и по другим показателям по медианным показателям изучаемых МЭ не выявлено различий между группами Эутиреоз и АТ-ТПО«-» и СГ и АТ-ТПО«-». У женщин в группах Эутиреоз и АТ-ТПО«+» и СГ и АТ-ТПО«+» ниже значения эссенциальных МЭ, чем у женщин в сравниваемых группах без повышенных АТ к ТПО. При анализе неэссенциальных МЭ получено, что в группе Эутиреоз и АТ-ТПО«+» ниже уровень медианы ртути, кадмия, мышьяка, выше – никеля, свинца. У женщин в группе СГ и АТ-ТПО«+» так же выше показатели медианы свинца и ниже кадмия и ртути.

Женщины в группе Эутиреоз и АТ-ТПО«+» имели меньшие значения Se 62,50 [51,00; 80,00] vs 65,50 [57,00; 87,00],  $p_{1-2}=0,038$ , Fe 314,00 [263,00; 384,00] vs 345,00 [299,60; 404,00],  $p_{1-2}=0,003$ , Zn 4194,50 [3690,00; 5120,50] vs 4528,00 [3790,00; 5620,00],  $p_{1-2}=0,007$ , Hg 0,60 [0,50; 1,00] vs 0,80 [0,50; 1,80],  $p_{1-2}=0,003$ , Cd 0,50 [0,30; 0,60] vs 0,50 [0,40; 0,70],  $p_{1-2}=0,031$ , As 0,08 [0,05; 0,23] vs 0,11 [0,06; 0,70],  $p_{1-2}=0,009$  и выше значения Pb 4,40 [3,20; 5,50] vs 4,10 [2,30; 5,40],  $p_{1-2}=0,015$ , Ni 5,10 [3,90; 8,70] vs 4,90 [2,90; 7,80]  $p_{1-2}=0,013$ , чем женщины в группе Эутиреоз и АТ-ТПО«-». Женщины в группе СГ и АТ-ТПО«+» имели меньшие значения I 4,85 [3,80; 6,12] vs 5,70 [4,75; 7,10]  $p_{3-4}<0,001$ , Se 56,50 [46,37; 72,87] vs 71,50 [57,35; 89,25],  $p_{3-4}<0,001$ , Zn 3916,35 [3453,42; 4719,25] vs 4417,10 [3819,70; 5680,50],  $p_{3-4}=0,004$ , Cd 0,40 [0,30; 0,60] vs 0,50 [0,40; 0,70],  $p_{3-4}=0,002$  и выше значения Pb 4,60 [3,40; 6,02] vs 3,90 [2,60; 5,07]  $p_{3-4}=0,004$ , чем женщины в группе СГ и АТ-ТПО«-».

Таким образом, у носительниц АТ к ТПО более низкое содержание йода, селена, цинка, железа, кадмия и более высокие показатели свинца, также более высокие показатели ТГ, АСТ, по сравнению с Эутиреоз и АТ-ТПО«-».



Таблица 27 – Показатели микроэлементов в крови у молодых женщин с субклиническим гипотиреозом и без нарушения функции щитовидной железы при наличии или отсутствии антител к ТПО, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатель	Группы обследованных женщин n=859								
	1 Эутиреоз и АТ-ТПО «-» n=503	2 Эутиреоз и АТ-ТПО «+» n=164	p <sub>1-2</sub>	3 СГ и АТ-ТПО «-» n=128	4 СГ и АТ-ТПО «+» n=64	p <sub>3-4</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-4</sub>
Эссенциальные микроэлементы									
I, мкг/дл	5,55 [4,60; 7,02]	5,30 [4,10; 7,00]	0,097	5,70 [4,75; 7,10]	4,85 [3,80; 6,12]	<0,001	<0,001	0,375	<b>0,037</b>
Se, мкг/л	65,50 [57,00; 87,00]	62,50 [51,00; 80,00]	<b>0,038</b>	71,50 [57,35; 89,25]	56,50 [46,37; 72,87]	<0,001	<b>0,001</b>	0,322	<b>0,058</b>
Fe, мкг/л	345,00 [299,60; 404,00]	314,00 [263,00; 384,00]	<b>0,003</b>	341,00 [301,75; 412,50]	319,40 [291,15; 373,42]	0,069	<b>0,053</b>	0,766	0,711
Zn, мкг/л	4528,00 [3790,00; 5620,00]	4194,50 [3690,00; 5120,50]	<b>0,007</b>	4417,10 [3819,70; 5680,50]	3916,35 [3453,42; 4719,25]	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>	0,986	0,141
Cu, мкг/л	1025,00 [883,50; 1215,87]	1029,25 [878,75; 1243,25]	0,859	1000,00 [882,70; 1212,75]	1162,00 [851,00; 1342,67]	0,250	0,187	0,963	0,294
Cr, мкг/л	1,50 [1,00; 2,10]	1,60 [1,10; 2,10]	0,476	1,55 [1,20; 2,10]	1,45 [0,90; 2,00]	0,144	0,188	0,770	0,097
Mn, мкг/л	4,90 [3,10; 8,20]	5,30 [3,40; 9,50]	0,075	4,90 [3,25; 8,20]	4,90 [2,85; 6,47]	0,270	0,312	0,777	<b>0,030</b>
Токсические микроэлементы									
Hg, мкг/дл	0,80 [0,50; 1,80]	0,60 [0,50; 1,00]	<b>0,003</b>	0,80[0,50; 2,43]	0,75 [0,40; 1,60]	0,070	0,170	0,245	0,674
Pb, мкг/дл	4,10 [2,30; 5,40]	4,40 [3,20; 5,50]	<b>0,015</b>	3,90 [2,60; 5,07]	4,60 [3,40; 6,02]	<b>0,004</b>	<b>0,009</b>	0,534	0,304
Cd, мкг/дл	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,30; 0,60]	<b>0,031</b>	0,50 [0,40; 0,70]	0,40 [0,30; 0,60]	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	0,580	0,088
As, мкг/дл	0,11 [0,06; 0,70]	0,08 [0,05; 0,23]	<b>0,009</b>	0,12 [0,05; 0,9]	0,08 [0,05; 0,40]	0,138	0,132	0,595	0,756
Ni, мкг/л	4,90 [2,90; 7,80]	5,10[3,90; 8,70]	<b>0,013</b>	4,90 [2,80; 7,35]	4,65 [3,42; 6,12]	0,640	0,578	0,988	<b>0,049</b>

Для определения прогностических предикторов носительства антител к ТПО у женщин без нарушения функции ЩЖ проведен логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель АТ-ТПО >30 ЕД/мл vs ≤30 ЕД/мл, в качестве независимых переменных – параметры с которыми были получены корреляционные связи и статистически значимые отличия в группах. В однофакторной Модели 1 (анализ связи с эссенциальными МЭ) получено, что снижение селена, цинка, железа, повышение ЩФ, ТГ ассоциировано с носительством антител к ТПО у молодых женщин без нарушения функции ЩЖ. В многофакторной Модели 2 сохранилась связь с ЩФ и ТГ (Таблица 28).

Таблица 28 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров (с включением показателей эссенциальных МЭ) с шансом наличия антител к ТПО у женщин без нарушения функции ЩЖ

Эутиреоз и АТ-ТПО«+»	Модель 1		Модель 2	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
<b>Se, мкг/л</b>	<b>0,992 (0,986-0,999)</b>	<b>0,020</b>	0,995 (0,988-1,002)	0,154
Mn, мкг/л	1,011 (0,990-1,031)	0,304		
I, мкг/дл	0,962 (0,875-1,057)	0,420		
<b>Fe, мкг/л</b>	0,997 (0,995-0,999)	<b>0,007</b>	0,999 (0,996-1,001)	0,241
<b>Zn, мкг/л</b>	0,999 (0,998-1,000)	<b>0,008</b>	0,999 (0,998-1,000)	0,242
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	1,005 (1,002-1,008)	<b>0,002</b>	1,004 (1,001-1,007)	<b>0,019</b>
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,914 (1,388-2,639)	<b>&lt;0,0001</b>	1,463 (1,026-2,086)	<b>0,036</b>
АСТ, ЕД/л	1,010 (0,999-1,021)	0,080		
ГГТП, ЕД/л	1,011 (0,996-1,026)	0,155		
Примечание: Модель 1 однофакторная с учётом возраста; Модель 2 – многофакторная с учётом возраста				

В однофакторной Модели 1 (анализ связи с неэссенциальными МЭ) получено, что снижение ртути, кадмия, повышение свинца, никеля, ЩФ, ТГ ассоциировано с шансом наличия Эутиреоз и АТ-ТПО«+». В многофакторной Модели 2 сохранилась связь с ртутью, ТГ (Таблица 29).

Таблица 29 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров (с включением показателей неэссенциальными МЭ) с шансом наличия антител к ТПО у женщин без нарушения функции ЩЖ

Эутиреоз и АТ-ТПО«+»	Модель 1		Модель 2	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
<b>Hg, мкг/дл</b>	0,751 (0,618-0,912)	<b>0,004</b>	<b>0,812 (0,666-0,989)</b>	<b>0,038</b>
<b>Pb, мкг/дл</b>	1,072 (0,999-1,150)	<b>0,053</b>		
<b>Cd, мкг/дл</b>	0,407 (0,175-0,948)	<b>0,037</b>	0,595 (0,249-1,424)	0,244
As, мкг/дл	0,891 (0,690-1,151)	0,378		
<b>Ni, мкг/л</b>	1,044 (1,010-1,078)	<b>0,010</b>		
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	1,005 (1,002-1,008)	<b>0,002</b>	1,003 (1,000-1,006)	0,071
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,914 (1,388-2,639)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>1,517 (1,071-2,149)</b>	<b>0,019</b>
АСТ, ЕД/л	1,010 (0,999-1,021)	0,080		
ГГТП, ЕД/л	1,011 (0,996-1,026)	0,155		
Примечание: Модель 1 однофакторная с учётом возраста; Модель 2 – многофакторная с учётом возраста				

У женщин – носительниц антител к ТПО шанс наличия СГ повышается при снижении йода, марганца, никеля, ЩФ, св.Т<sub>4</sub> в однофакторной модели и при снижении йода, кадмия, ЩФ в многофакторной модели (Таблица 30).

Таблица 30 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия СГ и АТ-ТПО«+» vs Эутиреоз и АТ-ТПО«+»

СГ и АТ-ТПО«+»/ Эутиреоз и АТ- ТПО«+»	Модель 1		Модель 2	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Se, мкг/л	0,994 (0,982-1,006)	0,330		
<b>I, мкг/дл</b>	<b>0,825 (0,698-0,974)</b>	<b>0,023</b>	<b>0,838 (0,706-0,994)</b>	<b>0,042</b>
<b>Mn, мкг/л</b>	<b>0,912 (0,849-0,980)</b>	<b>0,013</b>	0,933 (0,859-1,014)	0,103
Cd, мкг/дл	0,266 (0,062-1,135)	0,074	<b>0,107 (0,020-0,558)</b>	<b>0,008</b>
<b>Ni, мкг/л</b>	<b>0,915 (0,847-0,987)</b>	<b>0,022</b>	0,953 (0,870-1,044)	0,305
<b>ЩФ, ЕД/л</b>	<b>0,994 (0,988-1,000)</b>	<b>0,046</b>	<b>0,992 (0,985-0,999)</b>	<b>0,031</b>
САД, мм.рт.ст.	1,112 (0,993-1,031)	0,209	-	-
ОХС, ммоль/л	0,801 (0,610-1,053)	0,112	0,756 (0,551-1,036)	0,082
<b>св.Т<sub>4</sub>, пмоль/л</b>	<b>0,561 (0,464-0,677)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-	-

Примечание: Модель 1 однофакторная с учётом возраста; Модель 2 – многофакторная с учётом возраста

Для определения независимых прогностических предикторов шанса наличия СГ и АТ-ТПО«+» (по отношению к лицам Эутиреоз и АТ-ТПО«-») проведен логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель ТТГ >3,4 vs ≤3,4 мкМЕ/мл и АТ к ТПО ≥ 30 vs < 30 ЕД/мл, в качестве независимых переменных – параметры с которыми были получены корреляционные связи и статистически значимые отличия в группах. Получено, в однофакторной модели, что снижение йода, селена, цинка, кадмия и повышение свинца ассоциировано с шансом наличия СГ и АТ-ТПО«+»; и при снижении йода, кадмия и повышении свинца - в многофакторной модели (Таблица 31).

Таблица 31 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия СГ и АТ-ТПО«+» vs Эутиреоз и АТ-ТПО«-»

СГ и АТ-ТПО«+» vs Эутиреоз и АТ- ТПО«-»	Модель 1		Модель 2	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Se, мкг/л</b>	<b>0,987 (0,976-0,998)</b>	<b>0,018</b>	0,993 (0,981-1,005)	0,248
<b>I, мкг/дл</b>	<b>0,739 (0,618-0,884)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,801 (0,667-0,962)</b>	<b>0,018</b>
<b>Fe, мкг/л</b>	0,997 (0,994-1,000)	0,073	0,999 (0,996-1,003)	0,707
<b>Zn, мкг/л</b>	<b>0,998 (0,997-0,999)</b>	<b>0,023</b>	0,999 (0,998-1,001)	0,674
<b>Pb, мкг/дл</b>	<b>1,106 (1,006-1,217)</b>	<b>0,038</b>	<b>1,119 (1,004-1,248)</b>	<b>0,042</b>
<b>Cd, мкг/дл</b>	<b>0,096 (0,025-0,377)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,131 (0,031-0,582)</b>	<b>0,006</b>
ТГ, ммоль/л	1,578 (0,971-2,566)	0,066	1,075 (0,636-1,818)	0,787
АСТ, ЕД/л	1,008 (0,993-1,024)	0,286	-	-

Примечание: Модель 1 однофакторная с учётом возраста; Модель 2 – многофакторная с учётом возраста

Последовательно проведённый статистический анализ позволил получить следующие результаты. У женщин без нарушения функции ЩЖ снижение селена, цинка, железа, ртути, повышение ЩФ, ТГ, свинца, никеля ассоциировано с шансом носительства антител к ТПО (в многофакторной модели сохранилась связь с ЩФ и ТГ, ртутью). Шанс наличия СГ и АТ-ТПО«+» по отношению к Эутиреоз и АТ-ТПО«-» повышается при снижении йода, селена, цинка, кадмия и повышение свинца (при снижении йода, кадмия и повышении свинца - в многофакторной модели). Снижение селена, цинка и повышение свинца являются общими факторами как для носительства АТ к ТПО, так и для шанса наличия субклинического гипотиреоза с повышенными антителами к ТПО.

Таким образом, учитывая данные литературы и полученные собственные результаты, можно сделать вывод, снижение концентрации йода, селена, цинка и повышение свинца ассоциируемые с активацией аутоиммунитета ЩЖ и

повышают шанс носительства антител к ТПО, а также вероятность субклинического гипотиреоза в сочетании с повышенными антителами к ТПО.

### 3.5 Показатели уровня эссенциальных микроэлементов в качестве биомаркеров СГ в сочетании с носительством антител к ТПО

Поскольку получены различия в уровнях микроэлементов (йода, селена, железа, цинка, свинца) между группами женщин с наличием и без антител к ТПО; с субклиническим гипотиреозом в сочетании с повышенными антителами к ТПО vs без нарушения функции ЩЖ и с отрицательными антителами проведен ROC-анализ с целью уточнения информативности уровней микроэлементов. ROC-кривые, полученные в результате изучения распределения концентраций микроэлементов в группах с субклиническим гипотиреозом в сочетании с повышенными антителами к ТПО vs эутиреозом с отрицательными антителами по площади под кривой (AUC) представлены на рисунках 8-11.

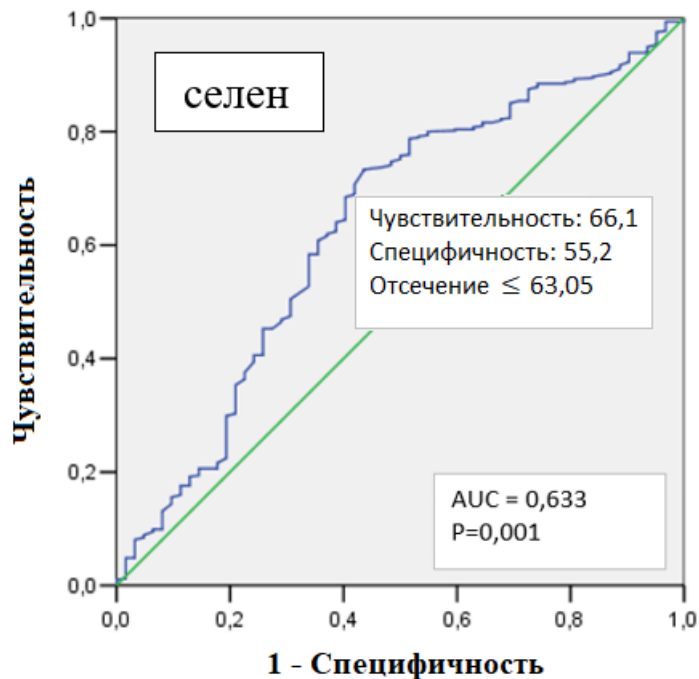


Рисунок 8 – ROC – кривая для селена

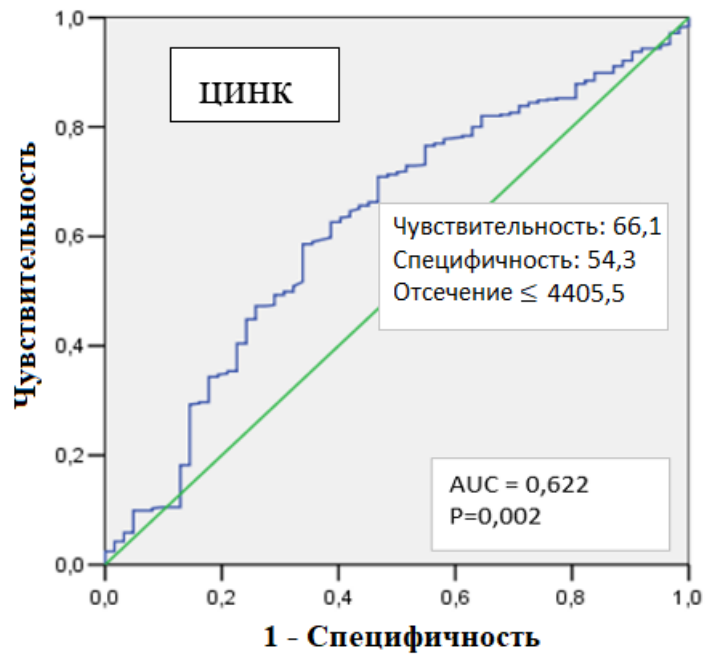


Рисунок 9 – ROC – кривая для цинка

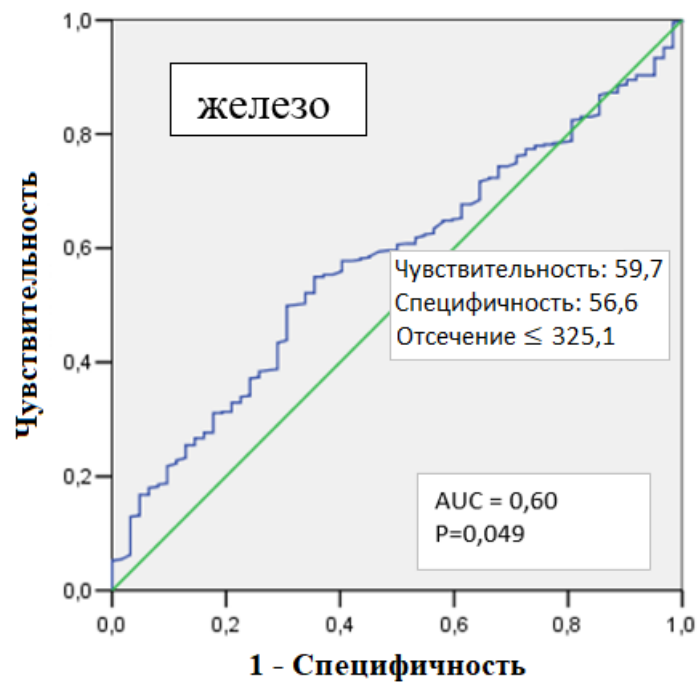


Рисунок 10 – ROC – кривая для железа

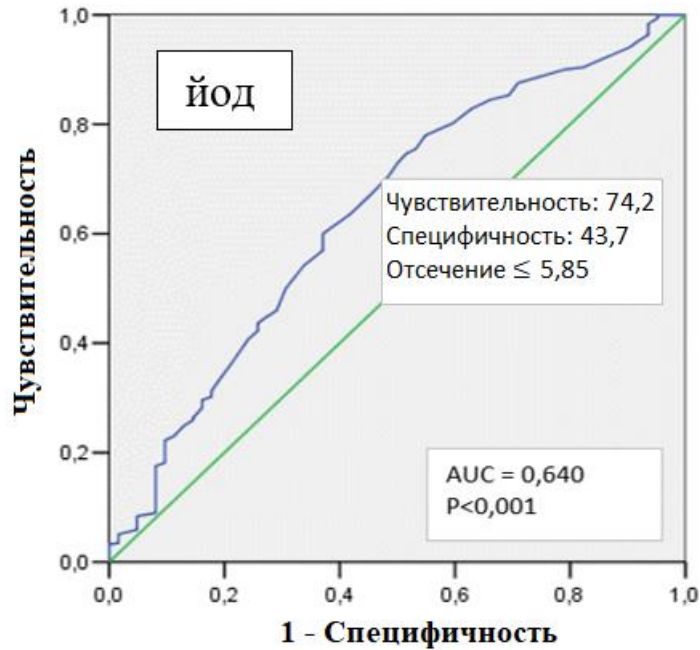


Рисунок 11 – ROC – кривая для йода

Определены точки отсечения уровня эссенциальных микроэлементов в крови между изучаемыми группами. При субклиническом гипотиреозе с нарушением иммунологической аутоотолерантности получены показатели для йода  $\leq 5,9$  мкг/дл (чувствительность 74,2% и специфичность 43,7%); селена  $\leq 63,0$  мкг/л (чувствительность 66,1% и специфичность 55,2%); железа  $\leq 325,1$  мкг/л (чувствительность 59,7% и специфичность 56,6%); цинка  $\leq 4405,5$  мкг/л (чувствительность 66,1% и специфичность 54,3%). Качество оцениваемых моделей (по площади под кривой (AUC)) среднее.



## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, СГ наиболее частое нарушение функции ЩЖ у женщин. Наиболее частой причиной СГ является АИТ. АИТ характеризуется наличием аутоантител, главным образом антител к ТПО, антител к тиреоглобулину у генетически предрасположенных лиц, чему способствует воздействие определенных факторов окружающей среды. Принимая во внимание, что генетические факторы обеспечивают от 70% до 80% риска развития АИТ, факторы окружающей среды способствуют иммунопатогенезу АИЗ ЩЖ примерно от 20% до 30% [6]. По данным литературы низкие уровни селена и витамина D, повышенное поступление йода в организм могут увеличить риск АИЗ [131,132]. Напротив, курение табака и умеренное употребление алкоголя связаны со снижением риска гипотиреоза [133,134].

Целью настоящего исследования было выявить факторы, потенциально поддающиеся изменению, ассоциированные с носительством антител к ТПО и наличием субклинического гипотиреоза у женщин молодого возраста.

В рамках программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» начало– I квартал 2014 г., окончание– IV квартал 2016 г. получена высокая частота СГ у жителей казахстанской части Приаралья, что и послужило основанием для проведения данного научного исследования. В исследованиях, проведенных в Актюбинской области РК у женщин фертильного возраста 15-44 лет, отмечена высокая распространенность повышенных значений антител к ТПО (26,6%), частота тиреоидной дисфункции среди женщин детородного возраста составила 32,2%, и в структуре патологии ЩЖ ведущую роль в регионе занимают аутоиммунные заболевания ЩЖ [41]. Заболеваемость гипотиреозом по Актюбинской области у взрослых в 2012 г. составила 13,3% по доступным статистическим данным из сектора статистики Республиканского центра развития здравоохранения за период 2008–2012 г. [135].

В рамках первой задачи по изучению ассоциаций ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, антител к ТПО с антропометрическими, биохимическими параметрами, микроэлементами крови у обследованных женщин проведён корреляционный анализ. Между показателями ТТГ и изучаемыми параметрами, получена отрицательная слабая связь со св.Т<sub>4</sub>, ЩФ, марганцем, никелем и положительная слабая связь с показателями ртути в крови. Между показателями св.Т<sub>4</sub> и изучаемыми параметрами получена слабой силы отрицательная связь с возрастом, ЧСС, ТТГ, ртутью и положительная слабая связь со ЩФ, триглицеридами, иТyG, селеном, марганцем, свинцом, никелем. Таким образом, получены разнонаправленные, слабой силы ассоциации ТТГ и св.Т<sub>4</sub> с биохимическими показателями и микроэлементами крови. Получена отрицательная слабая связь между антителами к ТПО и ГПН, йодом, селеном, железом, цинком, кадмием, ртутью, мышьяком; положительная связь антител к ТПО с АЛТ, АСТ, ТГ, ГГТП, концентрацией меди, марганца, свинца, никеля.

Таким образом, наибольшее количество разнонаправленных связей выявлено между антителами к ТПО и биохимическими показателями функции печени, микроэлементами крови. Известно, что первичный гипотиреоз может быть причиной умеренного повышения активности АЛТ, ГГПТ [136]. В Роттердамском проспективном когортном исследовании, показано, что в общей популяции даже СГ связан с повышенным риском развития неалкогольной жировой болезнью печени [137]. Имеются публикации связи СГ и фиброза печени, как независимого предиктора поражения печени. [138, 139]. Дискутируется связь СГ с метаболическим синдромом, кардиоваскулярными рисками, инсулинорезистентностью, дислипидемией [140]. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют многие метаболические процессы в печени, способствуя экспорту и окислению липидов, липогенезу, контролируют чувствительность печени к инсулину, подавлению глюконеогенеза [141]. В литературе представлены сопоставимые с полученными в нашем исследовании данные связей ТТГ, св.Т<sub>4</sub> с биохимическими показателями. Также представлены ассоциации антител к ТПО с рядом биохимических показателей, высказывается мнение, что хроническое

воспаление и резистентность к инсулину могут быть связующим звеном между аутоиммунитетом ЩЖ и метаболическими нарушениями у лиц, не страдающих ожирением [142].

Учитывая значение антитиреоидных антител в диагностике аутоиммунных заболеваний ЩЖ все обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от статуса антител к ТПО, 631 и 228 человека, соответственно в группах АТ-ТПО«-» и АТ-ТПО«+». Проведена оценка антропометрических, гормональных, метаболических показателей, уровней микроэлементов крови у женщин – носительниц антител к ТПО. В сравниваемых группах не получено различия в показателях ТТГ в сыворотке крови, однако, уровень св.Т<sub>4</sub> был ниже в группе АТ-ТПО«+», по сравнению АТ-ТПО«-»,  $p=0,006$ . Процент повышенного ТТГ  $> 3,4$  мкМЕ/мл больше был в группе АТ-ТПО«+» 28,1%, по сравнению с АТ-ТПО«-» 20,3%,  $p=0,016$ . Показатели возраста, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС не различались в сравниваемых группах, что объясняется сопоставимыми значениями ТТГ. Курящих женщин больше было в группе АТ-ТПО«-». Для ГПН и ОХС, не было статистически значимых различий между группами, однако, уровень ТГ, АСТ, ЩФ и TuG был выше в группе АТ-ТПО«+», по сравнению с АТ-ТПО«-». Получены различия в содержании МЭ в изучаемых группах. В группе с АТ-ТПО«+» отмечены более низкие значения медианы эссенциальных МЭ I, Se, Fe, Zn, чем у женщин АТ-ТПО«-». Из токсичных МЭ более низкие значения медианы ртути, кадмия и мышьяка, и более высокие свинца у женщин с АТ-ТПО«+», чем в группе АТ-ТПО«-».

Для определения шанса носительства антител к ТПО проведен логистический регрессионный анализ в серии однофакторных и многофакторных моделей. Снижение селена (ОШ=0,989; 95% ДИ 0,988-0,999,  $p=0,044$ ); цинка (ОШ=0,998; 95% ДИ 0,997-0,999,  $p=0,047$ ), повышение свинца в крови (ОШ=1,079; 95% ДИ 1,011-1,151,  $p=0,021$ ) повышает шанс носительства антител к ТПО.

При разделении показателей эссенциальных МЭ в крови (йода, селена, цинка, железа,) на тертили было установлено, что в первом тертиле, шанс

носительства антител к ТПО был выше в 1,6 раза ( $p=0,044$ ); в 1,6 раз ( $p=0,033$ ); в 1,5 раза ( $p=0,039$ ); в 1,5 раза ( $p=0,070$ ), соответственно, по сравнению с третьим тертилем. Обращает внимание, что у женщин с более высокими показателями эссенциальных МЭ ниже значения антител к ТПО и лучше показатели антропометрических и биохимических параметров.

Наши данные согласуются с результатами исследования, проведенном в Алжире, где у 220 взрослых также выявили отрицательную связь между уровнем Se и показателями титра антител к ТПО [107]. Дефицит цинка приводит к увеличению титра антител к ткани ЩЖ [143].

По оценкам, факторы окружающей среды способствуют 25% риску аутоиммунного тиреоидита [144]. Природа этих факторов риска остается в значительной степени неизвестной, но одной из тем, представляющих интерес, является возможность того, что тяжелые металлы могут играть роль в заболеваниях щитовидной железы, поскольку щитовидная железа, по-видимому, является мишенью для токсичных металлов из окружающей среды [145,146]. Доказательства роли токсичных металлов получены в результате эпидемиологических и экспериментальных исследований, показывающих влияние токсичных металлов на функцию щитовидной железы, при этом большинство исследований сосредоточено на ртути, кадмии и свинце [109,147]. Исследования на животных показывают, что щитовидная железа крыс, собак и обезьян предрасположена к поглощению тяжелых металлов, таких как ртуть [146], но исследования на животных не могут воспроизвести эффекты длительного или многократного воздействия низких уровней токсичных металлов, которые биоаккумулируются в тканях. Они также не учитывают потенциальную генетическую предрасположенность человека к токсичности тяжелых металлов [148,149].

Токсичные тяжелые металлы, такие как ртуть, могут вызывать различные заболевания щитовидной железы, поскольку ртуть может инициировать пути, ведущие к генетическим мутациям [150,151], аутоиммунным реакциям [152] и выработке свободных радикалов кислорода [153,154] – механизмы,

предположительно лежащие в основе патогенез рака щитовидной железы [155,156], аутоиммунного тиреоидита [157] и гипотиреоза [158]. Ртуть является известным стимулятором аутоиммунных реакций [152,159], поэтому, когда количество ртути в фолликулярных клетках щитовидной железы достигает критического уровня у людей с генетической предрасположенностью к аутоиммунитету, может возникнуть аутоиммунный тиреоидит [160,161]. Считается, что образование свободных радикалов кислорода под действием ртути [154] является еще одним механизмом, с помощью которого этот металл может способствовать снижению активности щитовидной железы [162]. Количество ртути в глобальной атмосфере увеличилось с 1950 года [163], в основном из-за сжигания угля [164]. Атмосферная ртуть попадает в воду, а затем в морепродукты, особенно у хищных рыб, у которых уровень ртути в тканях повышается [165]. Потребление рыбы является наиболее распространенной причиной воздействия ртути на человека [166], и ряд авторов делает вывод о том, что ртуть является кандидатом на объяснение роста заболеваний щитовидной железы.

Кадмий является известным генотоксином, который участвует в развитии рака щитовидной железы [167] и оказывает разрушающее действие на эндокринную систему, что может влиять на функцию щитовидной железы [121]. Сигаретный дым является основным источником воздействия кадмия на человека, но курение, по-видимому, снижает, а не увеличивает риск рака щитовидной железы [168], причем данные о роли курения как фактора риска аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза противоречивы [169,170]. По результатам нашего исследования женщины, у которых показатели кадмия соответствовали третьему тертилю имели более низкий медианный показатель антител к ТПО, ГПН, ТГ, индекса инсулинорезистентности, ЩФ, ниже средние значения ИМТ, ОТ, САД, ДАД, определены более высокие показатели АЛТ, АСТ, амилазы в сыворотке крови. Воздействие Cd в исследованиях на животных было связано со снижением уровней общего T<sub>4</sub> в сыворотке, и в качестве возможного механизма было предложено вмешательство в процесс дейодирования [171]. По мнению некоторых авторов Cd в моче является лучшим показателем длительного

воздействия, а показатель Cd в крови, является хорошим биомаркером для недавнего воздействия [172]. В другом исследовании корейской популяции у 1972 обследованных мужчин и женщин выявлена отрицательная корреляция между уровнем Cd и св.Т<sub>4</sub> в сыворотке крови ( $r=-0,067$ ,  $p=0,003$ ). У мужчин ( $n=1057$ ) уровни св.Т<sub>4</sub> снижались с увеличением квартиля Cd ( $p=0,002$ ). После поправки на возраст, ИМТ, статус курения, UI / Cre и антителами к ТПО связь между Cd и гипотиреозом была значительной у мужчин (ОШ=1,813,  $p=0,032$ ), но не у женщин. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что накопление Cd тесно связано с дисфункцией ЩЖ, и существует различие в метаболических воздействиях в зависимости от пола [122].

В настоящем исследовании женщины, у которых показатели свинца соответствовали третьему тертилю (5,40; 7,90 мкг/дл) имели более высокий медианный показатель св.Т<sub>4</sub>, АТ-ТПО, ОТ, ТГ, АСТ, ГГТП, общего билирубина, ниже значения медианы Нв. Центр контроля заболеваний (США) опубликовал эталонный уровень свинца, как  $< 10$  мкг/дл для населения в целом (т.е. взрослых, не подвергающихся профессиональному воздействию свинца) [173]. В третьем тертиле свинца шанс носительства антител к ТПО был выше в 1,6 раза ( $p=0,020$ ); в третьем тертиле кадмия, по сравнению с первым, шанс носительства антител к ТПО был ниже на 42% ( $p=0,015$ ). В исследовании, проведенном в Китае (обследовано 5628 взрослых), среди женщин выявлено повышение уровня АТ-ТПО и Cd. Выявлены положительные корреляция Cd с более высоким уровнем ТТГ и гипотиреозидным статусом, что может быть обусловлено индукцией аутоиммунного процесса [118].

Полученные в нашей работе данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного в Китае. В исследовании Nie X et al. (2017) приняли участие 5628 взрослых китайцев, оно было основано на исследовании SPECT-China 2014 года. После поправки на возраст, индекс массы тела, курение (только для мужчин) и употребление алкоголя  $\log(\ln)$  свинца был положительно связан с  $\ln$  АТ-ТПО ( $B=0,062$ ,  $p<0,05$ ) и с  $\ln$  ТТГ ( $B=0,047$ ,  $p<0,01$ ) у женщин. У женщин ОШ в среднем и верхнем тертилях АТ-ТПО было в 1,38 ( $p<0,001$ ) и 1,35 ( $p<0,001$ )

раза больше на каждую единицу увеличения ( $\ln$ ) свинца, соответственно. У мужчин не было обнаружено корреляции между переменными. Исследователи делают выводы, что у женщин свинец ассоциирован с более высоким уровнем ТТГ и гипотиреозным статусом соответственно, что позволяет предположить участие свинца в аутоиммунитете щитовидной железы, связанным с полом [118].

Исследования связи гормонов щитовидной железы человека и свинца дают противоречивые результаты [109], а мета-анализ Krieg EF et. all. (2016) не предоставил доказательств того, что профессиональное воздействие свинца влияет на функцию щитовидной железы [174]. В мета-анализе (2023) сообщается, что лица, у которых более высокий средний уровень свинца в крови (28,07 (95% ДИ 21,43–34,72) мкг/дл), имели значительно более высокие уровни свободного  $T_3$  (0,48 пг/дл (95% ДИ 0,05–0,95)) и тенденция к более высоким уровням  $T_3$ ,  $T_4$ , св. $T_4$  и ТТГ, чем в контрольной группе [175]. Свинец может играть роль в развитии аутоиммунного тиреоидита [176].

Воздействие на человека токсичных металлов из окружающей среды является обычным явлением, поэтому вполне вероятно, что необходимы другие факторы риска для взаимодействия с металлическими токсикантами до того, как клетки щитовидной железы будут повреждены. Некоторые метаболические процессы защищают клетки от токсикантов металлов, и были идентифицированы генетические варианты, влияющие на белки этих путей, которые могут повысить восприимчивость к таким металлам, как ртуть [148]. Многие токсичные металлы обладают повреждающим действием, которое может способствовать патогенезу аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза. Большинство эффектов токсичных металлов на щитовидную железу человека остаются гипотетическими, поэтому будущие проспективные эксперименты, связывающие присутствие токсичных металлов в щитовидной железе со специфическими заболеваниями щитовидной железы, будут необходимы, чтобы пролить дополнительный свет на роль токсичных металлов, таких как ртуть, в заболеваниях щитовидной железы.

Обнаруженные в нашей исследовательской работе ассоциации антител к ТПО с МЭ свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах в ЩЖ.

Вполне вероятно, что воздействия МЭ из окружающей среды, с которыми сталкивается население Приаралья, не оказывают существенного влияния на отдельные профили ЩЖ, тем не менее обнаруженные ассоциации ТТГ, св. Т<sub>4</sub>, антител к ТПО с МЭ свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах, приводящих к гипофункции ЩЖ.

С течением времени латентный АИТ переходит в субклинический и манифестный гипотиреоз [130]. Следующей задачей исследования было определение факторов, ассоциированных с СГ у женщин молодого возраста. Используя диагностические критерии СГ, когда уровень св.Т<sub>4</sub> в диапазоне от 10 до 23,2 пмоль/л, а уровень ТТГ более 3,4 мкМЕ/мл из базы данных обследованных женщин сформированы 2 группы женщин: одна группа – с СГ и вторая группа – без нарушения функции ЩЖ. Женщины в группе СГ, ожидаемо, имели большие значения ТТГ, АТ к ТПО и меньшие значения свТ<sub>4</sub>, чем женщины в группе Эутиреоз. Процент носительства антител к ТПО больше был в группе СГ,  $p=0,016$ . Однако, обращает внимание, что среди женщин без нарушения функции ЩЖ у каждой четвертой (24,6%) определены умеренно повышенные показатели антител к ТПО. При проведении сравнительного анализа, женщины с СГ по клиническим характеристикам, биохимическим показателям, содержанию МЭ в крови не отличались от женщин без нарушения функции ЩЖ. Проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, в качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель  $\text{ТТГ} > 3,4$  vs  $\leq 3,4$  мкМЕ/мл, в качестве независимых переменных – возраст, ЩФ, изучаемые МЭ (параметры, с которыми были получены корреляционные связи). Получено, что шанс наличия  $\text{ТТГ} > 3,4$  мкМЕ/мл увеличивается при повышении концентрации ртути и уровня антител к ТПО в крови. Снижение св.Т<sub>4</sub> (показатели находились в рамках референсных значений) ассоциируется с повышением возраста, ТТГ, антител к ТПО, ртути; повышение св.Т<sub>4</sub> ассоциируется с повышением ТГ, ЩФ, селена, марганца, никеля.

Так как получены различия в ряде биохимических показателей и медианных значений микроэлементов у женщин с наличием и без повышенных антител к



ТПО, были сформированы 4 группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ и статуса антител к ТПО: 1 группа включала 503 женщины обозначена как Эутиреоз и АТ-ТПО«-»; 2 группа - 164 человека, обозначена как Эутиреоз и АТ-ТПО«+» и 3-4 группы женщин с СГ - обозначены как СГ и АТ-ТПО«-», СГ и АТ-ТПО«+» по 128 и 64 человека соответственно. При проведении сравнительного анализа сформированные группы женщин не отличались между собой по антропометрическим характеристикам, показателям САД, ДАД, ЧСС. Ожидаемо, более высокие показатели ТТГ, АТ к ТПО и более низкие значения св.Т<sub>4</sub> получены в группе СГ и АТ-ТПО«+». Повышение значений ТГ, АСТ отмечено у женщин в группе СГ и АТ-ТПО«+», по сравнению с Эутиреоз и АТ-ТПО«-». Проведённый анализ по оценке показателей МЭ показал, что у женщин репродуктивного возраста, проживающих в зонах Приаралья, более низкое содержание I, Se, Fe, Zn, Cd и более высокие показатели свинца обнаружены в группе женщин СГ (+) АТ-ТПО. Проведен логистический регрессионный анализ связей СГ и АТ-ТПО«+» с изучаемыми показателями (в стандартизованной по возрасту и мультивариантной моделях). В качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель  $ТТГ > 3,4$  vs  $\leq 3,4$  мкМЕ/мл и  $АТ к ТПО \geq 30$  vs  $< 30$  МЕ/л, в качестве независимых переменных – параметры с которыми были получены корреляционные связи и статистически значимые отличия в группах: ТГ, АСТ, микроэлементы. Получено (в однофакторной модели), что снижение йода, селена, цинка, кадмия и повышение свинца повышают шанс наличия СГ и АТ-ТПО«+»; при снижении йода, кадмия и повышении свинца - в многофакторной модели. Как известно, патология ЩЖ напрямую связана с дефицитом йода. Различия в йодном статусе влияют на распространенность гипотиреоза, который чаще встречается как в популяциях с относительно высоким потреблением йода, так и в популяциях с тяжелым йоддефицитом. Трошина Е.А. отмечает, что в регионах, где успешно внедрена йодная профилактика в структуре тиреоидной патологии преобладают аутоиммунные заболевания ЩЖ за счет стимулирующего влияния избытка йода на развитие аутоиммунных заболеваний ЩЖ [59]. Нами проанализированы данные

литературы по йодному обеспечению женщин репродуктивного возраста РК, проживающих на обследованных территориях Приаралья. В 2015 г. казахстанскими исследователями определена медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) у детей Актюбинской области - 128 мкг/л, у небеременных женщин в возрасте 15-49 лет - 209 мкг/л, мКЙМу детей 6-59 месяцев составила в Южно-Казахстанской области 154,2 мкг/л [39,40]. Таким образом, в исследуемых областях Казахстана, получены оптимальные показатели йодурии. В последующем необходимо поддерживать программы по адекватному обеспечению населения РК йодом [41]. Избыток или дефицит некоторых эссенциальных микроэлементов (селена, кобальта, меди, марганца), контролирующих синтез йодированных гормонов, может блокировать усвоение йода, нарушать синтез и обмен тиреоидных гормонов. Антагонистами йода являются избыточные количества кобальта, марганца, свинца, кадмия, хлора [57]. Kawai M. et al. показали, что снижение уровня Se было связано с повышением св.Т<sub>4</sub> у пациентов с тяжелым дефицитом Se. Механизм, посредством которого дефицит Se повышает уровни св.Т<sub>4</sub>, наиболее вероятно включает подавление экспрессии DIO1 и DIO2, которые катализируют превращение Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>. По мнению Kawai M. et al. возможно использование показателей св.Т<sub>4</sub> в качестве возможного биомаркера при тяжелом дефиците Se [177]. В ряде исследований, в т.ч. и в нашем не получено связи Se с ТТГ, что также может указывать на то, что дефицит Se не связан с гипотиреозом. Однако, как указывают Kawai M. et al., следует проявлять осторожность при интерпретации связи между уровнями гормонов ЩЖ и ТТГ, поскольку содержание Se в тканях различается при дефиците Se. Содержание Se больше в головном мозге и в гипофизе, где действует система отрицательной обратной связи, подразумевая, что преобразование Т<sub>3</sub> из Т<sub>4</sub> в этих тканях поддерживается по сравнению с другими тканями. Эти данные свидетельствуют о том, что концентрация сывороточного уровня ТТГ может не отражать статус периферических тиреоидных гормонов, и, возможно, что уровни ТТГ неоправданно низкие, несмотря на наличие дефицита периферических тиреоидных гормонов [177].

Метаболизм Fe очень сложно связан с метаболизм гормонов ЩЖ. Дефицит Fe может значительно снизить циркулирующие  $T_4$ , и  $T_3$ , а также может уменьшить преобразование  $T_4$  в  $T_3$ . Простетическая группа в каталитическом участке ТПО, содержащая гем, является производным ферропротопорфирина IX. В геме ТПО Fe находится в форме Fe III. ТПО катализирует 2 реакции: йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина и слияние йодотирозинов в процессе синтеза тироксина и трийодтиронина [89]. При СГ отмечалась тенденция к уменьшению Fe сыворотки крови ( $p = 0,089$ ) [178].

Unzile Sur et al. (2019) представили результаты обследования детей с тиреоидитом Хашимото. Zn в метаболизме ЩЖ участвует в связывании  $T_3$  с его ядерным рецептором. Zn и другие МЭ, такие как Cu и Se необходимы для синтеза гормонов, их недостаток может привести к гипотиреозу. И наоборот, гормоны ЩЖ необходимы для усвоения Zn, и, следовательно, гипотиреоз может привести к приобретенному дефициту Zn [179]. По результатам NHANES за 2011–2012 гг. получены связи между уровнями Zn в сыворотке крови с пониженными уровнями св. $T_4$  и общего  $T_4$  только у мужчин [91]. В Турции обследован 201 человек (62 мужчин, 139 женщин) (Мейодурии составила 219,63-110,61 мкг/л – достаточное йодообеспечение). У женщин установлена положительная связь между уровнем Zn и ТТГ ( $p=0,042$ ). У лиц без патологии ЩЖ установлены положительные связи между уровнем Zn и св. $T_3$  ( $p=0,001$ ), корреляции между уровнем Zn и антител к ТПО не получено. У лиц с АИТ уровни ТТГ положительно коррелировали с уровнем Zn ( $p=0,049$ ). Значения Zn в сыворотке коррелировали с уровнями АТ-ТГ ( $p=0,002$ ) [97].

На основании последовательно проведенного статистического анализа, полученных собственных результатов, данных литературы можно сделать заключение, что снижение селена, цинка и повышение свинца являются факторами, ассоциируемыми с активацией аутоиммунитета ЩЖ и повышают шанс носительства антител к ТПО, повышают вероятность субклинического гипотиреоза в сочетании с повышенными антителами к ТПО

На заключительном этапе исследовательской работы проведена оценка показателей эссенциальных микроэлементов в качестве биомаркеров субклинического гипотиреоза в сочетании с носительством антител к ТПО.

Между группами женщин с наличием и без антител к ТПО; с субклиническим гипотиреозом в сочетании с повышенными антителами к ТПО vs без нарушения функции ЩЖ и с отрицательными антителами проведен ROC-анализ с целью уточнения информативности уровней микроэлементов. Получены ROC-модели среднего качества (по площади под кривой (AUC)). Определены точки отсечения уровня эссенциальных микроэлементов в крови между изучаемыми группами. При субклиническом гипотиреозе с нарушением иммунологической аутоотолерантности получены показатели для йода  $\leq 5,9$  мкг/дл (чувствительность 74,2% и специфичность 43,7%); селена  $\leq 63,0$  мкг/л (чувствительность 66,1% и специфичность 55,2%); железа  $\leq 325,1$  мкг/л (чувствительность 59,7% и специфичность 56,6%); цинка  $\leq 4405,5$  мкг/л (чувствительность 66,1% и специфичность 54,3%).

Отрезные точки уровня эссенциальных МЭ в крови при которых наиболее вероятно носительство антител к ТПО,СГ с повышением антител к ТПО соответствуют нижнему пределу референсных значений микроэлементов в крови, представленные в большинстве сертифицированных лабораторий (URL: <https://invitro.ru>, URL: <https://www.kdlolymp.kz>).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению прогностических факторов, повышающих вероятность носительства антител к ТПО и наличия субклинического гипотиреоза у женщин молодого возраста. По данным, представленных в мировой литературе, наиболее частой причиной СГ являются аутоиммунные заболевания ЩЖ с наличием положительных титров антител к ТПО. Известно, что повышенный титр антитиреоидных антител и исходный уровень ТТГ  $>10$  мЕд/л являются факторами риска ускоренного прогрессирования субклинического в манифестный гипотиреоз. Многочисленные исследования свидетельствуют, что под влиянием дефицита жизненно важных микроэлементов, в том числе йода формируются функциональные и структурные изменения в ЩЖ. Однако, данные современных исследований о взаимосвязи между микроэлементами и аутоиммунитетом, функцией ЩЖ противоречивы, что и определило актуальность настоящего исследования. В рамках диссертационной работы в анализ включены данные 859 молодых женщин с субклиническим гипотиреозом и без нарушения функции ЩЖ. Учитывая значение антитиреоидных антител в диагностике аутоиммунных заболеваний ЩЖ все обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от статуса антител к ТПО: АТ-ТПО«-» и АТ-ТПО«+». В сравниваемых группах уровень св.Т<sub>4</sub> был ниже в группе АТ-ТПО«+», по сравнению с АТ-ТПО«-». Уровни ТГ, АСТ, ЩФ, иТyG выше в группе АТ-ТПО«+», по сравнению с АТ-ТПО«-». Получены различия в содержании микроэлементов в изучаемых группах. В группе с АТ-ТПО«+» отмечены более низкие значения йода, селена, цинка и более высокие свинца, чем у женщин с АТ-ТПО«-». В однофакторных и многофакторных моделях получено, что носительство антител к ТПО ассоциируется со снижением в сыворотке крови селена, железа, цинка, кадмия, ртути, с повышением ТГ, ЩФ, ТyG, никеля, свинца. При разделении показателей эссенциальных микроэлементов в крови на тертили было установлено, что при

более низких значениях йода, цинка, селена, (в первом тертиле), шанс носительства антител к ТПО выше, по сравнению с третьим тертилем. У женщин с увеличением концентрации свинца в крови (от первого к третьему тертилю) определён тренд увеличения значений антител к ТПО и изменения ряда биохимических показателей. Более высокие значения ртути, мышьяка, кадмия в крови ассоциируются со снижением антитиреоидных антител, что вероятнее всего обусловлено токсическим действием на тироциты, происходит активизация аутоиммунного процесса, с последующим его угнетением.

Женщины в группе СГ, имели выше значения и процент носительства антител к ТПО и меньшие значения св.Т<sub>4</sub>, чем женщины в группе Эутиреоз; по клиническим характеристикам, биохимическим показателям, содержанию микроэлементов в крови не отличались от женщин без нарушения функции ЩЖ. Вероятность субклинического гипотиреоза увеличивается при повышении уровня ртути в крови (нетоксические дозы) и антител к ТПО.

Так как получены различия в ряде биохимических показателей и медианных значений микроэлементов у женщин с наличием и без повышенных антител к ТПО, были сформированы 4 группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ и статуса антител к ТПО: 1 группа обозначена как Эутиреоз и АТ-ТПО«-»; 2 группа - Эутиреоз и АТ-ТПО«+» и 3-4 группы женщин с СГ - обозначены как СГ и АТ-ТПО«-», СГ и АТ-ТПО«+». Наибольшее число различий обнаружено между группами Эутиреоз и АТ-ТПО«-» vs Эутиреоз и АТ-ТПО«+» и Эутиреоз и АТ-ТПО«-» vs СГ и АТ-ТПО«+». Снижение селена, цинка и повышение свинца являются общими факторами как для носительства антител к ТПО, так и для шанса наличия субклинического гипотиреоза с положительными антителами к ТПО. Определены уровни эссенциальных микронутриентов в крови, ассоциированные с субклиническим гипотиреозом и повышенными антителами к ТПО.

Выявленные ассоциации гормонов тиреоидной функции, антител к ТПО с микроэлементами крови у женщин молодого возраста вносят вклад в исследование механизмов взаимодействия гормонов, развитие представлений об

этиологии и патогенезе тиреоидной патологии, о роли микроэлементов, способствующих развитию аутоиммунных нарушений и гипофункции щитовидной железы. Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

1. У молодых женщин повышение ТТГ связано со снижением ЩФ, марганца, никеля и повышением ртути. Снижение св.Т<sub>4</sub> ассоциировано с повышением возраста, ТТГ, антител к ТПО, ртути; со снижением ЧСС, ТГ, иТyG, ЩФ, марганца, никеля, селена, свинца. Получена отрицательная слабая связь между антителами к ТПО и ГПН, йодом, селеном, железом, цинком, кадмием, ртутью, мышьяком; положительная связь с АЛТ, АСТ, ТГ, ГГТП, концентрацией меди, марганца, свинца, никеля.

2. Среди носительниц антител к ТПО больше женщин с субклиническим гипотиреозом, ниже уровень св.Т<sub>4</sub>, йода, селена, цинка, железа; выше показатели свинца, ТГ, АСТ, ЩФ, иТyG, чем в группе без повышенных антител. Снижение селена ( $p=0,044$ ), цинка ( $p=0,047$ ), повышение свинца в крови ( $p=0,021$ ) повышает шанс носительства антител к ТПО в многофакторной регрессионной модели.

3. Среди молодых женщин с субклиническим гипотиреозом выше медианный показатель антител к ТПО и больше носительниц антител к ТПО по сравнению с группой без нарушений функции щитовидной железы. Вероятность субклинического гипотиреоза увеличивается при повышении уровня ртути в крови (нетоксические дозы) ( $p=0,014$ ) и антител к ТПО ( $p=0,008$ ).

4. У молодых женщин с субклиническим гипотиреозом в сочетании с повышенными антителами к ТПО по сравнению с группами без повышенных значений антитиреоидных антител определено более низкое содержание кадмия, йода, селена, цинка в крови и более высокие значения свинца, ТГ, АСТ.

5. Вероятность наличия субклинического гипотиреоза в сочетании с носительством антител к ТПО по отношению к группе без нарушения функции щитовидной железы и без повышенных антител повышается при снижении йода ( $p=0,001$ ), селена ( $p=0,018$ ), цинка ( $p=0,023$ ), при повышении свинца ( $p=0,038$ ) - в однофакторной модели; при снижении йода и повышении свинца - в многофакторной регрессионной модели.



6. У женщин молодого возраста концентрации микроэлементов в крови для йода  $\leq 6$  мкг/дл (чувствительность 74,2% и специфичность 43,7%); селена  $\leq 63$  мкг/л (чувствительность 66,1% и специфичность 55,2%); железа  $\leq 325$  мкг/л (чувствительность 59,7% и специфичность 56,6%); цинка  $\leq 4405$  мкг/л (чувствительность 66,1% и специфичность 54,3%) могут рассматриваться как биомаркеры, ассоциированные с аутоиммунным субклиническим гипотиреозом.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Результаты настоящего исследования могут быть использованы для планирования исследований с целью получения убедительных данных, свидетельствующих о необходимости включения в комплекс диагностических обследований определение эссенциальных микроэлементов (йода, железа, цинка, селена) у женщин с доклиническими формами гипотиреоза для выявления и последующей коррекции дефицитных состояний.

У женщин молодого возраста концентрации эссенциальных микроэлементов в крови для йода  $\leq 6$  мкг/дл; селена  $\leq 63$  мкг/л; железа  $\leq 325$  мкг/л; цинка  $\leq 4405$  мкг/л могут рассматриваться как биомаркеры, ассоциированные с аутоиммунным субклиническим гипотиреозом.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<b>AUC</b>	– площадь под кривой
<b>Ds</b>	– дейодиназа
<b>GPX</b>	– глутатионпероксидаза
<b>HAPEE</b>	– международный проект «Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe»
<b>Hb</b>	– гемоглобин
<b>M</b>	– среднее арифметическое значение
<b>MONICA</b>	– проект ВОЗ Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
<b>NHANES-III</b>	– National Health and Nutrition Examination Survey
<b>ROC-анализ</b>	– receiver operating characteristic curve
<b>SD</b>	– стандартное отклонение
<b>TR</b>	– тиоредоксинредуктазы
<b>АИТ</b>	– аутоиммунный тиреоидит
<b>АЛТ</b>	– аланинаминотрансфераза
<b>АСТ</b>	– аспартатаминотрансфераза
<b>АТ – ТГ</b>	– антитела к тиреоглобулину
<b>АТ – ТПО</b>	– антитела к тиропероксидазе
<b>ВОЗ</b>	– Всемирная Организация Здравоохранения
<b>ГГТП</b>	– гамма- глутаматтрансфераза
<b>ГПН</b>	– глюкоза плазмы натощак
<b>ДАД</b>	– диастолическое артериальное давление
<b>ДИ</b>	– доверительный интервал
<b>ИМТ</b>	– индекс массы тела
<b>Индекс TyG (иTyG)</b>	– индекс соотношения триглицеридов к глюкозе
<b>ИФА</b>	– иммуноферментный анализ

<b>ЙДЗ</b>	– йододефицитные заболевания
<b>ЙИС</b>	– йодиндуцированные состояния
<b>МГ</b>	– манифестный гипотиреоз
<b>Ме</b>	– медиана
<b>МЗ и СР</b>	– Министерство здравоохранения и социального развития
<b>МЙУ</b>	– медиана йодурии
<b>мм рт. ст.</b>	- миллиметры ртутного столба
<b>МОН</b>	– Министерство образования и науки
<b>МС</b>	– метаболический синдром
<b>МСКЙДЗ</b>	– Международный Совет по контролю за йододефицитными заболеваниями
<b>МЭ</b>	– микроэлементы
<b>НАО КМУ</b>	– Некоммерческое акционерное общество «Карагандинский медицинский университет»
<b>НИР</b>	– научно-исследовательская работа
<b>ОТ</b>	– окружность талии
<b>ОХС</b>	– общий холестерин
<b>ОШ</b>	– отношение шансов
<b>ПДК</b>	– предельно- допустимая концентрация
<b>РК</b>	– Республика Казахстан
<b>САД</b>	– систолическое артериальное давление
<b>св.Т<sub>3</sub></b>	– свободный трийодтиронин
<b>св.Т<sub>4</sub></b>	– свободный тироксин
<b>СГ</b>	– субклинический гипотиреоз
<b>соавт. / et al.</b>	– соавторы
<b>СТ</b>	– субклинический тиреотоксикоз
<b>ТГ</b>	– триглицериды
<b>ТТГ</b>	– тиреотропный гормон

<b>УЗ</b>	– узловой зоб
<b>УЗИ</b>	– ультразвуковое исследование
<b>ФСГ</b>	– фолликулостимулирующий гормон
<b>ХС-ЛПВП</b>	– холестерин липопротеинов высокой плотности
<b>ХС-ЛПНП</b>	– холестерин липопротеинов низкой плотности
<b>ЧСС</b>	– частота сердечных сокращений
<b>ЩЖ</b>	– щитовидная железа.
<b>ЩФ</b>	– щелочная фосфатаза
<b>ЭЗ</b>	– эндемический зоб
<b>ЮНИСЕФ</b>	– Детский фонд Организации Объединенных Наций

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 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:10.1016/j.autrev.2020.102649
2. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2021. — Т. 17. — №1. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12702>
3. Chaker, L., Razvi, S., Bensenor, I.M. et al. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 8, 30 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357>
4. Iwamoto, Y., Kimura, T., Itoh, T. et al. Structural and functional differences in auto-antibody positive compared to auto-antibody negative hypothyroid patients with chronic thyroiditis. *Sci Rep* 13, 15542 (2023). doi: 10.1038/s41598-023-42765-z
5. 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.
6. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(2):213-222. doi:10.3803/EnM.2016.31.2.213
7. Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron-Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3393. Published 2023 Feb 8. doi:10.3390/ijms24043393

8. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С. Роль цинка в процессах синтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 25-30. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12697>
9. Wróblewski M, Wróblewska J, Nuzkiewicz J, et al. The Role of Selected Trace Elements in Oxidoreductive Homeostasis in Patients with Thyroid Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(5):4840. <https://doi.org/10.3390/ijms24054840>
10. Khan SZA, Lungba RM, Ajibawo-Aganbi U, et al. Minerals: An Untapped Remedy for Autoimmune Hypothyroidism?. *Cureus*. 2020;12(10):e11008. Published 2020 Oct 17. doi:10.7759/cureus.11008
11. Горенко И.Н. Уровни антител к тканям щитовидной железы у эутиреоидных мужчин и женщин, жителей Арктической Зоны Российской Федерации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (9): 541-545. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-541-545>
12. 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
13. Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2013. — Т. 9. — №4 — С.39-45.
14. Baltacı A.K.; Mogulkoc R.; Baltacı S.B. Review: The role of zinc in the endocrine system. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019, 32, 231–239.
15. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 44-54. doi:10.14341/ket10299
16. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and

Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb; 87 (2): 489-99.

17. 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:10.1089/thy.2019.0067

18. Rezaei M, Javadmoosavi SY, Mansouri B, Azadi NA, Mehrpour O, Nakhaee S. 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:10.1007/s11356-019-06632-7

19. Kazakhstan triumphs over iodine deficiency // *J. IDD Newsletter* 3/2011

20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Базарбекова Р.Б. Значение витамина Д в поддержании функции щитовидной железы // *Вестник эндокринологии (Казахстан)*, 2019, Т.16, №2, с.3-14.

21. Jurdziak M, Gać P, Poreba M et al. Concentration of Thyrotropic Hormone in Persons Occupationally Exposed to Lead, Cadmium and Arsenic. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Apr;182(2):196-203. doi: 10.1007/s12011-017-1096-x. Epub 2017 Jul 19.

22. Zimmermann MB, Andersson M. GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(1):R13-R21. Published 2021 Jun 10. doi:10.1530/EJE-21-0171

23. Цанава И.А., Булгакова С.В., Меликова А.В. Субклинический гипотиреоз: лечить или наблюдать? *Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2020;6(48):98– 108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.6.12>

24. Azim S, Nasr C. Subclinical hypothyroidism: When to treat [published correction appears in *Cleve Clin J Med.* 2019 Jun;86:392]. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(2):101-110. doi:10.3949/ccjm.86a.17053

25. Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Каторжанская Т.Ю., Каторжанский В.К. Гипотиреоз: найти и обезвредить. *Медицинский совет.* 2021;(12):266–274. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-266-27>

26. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014) Jonklaas, Bianco, et al. *Thyroid* 24(12): 1670-1751, 2014
27. Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(3):351-365. doi:10.1080/03007995.2023.2165811
28. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et. al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003 Jan;13(1):3-126. No abstract available.
29. Fatourechi V, Klee GG, Grebe SK. et. al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA.* 2003 Dec 24;290(24):3195-6. No abstract available.
30. Surks M. I.TSH reference limits: new concepts and implications for diagnosis of subclinical hypothyroidism. *EndocrPract.* 2013 Nov-Dec;19(6):1066-9. doi: 10.4158/EP13246.CO. Review. No abstract available.
31. Chan AO, Iu YP, Shek CC. The reference interval of thyroid-stimulating hormone in Hong Kong Chinese. *J Clin Pathol.* 2011 May;64(5):433-6. doi: 10.1136/jcp.2010.087627. Epub 2011 Mar 21.
32. Kim WG, Kim WB, Woo G, et al. Thyroid Stimulating Hormone Reference Range and Prevalence of Thyroid Dysfunction in the Korean Population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Endocrinol Metab.* 2017;32(1):106-114
33. Chen Y, Zhu C, Chen Y, et al. Are Thyroid Autoimmune Diseases Associated with Cardiometabolic Risks in a Population with Normal Thyroid-Stimulating Hormone?. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018:1856137. Published 2018 Oct 10. doi:10.1155/2018/1856137.
34. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Свиридонова М.А. Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу). *Consilium Medicum.* 2019; 21 (12): 10–22. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190683
35. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI «О



здоровье народа и системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 11.02.2024 г.)

36. Беисбекова А. К., Оспанова Ф. Е., Аимбетова Г. Е., Толысбаева Ж. Т., Турдунова Г., Токешева Ш., Амантаева Г., Калмакова Ж., Шарманов Т. Ш., Гржибовский А. М. Распространенность йододефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста и детей 6–59 месяцев в трех областях Казахстана // Экология человека. - 2015. - №4. - С. 14-21.

37. Беисбекова А.К., Суkenова Д.А., Бакирова М.А., Бектурарова Г.Б., Оспанова Ф.Е., Шарманов Т.Ш. Эффективность проведения биологического мониторинга йоддефицитных состояний. // Вестник КазНМУ. - 2016. - №4. - С. 261-265.

38. Батырова Г.А., Кудабаева Х.И., Агзамова Р.Т., Базаргалиев Е.Ш. Оценка экскреции неорганического йода у детей 6-12 лет Западно- Казахстанской области Республики Казахстан // Материалы Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья». - Актобе, 2016. Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2016. - №3 (51). - С. 4-7

39. Кудабаева Х.И., Космуратова Р.Н., Усенова М.Б., Турдалина А.К. Оценка йодообеспечения населения Актюбинской области по данным йодурии // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2014. - №4. - С. 9-12.

40. Кудабаева Х.И., Турдалина А.К., Зеленцова С.Ф., Дандагариева Ж.С. Частота тиреомегалии, узловой патологии щитовидной железы по данным ультразвукового исследования у женщин фертильного возраста Актюбинской области. Medicalreview. - Азербайджан: V Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины», 2016. - С. 73.

41. Кошмаганбетова Г.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика эндемического зоба в нефтегазоносных районах Западного региона Казахстана: дис. ... д-р.мед. наук: 11.01.00. - Актобе, 2016. - 116 с.

42. Кудабаева Х.И., Кошмаганбетова Г.К., Мицкувиене Н., Скальный А.В., Скальная М.Г. Роль дисбаланса микроэлементов в развитии эндемического

зоба у школьников нефтегазоносных районов западного региона республики Казахстан. Микроэлементы в медицине. - 2017. - №2. - С. 36-44.

43. Закон Республики Казахстан от 30 июня 1992 года № 1468-ХІІ О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье (с изменениями и дополнениями по состоянию на 27.06.2022 г.)

44. Сакиев К.З., Ибраева Л.К., Аманбекова А.У., Отарбаева М.Б., Жанбасинова Н.М. Опыт работы Национального центра в области медицинской экологии // Медицина труда и экология человека, 2016, №4 С 45-51

45. Жанбасинова Н.М., Гребенева О.В., Отарбаева М.Б., Иванова Е.Ю. Визуализация данных экологического загрязнения окружающей среды г.Аральск// Казанский журнал С63-63.

46. Гребенева О.В., Отарбаева М.Б., Жанбасинова Н.М. Комплексная оценка региональных экологических и природно-климатических факторов на территории п. Айтеке-би Кызылординской области // Гигиена труда и медицинская экология. №2 (55), 2017; С 32-36.

47. Русяев М.В, Хантурина Г.Р., Машин К.В., Лазарева Е.С., Батралина Н.Ж., Кызылтаева Т.А. Сравнительная оценка загрязнения почвы г. Шалкар в теплый и холодный периоды года//Гигиена труда и медицинская экология. №4 (49), 2015. С 69-73.

48. Хантурина Г.Р., Сейткасымова Г.Ж., Машин К.В., Федорова И.А., Кызылтаева Т.А., Махаев А.Ж. Содержание тяжелых металлов в почве поселка Жалагаш, Кызылординской области в холодный период 2015 года. // Гигиена труда и медицинская экология. №4 (49), 2015С 83-86

49. Сейткасымова Г.Ж., Хантурина Г.Р., Федорова И.А., Сембаев Ж.Х. Оценка загрязнения почвенного покрова Приаралья химическими веществами //Гигиена труда и медицинская экология. №3 (48), 2015 С. 70-76

50. Сейткасымова Г.Ж. Оценка качества природной системы «поверхностная вода-почва» на примере п. Иргиз Актюбинской области// Гигиена труда и медицинская экология. №1 (50), 2016 С. 77-80

51. Отарбаева М.Б., Баттакова Ш.Б., Аманбекова А.У., Гребенева О.В.

Газалиева Ш.М. Оценка риска развития заболеваний системы кровообращения у населения Приаралья. // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16. – №1. – С. 28-32.

52. Еспенбетова М.Ж., Заманбекова Ж.К., Сарсебаева Г.С., Сабитова Р.А., Ельчибаева Р.К., Баймуханова А.А. Данные скрининга патологии щитовидной железы у жителей районов, подвергшихся радиационному облучению // Наука и здравоохранение. - 2014. - №3. - С. 22-25

53. Серикбаева А.А., Турмухамбетова А.А., Досмагамбетова Р.С., Щербакова Л.В., Рымар О.Д. Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан. Медицинский совет. 2019;(21):260-266. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-260-266

54. Teti C, Panciroli M, Nazzari E, et al. Iodoprophylaxis and thyroid autoimmunity: an update. Immunol Res. 2021;69(2):129-138. doi:10.1007/s12026-021-09192-6

55. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Алфёрова В.И., Денисова Д.В. Эпидемиологические исследования йодного дефицита в г. Новосибирске: данные 25-летнего наблюдения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. —Т. 16. — №2. — С. 4–11. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12539>

56. Eastman CJ, Zimmermann MB. The Iodine Deficiency Disorders. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 6, 2018.

57. Скальная М.Г. Йод: биологическая роль и значение для медицинской практики // Микроэлементы в медицине. 2018. Т. 19. № 2. С. 3-11

58. Дедов И.И., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Маколина Н.П., Беловалова И.М., Сеньюшкина Е.С., Мельниченко Г.А. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 16-20. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13119>

59. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Маколина Н.П., Беловалова И.М., Сеньюшкина Е.С., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Региональная целевая программа

«Профилактика йододефицитных заболеваний на 202X–202X годы» (Проект) // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 21-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13120>

60. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Сенюшкина Е.С., Маколина Н.П., Галиева М.О., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Даржаа А.Б., Сенги Ю.С. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Тыва. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(1):60-68. <https://doi.org/10.14341/probl12715>

61. Трошина Е.А. Устранение дефицита йода – забота о здоровье нации. Экскурс в историю, научные аспекты и современное состояние правового регулирования проблемы в России // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13154>

62. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Ковальжина Л.С., Шарухо Г.В. Оценка индикаторов медико-биологического мониторинга йододефицитных заболеваний. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18 (1): 96–108. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-96-108>

63. Fan L, Meng F, Sun Q, Zhai Y, Liu P. Assessment of Sustainable Elimination Criteria for Iodine Deficiency Disorders Recommended by International Organizations. *Front Nutr.* 2022;9:852398. Published 2022 Apr 13. doi:10.3389/fnut.2022.852398

64. Трошина Е.А., Сенюшкина 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. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-6-85-91>

65. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018, том 14, №4. С 192-205

66. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2011. -

Т. 7. - №2. - С. 7-18. <https://doi.org/10.14341/ket2011727-18>.

67. Холодова Е.А., Коломиец Н.Д., Мохорт Е.Г. Влияние дефицита селена на функцию щитовидной железы в подростковом возрасте // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т.2, №2.- С. 43-47

68. Legakis I, Manousaki M, Detsi S et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase (TPO) and anti-thyroglobulin (Tg) antibodies in outpatients hospital setting in an area with sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Acta Med Iran.* 2013;51(1):25-34.

69. Квиткова Л.В., Халимова А.С. Факторы риска онкогенеза щитовидной железы. Вклад генетических мутаций, онкогенов, дисэлементозов и ростовых факторов в формирование фолликулярных новообразований щитовидной железы у лиц с висцеральным ожирением // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2021. Т. 10, № 1. С. 41–51. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-41-51>

70. Квиткова Л.В., Халимова А.С. Опухоли щитовидной железы, микроэлементы, ожирение и инсулинорезистентность: есть ли взаимосвязь? *РМЖ.* 2022;1:26-30

71. Wu Q, Rayman MP, Lv H et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4037-47. doi: 10.1210/jc.2015-2222. Epub 2015 Aug 25

72. Liu Y, Huang H, Zeng J, et al. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. - *BMC PublicHealth.* - 2013 Dec 10;13:1153. doi: 10.1186/1471-2458-13-1153.

73. Liu F, Wang K, Nie J, et al. Relationship between dietary selenium intake and serum thyroid function measures in U.S. adults: Data from NHANES 2007-2012. *Front Nutr.* 2022;9:1002489. Published 2022 Oct 10. doi:10.3389/fnut.2022.1002489

74. Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr.* 2008 Feb;87(2):370-8

75. Kishosha PA, Galukande M, Gakwaya AM. Selenium deficiency a factor in endemic goiter persistence in sub-Saharan Africa. *World J Surg.* 2011;35(7):1540-1545.

doi:10.1007/s00268-011-1096-5

76. Zagrodzki P, Ratajczak R. Selenium status, sex hormones, and thyroid function in young women. *J Trace Elem Med Biol.* 2008;22(4):296-304. doi:10.1016/j.jtemb.2008.07.001

77. Winther KH, Bonnema SJ, Cold F, et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):657-667. doi:10.1530/EJE-15-0069

78. Kobayashi R, Hasegawa M, Kawaguchi C, et al. Thyroid function in patients with selenium deficiency exhibits high free T4 to T3 ratio. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021;30(1):19-26. doi:10.1297/cpe.30.19

79. Zheng H, Wei J, Wang L, et al. Effects of Selenium Supplementation on Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018; 2018:3763565. Published 2018 Sep 26. doi:10.1155/2018/3763565

80. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016;26(12):1681-1692. doi:10.1089/thy.2016.0256

81. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):251. Published 2022 Jan 27. doi:10.3390/antiox11020251

82. Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(4):70. Published 2018 Oct 4. doi:10.3390/diagnostics8040070

83. Nordio M. A novel treatment for subclinical hyperthyroidism: a pilot study on the beneficial effects of l-carnitine and selenium. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(9):2268-2273.

84. Hassanin KM, Abd El-Kawi SH, Hashem KS. The prospective protective effect of selenium nanoparticles against chromium-induced oxidative and cellular damage in rat thyroid. *Int J Nanomedicine.* 2013; 8:1713-20. doi: 10.2147/IJN.S42736.

85. Zhang P, Guan X, Yang M et al. Roles and potential mechanisms of

selenium in countering thyrotoxicity of DEHP. *Sci Total Environ.* 2018 Apr 1;619-620:732-739. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.169.

86. Wang W, Mao J, Zhao J et al. Decreased Thyroid Peroxidase Antibody Titer in Response to Selenium Supplementation in Autoimmune Thyroiditis and the Influence of a SEPP Gene Polymorphism: A Prospective, Multicenter study in China. *Thyroid.*2018 Nov 6. doi: 10.1089/thy.2017.0230.

87. Heitland P., Köster H.D. Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021. Vol. 64. Article ID 126706. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126706>

88. Laur N., Kinscherf R., Pomytkin K., Kaiser L., Knes O., Deigner H.P. ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood // *PLoS One.*2020. Vol. 15, N 5. Article ID e0233357. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233357>

89. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2017;27(5):597-610. doi:10.1089/thy.2016.0635

90. Eftekhari MH, Keshavarz SA, Jalali M, Elguero E, Eshraghian MR, Simondon KB. The relationship between iron status and thyroid hormone concentration in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(1):50-55.

91. Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res.* 2014 Jun;159(1-3):87-98. doi: 10.1007/s12011-014-9992-9. Epub 2014 May 1

92. Garofalo V, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(22):4790. Published 2023 Nov 15. doi:10.3390/nu15224790

93. Rebab OA and Abd E A. Abdrabo. Levels of Serum Zinc and Manganese among Sudanese Patients with Thyroid Dysfunction. *Journal of Medical and Biological Science Research* Vol. 2 (2), pp. 33-35, February, 2016 ISSN: 2449-1810 Short Communication <http://pearlresearchjournals.org/journals/jmbsr/index.html>

94. Tukvadze Sh., Kverenchkhiladze R. Inclusion of zinc fortified tea into the children's diet and its hygienic assessment // *Georgian Med News.* - 2013.- Vol.217.-

P.53-56.

95. Varga F, Tarjan G, Steczek K et al. 1994 Zn content of erythrocytes in overt and subclinical hypothyroidism. *Orv Hetil* 135: 1183-1185.

96. Manisha A, Roshan K M, Sudeep K et al. Study of Trace Elements in Patients of Hypothyroidism with Special Reference to Zinc and Copper. *Biomed J Sci&Tech Res* 6(2)-2018. BJSTR. MS.ID.001336. DOI:10.26717/BJSTR.2018.06.001336

97. Ertek S, Cicero AF, Caglar O et al. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)*. 2010 Jul-Sep;9(3):263-8. PMID:20688624 DOI: 10.14310/horm.2002.1276.

98. Mittag J, Behrends T, Nordström K, Anselmo J, Vennström B, Schomburg L. Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroid hormone. *Biochem J*. 2012 Apr 1;443(1):103-9. doi: 10.1042/BJ20111817.

99. Jain RB, Choi YS. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int J Environ Health Res*. 2016;26(1):75-91. doi: 10.1080/09603123.2015.1020416. Epub 2015 Mar 19.

100. Полякова В.С., Сизова Ю.А., Мирошников С.А., Нотова С.В., Завалева С.М. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы после администрации наночастиц меди. // *Морфология*. 2015; 148 (6): 54-8.

101. Mahmood T, Qureshi IZ, Iqbal MJ. Histopathological and biochemical changes in rat thyroid following acute exposure to hexavalent chromium. *Histol Histopathol*. 2010 Nov;25(11):1355-70. doi: 10.14670/HH-25.1355. PMID: 20865659

102. Mishra AK, Mohanty B. Effect of acute hexavalent chromium exposure on pituitary-thyroid axis of a freshwater fish, *Channa punctatus* (Bloch). *Environ Toxicol*. 2015 May-Jun;30(6):621-7. doi: 10.1002/tox.21939. Epub 2013 Dec 18.

103. Mohamed HM, Abd El-Twab SM Gallic acid attenuates chromium-induced thyroid dysfunction by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016 Dec;48:225-236. doi: 10.1016/j.etap.2016.08.019. Epub 2016 Oct 27



104. Nascimento S, Göethel G, Gauer B et al. Exposure to environment chemicals and its possible role in endocrine disruption of children from a rural area. *Environ Res.* 2018 Nov;167:488-498. doi: 10.1016/j.envres.2018.07.039. Epub 2018 Aug 4.

105. Soldin OP, Aschner M. Effects of manganese on thyroid hormone homeostasis: potential links. *Neurotoxicology.* 2007 Sep;28(5):951-6. doi: 10.1016/j.neuro.2007.05.003.

106. Намазбаева З.И., Кнашина Г.М., Ракишев Е.К., Мукашева М.А., Будькова Л.А., Баймуханов Р.М. //Функциональная активность щитовидной железы в эксперименте при воздействии марганцевой пыли. *Гигиена и Санитария.* — 2015. —№2. — С. 54-56.

107. Maouche N, Meskine D, Alamir B et al. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *J Trace Elem Med Biol.*2015 Oct; 32:112-21. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.002 Epub 2015 Jul 13

108. Hutchens S, Liu C, Jursa T, et al. Deficiency in the manganese efflux transporter SLC30A10 induces severe hypothyroidism in mice. *J Biol Chem.* 2017;292(23):9760-9773. doi:10.1074/jbc.M117.783605

109. 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: 181–186

110. Christensen Y. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 Nov;216(6):624-32. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005

111. Gallagher C.M., Meliker J.R. Mercury and thy-roid autoantibodies in U.S. women, NHANES 2007–2008. *Environ Int.* 2012; 40:39–43. doi: 10.1016/j.envint.2011.11.014

112. Afrifa J, Ogbordjor WD, Duku-Takyi R. Variation in thyroid hormone levels is associated with elevated blood mercury levels among artisanal small-scale

miners in Ghana. PLoS One. 2018 Aug 30;13(8):e0203335. doi: 10.1371/journal.pone.0203335. eCollection 2018

113. Pamphlett R, Doble PA, Bishop DP. Mercury in the human thyroid gland: Potential implications for thyroid cancer, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. PLoS One. 2021;16(2):e0246748. Published 2021 Feb 9. doi:10.1371/journal.pone.0246748

114. Hu Q, Han X, Dong G, et al. Association between mercury exposure and thyroid hormones levels: A meta-analysis. Environ Res. 2021; 196:110928. doi:10.1016/j.envres.2021.110928

115. Серикбаева А.А., Тауешева З.Б., Щербакова 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>

116. Khan R, Ali S, Mumtaz S et al. Toxicological effects of toxic metals (cadmium and mercury) on blood and the thyroid gland and pharmacological intervention by vitamin C in rabbits. Environ Sci Pollut Res Int. 2019 Jun;26(16):16727-16741. doi: 10.1007/s11356-019-04886-9.

117. Abdelouahab N1, Mergler D, Takser L et al. Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). Environ Res. 2008 Jul;107(3):380-92. doi: 10.1016/j.envres.2008.01.006.

118. 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:10.1016/j.envpol.2017.06.052

119. Mendy A, Gasana J, Vieira ER. Low blood lead concentrations and thyroid function of American adults. Int J Environ Health Res. 2013 Dec;23(6):461-73. doi: 10.1080/09603123.2012.755155

120. Krieg EF Jr. The relationships between blood lead levels and serum thyroid stimulating hormone and total thyroxine in the third National Health and Nutrition

Examination Survey. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 Jan;51:130-137. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.10.010.

121. Buha A, Matovic V, Antonijevic B, et al. Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms *Int J Mol Sci.* 2018 May; 19(5): 1501. Published online 2018 May 17. doi: 10.3390/ijms19051501

122. 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 May; 53:55-61. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.02.003.

123. Багрянцева О.В., Хотимченко С.А. Токсичность неорганических и органических форм мышьяка // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 6–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17>

124. Taylor V, Goodale B, Raab A, et al. Human exposure to organic arsenic species from seafood. *Sci Total Environ.* 2017;580:266-282. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.12.113.

125. Jain RB Association between arsenic exposure and thyroid function: data from NHANES 2007-2010. *Int J Environ Health Res.* 2016;26(1):101-29. doi: 10.1080/09603123.2015.1061111.

126. Guo J, Lv N, Tang J, et al. Associations of blood metal exposure with thyroid hormones in Chinese pregnant women: A cross-sectional study. *Environ Int.* 2018;121(Pt 2):1185-1192. doi:10.1016/j.envint.2018.10.038

127. Cheng W, Zhou Z, Yang Y, Yin C, Chai GW. [Effect of nickel sulfate on the concentrations of T3, T4 and TSH in serum of rat]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 1997 Jan;26(1):53-5, 59. Chinese. PMID: 15747463.

128. Sacks DB; ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin Chem.* 2005;51(4):681-683. DOI:10.1373/clinchem.2004.047431

129. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304. DOI:10.1089/met.2008.0034

130. Rodríguez Y, Rojas M, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Pacheco Y, Rodríguez-Jiménez M, et al. Latent autoimmune thyroid disease. *J Transl Autoimmun* (2020) 3:100038. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100038
131. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease-Cause, Consequence, or a Vicious Cycle?. *Nutrients*. 2020;12(9):2791. Published 2020 Sep 11. doi:10.3390/nu1209279
132. Kalarani IB, Veerabathiran R. Impact of iodine intake on the pathogenesis of autoimmune thyroid disease in children and adults. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;27(4):256-264. doi:10.6065/apem.2244186.093
133. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):483-490. doi:10.1530/EJE-12-0356
134. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1428-1432. doi:10.1001/archinte.167.13.1428
135. Кудабаева Х.И., Базаргалиев Е.Ш., Кошмаганбетова Г.К, Куанышева У.Х. Анализ заболеваемости тиреоидной патологии в Западном Казахстане //Оренбургский медицинский вестник -2014.-Т. 2.- № 1 (5).- С. 43-46.
136. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Нечаева О.А., Зилов А.В. Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени. *Медицинский совет*. 2021;(15):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>
137. Bano A, Chaker L, Plompen EP, et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3204-3211. doi:10.1210/jc.2016-1300.
138. Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(11):1153-1162. doi:10.1016/j.dld.2018.08.012
139. Kim D, Kim W, Joo SK, Bae JM, Kim JH, Ahmed A. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):123-131.e1.

doi:10.1016/j.cgh.2017.08.014

140. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром: основания для медикаментозного вмешательства. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):41-47. <https://doi.org/10.14341/omet12282>

141. Vidal-Cevallos P, Murúa-Beltrán Gall S, Uribe M, Chávez-Tapia NC. Understanding the Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Thyroid Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14605. Published 2023 Sep 27. doi:10.3390/ijms241914605

142. Tywanek E, Michalak A, Świrska J, Zwolak A. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 26;25(9):4703. doi:10.3390/ijms25094703

143. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2020;27(2):184-193. doi:<https://doi.org/10.26444/aaem/112331>

144. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedus L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol*. 2006;154: 29–38. pmid:16381988

145. Rana SV. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals—a review. *Biol Trace Elem Res*. 2014;160: 1–14.

146. Malandrino P, Russo M, Ronchi A, Moretti F, Giani F, Vigneri P, et al. Concentration of Metals and Trace Elements in the Normal Human and Rat Thyroid: Comparison with Muscle and Adipose Tissue and Volcanic Versus Control Areas. *Thyroid*. 2020;30: 290–299

147. Zhu X, Kusaka Y, Sato K, Zhang Q. The endocrine disruptive effects of mercury. *Environ Health Prev Med*. 2000;4: 174–183

148. Andreoli V, Sprovieri F. Genetic Aspects of Susceptibility to Mercury Toxicity: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14: E93.

149. Joneidi Z, Mortazavi Y, Memari F, Roointan A, Chahardouli B, Rostami S. The impact of genetic variation on metabolism of heavy metals: Genetic predisposition? *Biomed Pharmacother.* 2019;113:
150. Crespo-Lopez ME, Macedo GL, Pereira SI, Arrifano GP, Picanco-Diniz DL, do Nascimento JL, et al. Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2009; 60: 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.02.011>
151. Nersesyan A, Kundi M, Waldherr M, Setayesh T, Misik M, Wultsch G, et al. Results of micronucleus assays with individuals who are occupationally and environmentally exposed to mercury, lead and cadmium. *Mutat Res.* 2016; 770: 119–139. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.04.002> PMID: 27894681
152. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, Hultman P, Kono DH. Mercury-induced inflammation and autoimmunity. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019; 1863: 129299. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019>
153. Pollard KM, Hultman P, Kono DH. Toxicology of autoimmune diseases. *Chem Res Toxicol.* 2010; 23:455–466. <https://doi.org/10.1021/tx9003787>
154. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *ExpSuppl.* 2012; 101: 133–164. [https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6)
155. Stojšavljević 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:10.1007/s12011-020-02542-9
156. Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol.* 2015; 27: 1–7. [doi.org/10.1097/CCO.000000000000148](https://doi.org/10.1097/CCO.000000000000148)
157. Perga S, Martire S, Montarolo F, Giordani I, Spadaro M, Bono G, et al. The Footprints of Poly-Autoimmunity: Evidence for Common Biological Factors Involved in Multiple Sclerosis and Hashimoto's Thyroiditis. *Front Immunol.* 2018; 9: 311. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00311>

158. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390: 1550–1562. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1
159. Maqbool F, Niaz K, Hassan FI, Khan F, Abdollahi M. Immunotoxicity of mercury: Pathological and toxicological effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2017; 35: 29–46. doi.org/10.1080/10590501.2016.1278299
160. Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Horm Res Paediatr*. 2011; 75: 157–165. https://doi.org/10.1159/000324442
161. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4: 454–460. doi.org/10.1038/ncpendmet0896
162. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 6757154. doi.org/10.1155/2016/6757154
163. Streets DG, Devane MK, Lu Z, Bond TC, Sunderland EM, Jacob DJ. All-time releases of mercury to the atmosphere from human activities. *Environ Sci Technol*. 2011; 45: 10485–10491. https://doi.org/10.1021/es202765m
164. Streets DG, Lu Z, Levin L, Ter Schure AFH, Sunderland EM. Historical releases of mercury to air, land, and water from coal combustion. *Sci Total Environ*. 2018; 615: 131–140. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.207 PMID: 28964988
165. Lavoie RA, Bouffard A, Maranger R, Amyot M. Mercury transport and human exposure from global marine fisheries. *Sci Rep*. 2018; 8: 6705. https://doi.org/10.1038/s41598-018-24938-3
166. Karimi R, Silbernagel S, Fisher NS, Meliker JR. Elevated blood Hg at recommended seafood consumption rates in adult seafood consumers. *Int J Hyg Environ Health*. 2014; 217: 758–764. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.03.007
167. Marotta V, Malandrino P, Russo M, Panariello I, Ionna F, Chiofalo MG, et al. Fathoming the link between anthropogenic chemical contamination and thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;150
168. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12: 646–653

169. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8: 50,
170. Kim SJ, Kim MJ, Yoon SG, Myong JP, Yu HW, Chai YJ, et al. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Sci Rep*. 2019;9
171. Hammouda F, Messaoudi I, El Hani J, Baati T, Saïd K, Kerkeni A. Reversal of cadmium-induced thyroid dysfunction by selenium, zinc, or their combination in rat. *Biol Trace Elem Res*. 2008;126(1-3):194-203. doi:10.1007/s12011-008-8194-8.
172. Mori K, Yoshida K, Hoshikawa S, et al. Effects of perinatal exposure to low doses of cadmium or methylmercury on thyroid hormone metabolism in metallothionein-deficient mouse neonates. *Toxicology*. 2006;228(1):77-84. doi:10.1016/j.tox.2006.08.017
173. Definit C. Blood lead concentration reference blood lead levels (BLL) for adults in the US. CDC lead document, 2015, [https://www.cdc.gov/niosh/topics/ables/pdfs/Reference%20Blood%20Levels%20for%20Adults-2015-12-18\\_508.pdf](https://www.cdc.gov/niosh/topics/ables/pdfs/Reference%20Blood%20Levels%20for%20Adults-2015-12-18_508.pdf)
174. Krieg EF Jr. A meta-analysis of studies investigating the effects of occupational lead exposure on thyroid hormones. *Am J Ind Med*. 2016;59: 583–590
175. Balachandar, R., Viramgami, A., Bagepally, B.S. et al. Association Between Blood Lead Levels and Thyroid Function: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Ind J Clin Biochem* 38, 426–436 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12291-023-01113-8>.
176. Stojisavljevic A, Rovcanin B, Jagodic J, Radojkovic DD, Paunovic I, Gavrovic-Jankulovic M, Manojlović D. Significance of arsenic and lead in Hashimoto's thyroiditis demonstrated on thyroid tissue, blood, and urine samples. *Environ Res*. 2020 Jul;186:109538. doi: 10.1016/j.envres.2020.109538.
177. Kawai M, Shoji Y, Onuma S, et al. Thyroid hormone status in patients with severe selenium deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018;27(2):67-74. doi: 10.1297/cpe.27.67



178. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г, Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии // Клиническая медицина. — 2013.— №9. — С. 29-132.

179. 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:10.1080/15376516.2019.1646367

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Схема формирования выборки и дизайн исследования.....	38
Рисунок 2 – Распределение ТТГ у женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Казахстанской части Приаралья.....	40
Рисунок 3 – Распределение св.Т <sub>4</sub> у женщин репродуктивного возраста.....	40
Рисунок 4 – Распределение АТ-ТПО у обследованных женщин.....	41
Таблица 1 – Коэффициенты корреляции между показателями ТТГ и изучаемыми параметрами .....	43
Таблица 2 – Коэффициенты корреляции между показателями св.Т <sub>4</sub> и изучаемыми параметрами .....	44
Таблица 3 – Коэффициенты корреляции (Spearman r) между показателями ТТГ, св.Т <sub>4</sub> и биохимическими показателями крови у обследованных женщин.....	44
Таблица 4 – Коэффициенты корреляции между показателями ТТГ, св.Т <sub>4</sub> и микроэлементов в сыворотке крови у обследованных женщин.....	45
Таблица 5 – Коэффициенты корреляции между показателями АТ-ТПО и параметрами возраста, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС.....	46
Таблица 6 – Коэффициенты корреляции между показателями антител к ТПО, и биохимическими показателями крови у обследованных женщин.....	47
Таблица 7 – Коэффициенты корреляции между показателями антител к ТПО и микроэлементов в сыворотке крови у обследованных женщин.....	48
Рисунок 5 – Коэффициенты корреляции между показателями антител к ТПО и МЭ в крови у обследованных женщин.....	48
Таблица 8 – Показатели обследованных женщин- носительниц антител к ТПО...50	50
Таблица 9 – Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи носительства антител к ТПО и эссенциальных микроэлементов.....	52
Таблица 10 – Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи носительства антител к ТПО и неэссенциальных микроэлементов.....	53
Рисунок 6 – Ассоциации носительства антител к ТПО и эссенциальных микроэлементов. Тертили селена, йода, цинка (логистический регрессионный	

анализ с учетом возраста, св.Т <sub>4</sub> , ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, статуса курения). Третий тертиль (Q <sub>3</sub> ) эссенциальных микроэлементов, где более высокие показатели, взяты за референс.....	53
Таблица 11 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях селена у обследованных женщин.....	54
Таблица 12 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях железа у обследованных женщин.....	56
Таблица 13 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях цинка у обследованных женщин.....	58
Таблица 14 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях йода у обследованных женщин.....	60
Рисунок 7 – Ассоциации носительства антител к ТПО и уровни свинца. Тертили свинца (логистический регрессионный анализ с учетом возраста, св.Т <sub>4</sub> , ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, статуса курения). Первый тертиль (Q <sub>1</sub> ) свинца, где более низкие показатели, взят за референс.....	61
Таблица 15 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях ртути у обследованных женщин.....	62
Таблица 16 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях свинца у обследованных женщин.....	64
Таблица 17 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях мышьяка у обследованных женщин.....	66
Таблица 18 – Клинические и лабораторные показатели в тертилях кадмия у обследованных женщин.....	67
Таблица 19 – Характеристики женщин репродуктивного возраста с СГ и без нарушения функции ЩЖ.....	70
Таблица 20 – Ассоциация св. Т <sub>4</sub> и селена (с учетом ковариат).....	73
Таблица 21 – Ассоциация св. Т <sub>4</sub> и марганца (с учетом ковариат).....	73
Таблица 22 – Ассоциация св. Т <sub>4</sub> и никеля (с учетом ковариат).....	74
Таблица 23 – Ассоциация св. Т <sub>4</sub> и ртути (с учетом ковариат).....	74
Таблица 24 – Результаты логистического регрессионного анализа связи	

изучаемых параметров с шансом наличия СГ (ТТГ>3,4 мкМЕ/мл).....	75
Таблица 25 – Характеристика обследованных женщин субклиническим гипотиреозом и без нарушения функции щитовидной железы при наличии или отсутствии антител к ТПО.....	77
Таблица 26 – Биохимические показатели в сыворотке крови у молодых женщин с субклиническим гипотиреозом и без нарушения функции щитовидной железы при наличии или отсутствии антител к ТПО, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ].....	79
Таблица 27 – Показатели микроэлементов в крови у молодых женщин с субклиническим гипотиреозом и без нарушения функции щитовидной железы при наличии или отсутствии антител к ТПО, Ме [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ].....	81
Таблица 28 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров (с включением показателей эссенциальных МЭ) с шансом наличия антител к ТПО у женщин без нарушения функции ЩЖ.....	82
Таблица 29 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров (с включением показателей неэссенциальными МЭ) с шансом наличия антител к ТПО у женщин без нарушения функции ЩЖ.....	83
Таблица 30 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия СГ и АТ-ТПО«+»vs Эутиреоз и АТ-ТПО«+».....	84
Таблица 31 – Результаты логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия СГ и АТ-ТПО«+»vs Эутиреоз и АТ-ТПО«-».....	85
Рисунок 8 – ROC – кривая для селена.....	86
Рисунок 9 – ROC – кривая для цинка.....	87
Рисунок 10 – ROC – кривая для железа.....	87
Рисунок 11 – ROC – кривая для йода.....	88

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Коэффициенты корреляции между показателями микроэлементов в крови у обследованных женщин

	-1	-0,9	-0,8	-0,7	-0,6	-0,5	-0,4	-0,3	-0,2	-0,1	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1	
<b>Йод</b>	1	<b>0,207</b>	<b>0,152</b>	<b>0,239</b>	<b>-0,091</b>	0,010	-0,053	0,151	-0,010	<b>0,097</b>	<b>0,184</b>	<b>-0,074</b>										
	<b>Селен</b>	1	<b>0,219</b>	<b>0,453</b>	<b>-0,286</b>	-0,046	-0,060	<b>0,153</b>	<b>-0,110</b>	0,044	<b>0,278</b>	<b>-0,090</b>										
		<b>Железо</b>	1	<b>0,270</b>	-0,026	<b>-0,094</b>	<b>-0,307</b>	<b>0,242</b>	<b>-0,197</b>	<b>0,102</b>	<b>0,294</b>	<b>-0,270</b>										
			<b>Цинк</b>	1	<b>-0,355</b>	-0,049	<b>-0,105</b>	<b>0,244</b>	<b>-0,188</b>	0,046	<b>0,306</b>	<b>-0,136</b>										
				<b>Медь</b>	1	0,045	-0,004	<b>-0,069</b>	<b>0,142</b>	0,054	<b>-0,100</b>	0,027										
					<b>Хром</b>	1	<b>0,115</b>	-0,021	<b>0,090</b>	-0,058	0,015	0,042										
						<b>Марганец</b>	1	<b>-0,209</b>	<b>0,146</b>	<b>-0,161</b>	<b>-0,205</b>	<b>0,319</b>										
							<b>Ртуть</b>	1	<b>-0,034</b>	<b>0,081</b>	<b>0,227</b>	<b>-0,180</b>										
								<b>Свинец</b>	1	<b>-0,101</b>	<b>-0,136</b>	<b>0,174</b>										
									<b>Кадмий</b>	1	0,043	<b>-0,126</b>										
										<b>Мышьяк</b>	1	<b>-0,208</b>										
											<b>Никель</b>	1										