

# Ретроспективний аналіз мікро- та макроелементного забезпечення в пацієнтів із латентним автоімунним тиреоїдитом серед мешканців північного регіону України

В.І. Кравченко<sup>1</sup>,  
І.А. Лузанчук<sup>1</sup>,  
І.М. Андрусишина<sup>2</sup>,  
М.Ю. Болгов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup>ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»

**Резюме.** Етіопатогенез автоімунного тиреоїдиту (АІТ) заснований на складній і погано вивченій взаємодії між генетичними та тригерними факторами навколишнього середовища. Існують дані про важливу роль в імунних реакціях мікроелементів (мікроЕ) та макроелементів (макроЕ), однак їх участь у патогенезі АІТ не досліджена. **Мета:** дослідити вміст мікроЕ та макроЕ на початку розвитку автоімунного ушкодження щитоподібної залози (ЩЗ). **Матеріал і методи.** Обстежено 119 мешканців північного регіону України: із них 32 з діагностованим латентним автоімунним тиреоїдитом (ЛАІТ) — (дослідна група) та 87 без тиреоїдної патології (контрольна група). Латентний перебіг захворювання був позначений високим рівнем титрів антитіл до тиреопероксидази (АТПО) — медіана 262,2 [80,0-1630,3] мО/мл, діагностичними змінами ультрасонографічної картини, рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (ВТ<sub>4</sub>) в межах норми. **Результати.** При дослідженні екскреції йоду (I) з сечею встановлено наявність йододефіциту слабкого ступеня: медіана йодурії в контрольній групі становила 72,5 [41,3-119,6] мкг/л, у дослідній групі — 52,6 [42,4-93,7] мкг/л. В обох групах був знижений рівень йодного забезпечення. Як у дослідній, так і в контрольній групі був значно знижений рівень селену: показник медіани селену в крові становив відповідно 0,05 [0,03-0,07] і 0,04 [0,03-0,07] мг/л. У обстежених пацієнтів із ЛАІТ встановлено знижений вміст макЕ кальцію (75,8 [64,0-95,1] мг/л), магнію (16,7 [14,8-18,8] мг/л,  $p < 0,001$ ), мікЕ цинку (0,6 [0,4-0,9] мг/л) та міді (1,0 [0,8-1,1] мг/л,  $p < 0,01$ ) в сироватці крові порівняно з відповідними показниками в контрольній групі.

**Висновки.** У пацієнтів із ЛАІТ встановлено наявний дефіцит І, селену, знижений вміст макроЕ магнію, кальцію, мікроЕ цинку, міді. Величина статистичної міри зв'язку — відношення шансів (ВШ) наявного діагнозу ЛАІТ зі зниженим вмістом кальцію порівняно з контрольною групою становить 3,33 (95% ДІ 1,42-7,83,  $p < 0,001$ ), зі зниженим вмістом магнію 6,92 (95% ДІ 2,80-17,14,  $p < 0,001$ ), цинку — 2,79 (95% ДІ 1,21-6,41,  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** латентний автоімунний тиреоїдит, йодний дефіцит, йодурія, макро- та мікроелементи, відносний ризик.

Утворення АТПО й антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) є однією з характерних особливостей АІТ, передують виникненню захворювання і може свідчити про ЛАІТ. Розповсюдженість ЛАІТ відрізняється в різних країнах світу і сягає від 2% до 26%, причому серед жінок вона була в 4-6 разів вища, ніж у чоловіків [1].

ЛАІТ захворювання з високим рівнем АТПО, діагностичними змінами ультрасонографічної картини, незмінним рівнем ТТГ та  $VT_4$ . Згодом ЛАІТ переходить у субклінічний та явний тиреоїдит із гіпотиреозом. Захворюваність на маніфестний АІТ у різних країнах діагностується від 27 до 273 на 100 тис. населення [2]. Нерідко захворювання на АІТ розпочиналося в дитячому та в підлітковому віці. Частота патології, включаючи субклінічний та маніфестний ЛАІТ у цієї когорти населення, за даними різних авторів становить від 0,3% до 9,6%. Вагітність також супроводжується наявністю АТПО, але меншою агресією клітинних елементів і антитіл до ЩЗ. Післяпологовий період характеризується загостренням захворювання [3].

В Україні захворюваність населення на АІТ сягає 43,1 на 100 тис. осіб, розповсюдженість майже в 10 разів вища — 421,2 на 100 тис. осіб [4]. На територіях, що відносяться до радіоактивно забруднених та ендемічних за зобом, чинники розвитку АІТ набувають особливої гостроти та потребують ретельного вивчення [5].

АІТ характеризується утворенням прозапальних лімфоцитарних інфільтратів у паренхімі ЩЗ та, як правило, можливим розвитком гіпотиреозу в майбутньому. Втрата імунної толерантності до автоантигенів ЩЗ АТПО й АТТГ є основою розвитку АІТ. «Оксидативний

стрес», опосередкований активними формами кисню, є важливим чинником патогенезу автоімунного запалення [6]. У малих кількостях, що вважаються фізіологічними, активні форми кисню залучені в таких процесах, як індукція стресових білків і ферментів, синтез і розпад цитокінів, ріст, поділ і диференціювання клітин, антимікробний, протівірусний, протипухлинний ефекти, старіння і загибель клітин, руйнування пошкоджених молекул, міжклітинної речовини, регуляція репаративних процесів тощо [7].

У патогенезі АІТ серед різних факторів зовнішнього середовища важливе місце займає І. Надлишок І стимулює вироблення цитокінів і хемокінів, які можуть рекрутувати імунокомпетентні клітини в ЩЗ, може підвищити рівень активних форм кисню в клітинах епітелію ЩЗ, що призведе до переокислення ліпідів та ушкодження тканини ЩЗ та може посилити антигенність тиреоглобуліну (ТГ) при включенні І в біоланцюг синтезу цієї молекули [8]. У сприйнятливих людей надлишок І збільшує кількість внутрішньотиреоїдних клітин Th17, які інфільтрують, і пригнічує розвиток Treg клітин, викликає аномальну експресію апоптоз-індукуючого ліганду, пов'язаного з фактором некрозу пухлин (tumor necrosis factor, TNF), а також пов'язаний із фактором некрозу пухлин апоптоз-індукуючий ліганд (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) у тироцитах, призводячи до їх апоптозу і паренхіматозного знищення [9]. У регіонах із підвищеним споживанням І спостерігається зростання автоімунної патології ЩЗ [10]. Епідеміологічні дані свідчать про підвищену розповсюдженість автоімунних захворювань ЩЗ в регіонах із дефіцитом селену [11, 12].

## Оригінальні дослідження

Існують дані про важливу роль в імунних реакціях інших мікроЕ та макроЕ, однак їх участь у патогенезі АІТ не досліджена.

**Метою** роботи було дослідити вміст мікроЕ та макроЕ на початку розвитку автоімунного ушкодження ЩЗ.

**Матеріал і методи**

Виконання дослідження отримало схвалення Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Всі обстежені надали інформовану згоду.

Обстежено 119 осіб (58 чоловіків та 61 жінка) віком від 29 до 47 років із Північного регіону України. До групи контролю увійшло 87 осіб (44 жінки і 43 чоловіки) віком  $39,21 \pm 0,50$  року та до дослідної групи – 32 особи (17 жінок і 15 чоловіків) віком  $39,16 \pm 3,74$  року.

Усі обстежені з дозою опромінення ЩЗ  $\leq 1$ Гр (дозова оцінка відповідно до системи реконструкції дози опромінення ЩЗ TD-10 [13]). Дози опромінення  $^{131}\text{I}$  ЩЗ визначались дозиметристами шляхом індивідуального їх вимірювання в перші 2 місяці після аварії, за допомогою транспортної моделі надходження радіоїоду в організм із навколишнього середовища та даних інтерв'ю [14,15].

Ультразвукові дослідження ЩЗ проводились сканером «Terason 2000» з лінійним датчиком частотою 10 МГц («Terason Ultrasound», США). Розміри ЩЗ визначали відповідно до рекомендацій Brunn et al. [16].

Функціональний стан ЩЗ досліджували за вмістом ТТГ,  $\text{ВТ}_4$  і ТГ у сироватці крові методом радіоімунного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми «Amersham» (Велика Британія), «BRAHMS Diagnostica GmbH» (Німеччина) за допомогою «AutoLumatLB 953 Luminometer» (Німеччина). Для дослідження рівнів АТПО й АТТГ у сироватці крові застосовували імуноферментний метод із використанням стандартних наборів фірми «Medizim» (Німеччина). Референтні значення для ТТГ складали 0,4-4,0 мМО/л, для  $\text{ВТ}_4$  – 10-25 пмоль/л, для АТПО –  $<60$  МОд/мл, для АТТГ –  $<60$  МОд/мл і для ТГ – 0-10 мкг/л.

Визначення вмісту І в сечі проводили церій-арсенітним методом Sandell-Kolthoff в модифікації Dunn [17]. Результати дослідження

тракували згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я [18]. Дослідження йодурії проходять постійний зовнішній контроль якості в Центрі контролю та профілактики захворювань (Center for Disease Control and Prevention, CDC) в м. Атланта (США).

Дослідження вмісту мікроЕ та макроЕ в сироватці крові проводилося методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою на приладі «Optima 2100 DV» («Perkin Elmer», США), за рекомендованою методикою в лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних сполук ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України».

Відбір та підготовку сироватки для подальшого визначення хімічних елементів проводили за наступними процедурами: венозну кров з ліктьової вени у об'ємі не менше 5 мл брали шляхом пункції вени голкою та переносили її безпосередньо в одноразову пластмасову пробірку; проби крові центрифугували впродовж 10 хв при 3000 об/хв; надалі для підготовки використовували 0,5 мл сироватки крові, яку переносили у кварцеву пробірку, додавали 2,5 мл концентрованої очищеної нітратної кислоти («Merck», Німеччина), витримували впродовж 30 хв; потім мінералізували в мікрохвильовій печі «MWS-2» («Berghof», Німеччина) із застосуванням відповідної програми (загальний час мінералізації 25 хв); після охолодження об'єм проби доводили до 5 мл деіонізованою дистильованою водою. Для калібрування приладу використовували ІСР-мультиелементний стандартний розчин із вмістом 23 хімічних елементів №111355,0100 («Merck», Німеччина).

Розрахунок кожного значення проводили за формулою:

$$C = \frac{C \text{ проаналізованого розчину } \left( \frac{\text{МКГ}}{\text{МЛ}} \right) \times V1 \text{ (мл)}}{V2 \text{ (мл)}}$$

де: С – концентрація елемента (мкг/мл);

V1 – об'єм розчину (мл);

V2 – об'єм зразка проби (мл).

Референтні значення для елементів у сироватці крові становили: для магнію – 17-28 мг/л, кальцію – 90-112 мг/л, цинку – 0,6-1,2 мг/л, заліза – 0,60-1,68 мг/л, міді – 0,70-1,55 мг/л селену – 0,046-0,140 мг/л [19].

Статистичну обробку даних проводили відповідно до вимог доказової медицини та біостатистики зі застосуванням підходів сучасної неінфекційної епідеміології [20]. При проведенні статистичного аналізу використовували пакет програм SPSS 11.0. та MedStat [21].

## Результати та обговорення

Пацієнти з ЛАІТ мали латентний перебіг захворювання з незмінним рівнем  $BT_4$  і рівнем ТТГ нижче 4,5 мМО/л, хоча медіана ТТГ у дослідній групі (1,7 [1,0-3,1] мМО/л) була дещо вищою за відповідний показник контрольної групи (1,4 [0,9-1,9] мМО/л,  $p < 0,05$ ). У групі пацієнтів із ЛАІТ спостерігалася активація імунних процесів у ЩЗ та мав місце високий рівень титру АТПО (медіана – 262,2 [80,0-1630,3] мО/мл проти 19,0 [8,0-26,8] мО/мл у контрольній групі,  $p < 0,0001$ ). Рівень  $BT_4$  в обох групах знаходився в межах норми.

У пацієнтів із ЛАІТ при незмінній функції пальпаторно визначалося ущільнення паренхіми залози та зміни ультрасонографічної картини (гіпогенність та гетерогенність тиреоїдної тканини). На початкові зміни в ЩЗ вказували також показники ультразвукового вимірювання її об'єму: медіани в дослідній групі становила 13,9 [10,1-18,4]  $cm^3$  проти 10,4 [8,4-12,6]  $cm^3$  у контрольній ( $p < 0,0001$ ).

Медіана вмісту I у сечі обстежених контрольної групи була знижена і становила 72,5 [41,3-119,6] мкг/л (референтне значення: 100-150 мкг/л). У контрольній групі 28,9% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, 6,7% визначень мали величини до 20 мкг/л, тобто знаходились в зоні важкого йодного дефіциту. У дослідній групі серед пацієнтів із ЛАІТ також спостерігався йододефіцит (медіана – 52,6 [42,4-93,7] мкг/л). Серед пацієнтів із ЛАІТ 37,5% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, проте 12,5% обстежених знаходились у зоні важкого йодного дефіциту. Результати в обох групах вірогідно не відрізнялись ( $p = 0,271$ ). У цілому показники медіани йодурії в контрольній та дослідній групі вказували на наявність йододефіциту слабого ступеня в мешканців північного регіону України.

Показник визначення ТГ є критерієм більш сталого йододефіциту. У контрольній групі значення медіани ТГ становило 10,3 [5,6-17,6] мкг/л, у дослідній – 11,6 [6,0-31,0] мкг/л і вірогідно не відрізнялись ( $p = 0,623$ ). Показники медіани ТГ підтвердили наявність йододефіциту слабого ступеня як у дослідній, так і в контрольній групі (табл. 1).

**Таблиця 1.** Показники йодурії та тиреоїдного статусу в обстежених Північного регіону України

**Table 1.** Indicators of ioduria and thyroid status in subjects of the Northern region of Ukraine

Показник Parameter	Контрольна група Control group (n=87)	Дослідна група Research group (n=32)	P Mann-Whitney U-test
Йодурія (мкг/л) Ioduria, $\mu g/L$	72,5 [41,3-119,6]	52,6 [42,4-93,7]	0,271
ТГ (мкг/л) Thyroglobulin, $\mu g/L$	10,3 [5,6-17,6]	11,6 [6,0-31,0]	0,623
Об'єм ЩЗ ( $cm^3$ ) Thyroid volume, $cm^3$	10,4 [8,4-12,6]	13,9 [10,1-18,4]	0,000
ТТГ (мМО/л) Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	1,4 [0,9-1,9]	1,7 [1-3,1]	0,026
$BT_4$ (пмоль/л) Free thyroxine, pmol/L	15,6 [13,3-18,9]	18,4 [15,2-45,3]	0,286
АТПО (мО/мл) Thyroid peroxidase antibody, IU/mL	19,0 [8,0-26,8]	262,2 [80,0-1630,3]	0,000
АТТГ (мО/мл) Thyroglobulin antibodies, IU/mL	16,1 [5,0-23,8]	17,8 [9-57,1]	0,156

Примітка: результати представлені як медіана [1-3 квартилі].

Note: the results are presented as a median [1-3 quartile].

Привертає увагу суттєво підвищені показники АТПО й АТТГ, що вказує на наявність ЛАІТ.

Із верифікованої бази даних проаналізовані показники дозового опромінення ЩЗ по групах обстежених: вірогідних відмінностей між контрольною (0,2 [0,1-0,7 Гр) та дослідною (0,3 [0,1-0,5] Гр) групами не спостерігалось.

У більшості показників отриманих нами даних встановлено аномальний розподіл результатів вибірки, тому наводимо значення показників медіани та квартильного розмаху найважливіших елементів, що можуть мати відношення до автоімунних змін у ЩЗ (табл. 2).

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Показники вмісту макЕ і мікЕ (мг/л) у сироватці крові обстежених Північного регіону України  
**Table 2.** Indicators of the content of macro- and microelements (mg/L) in the blood serum of the examined patients in the Northern region of Ukraine

Елемент Elements	Контрольна група Control group (n=87)	Дослідна група Research group (n=32)	P Mann-Whitney U-test
Кальцій Calcium	94,46 [80,70-104,63]	75,84 [64,04-95,05]	0,000
Магній Magnesium	20,57 [18,98-24,27]	16,70 [14,77-18,81]	0,000
Цинк Zinc	0,73 [0,58-0,96]	0,57 [0,36-0,88]	0,003
Залізо Ferum	0,94 [0,79-1,46]	0,97 [0,65-1,37]	0,332
Мідь Cuprum	1,16 [0,90-1,47]	0,98 [0,83-1,09]	0,007
Селен Selenium	0,04 [0,03-0,07]	0,05 [0,03-0,07]	0,583

Примітка: результати представлені як медіана [1-3 квартилі].  
 Note: the results are presented as a median [1-3 quartile].

Важливе значення в синтезі тиреоїдних гормонів та в автоімунних захворюваннях, зокрема ЩЗ, відіграє селен. У наших дослідженнях рівень цього елемента в обох групах був значно зниженим. Водночас ми не знайшли відмінностей у рівні селену в групі пацієнтів із ЛАІТ стосовно контрольної групи: показник медіани селену в 0,04 [0,03-0,07] мг/л у контрольній групі проти 0,05 [0,03-0,07] у дослідній групі ( $p > 0,05$ ).

Слід відзначити, що вміст кальцію в сироватці крові в групі з ЛАІТ був на 20% нижчим порівняно з контрольною групою ( $p < 0,0001$ , за критерієм Манна-Уїтні). Гендерних відмінностей вмісту кальцію в крові осіб різної статі не виявлено.

Вміст магнію в сироватці крові пацієнтів із ЛАІТ був на 18,8% нижчим порівняно з контрольною групою ( $p < 0,0001$ ), 56,3% проб крові були з вмістом магнію нижчими оптимального рівня.

Медіана вмісту цинку в сироватці контрольної групи обстежених становила 0,73 [0,58-0,96] мг/л. Вміст цинку в сироватці крові групи пацієнтів із ЛАІТ (0,57 [0,36-0,88] мг/л) був на 21% нижчим порівняно з результатами контрольної групи ( $p < 0,01$ ).

Важливу роль у регуляції функції ЩЗ відіграє залізо. У наших дослідженнях у сироватці

крові обстежених контрольної групи медіана вмісту заліза становила 0,94 [0,79-1,46] мг/л. Пацієнти з ЛАІТ за вмістом цього мікроЕ 0,97 [0,65-1,37] мг/л не відрізнялися від контролю.

Результати дослідження вмісту міді в сироватці крові обстежених контрольної групи були більш менш однорідними. Медіана вмісту міді в сироватці крові обстежених контрольної групи становила 1,16 [0,90-1,47] мг/л. Пацієнти з ЛАІТ за вмістом мікроЕ в сироватці крові 0,98 [0,83-1,09] мг/л мали дещо менше (на 15%) забезпечення від контрольної групи ( $p < 0,01$ ).

Досліджували кореляцію між вмістом різних елементів поміж собою по групах обстежених (табл. 3). Вірогідна ( $p < 0,001$ ) кореляція (rho Spearman) встановлена між вмістом кальцію та міді в групі контролю, коефіцієнт кореляції – 0,534. У групі контролю вміст заліза корелював із рівнем АТПО 0,221 ( $p < 0,05$ ) та рівень АТПО – із рівнем дозового опромінення ЩЗ. У пацієнтів обох груп встановлені корелятивні зв'язки між рівнем міді та показниками об'єму ЩЗ (-0,242 та 0,405 відповідно,  $p < 0,05$ ), також між сироватковим вмістом магнію та цинку. У пацієнтів із ЛАІТ виявлені від'ємні корелятивні зв'язки між рівнем ТГ та ТТГ ( $r = -0,388$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Для оцінки залежності наявного діагнозу ЛАІТ від вмісту біологічно активних елементів оцінено відносний ризик розвитку цього захворювання в обстежених порівняно з контрольною групою. Для оцінки відносного ризику ЛАІТ при дефіциті біологічно-активного елемента користувалися критерієм  $\chi^2$  для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією по Фішеру.

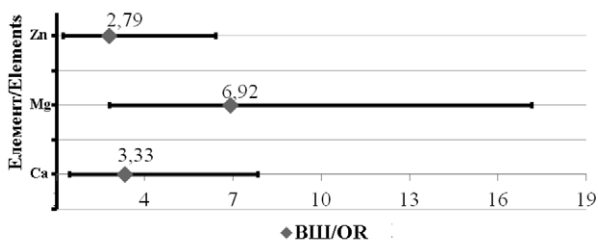
ВШ розвитку ЛАІТ при зниженому вмісті кальцію в крові становив 3,33 (95% ДІ 1,42-7,83,  $p < 0,001$ ), при низькому вмісті магнію – 6,92 (95% ДІ 2,80-17,14,  $p < 0,01$ ), при низькому вмісті цинку – 2,79 (95% ДІ 1,21-6,41,  $p < 0,05$ ) (рис.). Відносний ризик зниженого вмісту міді не показав вірогідного значення.

У пацієнтів із постраждалого після аварії на Чорнобильській АЕС північного регіону України встановлено наявність йододефіциту легкого ступеня. У літературі обговорюється питання впливу йодного забезпечення на утворення антитіл до ЩЗ. Дефіцит надходження І

**Таблиця 3.** Показники кореляції між вмістом макЕ, мікЕ та показниками тиреоїдного статусу по групах обстежених

**Table 3.** Indicators of correlation between the content of macro-, microelements and indicators of thyroid status by groups of examined patients

Кореляційні зв'язки між показниками Correlation between parameters	Контрольна група Control group (n=87)		Дослідна група Research group (n=32)	
	$r_{\text{spearman}}$	$P$	$r_{\text{spearman}}$	$P$
ТТГ/ТГ Thyroid-stimulating hormone/Thyroglobulin	0,216	0,048	-0,388	0,034
АТТГ/АТПО Thyroglobulin antibodies/Thyroid peroxidase antibody	0,312	0,004	0,131	0,482
АТПО/Залізо Thyroid peroxidase antibody/Ferum	0,221	0,049	-0,257	0,155
АТПО/Кальцій Thyroid peroxidase antibody/Calcium	0,215	0,056	0,434	0,013
АТПО /доза опромінення ЩЗ Thyroid peroxidase antibody/Thyroid radiation dose	0,260	0,017	-0,388	0,034
Об'єм ЩЗ /Мідь Thyroid volume/ Cuprum	-0,242	0,009	0,405	0,024
Магній/Цинк Magnesium/Zinc	0,287	0,044	0,691	0,000
Кальцій/Мідь Calcium/Cuprum	0,534	0,000	0,40	0,827



**Рис.** ВШ та 95% довірчі інтервали розвитку ЛАІТ при зниженому вмісті кальцію, магнію та цинку в крові обстежених осіб.

**Fig.** Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals of LAIT development with reduced content of calcium, magnesium and zinc in the blood of the examined persons.

в організм зумовлює знижене його залучення в окисдаційні реакції з  $H_2O_2$ . Утворення реактивних форм кисню та вільних радикалів викликає розвиток окисдаційного стресу. Підвищення вмісту вільних радикалів у ЩЗ є фактором пошкодження ДНК та мутагенного впливу на гени, необхідні для функціонування тироцитів [22]. Можливо факт йододефіциту

створив умови для іонізувального впливу  $^{131}I$  на виникнення імунопатологічних реакцій в тиреоїдній тканині, які модулювали автоімунний процес.

Нестача міді призводить до зменшення концентрації ферменту йодинази, тим самим сповільнюючи процес зв'язування I із тирозильним радикалом. У сучасних літературних джерелах з'являються експериментальні роботи, у яких демонструють молекулярні аспекти взаємодії заліза й міді та як ці взаємодії пов'язані з різними патологічними станами. До того ж, з'явилися докази, які підтверджують прямий вплив міді на експресію та активність залізо-регуляторного гормону гепсидину [23].

Кальцій ( $Ca^{2+}$ ) є катіоном із багатофункціональною властивістю як вторинний месенджер у різних групах клітин імунної системи, які включають серед інших, Т- і В-лімфоцити, макрофаги, тучні клітини. Недавні відкриття стосовно  $Ca^{2+}$ -залежного каналу (store-operated  $Ca^{2+}$  entry, SOCE) надали нові можливості для досліджень того, як катіон регулює долю клітин, особливо в Т- та В-лімфоцитах. SOCE діє через канали  $Ca^{2+}$ , котрі активуються вивільненням  $Ca^{2+}$  ( $Ca^{2+}$  release-activated  $Ca^{2+}$ , CRAC), та його механізм активації залежить від взаємодії двох регуляторних молекул: рецептора  $Ca^{2+}$  ендоплазматичного ретикулула чи молекули стромальної взаємодії (stromal interaction molecule, STIM-1) та субчастини пор каналу CRAC. Дослідження зазначають, що порушення функції катіона  $Ca^{2+}$  в В- і Т-лімфоцитах мають місце в розвитку автоімунних захворювань [24].

За результатами наших досліджень встановлено статистично значущий знижений сироватковий вміст магнію в пацієнтів із ЛАІТ. Магній є важливим компонентом ферментативних систем, що беруть участь у білковому, вуглеводному та жировому обміні. Показано, що магній необхідний для адекватного функціонування імунної системи [25].

Функція лімфоцитів регулюється мережею іонних каналів та транспортерів у плазматичній мембрані В- і Т-клітин. Ці білки модулюють цитоплазматичні концентрації різних катіонів, таких як іони кальцію, магнію і цинку, які функціонують в якості вторинних месенджерів для регуляції важливих ефекторних

## Оригінальні дослідження

функцій лімфоцитів, включно з продукцією, диференціюванням та цитотоксичністю цитокінів. Перелік іонопровідних білків включає кальцієві канали, P2X-рецептори, канали перехідного рецепторного потенціалу, калієві канали, хлоридні канали та транспортери магнію і цинку.

Дослідження тиреоїдної функції та сироваткового рівня магнію проводили K Wang et al. Автори досліджували взаємозв'язок між низьким вмістом магнію в сироватці крові, АІТ та функцією ЩЗ у 1257 китайських учасників [26]. Досліджувались рівні сироваткового ТТГ, АТПО, АТТГ,  $ВТ_4$ , сироваткового магнію та концентрації І в сироватці та сечі. Зазначено, що низький рівень магнію в сироватці пов'язаний із підвищеним рівнем позитивності АТТГ, АІТ і гіпотиреозу ( $ВШ=4,482-4,971$ ).

Показано, що при захворюваннях ЩЗ існує дефект у розподілі внутрішньоклітинного і позаклітинного магнію [26]. Пацієнти з гіпотиреозом мали вищий вміст магнію в мононуклеарних клітинах, ніж у контрольних суб'єктів. Ці відмінності можуть відображати гомеостатичні зміни внутрішньоклітинного магнію при АІТ.

Відомо, що цинк необхідний для регуляції різних фізіологічних і біохімічних процесів в організмі. Цинк відіграє значну роль у підтримці цілісності мембран клітин, білково-вуглеводно-ліпідного обміну, імунної системи та в регуляції ряду інших біологічних процесів, пов'язаних із нормальним ростом та розвитком. Фізіологічний і біохімічний рівень багатьох гормонів залежить від метаболізму цинку [27]. Цей елемент здійснює важливу роль у метаболізмі ТГ, зокрема, регулюючи активність ферментів дейодиназ, тиреотропін-вивільняючого гормону та ТТГ, а також модулюючи структури основних факторів транскрипції, що беруть участь у синтезі ТГ, і впливаючи на функцію ЩЗ [28].

Цинк бере участь у метаболізмі гормонів ЩЗ, таких як синтез гормонів, активність рецепторів, перетворення тироксину в трийодтиронін та синтез білків-носіїв. За результатами наших досліджень встановлено знижений сироватковий рівень цинку в пацієнтів із ЛАІТ порівняно з контролем. Таким чином, у наших дослідженнях ЛАІТ на початкових його стадіях, коли рівень АТПО та АТТГ вже

підвищений та фіксуються незначні зміни при ультразвуковому обстеженні ЩЗ, але ще відсутнє порушення функції залози, виявлені зміни вмісту елементів кальцію, магнію, цинку в сироватці крові. Можливо, застосування цих елементів як біодобавок буде гальмувати розвиток клінічного АІТ з гіпотиреозом.

## Висновки

У пацієнтів із ЛАІТ спостерігався підвищений рівень АТПО та АТТГ, збільшений об'єм і неоднорідність ультразвукової картини ЩЗ.

У всіх обстежених контрольної та дослідної групи Північного регіону України встановлено наявність йододефіциту легкого ступеня та суттєве зниження рівня селену в сироватці крові.

В обстежених пацієнтів із ЛАІТ встановлено знижений вміст кальцію, магнію ( $p<0,001$ ), цинку та міді ( $p<0,01$ ) в сироватці крові порівняно з відповідними показниками в контрольній групі.

ВШ зв'язку наявного діагнозу ЛАІТ зі зниженим вмістом кальцію порівняно з контрольною групою становить 3,33 (95% ДІ 1,42-7,83,  $p<0,001$ ), зі зниженим вмістом магнію — 6,92 (95% ДІ 2,80-17,14,  $p<0,01$ ), цинку — 2,79 (95% ДІ 1,21-6,41,  $p<0,05$ ).

## Список використаної літератури

1. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012 Oct;42(2):252-65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.
2. Rodríguez Y, Rojas M, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Pacheco Y, Rodríguez-Jiménez M, et al. Latent autoimmune thyroid disease. *J Transl Autoimmun*. 2020 Jan 8;3:100038. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100038.
3. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;25(6):927-43. doi: 10.1016/j.beem.2011.07.010.
4. Кравченко ВІ, Товкай ОА, Раков ОВ, Тронько МД. Епідеміологія аутоімунного тиреоїдиту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):61-9 (Kravchenko VI, Tovkai OA, Rakov OV, Tronko MD. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *International journal of endocrinology*. Ukrainian. doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
5. Tronko ND, Mabucci K, Kravchenko VI, Hutch M, Lykhtarev IA, McConnell R et al. Iodine status and thyroid doses in victims of the Chernobyl disaster living in the northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort study). *Journal of the NAMSU*. 2013;19(3):355-64.
6. Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun Highlights*. 2016 Dec;7(1):11. doi: 10.1007/s13317-016-0083-0.
7. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.016.

8. Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, Yoshihara A, Oda K, Hiroi N, et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Jul 21;15(7):12895-912. doi: 10.3390/ijms150712895.
9. Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
10. Wang C, Li Y, Teng D, Shi X, Ba J, Chen B, et al. Hyperthyroidism prevalence in China after universal salt iodization. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 28;12:651534. doi: 10.3389/fendo.2021.651534.
11. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, Rasmussen LB, Ovesen L, Laurberg P. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4):584-90. doi: 10.1111/cen.12185.
12. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, 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.
13. Likhtarov I, Kovgan L, Masiuk S, Talerko M, Cherpurny M, Ivanova O, et al. Thyroid cancer study among Ukrainian children exposed to radiation after the Chernobyl accident: improved estimates of the thyroid doses to the cohort members. *Health Phys*. 2014 Mar;106(3):370-96. doi: 10.1097/HP.0b013e31829f3096.
14. Likhtarev IA, Tronko ND. Doses and consequences of irradiation of the thyroid gland of residents of Ukraine. *Reports of the Academy of Sciences of Ukraine*. 1994;(3):164-6.
15. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynyk VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect*. 2011 Jul;119(7):933-9. doi: 10.1289/ehp.1002674.
16. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric der schilddrüsenlappen mittels real-time-sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1981 Oct 9;106(41):1338-40. German. doi: 10.1055/s-2008-1070506.
17. Dunn JT, Grutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine: guidance. Amsterdam, 1993. 71 p.
18. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2007. 97 p.
19. Андрусишина ІМ, Лампека ОГ, Голуб ІО, Лубянова ІІ, Харченко ТД. Оцінка порушень мінерального обміну у професійних контингентів за допомогою методу атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (методичні рекомендації). Київ: Авіцена; 2014. 60 с. (Andrusyshina IM, Lampeka OG, Golub IO, Lubyanova IP, Kharchenko TD. Assessment of mineral metabolism disorders in professional contingents using the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma) Ukrainian.
20. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. *Fundamentals of epidemiology*. Geneva: WHO; 1994. 259 p.
21. Lyakh YuE, Guryanov VG. Analysis of the results of biomedical research and clinical trials in the specialized statistical package MEDSTAT. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2004;8(1):155-67.
22. Panneels V, Juvenal G, Boeynaems JM, Dumont JE, Van Sande J. Chapter 32-Iodide effects on the thyroid: biochemical, physiological, pharmacological and clinical effects of iodide in the thyroid. In: *Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects*. Preedy VR, Burrow GN, Watson R, eds. Academic Press. 2009:303-314. doi: 10.1016/B978-0-12-374135-6.00032-7.
23. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med*. 2001 Feb-Apr;22(1-2):1-87. doi: 10.1016/S0098-2997(00)00006-6.
24. Farkhutdinova LM, Nikulicheva VI, Speransky VV. Clinical and pathogenetic significance of microelements in the development of thyroid pathology. *Perm Medical Journal*. 2006;18(2):6-13.
25. Dolev E, Deuster PA, Solomon B, Trostmann UH, Wartofsky L, Burman KD. Alterations in magnesium and zinc metabolism in thyroid disease. *Metabolism*. 1988 Jan;37(1):61-7. doi: 10.1016/0026-0495(88)90030-3.
26. Wang K, Wei H, Zhang W, Li Z, Ding L, Yu T, et al. Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2018 Jul 2;8(1):9904. doi: 10.1038/s41598-018-28362-5.
27. Baltaci AK, Mogulkoc R, Baltaci SB. Review: The role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci*. 2019 Jan;32(1):231-239.
28. Severo JS, Morais JBS, de Freitas TEC, Andrade ALP, Feitosa MM, Fontenelle LC, et al. The role of zinc in thyroid hormones metabolism. *Int J Vitam Nutr Res*. 2019 Jul;89(1-2):80-8. doi: 10.1024/0300-9831/a000262.

## Список скорочень:

- АІТ — автоімунний тиреоїдит  
 АТПО — антитіла до тиреопероксидази  
 АТТГ — антитіла до тиреоглобуліну  
 ВТ<sub>4</sub> — вільний тироксин  
 І — йод  
 ЛАІТ — латентний автоімунний тиреоїдит  
 МакЕ — макроелементи  
 МікЕ — мікроелементи  
 ТГ — тиреоглобулін  
 ТТГ — тиреотропний гормон  
 ЩЗ — щитоподібна залоза

## Retrospective analysis of micro- and macroelement supply in patients with latent autoimmune thyroiditis among residents of the northern region of Ukraine

V.I. Kravchenko<sup>1</sup>, I.A. Luzanchuk<sup>1</sup>, I.M. Andrusyshina<sup>2</sup>, M.Yu. Bolgov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

<sup>2</sup>State Institution «Yu.I. Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** The etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis is based on a complex and poorly understood interaction between genetic and environmental trigger factors. There are data on the important role of micro- and macroelements in immune reactions, but their involvement in the pathogenesis of AIT has not been investigated.

**The aim** of the work was to investigate the content of micro- and macroelements at the beginning of the development of autoimmune damage to the thyroid gland. **Material and methods.** 119 residents of the Northern region of Ukraine were examined: 32 of them with diagnosed latent autoimmune thyroiditis (LAT) (research group) and 87 without thyroid pathology (control group). The latent course of the disease was marked by a high level of titers of antibodies to thyroperoxidase — median АТПО 262.15 [80.03-1630.3] IU/mL, diagnostic changes in the ultrasonographic picture, and the level of TSH and free thyroxine within normal limits. **Results.** During the study of urinary iodine excretion, the presence of a weak degree of iodine deficiency was established — the median ioduria was 72.5 [41,33-119,6] µg/L in the control group, and 52.6 [42,4-93,7] µg/l in the experimental group. In both groups, the level of iodine supply was reduced. Also, in both groups, the selenium level was significantly reduced: the median selenium level in the blood

## Оригінальні дослідження

was 0.05 [0.03-0.07] mg/L in the experimental group and 0.04 [0.03–0.07] mg/L in the control group, respectively. In patients with LAT, a reduced content of macroelements such as calcium (75.8 [64.0-95.1] mg/L) and magnesium (16.7 [14.8-18.8] mg/L,  $p < 0.001$ ) was found, and microelements of zinc (0.6 [0.4-0.9] mg/L) and copper (1.0 [0.8-1.1] mg/L,  $p < 0.01$ ) in serum compared with corresponding indicators in the control group. **Conclusions.** Iodine deficiency, selenium deficiency, reduced content of macroelements calcium and magnesium, microelements zinc and copper were found in the examined patients with LAT. The value of the statistical measure of the relationship — the relative risk (OR) of the existing diagnosis of LAT with a reduced content of calcium compared to the control group OR=3.33 (95% CI 1.42-7.83,  $p < 0.001$ ), with a reduced content of magnesium 6.92 (95% CI 2.8-17.14,  $p < 0.001$ ), zinc — 2.79 (95% CI 1.21-6.41,  $p < 0.05$ ).

**Keywords:** latent autoimmune thyroiditis, iodine deficiency, ioduria, macro- and microelements, relative risk.

**Для цитування:** Кравченко В.І, Лузанчук І.А, Андрусишина І.М, Болгов М.Ю. Ретроспективний аналіз мікро- та макроелементного забезпечення в пацієнтів із латентним автоімунним тиреоїдитом серед мешканців північного регіону України. *Ендокринологія.* 2022;27(4):302-310. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.302.

**Адреса для листування:** Кравченко Віктор Іванович; endocrinolog@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0867-2023; Лузанчук Ігор Анатолійович, науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-2022-8235; Андрусишина Ірина Миколаївна, д-р мед. наук, завідувачка лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних сполук ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України» ORCID: 0000-0001-5827-3384; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., керівник відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9011-9982.

**Особистий внесок:** Кравченко В.І. — ідея роботи й консультації під час редагування статті; Лузанчук І.А. — підбір груп пацієнтів, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, відбір депонуваних зразків сироваток крові, визначення йодурії, аналіз літературних джерел і написання тексту; Андрусишина І.М. — визначення вмісту макро- та мікроелементів; Болгов М.Ю. — верифікація бази даних пацієнтів, аналіз літературних джерел.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 01.11.2022 р.; перероблена 08.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

**For citation:** Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Andrusyshina IM, Bolgov MYu. Retrospective analysis of micro- and macroelement supply in patients with latent autoimmune thyroiditis among residents of the Northern region of Ukraine. *Endokrynologia.* 2022;27(4):302-310. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.302.

**Correspondence address:** Kravchenko Viktor Ivanovych; endocrinolog@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine», Vyshhorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0867-2023; Luzanchuk Ihor Anatoliyovych, Researcher of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-2022-8235; Andrusyshina Iryna Mykolaivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Analytical Chemistry and Monitoring of Toxic Compounds of the State Institution «Yu.I. Kundiiev Institute of Occupational Medicine of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-5827-3384; Bolgov Mykhailo Yuriyovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Department of Endocrine Gland Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9011-9982.

**Personal contribution:** Kravchenko V.I. — the idea of work and consultation during the editing of the article; Luzanchuk I.A. — participation as an ultrasound doctor in the field teams of cohort studies of thyroid status of the Ukrainian-Belarusian-American project, selection of patient groups, selection of deposited blood serum samples of these patients for further determination of the content of macro- and microelements, conducting studies of ioduria samples, analysis of literary sources and writing text; Andrusyshina I.M. — determination of the content of macro- and microelements; Bolgov M.Yu. — verification of the patient database, analysis of literary sources.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Ethics declaration:** the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

**Article:** received November 01, 2022; revised December 08, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.