

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА
УЗЛОВЫХ ЭУТИРЕОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И ПЕРИНОДУЛЯРНОЙ ТИРЕОИДНОЙ ТКАНИ
У ЖЕНЩИН С РАЗНОНОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ТТГ**

**FEATURES OF THE ELEMENTAL COMPOSITION
OF NODAL EUTHYROID THYROID GLAND
AND PERINODULAR THYROID TISSUE
IN WOMEN WITH UPPER-NORMAL
OR LOW-NORMAL TSH RANGE**

***С.В. Мирошников*^{1,2,3}, *С.В. Нотова*³, *О.В. Кван*³, *А.Б. Тумашева*^{1,3}
S.V. Miroshnikov^{1,2,3}, *S.V. Notova*³, *O.V. Kvan*³, *A.B. Timasheva*^{1,3}**

¹ ГАУЗ Оренбургская областная клиническая больница № 2

² ГОУ ВПО Оренбургская медицинская академия

³ ГОУ ВПО Оренбургский государственный университет

¹ Orenburg regional clinical hospital № 2, Orenburg, Russia

² Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia

³ Orenburg State University, Orenburg, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлементы, высоконормальный уровень ТТГ, низконормальный уровень ТТГ, узловой коллоидный зоб, перинодулярная тиреоидная ткань, хирургия, физиология.

KEYWORDS: trace elements, upper-normal TSH range, low-normal TSH range, nodular colloid goiter, perinodular thyroid tissue, surgery, physiology.

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты исследования особенностей элементного состава эутиреоидных узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) у женщин с разнонормальным уровнем ТТГ, в возрасте от 35 до 50 лет, оперированных по поводу узлового (многоузлового) коллоидного эутиреоидного зоба. Установлен дисбаланс эссенциальных и токсичных элементов в коллоидных узлах и в перинодулярной тиреоидной ткани, при высоко- и низконормальном уровне ТТГ. Показано достоверно более низкое содержание в коллоидных узлах при высоконормальном уровне ТТГ марганца и стронция и достоверно более высокий уровень мышьяка, ванадия и свинца по сравнению с коллоидными узлами на фоне низконормального ТТГ. В узловых образованиях ЩЖ выявлено достоверное превышение содержания кадмия и достоверное снижение со-

держания стронция в узлах ЩЖ на фоне высоконормального уровня ТТГ. В перинодулярной тиреоидной ткани у женщин с высоконормальным уровнем ТТГ обнаружено достоверно более высокое содержание меди, марганца, никеля, кремния, ванадия и цинка и достоверно более низкий уровень бора, кобальта, хрома, мышьяка и селена, а также достоверно более высокое содержание олова и свинца и достоверно более низкий уровень кадмия, ртути и стронция.

ABSTRACT. Elemental composition of euthyroid nodal formations of thyroid gland in women with low-normal or upper-normal TSH levels, aged 35 to 50 years, operated for nodular (multinodular) colloid euthyroid goiter, was studied. An imbalance of essential and toxic elements in colloidal nodes at the upper- and low-normal level of TSH was found. There was shown a significant decrease in the content of manganese, strontium, and a significant increase in

* Адрес для переписки:

Мирошников Сергей Владимирович, д.б.н., проф.

E-mail: drmiroshnikov@rambler.ru

© Микроэлементы в медицине, 2013

the level of arsenic, vanadium, lead in colloidal nodules at upper-normal TSH range as compared with colloidal units at low-normal TSH range. Also, thyroid nodules showed a significant excess of cadmium and a significant reduction of strontium on the background of upper-normal TSH range, as compared with normal values. In perinodular thyroid tissue, in women with upper-normal TSH range was found a significantly higher content of copper, manganese, nickel, silicon, vanadium and zinc, and significantly lower levels of boron, cobalt, chromium, arsenic, selenium, as well as significantly higher contents of tin, lead and significantly lower levels of cadmium, mercury, and strontium.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время получены многочисленные дополнительные научные данные, подтверждающие взаимосвязь между неадекватной обеспеченностью организма человека макро- и микроэлементами и возникновением различных заболеваний, в том числе узлового (многоузлового) коллоидного в разной степени пролиферирующего зоба, гипотиреоза и тиреотоксикоза (Абрамова и др., 2006; Мартиросян и др., 2006; Нотова и др., 2006; Оберлис и др., 2008; Агаджанян, Нотова, 2009; Мирошников и др., 2011). Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) весьма распространены в популяции и зачастую представляют большую клиническую проблему (Фадеев и др., 2004; Мартиросян и др., 2006; Подзолков, Фадеев, 2010; Мирошников и др., 2011).

Среди ученых преобладает концепция, согласно которой основной причиной гиперпластических изменений в тиреоцитах является гиперпродукция аутокринных ростовых факторов (АРФ), в результате воздействия которых на тиреоциты происходит гиперплазия фолликулярного эпителия и, как следствие, формирование узловых образований в ЩЖ. Основным блокатором АРФ является йод, связанный с непредельными жирными кислотами (йодлактоны), который блокирует продукцию АРФ и ингибирует пролиферацию тиреоцитов (Фадеев и др., 2004; Мирошников и др., 2006; Подзолков, Фадеев, 2010). На сегодняшний день определение уровня ТТГ рассматривается как наиболее чувствительный тест для оценки продукции гормонов ЩЖ и, таким образом, достоверно характеризует нейроэндокринный тиреоидный статус организма (Подзолков, Фадеев, 2010). Общепринятый всеми эндокринологическими сообществами референсный интервал ТТГ составляет 0,4–4,0 мЕд./л. Национальная академия клинической биохимии (НАКБ) США в 2003 г. при участии всех тиреоидных ассоциаций мира опубликовала данные о том, что высококонормальный уровень ТТГ, т.е. уровень ТТГ превышающий 2,5 мЕд./л, может являться предиктором развития гипотиреоза. Одиннадцатилетнее проспективное популяционное исследование с использованием Норвежской

рецептурной базы данных выявило положительную сильную ассоциацию между высококонормальным уровнем ТТГ в пределах референсных значений и риском развития гипотиреоза в дальнейшем, а также положительную корреляцию между низкоконормальным уровнем ТТГ и повышением риска развития тиреотоксикоза (Baloch et al., 2003; Asvold et al., 2011). В исследования последних лет выявлено влияние разноконормального уровня ТТГ на неспецифические адаптационные реакции организма (Мирошников, 2011; Мирошников и др., 2011).

Несмотря на ведущую роль дефицита йода в развитии узлового коллоидного зоба, зобная эндемия имеет смешанный генез и является результатом сложного взаимодействия эндо- и экзогенных факторов (Скальный, Рудаков, 2004; Нотова и др., 2006; Оберлис и др., 2008; Рустамбеков и др., 2008). Анализ литературных данных показал, что узловые тиреопатии могут быть следствием не только сниженного поступления йода в организм, но и результатом дефицита взаимосвязанных с ним микроэлементов, нарушений захвата, транспорта и утилизации различных микроэлементов, которые могут возникать на фоне разного уровня ТТГ (Скальный, Рудаков, 2004; Оберлис и др., 2008; Рустамбекова и др., 2008).

Цель исследования – изучение элементного состава ЩЖ (коллоидных узлов и перинодулярной тиреоидной ткани) у женщин с высоко- и низкоконормальным уровнем ТТГ, оперированных по поводу узлового (многоузлового) коллоидного эутиреоидного в разной степени пролиферирующего зоба, для выявления возможной зависимости баланса эссенциальных и токсичных микроэлементов в ЩЖ от разноконормального уровня ТТГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обследовании приняли участие 104 женщины в возрасте от 35 до 50 лет. Давность заболевания составила от 5,5 до 18 лет. Одиночный узел наблюдался у 36 (34,9%) больных, а многоузловой эутиреоидный зоб – у 67 (65,1%) больных.

Из 103 больных у 95,1% узловые образования в ЩЖ определялись при пальпации, а у остальных 4,9% выявилось только при УЗИ. Для морфологической верификации узловых образований ЩЖ всем 108 больным была выполнена тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТАПБ) под контролем УЗИ. Эутиреоидное состояние у всех больных было установлено путем исследования ТТГ, свободных Т4 и Т3 сыворотки крови с использованием коммерческих наборов фирмы «Амеркарт» (Великобритания) методом усиленной люминесцентной системы «Amerlite».

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводили на аппаратах «АЛОКА-650», «Diasonics» с использованием линейных датчиков частотой от 5 до 7 МГц в режиме реального времени по стандартному протоколу с использованием цветового энергетического доплеровского картирования

кровотока. Окрашивание цитологического материала проводили по Мэй–Грюнвальду–Гимзе (Паппенгейму).

Все обследуемые были ранжированы на 2 группы в зависимости от значений ТТГ. Лица с высококонормальным (2,6–4,0 мЕд./л) уровнем ТТГ составили I группу ($n = 52$), низкоконормальным (0,4–2,5 мЕд./л) – II группу ($n = 52$).

Для изучения элементного статуса организма в качестве биосубстратов использовали образцы ткани ЩЖ (коллоидных узлов и перинодулярной тиреоидной ткани), полученные во время выполнения геми- или тиреоидэктомии. Показанием к операции являлся узловой (многоузловой) коллоидный пролиферирующий зоб с компрессией органов шеи и/или косметическим дефектом. Определение элементного состава макропрепаратов ЩЖ проводилось методами атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС и ИСП-АЭС) на приборах Optima 200DV и ELAN 9000 («Perkin Elmer», США) в Центре биотической медицины (Москва) по методике, утвержденной МЗ РФ (Иванов и др., 2003).

Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением общепринятых методик при помощи приложения «Excel» из программного пакета «Office XP» и «Statistica 6.0», включая определение средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней (m), оценку достоверности различий по Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении элементного состава коллоидных узлов при высоко- и низкоконормальном уровне ТТГ выявлено, что в коллоидных узлах у женщин I группы фиксировался достоверно более низкий уровень содержания марганца ($p \geq 0,01$) и достоверно более высокий показатель содержания мышьяка и ванадия ($p \geq 0,05$) (рис. 1). Несмотря на то, что достоверных различий в содержании других химических элементов не выявлено, мы посчитали возможным отметить некоторые тенденции.

Следует отметить более высокое содержание хрома, йода, селена, кремния и более низкий уровень содержания железа и цинка в узловых образованиях ЩЖ при высококонормальном уровне ТТГ.

Из токсичных элементов в узловых образованиях ЩЖ у женщин I группы выявлены более высокий уровень кадмия и более низкое содержание железа и алюминия.

При изучении содержания эссенциальных и условно эссенциальных элементов в перинодулярной тиреоидной ткани при высоко- и низкоконормальном уровне ТТГ выявлены достоверные различия практически по всем элементам (рис. 2). Так, в перинодулярной тиреоидной ткани у женщин I группы обнаружено достоверно более вы-

сокое содержание меди, марганца, никеля, кремния, ванадия и цинка и достоверно более низкий уровень бора, кобальта, хрома, мышьяка и селена.

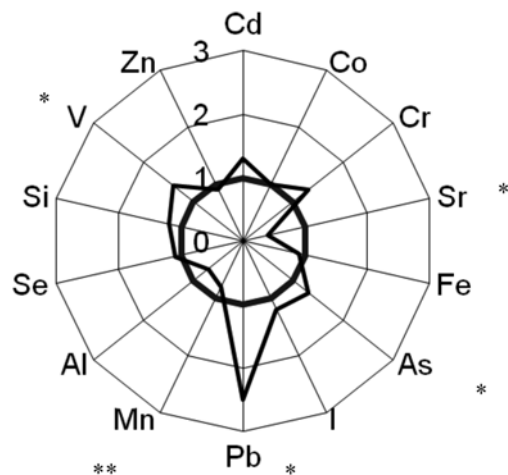


Рис. 1. Относительное содержание эссенциальных, условно-эссенциальных и токсичных микроэлементов в узлах ЩЖ при высококонормальном (ломаная линия) и низкоконормальном (принято за 1) уровне ТТГ
*; ** – достоверная разница между группами ($p < 0,05$; $p < 0,01$)

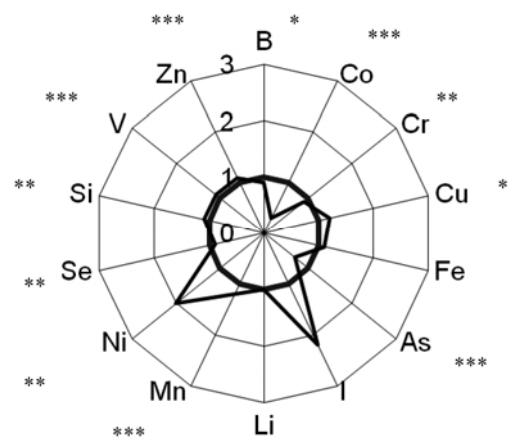


Рис. 2. Относительное содержание эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов в перинодулярной тиреоидной ткани при высококонормальном (ломаная линия) и низкоконормальном (принято за 1) уровне ТТГ
*; **, *** – достоверная разница между группами ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$)

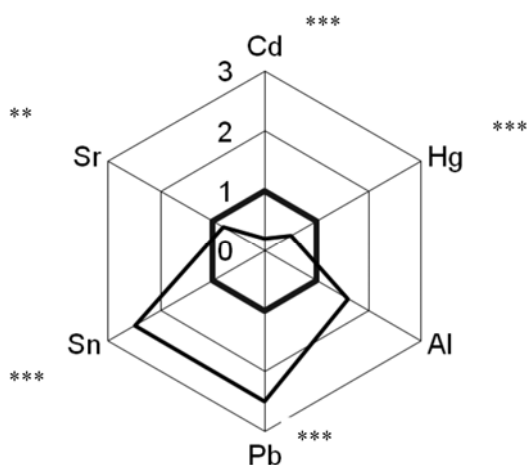


Рис. 3. Относительное содержание токсичных и потенциально токсичных микроэлементов в перинодулярной тиреоидной ткани при высококонормальном (ломаная линия) и низкоконормальном (принято за 1) уровне ТТГ, ; **, *** – достоверная разница между группами ($p < 0,01$; $p < 0,001$)

Достоверных различий по содержанию других элементов не получено, но в перинодулярной тиреоидной ткани у женщин I группы обнаружено более высокое содержание железа и йода. Концентрация лития в обеих группах была одинакова.

При оценке содержания токсичных и потенциально токсичных элементов выявлено, что в перинодулярной ткани у женщин I группы отмечалось достоверно ($p < 0,001$) более высокое содержание олова и свинца и достоверно ($p < 0,01$; $p < 0,001$) более низкий уровень кадмия, ртути и стронция (рис. 3).

Достоверных различий между группами по содержанию других элементов не выявлено, но в перинодулярной тиреоидной ткани у женщин I группы выявлено более высокое содержание алюминия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Узловой (многоузловой) коллоидный эутиреоидный зоб на фоне высококонормального уровня ТТГ, являющегося по современным представлениям предиктором развития гипотиреоза, чаще всего сопровождается достоверным снижением содержания в коллоидных узлах марганца и стронция и достоверным повышением уровня мышьяка, ванадия и свинца по сравнению с коллоидными узлами на фоне низкоконормального ТТГ. Также в узловых образованиях ЩЖ у женщин I группы выявлено более высокое содержание селена, кремния, хрома, йода и кадмия, более

низкое содержание железа и алюминия. Различия в микроэлементном составе перинодулярной тиреоидной ткани при разноконормальном уровне ТТГ более выражены. В перинодулярной тиреоидной ткани у женщин с высококонормальным уровнем ТТГ обнаружены достоверно более высокое содержание меди, марганца, никеля, кремния, ванадия и цинка и достоверно более низкий уровень бора, кобальта, хрома, мышьяка и селена, а также достоверно более высокое содержание олова и свинца и достоверно более низкий уровень кадмия, ртути и стронция.

Повышенный уровень йода в коллоидных узлах ЩЖ можно объяснить тем, что узловые образования в ЩЖ формируются из так называемой автономной популяции фолликулов, которая характеризуется наличием активирующих мутаций рецептора ТТГ и α -субъединицы G-белка мембран тиреоцитов, в результате которых дочерние фолликулы усиленно захватывают йод и синтезируют тиреоидные гормоны вне зависимости от регулирующих влияний ТТГ (Фадеев и др., 2004). Наличие более низкого уровня содержания цинка в коллоидных узлах ЩЖ подтверждает литературные данные о зобогенном эффекте дефицита цинка (Ребров, Громова, 2008).

Согласно другим данным, под действием цинка происходит активация механизмов, направленных против апоптоза (повышение экспрессии протеина Bad, снижение экспрессии протеина Bax), в результате которых клетки ЩЖ резистентны к апоптозу (Абрамова и др., 2006). Высоконормальный уровень ТТГ, вероятно, приводит к повышению содержания в узловых образованиях ЩЖ хрома и его антагониста ванадия несмотря на то, что уровень хрома в ЩЖ повышается, как правило, в условиях дефицита йода – основного субстрата для синтеза тиреоидных гормонов (Ребров, Громова, 2008; Рустамбекова и др., 2008). На фоне воздействия высококонормального уровня ТТГ на тиреоциты, возможно, повышается экспрессия генов, кодирующих синтез Se-зависимой тиреоидной пероксидазы, а также активизируется транспорт Se и его антагониста As в тиреоциты и как следствие – повышение уровня этих элементов в коллоидных узлах ЩЖ при высококонормальном ТТГ.

Патофизиологические и биохимические особенности такого распределения химических элементов в узлах и перинодулярной тиреоидной ткани, на фоне разноконормального уровня ТТГ, выявленные в ходе проведенного исследования, остаются пока не выясненными и требуют дальнейшего изучения, возможно, с применением иммуно-гистохимических методик.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки в рамках госзадания на выполнение НИР (проект № 1.5.11).

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А.* Зобогенные вещества и факторы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. № 1. С.21–32.
- Агаджанян Н.А., Нотова С.В.* Стресс, физиологические и экологические аспекты адаптации, пути реакции. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2009. 274 с.
- Иванов С.И., Подунова Л.Г., Скачков В.Б. и др.* Определение химических элементов в биологических средах препаратами методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией. Методические указания (МУК 4.1.11482-03, МУК 4.1.1483-03). М.: ФЦГСЭН МЗ РФ, 2003. С. 56.
- Мартиросян И.Т., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Егорычева Е.К.* Клинико-морфологические особенности непальпируемых очаговых изменений ткани щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. Т. 2. № 3. С. 31–39.
- Мирошников С.В.* Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: особенности элементного статуса // Материалы I Междунар. научно-практич. конф. «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития». М. 2011. С. 58-62.
- Мирошников С.В., Слепых Н.И., Мирошников В.И., Кузнецов И.Р.* Объем операции и элементный статус как возможные причины рецидива узлового коллоидного эутиреоидного зоба // Материалы XI Съезда хирургов РФ. Волгоград. 2011. С. 232–233.
- Мирошников С.В., Нотова С.В., Кван О.В.* Особенности адаптационных реакций у лиц с высоко- и низконормальным уровнем тиреотропного гормона, проживающих на территории эндемичной по зобу // Вестник ОГУ. 2011. № 12. С. 293–297.
- Нотова С.В., Барышева Е.С., Лебедев С.В., Полякова В.С., Малышева Н.В.* Влияние микроэлементов на морфофункциональные показатели щитовидной железы // Вестник ОГУ. 2006. № 2 (Биоэлементология). С. 64–67.
- Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.В.* Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.
- Подзолков А.В., Фадеев В.В.* Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни больных с гипотиреозом // Клиническая экспериментальная тиреоидология. 2010. № 4. С. 58–59.
- Рустембекова С.А., Аметов А.С., Тлиашинова А.М.* Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 16. С. 1078–1081.
- Скальный А.В., Рудаков И.А.* Биоэлементы в медицине. М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век»; Мир, 2004. 272 с.
- Фадеев В.В., Захарова С.М., Паши С.П.* Многоузловой эутиреоидный зоб // Клиническая тиреоидология. 2004. Т. 2. № 2. С. 15–26.
- Asvold B.O., Vatten L.J., Midthjell K., Bjwro T.* Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-year follow-up of the HUNT study in Norway // J Clin Endocrinol Metab. 2011, 97(1):93–99.
- Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al.* Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. 2003, 13:3–126.