

Елементне забезпечення населення України та його значення при тиреоїдній патології*

**В.І. Кравченко,
О.В. Сімуров,
О.В. Раков,
І.А. Лузанчук,
В.А. Ковтун,
В.І. Красніков**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В оглядовій статті розглянуто основні проблеми елементного забезпечення населення при тиреоїдній патології. Представлено результати досліджень за останні 3 роки з вивчення функції щитоподібної залози (ЩЗ) та есенціальних елементів у крові при порушенні функції ЩЗ, наведено розробки зі створення біодобавок для нормалізації вмісту елементів в організмі, які виконані співробітниками відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Недостатність есенціальних елементів у харчуванні населення загально світова проблема. У дослідженні, виконаному в межах усієї території України згідно з проектом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), встановлено наявність у населення недостатнього йодного забезпечення: медіана екскреції йоду становила 75,17 мкг/л, а дефіцит споживання йоду підтверджений загальною добовою екскрецією йоду з сечею (ДЕЙС), медіана якої становила 113,9 мкг/добу. Розглянуто результати дослідження рівнів елементів у пацієнтів із вузловим зобом (ВЗ). Встановлено недостатнє надходження йоду в організм мешканців північного регіону України. Спостерігалось зниження вмісту заліза, міді, цинку та селену в сироватці крові при вузловій патології ЩЗ, що суттєво підвищувало ризик виникнення ВЗ. При автоімунному захворюванні ЩЗ реєструється підвищений рівень антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та антитіл до тиреопероксидази (АТПО). У нашому дослідженні, навіть при латентному автоімунному тиреоїдиті (ЛАІТ), крім підвищеного рівня антитіл у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом (АІТ), встановлено знижений вміст магнію, цинку та міді. Розглянуто також результати дослідження при вперше виявленому дифузному токсичному зобі середньої тяжкості та хворобі Грейвса (ХГ). При ХГ спостерігався знижений рівень селену в крові, який корелював з суттєво підвищеним титром антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТрТТГ). Для вивчення забезпечення вітаміном D були відібрані пацієнти з ХГ середньої тяжкості та здорові особи без тиреоїдної патології. Відповідно до міжнародної класифікації пацієнти з ХГ мали очевидний дефіцит (20% осіб), дефіцит (50%), неадекватне забезпечення (29%) і нормальне забезпечення (тільки 1%) вітаміном D. У контрольній групі спостерігалось переважно неадекватне і нормальне забезпечення. При ХГ існувала зворотна ситуація щодо рівня АТрТТГ у сироватці крові залежно від віку пацієнта.

* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Розробити та дослідити ефективність нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи з метою їх впровадження в клінічну практику» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100646)
© В.І. Кравченко, О.В. Сімуров, О.В. Раков, І.А. Лузанчук, В.А. Ковтун, В.І. Красніков

Для вивчення залежності ХГ від забезпечення вітаміном D у хворих із вперше виявленою хворобою середньої тяжкості разом з основним лікуванням тирозолом призначали вітамін D. Отримано переконливі дані про позитивний вплив вітаміну D на автоімунні показники та функцію ЩЗ, що свідчить про необхідність його включення в схему лікування ХГ. Було створено ефективні, зручні та доступні для широкого кола населення і хворих із тиреоїдною патологією засоби для профілактики та лікування недостатності йоду, селену, кальцію, магнію та цинку. Запропоновані таблетки можуть бути застосовані як самостійна біологічно активна добавка, або ж як носій інших мікроелементів/макроелементів із вітамінами.

Ключові слова: тиреоїдна патологія, мікро- та макроелементи, йодурія, біодобавки.

Огляд літератури

Есенціальні елементи кальцій, магній, залізо і мідь, а також мікроелементи йод, селен і цинк відіграють важливу роль у роботі різних органів і систем організму, а порушення їх надходження може бути причиною багатьох захворювань. ЩЗ, яка через тиреоїдні гормони диригує багатьма біохімічними та фізіологічними процесами в організмі, значною мірою залежить від надходження до неї цих елементів. Зокрема утворення тиреоїдних гормонів відбувається при безпосередній участі йоду, який є субстратом для їхнього синтезу, а нестача цього елемента призводить до зниження функції ЩЗ і, як наслідок, до зміни метаболізму в усіх тканинах організму.

«SOS для людства» — так експерти ВООЗ називають проблему йододефіциту [1]. І це не випадково: йододефіцитні захворювання є одними з найпоширеніших неінфекційних патологій, як у нашій країні, так і в усьому світі; ця «епідемія» день у день зменшує інтелектуальний потенціал української нації. Інші есенціальні елементи забезпечують роботу ферментативних систем у ЩЗ.

В останні роки науковцями відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» проведено дослідження вмісту цинку, заліза і селену в населення північних регіонів України [2-4]. Виявлено дефіцит цих елементів у харчуванні різних верств населення. Цей дефіцит був більш виражений у пацієнтів із тиреоїдною патологією.

Стаття присвячена аналізу публікацій відділу епідеміології ендокринних захворювань

за останні роки по актуальній медико-соціальної проблемі — дослідженню стану йодного забезпечення населення України, вивченню ролі мікро- та макроелементів у виникненні патології ЩЗ і розробці адекватних препаратів-біодобавок для поповнення дефіциту цих елементів в організмі.

Об'єкт дослідження: стан ЩЗ, йодна забезпеченість, патологія ЩЗ (ВЗ, ХГ і АГТ), вплив біологічно активних елементів на стан ЩЗ, йод, селенат натрію та вітамін D.

Дослідження йодної забезпеченості населення України

В Україні основний соціальний і економічний тягар неінфекційних захворювань зумовлений серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, онкологічними хворобами та хронічними обструктивними захворюваннями легень [5, 6]. Ці хвороби призводять до тривалої недієздатності, зниження добробуту родин, зменшення продуктивності праці, а також до значного навантаження на систему охорони здоров'я. В Україні, як і в інших країнах, неінфекційні захворювання залишаються основною причиною захворюваності, втрати працездатності та передчасної смертності.

У зв'язку з цим у 2019 році за технічної підтримки Європейського регіонального бюро ВООЗ і Бюро ВООЗ в Україні було вперше проведено національне дослідження щодо поширеності основних факторів ризику неінфекційних захворювань, яке відповідає затвердженому ВООЗ поетапному підходу до епіднагляду (STEP wise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance) [7]. Провідною організацією з

Прикладні дослідження

впровадження плану дій щодо неінфекційних захворювань в Україні стала державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», що виконує функції провідної дослідницької та дослідницько-методичної інституції Міністерства охорони здоров'я України у сфері громадського здоров'я та забезпечує реакцію на небезпечні захворювання (включно з синдромом набутого імунodefіциту та туберкульозом), біозахист тощо. Дослідження STEPS проводилися в співпраці з громадською організацією «Український інститут соціальних досліджень імені Олександра Яременка» — незалежною дослідницькою організацією, яка є однією з провідних інституцій у галузі соціальних досліджень.

Недостатність йоду в харчуванні — глобальна проблема, що охоплює всі верстви населення в багатьох країнах світу, а її наслідком є йододефіцитні захворювання: зоб, гіпотиреоз, безплідність, викидні, мертвонароджуваність, вроджені аномалії, підвищена перинатальна та дитяча смертність, кретинізм, затримка фізичного та розумового розвитку, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, зниження працездатності та підвищена чутливість до іонізувального опромінення [8-10]. Особлива роль йоду при вагітності [11].

Такий спектр порушень при йодному дефіциті зумовлений важливою роллю йоду та тиреоїдних гормонів в організмі [12]. Найбільшої уваги при йододефіциті заслуговують ураження центральної нервової системи, наслідком чого є зниження інтелекту дітей та всієї нації. За визнанням спеціалістів ВООЗ ліквідація йододефіцитних захворювань є одним із найбільш пріоритетних завдань сучасної медицини [13].

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» має досвід участі в дослідженнях йодного статусу за проектами ВООЗ, Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) та українсько-американських наукових досліджень [14-17].

Особливості відбору обстежених, матеріали та методи, а також основні результати дослідження повідомлялися раніше [18]. Важливим компонентом досліджень було те, що на відміну від загальноприйнятого критерію

йодної забезпеченості — медіани концентрації йоду сечі, був також використаний більш вірогідний показник — медіана ДЕЙС. Визначення цього показника є досить трудомістким і рідко використовується, бо вимагає від організаторів чіткої роз'яснювальної роботи серед респондентів із дотримання умов дослідження та збору сечі протягом доби, а від респондентів — дотримання цих рекомендацій.

Показники об'єму добової секреції сечі в обстежених коливалися в дуже широкому діапазоні (від 130 до 3979 мл/добу), 25 та 75 квартилі [1-й і 3-й квартилі] становили відповідно 1211 та 2123 мл/добу, розподіл даних був неправильним, хоча при розрахунку простого середнього значення його результат (1710 мл/добу) наближався до медіани (1750 мл/добу).

За результатами визначення концентрації йоду в сечі рівень йодного забезпечення у всіх регіонах України знаходився в межах йододефіциту слабкого ступеня (від 57,5 мкг/л у північному регіоні до 98,4 у південному). Порівняння показників йодного забезпечення населення в різних регіонах виявило його відмінність. Найбільш виражений йододефіцит, що наближався до середнього ступеня йодної недостатності, спостерігався в північному регіоні України. Результати визначення ДЕЙС були подібними (за винятком центрального регіону) і також свідчили на користь йододефіциту легкого ступеня [18].

Оцінка адекватності визначення йодного забезпечення за показником концентрації йоду в сечі, який використовується практично у всіх епідеміологічних дослідженнях споживання населенням йоду [19], і показником ДЕЙС виявила високий коефіцієнт кореляції між ними ($p < 0,001$).

Чинні дослідження встановили зв'язок між легким і помірним йододефіцитом та негативними когнітивними результатами в дітей [20]. Недостатнє споживання йоду є ризик-фактором не тільки для виникнення фолікулярного раку ЩЗ, але й для раку молочних залоз і шлунка [21-23]. Враховуючи те, що для вагітних потреба в йоді підвищена до 150-250 мкг/л, визначені показники йодного забезпечення будуть для них суттєво недостатніми. Водночас, надмірне споживання йоду може призводити до збільшення захворювань на папілярний рак ЩЗ.

Перевагою цього дослідження було додаткове визначення ДЕЙС, яка вважається золотим стандартом для визначення йодного забезпечення. Згідно з цим показником достатнім йодним забезпеченням вважається 150 мкг йоду в добовій сечі при добовій секреції сечі 1,5 л [13]. Визначення в цьому дослідженні ДЕЙС також вказувало на наявність йодного дефіциту легкого ступеня серед населення України.

Одним із завдань програм Steps є зменшення споживання населенням харчової солі до 5 г на добу, яке зараз становить 12,6 г і є надзвичайно серйозним фактором ризику серцево-судинних захворювань [24]. Відповідно зменшення споживання харчової йодованої солі зумовить суттєве зниження надходження йоду в організм. Тому подібні дослідження вкрай необхідні для адекватного планування споживання йодованої харчової солі, оцінки здоров'я населення та розв'язання проблеми йодозалежних захворювань в Україні.

Елементне забезпечення хворих на ВЗ

ВЗ є всесвітньою проблемою, спричиненою порушеннями приймання йоду, оскільки вражає до 10% людей [25]. ВЗ характеризується надлишковим розростанням тканини ЩЗ, яке зумовлене структурно-функціональними змінами кількох ділянок ЩЗ [26].

Основним фактором ризику ВЗ є недостатнє надходження незамінних мікроелементів, особливо йоду та селену [27-29]. Дефіцит йоду викликає підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і накопичення перекису водню в ЩЗ, що призводить до збільшення рівнів інсуліноподібного фактора росту і фактора росту фібробластів, а також мутації фолікулярних клітин [30, 31]. Незбалансоване споживання мікроелементів (крім йоду) також може призводити до підвищеного ризику захворювання ЩЗ [32]. Селен грає важливу роль у нормальному метаболізмі тиреоїдних гормонів [33]. Деякі селенопротеїни (у першу чергу глутатіонпероксидаза) сприяють функціонуванню ЩЗ, діючи як антиоксидант протектор тиреоцитів [33, 34]. Селеновмісний фермент дейодиназа також здатний видаляти йодид із тирозильного кільця тиреоїдних гормонів [34].

Проведені нами дослідження екскреції йоду з сечею в 55 хворих із вузловим зобом

та 125 пацієнтів контрольної групи з територій Житомирської, Київської та Чернігівської областей, які постраждали після Чорнобильської аварії, показали наявність йододефіциту слабкого ступеня при ВЗ і в контрольній групі. Вірогідних відмінностей між групами не спостерігалось. Серед пацієнтів із ВЗ 30,9% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, а 16,4% — на тяжкий йодний дефіцит.

Показник визначення тиреоглобуліну (ТГ) є критерієм більш сталого йододефіциту. Значення медіани ТГ засвідчили наявність йододефіциту слабкого ступеня в загальній групі та в пацієнтів із ВЗ. За цим показником йододефіцит був більш вираженим серед пацієнтів із ВЗ порівняно з контрольною групою. Це ж підтверджували й збільшені об'єми ЩЗ при ВЗ.

Функціональні показники ЩЗ, індекс маси тіла і АТТГ у дослідній та контрольній групах практично не відрізнялися. Рівень АТПО при ВЗ був дещо підвищеним. Суттєво вищим порівняно з контролем (майже в 3 рази) був рівень опромінення ЩЗ.

Показник медіани вмісту кальцію в сироватці крові серед загальної групи обстежених становив 88,80 [76,23-104,11] мг/л проти 95,47 [83,66-111,66] мг/л у контрольній групі. Вміст кальцію в групі з ВЗ був нижчим та становив 76,13 [60,65-88,83] мг/л порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$ згідно з критерієм Манна-Уїтні) [36].

Вміст кальцію в групі з ВЗ був нижчим та становив 76,13 [60,65-88,83] мг/л порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$ згідно з критерієм Манна-Уїтні).

Також при ВЗ були зниженими концентрації магнію, цинку та заліза в сироватці крові порівняно з контрольною групою.

Особливе значення в регуляції функції ЩЗ займає селен. Встановлено, що вміст селену серед пацієнтів із ВЗ становив 0,013 [0,003-0,028] мг/л і був вірогідно нижчий порівняно з контрольною групою (0,032 [0,003-0,049] мг/л).

Виявлені вірогідні відмінності між рівнями різних елементів у сироватці крові вказують на можливість їх взаємодії на виникнення ВЗ. Так, у групі з ВЗ встановлені корелятивні зв'язки між йодурією та рівнем кальцію, ТГ та об'ємом ЩЗ, ТГ та вмістом цинку, ТТГ і рівнем АТПО ($r = 0,321$, $p = 0,001$).

Прикладні дослідження

Відносний ризик розвитку ВЗ при низькому вмісті елементів становив: для кальцію – 6,93 (95% ДІ 3,31-14,53; $p < 0,001$), для магнію – 8,03 (95% ДІ 3,79-17,0; $p < 0,001$), для селену – 2,59 (95% ДІ 1,36-4,94; $p < 0,01$), для цинку 2,89 (95% ДІ 1,44-5,83; $p < 0,01$), для заліза 2,94 (95% ДІ 1,43-6,06; $p < 0,01$) і для міді 2,30 (95% ДІ 1,36-5,42; $p < 0,001$).

Встановлено, що вищі значення показників ризику спостерігалися при комбінованому зниженому вмісті досліджуваних макро- та мікроелементів. Відносний ризик розвитку ВЗ при поєднаному зниженому вмісту елементів становив: кальцію, магнію та цинку – 27,21 (95% ДІ 8,33-87,69; $p < 0,001$), при кальцію та цинку – 11,86 (95% ДІ 3,68-38,08; $p < 0,001$), магнію та цинку – 22,43 (95% ДІ 6,09-81,11; $p < 0,001$), кальцію та міді – 12,51 (95% ДІ 4,25-36,52; $p < 0,001$) і магнію та міді – 7,70 (95% ДІ 3,04-19,50; $p < 0,001$). Відносний ризик розвитку ВЗ при недостатніх значеннях йодурії та зниженим кальцієм – 5,40 (95% ДІ 1,32-22,15; $p < 0,05$). Схожі результати отримані у хворих із ВЗ окремо для Житомирської та Київської областей, які постраждали після Чорнобильської аварії [2, 3].

Таким чином, ми виявили недостатнє надходження йоду в організм мешканців північного регіону України (вірогідно менше при ВЗ) за показником ТГ. Зниження вмісту заліза, міді, цинку та селену в сироватці крові суттєво підвищувало ризик виникнення ВЗ.

Особливо важливого значення набуває встановлений нами факт високого ризику виникнення ВЗ при поєднаному зниженому вмісту кальцію та магнію (відносний ризик – 27,2), а також магнію та цинку (відносний ризик – 22,4).

Встановлені особливості порушення вмісту макро- та мікроелементів в сироватці крові при ВЗ дозволяють краще зрозуміти комплекс процесів, що супроводжують патогенез ВЗ, надають інструменти для поліпшення елементного забезпечення хворих, профілактики та лікуванні цієї патології.

Мікро- та макроелементне забезпечення в пацієнтів із ЛАІТ

Утворення АТРО й АТТГ є однією з характерних особливостей АІТ, що передую

виникненню захворювання і може свідчити про ЛАІТ. Розповсюдженість ЛАІТ відрізняється в різних країнах світу і становить від 2% до 26%, причому серед жінок вона була в 4-6 разів вища, ніж серед чоловіків [35]. Згодом ЛАІТ переходить у субклінічний та явний тиреоїдит із гіпотиреозом. Захворюваність на маніфестний АІТ у різних країнах діагностується від 27 до 273 випадків на 100 тис. населення [36]. Нерідко захворювання на АІТ розпочиналося в дитячому та підлітковому віці. Частота патології, включаючи ЛАІТ і АІТ, у цієї когорти населення за різними авторами становить від 0,3% до 9,6%. Вагітність також супроводжується наявністю АТРО, але меншою агресією клітинних елементів і антитіл до ЩЗ. Післяпологовий період характеризується загостренням захворювання [37].

В Україні захворюваність населення на АІТ сягає 43,1 випадку на 100 тис. населення, розповсюдженість – майже в 10 разів вища (421,2 випадку на 100 тис. населення) [38]. На територіях, що відносяться до радіоактивно забруднених та ендемічних за зобом, чинники розвитку АІТ набувають особливої гостроти та потребують поглибленого вивчення [39].

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

«Оксидативний стрес», опосередкований активними формами кисню (АФК), є важливим чинником патогенезу аутоімунного запалення [40]. У фізіологічних кількостях АФК залучені в таких процесах, як індукція стресових білків і ферментів, синтез і розпад цитокінів, ріст, поділ і диференціювання клітин, антимікробний, противірусний, протипухлинний ефекти, старіння і загибель клітин, руйнування пошкоджених молекул і міжклітинної речовини, регуляція репаративних процесів тощо [40, 41].

У патогенезі АІТ серед різних факторів зовнішнього середовища важливе місце займає йод. Надлишок йоду стимулює вироблення цитокінів і хемокінів, який може рекрутувати імунокомпетентні клітини в ЩЗ і підвищити рівень оксидативного стресу в клітинах епітелію ЩЗ, що призводить до перекисного окислення

ліпідів та ушкодження тканини ЩЗ і може посилити антигенність ТГ при включенні йоду в біоланцюг синтезу цієї молекули [42].

У сприйнятливих людей надлишок йоду збільшує кількість внутрішньотиреоїдних інфільтруючих клітин Th17 і пригнічує розвиток клітин Treg, викликає аномальну експресію апоптозіндукуючого ліганду, пов'язаного з фактором некрозу пухлин (tumor necrosis factor, TNF), а також апоптозіндукуючого ліганду, пов'язаного з фактором некрозу пухлин (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) у тиреоцитах, що призводить до їх апоптозу і паренхіматозного знищення [43].

У регіонах із підвищеним споживанням йоду спостерігається зростання автоімунної патології ЩЗ [44]. Епідеміологічні дані свідчать про підвищену розповсюдженість автоімунних захворювань ЩЗ в регіонах із дефіцитом селену [44, 45].

Існують дані про важливу роль в імунних реакціях інших мікро- та макроелементів, однак їх участь у патогенезі АІТ не досліджена. Метою роботи було дослідити вміст мікро- та макроелементів на початку розвитку автоімунного ушкодження ЩЗ [46].

Пацієнти з АІТ мали латентний перебіг захворювання з рівнем ТТГ $<4,5$ мОд/л та незмінним рівнем вільного тироксину. При порівнянні медіани ТТГ у пацієнтів дослідної групи з відповідним показником контрольної групи, вона була дещо вищою (1,7 [1,0-3,1] мОд/л проти 1,35 [0,9-1,9] мОд/л; $p < 0,05$).

У групі пацієнтів із ЛАІТ спостерігалася активація імунних процесів у ЩЗ та мав місце високий рівень титру АТПО (ME=262,15 [80,03-1630,31] мОд/мл проти 19,00 [8,26-26,78] мОд/мл у контрольній групі; $p < 0,0001$). Рівень вільного тироксину не відрізнявся в пацієнтів досліджуваних груп та знаходився в межах норми. У пацієнтів із ЛАІТ вже на цьому етапі, коли функція ЩЗ була без змін, спостерігались ущільнення паренхіми залози при пальпації та зміни ультрасонографічної картини (гіпоехогенність та гетероехогенність тиреоїдної тканини). На початкові зміни в ЩЗ вказували також результати ультразвукового вимірювання об'єму ЩЗ: показник медіани в групі з ЛАІТ був на 27% вищим порівняно з групою контролю

(13,9 [10,12-18,4] см³ проти 10,4 [8,41-12,58] см³, $p < 0,0001$) [46].

Проведені дослідження йодурії показали, що медіана концентрації йоду в сечі обстежених контрольної групи з північного регіону України була знижена і становила 72,45 [41,33-119,61] мкг/л. У групі контролю 28,9% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, 6,7% визначень йодурії мали величини до 20 мкг/л, тобто знаходились у зоні важкого йодного дефіциту. У дослідній групі серед пацієнтів з АІТ також спостерігався йододефіцит (ME=52,6 [42,4-93,7] мкг/л). Серед пацієнтів з АІТ 37,5% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, проте 12,5% обстежених знаходились в зоні важкого йодного дефіциту. Результати в дослідній групі порівняно з контролем вірогідно не відрізнялись ($p = 0,271$). У цілому показники медіани йодурії в контрольній та дослідній групах вказували на наявність йододефіциту слабкого ступеня в мешканців північного регіону України.

Показник визначення ТГ є критерієм більш сталого йододефіциту. У контрольній групі значення медіани ТГ становило 10,30 [5,63-17,61] мкг/л, у дослідній – 11,60 [6,03-30,95] і вірогідно не відрізнялись поміж собою ($p = 0,623$). Показники медіани ТГ підтвердили наявність йододефіциту слабкого ступеня в дослідній та контрольній групах обстежених північного регіону України.

Привертає до себе увагу суттєво підвищені показники АТПО та АТТГ, що вказує на наявність ЛАІТ. Із верифікованої бази даних на членів когорти Українсько-Американського тиреоїдного проекту проаналізовані показники дозового опромінення ЩЗ по групах обстежених: показник медіани в контрольній групі становив 0,24 [0,09-0,65] Гр, у групі з ЛАІТ – 0,26 [0,12-0,51] Гр; вірогідних відмінностей між групами не спостерігали.

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

Прикладні дослідження

Звертає на себе увагу те, 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).

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 зі вмістом магнію нижчим 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 був нижчим на 21% і становив 0,57 [0,36-0,88] мг/л ($p < 0,01$) [46].

Важливу роль у регуляції функції ЩЗ відіграє залізо [47]. 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 мікроелемента 0,97 [0,65-1,37] мг/л не відрізнялися від контролю.

Також ми дослідили кореляцію між вмістом різних елементів по групах обстежених. Вірогідна кореляція встановлена між вмістом кальцію та міді в групі контролю ($r = 0,534$, $p < 0,001$).

Для оцінки відносного ризику ЛАІТ при дефіциті біологічно-активного елемента користувалися критерієм χ^2 для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією по Фішеру. Відносний ризик 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; $p < 0,05$). Відносний ризик зниженого вмісту міді не показав вірогідного значення [46].

Таким чином, у пацієнтів із ЛАІТ, які проживають у постраждалому після Чорнобильської аварії північному регіоні України, встановлено наявність йододефіциту легкого ступеня. У літературі обговорюється питання впливу йодного забезпечення на утворення антитіл до ЩЗ.

Нестача надходження йоду в організм, зумовлює знижене його залучення в оксидативні реакції з H_2O_2 . Утворення реактивних форм кисню та вільних радикалів викликають розвиток оксидативного стресу. Підвищення вмісту вільних радикалів у ЩЗ є фактором пошкодження ДНК та мутагенного впливу на гени, необхідні для функціонування

тиреоцитів [48]. Можливо факт йододефіциту створив умови для іонізувального впливу ^{131}I на виникнення імунопатологічних реакцій у тиреоїді, які модулювали автоімунний процес.

Недавні відкриття стосовно Ca^{2+} -залежного каналу (Store-operated calcium 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+} (Calcium release-activated channels, CRAC), та його механізм активації залежить від взаємодії двох регуляторних молекул: рецептора Ca^{2+} ендоплазматичного ретикулума чи молекули стромальної взаємодії (Stromal interaction molecule 1, STIM-1) та субчастини пор каналу CRAC. Дослідники зазначають, що порушення функції катіона Ca^{2+} в В- і Т-лімфоцитах мають місце при розвитку автоімунних захворювань [49].

За результатами наших досліджень встановлено вірогідне зниження сироваткового вмісту 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 [50].

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 функцій лімфоцитів, зокрема продукцію, диференціювання та цитотоксичність цитокінів. Репертуар іонопровідних білків включає кальцієві, калієві та хлоридні канали, канали перехідного рецепторного потенціалу (Transient receptor potential channels, TRP channels), P2X-рецептори, транспортери магнію і цинку.

За результатами наших досліджень встановлено знижений сироватковий рівень цинку в пацієнтів з АІТ порівняно з контролем.

Таким чином, ми показали, що на початкових стадіях АІТ, коли рівень АТПО та АТТГ вже підвищений та фіксуються незначні зміни при ультразвуковому обстеженні ЩЗ, але ще відсутнє порушення функції залози, спостерігаються зміни вмісту елементів кальцію, магнію та цинку в сироватці крові. Можливо

застосування цих елементів як біодобавок буде гальмувати розвиток клінічного АІТ з гіпотиреозом.

Забезпечення селеном та стан ЩЗ при ХГ

Селен є необхідним елементом для підтримання загального стану здоров'я людини. Цей елемент входить до поширеного в організмі ферменту глутатіонпероксидази, зустрічається майже у всіх клітинах, де захищає поліненасичені мембранні ліпіди від окисної деградації. Крім того, глутатіонпероксидаза кодує 25 генів синтезу 30 селенопротеїнів шляхом альтернативного сплайсінгу [51, 52].

Селен також входить до складу селенопротеїнів, які мають широкий спектр політропних ефектів антиоксидантної, протизапальної та протипухлинної дії. Дефіцит селену призводить до дегенерації багатьох органів і тканин у результаті зниження експресії селенопротеїнів і, як наслідок, порушення біологічних процесів.

Низький вміст селену в організмі людини асоціюється з підвищеним ризиком смертності, зниженням імунітету, захворюваннями серцево-судинної системи, онкологічними захворюваннями, неплідністю в чоловіків та жінок, низкою психоемоційних розладів, патологією внутрішніх органів та ендокринної системи [53-55].

Найбільший вміст селену спостерігається в ЩЗ, в якій він виконує важливу роль у забезпеченні синтезу і метаболізму тиреоїдних гормонів, а його дефіцит може бути однією з причин виникнення захворювань ЩЗ [56, 57].

Серед цих захворювань значну увагу спеціалістів привертає ХГ, яка є автоімунним захворюванням ЩЗ та зумовлена підвищенням титру АТрТТГ, що викликають стимуляцію рецепторів гормонів ЩЗ до ТТГ та через активацію циклічного аденозинмонофосфату постійно стимулюють підвищену секрецію тиреоїдних гормонів і викликають гіпертрофію ЩЗ.

АТрТТГ є клініко-лабораторним маркером ХГ і досліджуються при диференціальній діагностиці синдрому гіпертиреозу. Стимулюючі АТрТТГ виявляються у 85-100% пацієнтів із ХГ і можуть слугувати його діагностичним критерієм. Концентрація АТрТТГ відображає активність захворювання і пов'язана з тяжкістю офтальмопатії. При ХГ базальний

метаболічний статус хворих прискорюється, що призводить до чутливого збільшення доли вільних радикалів та реактивних видів кисню [58, 59]. Дослідження рівня важливого антиоксидантного елемента селену в крові при ХГ виявили вірогідне його зниження [60].

У проведених нами дослідженнях виявлено, що більшість осіб у контрольній групі та при ХГ знаходилися в селенодефіциті. У контрольній групі медіана вмісту селену становила 56,5 мкг/л при допустимій нормі селену в сироватці 60-120 мкг/л і тільки 30% результатів відповідало нормальним значенням. У 51,7% обстежених спостерігали знижений рівень селену — <60 мкг/л. При ХГ рівень селену в сироватці крові був майже вдвічі нижчим, ніж у контрольній групі та становив 29,35 мкг/л ($p<0,001$) [61]. У межах нормальних значень було тільки 26,6% проб. Знижений рівень селену в сироватці крові спостерігався в 73,4% хворих із ХГ, із них <20 мкг/л було в 50% пацієнтів.

При ХГ зареєстровано суттєве збільшення продукції тиреоїдних гормонів та інших показників порівняно з контролем.

Важливим фактором для перебігу різних захворювань є вік хворих. Серед обстежених були особи від 17 до 65 років. Аналіз отриманих результатів показав, що збільшений рівень вільного трийодтироніну в крові був у віковій групі ≥ 51 рік, вірогідно більший об'єм ЩЗ — у обстежених віком ≥ 41 рік. У цих же вікових групах рівень селену в крові був помітно зниженим.

Лікування хворих тирозолом справляло сильну позитивну дію на стан ЩЗ: через 3 місяці відбувалося суттєве зниження в сироватці крові рівнів вільних тироксину і трийодтироніну (фактично до нормальних значень), а також рівня ТТГ. Такі ж позитивні зрушення спостерігалися і через 6 місяців лікування. Суттєві позитивні зміни реєструвалися в рівні АТрТТГ в крові, причому з подовженням лікування до 6 місяців ця позитивна тенденція зберігалася ($p<0,005$). Порівнюючи з показником у контрольній групі титр АТрТТГ все ж залишався підвищеним [61].

На поліпшення стану ЩЗ вказувало також деяке збільшення рівня селену в сироватці крові та вірогідне зменшення об'єму залози. Все ж, як і до призначення тирозолу, через 3 і 6 місяців лікування більшість хворих

Прикладні дослідження

знаходилися в значному селенодефіциті, що очевидно вказує на необхідність його корекції.

Проведений аналіз показав високий рівень кореляції між показниками селену в сироватці крові та АТрТТГ при ХГ. Про значення селену в регуляції функції ЩЗ, на нашу думку, свідчить також висока від'ємна кореляція між рівнем селену та йодурією. Встановлено також, що підвищення рівня селену в крові сприяє зниженню титру АТрТТГ. Ще більший позитивний ефект був при нормалізації загальмованого низького рівня ТТГ. Високі рівні вільних тироксину і трийодтироніну, збільшений об'єм ЩЗ та високий рівень йоду співпадають зі зростанням ризику появи АТрТТГ.

Таким чином, при ХГ спостерігається знижений рівень селену в крові, який корелює з суттєво підвищеним титром АТрТТГ. Реєструється значно підвищений (>100 разів) титр АТрТТГ у хворих. Через 3 і 6 місяців лікування тирозолом рівень селену в сироватці крові підвищується, але залишається нижчим порівняно з контролем [61].

Вірогідно, що зниження рівня селену в сироватці крові відбувається внаслідок хвороби, порушення тиреоїдної функції та прозапальних процесів, що погіршують стан печінкового селенопротеїну Р (Hepatic selenoprotein P, SePP) та ниркової глутатіон пероксидази 3 (Gpx3) як найбільш важливих постачальників селену в кров [62]. На значення тиреоїдної функції в регуляції рівня селенопротеїнів вказують наявні публікації [63, 64]. Можливо, внаслідок суттєвого покращення синтезу і метаболізму тиреоїдних гормонів при лікуванні відбувається покращення метаболізму селену в організмі та ЩЗ, підвищення його концентрації в сироватці крові та суттєве покращення імунологічних показників.

Отримані дані вказують на необхідність дослідження вмісту селену в крові у пацієнтів із патологією ЩЗ із наступним розв'язанням питання про необхідність використання дієтичних добавок, що містять селен.

Забезпечення населення та пацієнтів із ХГ вітаміном D та дослідження ефективності його застосування в комплексній терапії захворювання

Вітамін D існує у формах D₂ (ергокальциферол) і D₃ (холекальциферол), які після проходження

через печінку утворюють метаболіт 25-гідроксикальциферол (25-(OH)D), який циркулює в крові та є основним показником забезпечення цим вітаміном [65, 66]. Концентрація 25-(OH)D в організмі знаходиться під генетичним контролем однонуклеотидних поліморфізмів (SNR) навколо генів, які беруть участь у синтезі, метаболізмі та транспортуванні вітаміну D [67, 68].

Вітамін D завдяки наявності рецептора (vitamin D receptor, VDR), що знаходиться практично у всіх ядерних клітинах, є важливим регулятором у патогенезі багатьох захворювань. З'являється все більше повідомлень, що метаболічні ферменти рецептора вітаміну D беруть участь у різних ланках вродженого та адаптивного імунітету, що має важливе клінічне значення [69, 70]. Розгляд наукових досліджень за останні 20 років відносно ролі клітинного та гуморального імунітету у виникненні аутоімунних захворювань ЩЗ показує важливу їх участь в адаптивному та вродженому імунітеті [71]. Найбільш поширеними серед них є АІТ (хвороба Хашімото) та аутоімунний тиреотоксикоз (ХГ). Розповсюдженість гіпертиреозу становить 1,2-1,6%, з яких 0,5-0,6% припадає на явні та 0,7-1,0% — на субклінічні стадії [72, 73].

Найбільш частою причиною цього захворювання є ХГ. Значення вітаміну D в патогенезі ХГ є предметом дослідження в останні роки в різних країнах [74, 75]. Встановлена наявність дефіциту вітаміну D при ХГ. Питання про причинний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і ХГ та значення цього вітаміну для функції ЩЗ при лікуванні ХГ заслуговує на особливу увагу [76, 77].

Для вивчення залежності імунного статусу та функції ЩЗ від рівня 25-(OH)D було проведено аналіз показників у комбінованій групі пацієнтів із ХГ — вперше виявлених, до лікування — 104 та контролі — 42 пацієнти без захворювань ЩЗ. При ХГ 20% хворих мали вміст вітаміну D в крові <25 нмоль/л (очевидний дефіцит), 50% хворих — 25,0-49,9 нмоль/л (дефіцит), 28,85% хворих — 50-75 нмоль/л (неадекватне забезпечення) і тільки 1% хворих — >75 нмоль/л (нормальне забезпечення). У контрольній групі також спостерігався дефіцит вітаміну D, однак серед групи очевидного дефіциту було тільки 4,7%

осіб, дефіциту — 24%, неадекватного забезпечення — 60% і з нормальним забезпеченням — 10%.

У нашому дослідженні в пацієнтів із ХГ найвищий вміст 25-(ОН)D у сироватці крові спостерігався у віковій групі 19-30 років. Ця група мала найнижчий титр АТрТТГ. Із віком вміст 25-(ОН)D у сироватці крові зменшувався: у віковій групі 30,0-49,9 року він був нижчим на 21%, а в групі віком >50 років удвічі меншим порівняно з віковою групою <30 років [78].

Таким чином, існує залежність рівня АТрТТГ у сироватці від віку. У віковій групі ≥50 років вміст АТрТТГ був у 3 рази вищим, ніж у групі <30 років. Серед інших показників був значно збільшений об'єм ЩЗ у групі віком >30 років порівняно з показником років у групі <30 років.

Для аналізу рівня забезпечення вітаміном D використовували критерії його вживання для Центральної Європи [79, 80].

У групі пацієнтів із ХГ, залежно від рівня вітаміну D в організмі, спостерігається значне зниження рівня АТрТТГ лише в групі віком 50-75 років — за показником 25-(ОН)D порівняно з групою до 25 років. Цей результат вказує на те, що лише адекватне надходження вітаміну D може зменшити пошкодження ЩЗ АТрТТГ.

У цілому ці результати вказували на необхідність більш детального дослідження питання впливу вітаміну D на ефективність лікування ХГ.

Призначення вітаміну D справляло позитивну дію на нормалізацію рівня АТрТТГ у сироватці крові: через 3 місяці лікування тирозолом і вітаміном D був вдвічі нижчим, ніж при лікуванні тільки тирозолом [81]. Через 6 місяців ефект лікування був ще вдвічі кращим. Важливо, що на відміну від показників АТПО при ХГ без лікування вітаміном D, де він не відрізнявся в залежності від рівня 25(ОН)D, через 6 місяців лікування відбувалося вірогідне ($p=0,009$) зниження і цього показника. Неможливо не відзначити ще одну позитивну дію вітаміну D: порівняно з лікуванням тільки тирозолом через 6 місяців відбувалося вірогідне підвищення рівня ТТГ і зменшення об'єму ЩЗ.

Показовими виявилися також дані залежності тиреоїдної функції від рівня 25(ОН)D. Позитивний ефект підвищення рівня ТТГ

після призначення вітаміну D спостерігався у всіх квартильних групах. Хоча в межах чинних критеріїв рівень ТТГ у групі хворих, що лікувалися тирозолом, був у межах нормальних величин, але порівняно з групою хворих, що отримували додатково вітамін D, цей показник був суттєво зниженим. У кожному з квартилей рівень ТТГ після лікування вітаміном D був у 4-5 разів вищим, чим у групі хворих, яких лікували тільки тирозолом.

Таким чином, у ХГ спостерігається дефіцит вітаміну D і високий титр АТрТТГ. При низькому рівні вітаміну D титр АТрТТГ був суттєво вищим, ніж при високому рівні. Ця тенденція спостерігалася у хворих різних вікових груп, де з віком вміст вітаміну D у сироватці знижувався, а титр АТрТТГ підвищувався.

Після лікування тирозолом відбувається зниження титру АТрТТГ і поліпшення функції ЩЗ. Приєднання до схеми лікування вітаміну D суттєво знижує титр АТрТТГ порівняно з лікуванням лише тирозолом. При цьому через 3 місяці від початку лікування знижується також титр АТПО, рівень вільного тироксину та об'єм ЩЗ. Через 6 місяців від початку лікування спостерігається ще більше зниження титру АТрТТГ та вірогідне збільшення рівня ТТГ у крові [81]. Проведені дослідження вказують на потребу компенсації дефіциту вітаміну D у хворих на ХГ та необхідність включення вітаміну D до схеми комплексного лікування хвороби.

Розробка препаратів біодобавок для лікування і профілактики ендокринопатій

Не втрачає своєї актуальності питання забезпечення населення України нутрієнтами, які організм людини не виробляє. Нестача надходження макро- і мікроелементів із харчовими продуктами в залежності від регіонів може мати як природні, так і соціальні причини. До перших відноситься недостатня кількість необхідних людині елементів у навколишньому середовищі, насамперед у воді. До других — традиції харчування, економічні кризи, зміни умов проживання, що призвели до зменшення потреб в енергії й відповідно до зменшення споживання їжі [82].

Водночас існують різні джерела кальцію, комерційно доступні для використання в

Прикладні дослідження

харчових продуктах, біологічно активних добавках і лікарських засобах. Це неорганічні солі, такі як карбонат кальцію і фосфат кальцію, та органічні солі, такі як цитрат кальцію, лактат кальцію, глюконат кальцію тощо.

Неорганічні солі (карбонати та фосфати) містять відносно більше кальцію, ніж органічні сполуки, проте їхнє застосування залишається обмеженим через недостатню розчинність та біодоступність. Цитрат кальцію має найвищий вміст цього елемента серед органічних похідних кальцію (21%) порівняно з лактатом кальцію (13%) і глюконатом кальцію (9%).

Різні наукові дослідження показали також кращу відносну біодоступність органічних солей кальцію порівняно з неорганічними джерелами цього елемента, такими як карбонат та фосфат [83]. Необхідно також зазначити нейтральний смак цитрату кальцію та економічні чинники.

На відміну від інших солей кальцію, цитрат кальцію не сприяє, а скоріше перешкоджає формуванню камінчиків у нирках і сечовивідних протоках.

Таким чином, можна зробити висновок, що основною діючою речовиною для кальцієвих препаратів має бути цитрат. Крім того, такі препарати можуть бути зручними носіями для деяких мікроелементів (йод та селен) і вітамінів D та E.

Наведені вище аргументи можна віднести також і до біологічно активних добавок, що містять магній та цинк. Саме солі лимонної кислоти є оптимальним варіантом для їх створення.

Для розв'язання поставленої задачі створення біологічно активного засобу для зниження або запобігання дефіциту кальцію, магнію, цинку, йоду та селену в організмі, було запропоновано наступний склад активних компонентів:

Речовини	Масс %
Цитрат магнію	0-50
Цитрат кальцію	0-90
Цитрат цинку	0-50
Селенат натрію	0-0,0065
Йодат калію	0-0,0065

Запропоновані препарати є ефективними та зручними і водночас доступними засобами для профілактики та лікування недостатності

кальцію й магнію, оптимізації кальцієвого й магнієвого обмінів, усунення йодної та селенової недостатності в організмі для широкого кола споживачів.

Ці препарати можуть бути використані для зменшення або усунення дефіциту вказаних макро- та мікроелементів в організмі, зокрема пов'язаному з неповноцінним харчуванням; при підвищеній потребі організму в цих речовинах, наприклад, у період вагітності; для профілактики остеопорозу та доповненні до специфічної терапії остеопорозу, при остеомаліції (як додаток до основної терапії, зокрема з вітаміном D₃), для пацієнтів, що перебувають у несприятливих екологічних умовах та потребують підвищення імунного захисту організму та вживання антиоксидантів; при порушенні засвоєваності мікроелементів тощо. Вони є недорогими та простими у виготовленні і є прийнятними та ефективними для вживання пацієнтами та споживачами зі зниженою кислотністю шлунка, зокрема літніми особами та особами з захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Створені препарати є хімічно стабільними, легко піддаються пресуванню у вигляді таблеток (або гранул) зі стабільними фізичними властивостями, хоч можуть також використовуватися у вигляді порошку. Необхідно зазначити, що створена композиція вирішує важливе завдання забезпечення носія для інших лікарських або біологічно активних речовин.

Розроблені біологічно активні добавки призначені для різних груп осіб і в різний період, як то період росту в дітей, при вагітності, у період грудного вигодовування, особами зрілого та похилого віку.

На створені нами препарати серії «НЕО» отримані патенти, технічні умови та сертифікат Міністерства охорони здоров'я України. Зокрема, створений препарат йоду, який на відміну від інших препаратів містить необхідну дозу цього елемента, розраховану відносно слабкого йодного забезпечення населення України — 75 мкг в одній таблетці. Така доза є оптимальною для забезпечення населення необхідною кількістю йоду. Розроблені таблетки з йодом можуть бути безпечно застосовані для групової профілактики серед різних верств населення та особливо вагітних.

Для північних регіонів України, де окрім дефіциту йоду існує недостатність у харчуванні селену, ми розробили препарат йоду з вмістом селену. Такий препарат за нашими попередніми дослідженнями буде ефективним для профілактики та лікування дифузного зоба й ВЗ.

Для підвищення ефективності розроблено також препарат йоду-селену з добавкою вітаміну D. Попередні дослідження свідчать, що створений препарат селену може бути застосований у комплексній терапії АІТ та ХГ.

Створені препарати передані в клініку для подальших випробувань.

Таким чином, у результаті проведених досліджень були виявлені певні аспекти з проблеми елементного забезпечення населення з патологією ЩЗ. Встановлено недостатнє надходження йоду в організм жителів північного регіону України. При вузловій патології ЩЗ спостерігалось зниження вмісту заліза, міді, цинку та селену в сироватці крові, що значно підвищувало ризик розвитку ВЗ. При аутоімунних захворюваннях ЩЗ реєструється підвищення рівнів АТТГ і АТПО.

При ХГ спостерігали знижений рівень селену в крові, що корелювало зі значно підвищеним титром АТрТТГ. При ХГ спостерігалась зворотна залежність від рівня АТрТТГ у сироватці крові залежно від віку.

Отримано переконливі дані про позитивний вплив вітаміну D на аутоімунні показники та функцію ЩЗ, що свідчить про необхідність його включення у схему лікування ХГ.

Створено ефективні та зручні засоби для профілактики та лікування дефіциту йоду, селену, кальцію, магнію й цинку для широкого кола населення та пацієнтів із патологією ЩЗ. Пропоновані таблетки можна використовувати як самостійну біологічно активну добавку, або як носій інших мікроелементів/макроелементів з вітамінами.

Список використаної літератури

- Hetzel BS, Pandav CS. S.O.S. for a billion: the conquest of iodine deficiency disorders. 2nd ed. Delhi: Oxford University Press; 1996. 466 p.
- Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Andrusyshyna IM, Polumbrik MO. A Study of macro- and microelement status in patients with nodular goiter residing in Kyiv region. *Galician Medical Journal*. 2018;25(2):1-5. doi: 10.21802/gmj.2018.2.2.
- Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM. Association between thyroid hormone status and trace elements in serum of patients with nodular goiter. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Aug;196(2):393-9. doi: 10.1007/s12011-019-01943-9.
- Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Polumbryk MO, Tarashchenko YM. Thyroid status, major and trace elements content in patients with autoimmune thyroiditis living in Chernobyl-affected areas of Zhytomyr region. *Problem of Endocrine Pathology*. 2020;73(3):54-61. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.07.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 223 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512> [Accessed 30th April 2022].
- World Health Organization. Noncommunicable diseases Ukraine 2018 country profiles. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/noncommunicable-diseases-ukr-country-profile-2018> [Accessed 30th January 2023].
- World Health Organization. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. 66 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336642> [Accessed 20th January 2023].
- Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *J Nutr*. 2000 Feb;130(2S Suppl):493S-495S. doi: 10.1093/jn/130.2.493S.
- Boyages SC. The damaged brain of iodine deficiency: evidence for a continuum of effect on the population at risk. In: Stanbury JB, ed. *The damaged brain of iodine deficiency: cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects*. Elmsford, New York, USA: Cognizant Communication Co.; 1994. 251-8.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011.
- Glinoe D. Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy. *Endocr Dev*. 2007;10:62-85. doi: 10.1159/000106820.
- Кравченко ВІ, Медведєв БК. Біологічна роль йоду та йодна недостатність як патогенетичний фактор виникнення тиреоїдної патології у вагітних та її профілактика. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2018;14(2):111-8 (Kravchenko VI, Medvedev BK. The biological role of iodine and iodine deficiency as pathogenetic factor of thyroid pathology in pregnant women and its prevention. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(2):111-8. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130552.
- World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO Press; 2007. 98 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Accessed 20th January 2023].
- Robbins J, Dunn JT, Bouville A, Kravchenko VI, Lubin J, Petrenko S, et al. Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: a workshop report in the chernobyl long-term follow-up study. *Thyroid*. 2001 May;11(5):487-91. doi: 10.1089/105072501300176444.
- Кравченко ВІ, Каракашян АН, Луб'янова ІП, Калачева ІВ. Звіт про національні дослідження споживання населенням харчових мікроелементів Україна. 2004. 70 с. (Kravchenko VI, Karakashyan AN, Lub'yanova IP, Kalacheva IV. Report on national studies of population consumption of dietary trace elements in Ukraine. 2004. 70 p. Ukrainian).
- Tronko M, Kravchenko V, Fink D, Hatch M, Turchin V, McConnell R, et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases. *Thyroid*. 2005 Nov;15(11):1291-7. doi: 10.1089/thy.2005.15.1291.
- Тронько НД, Мабутчі К, Кравченко ВІ, Хатч М, Ліхтарев ІА, Коннел Р та ін. Йодний статус та дози опромінення щитовидної залози у постраждалих від Чорнобильської катастрофи, які проживають у північних областях України (українсько-американське когортне дослідження). *Журнал НАМН України*. 2013;19(3):355-64 (Tronko ND, Mabucci K, Kravchenko VY, Hutch M, Lykhtarev IA, Connell, et al. Iodine status and radiation doses of the thyroid gland in victims of the Chernobyl disaster living in the northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort study). *Journal of the*

Прикладні дослідження

- National Academy of Sciences of Ukraine. 2013;19(3):355-64. Ukrainian).
18. Тронько МД, Кравченко ВІ, Бондар ТВ. Дослідження йодної забезпеченості населення України в межах проекту ВООЗ STEPS поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань. *Ендокринологія*. 2022;27(3):203-13 (Tronko M, Kravchenko V, Bondar T. Study of iodine supply in the population of Ukraine within the framework of the steps project «Study of the prevalence of risk factors for non-infectious diseases» of the World Health Organization. *Endokrynologia*. 2022;27(3):203-13. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.203.
 19. World Health Organization. Iodine status worldwide: WHO global database on iodine deficiency. Geneva: World Health Organization; 2004. 48 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43010> [Accessed 20th January 2023].
 20. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Murcia M, Dineva M, Llop S, et al. Association of maternal iodine status with child IQ: A meta-analysis of individual participant data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec 1;104(12):5957-67. doi: 10.1210/je.2018-02559.
 21. Manjer J, Sandsveden M, Borgquist S. Serum iodine and breast cancer risk: a prospective nested case-control study stratified for selenium levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Jul;29(7):1335-40. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0122.
 22. Behrouzian R, Aghdami N. Urinary iodine/creatinine ratio in patients with stomach cancer in Urmia, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2004 Nov;10(6):921-4.
 23. Gulaboglu M, Yildiz L, Celebi F, Gul M, Peker K. Comparison of iodine contents in gastric cancer and surrounding normal tissues. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(6):581-4. doi: 10.1515/CCLM.2005.101.
 24. World Health Organization. Action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. 31 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341522> [Accessed 20th January 2023].
 25. Rocha HS, Lopes RT, Valiante PM, Tirao G, Mazzaro I, Hönnicke MG, et al. Diagnosis of thyroid multinodular goiter using diffraction-enhanced imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2005;548(1-2):175-80. doi: 10.1016/j.nima.2005.03.086.
 26. Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;28(4):465-79. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.001.
 27. Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bülow Pedersen I, et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid*. 2000 Nov;10(11):951-63. doi: 10.1089/thy.2000.10.951.
 28. Liu Y, Huang H, Zeng J, Sun C. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013 Dec 10;13:1153. doi: 10.1186/1471-2458-13-1153.
 29. Corvilain B, van Sande J, Laurent E, Dumont JE. The H₂O₂-generating system modulates protein iodination and the activity of the pentose phosphate pathway in dog thyroid. *Endocrinology*. 1991 Feb;128(2):779-85. doi: 10.1210/endo-128-2-779.
 30. Gydee H, O'Neill JT, Patel A, Bauer AJ, Tuttle RM, Francis GL. Differentiated thyroid carcinomas from children and adolescents express IGF-I and the IGF-I receptor (IGF-I-R). Cancers with the most intense IGF-I-R expression may be more aggressive. *Pediatr Res*. 2004 Apr;55(4):709-15. doi: 10.1203/01.PDR.0000111282.98401.93.
 31. Yeh MW, Rougier JP, Park JW, Duh QY, Wong M, Werb Z, et al. Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2/gelatinase A. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Dec;13(4):1173-83. doi: 10.1677/erc.1.01226.
 32. Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Jun;141(1-3):65-75. doi: 10.1007/s12011-010-8719-9.
 33. Köhrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev*. 2005 Dec;26(7):944-84. doi: 10.1210/er.2001-0034.
 34. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*. 2005 Mar;184(3):455-65. doi: 10.1677/joe.1.05971.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Кравченко ВІ, Товкай ОА, Раков ОВ, Тронько МД. Епідеміологія аутоімунного тиреоїдиту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):136-44 (Kravchenko VI, Tovkay OA, Rakov OV, Tronko MD. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(2):136-44. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, et al. 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.
 45. 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/je.2015-2222.
 46. Кравченко ВІ, Лузанчук ІА, Андрусішина ІМ, Болгов МЮ. Ретроспективний аналіз мікро- та макроелементів забезпечення у пацієнтів з латентним аутоімунним тиреоїдитом серед мешканців північного регіону України. *Ендокринологія*. 2022;27(4):302-10 (Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Andrusyshina IM, Bolgov MYu. Retrospective analysis of micro- and macronutrient supply in patients with latent autoimmune thyroiditis among residents of the northern region of Ukraine. *Endokrynologia*. 2022;27(4):302-10. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.302.
 47. 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.
 48. Panneels V, Juvenal G, Boeynaems JM, Dumont JE, Van Sande J. Iodine effects on the thyroid: biochemical, physiological, pharmacological, and clinical effects of iodine in the thyroid. In: Preedy VR, Burrow GN, Watson RR, editors. *Comprehensive handbook of iodine, nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects*. San Diego, CA: Academic Press; 2009. 303-14. doi: 10.1016/B978-0-12-374135-6.00032-7.
 49. Izquierdo JH, Bonilla-Abadía F, Cañas CA, Tobón GJ. Calcium, channels, intracellular signaling and autoimmunity. *Reumatol Clin*. 2014 Jan-Feb;10(1):43-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2013.05.008.
 50. 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.
 51. Maiorino M, Scapin M, Ursini F, Biasolo M, Bosello V, Flohé L. Distinct promoters determine alternative transcription of gpx-4 into phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase variants. *J Biol Chem*. 2003 Sep 5;278(36):34286-90. doi: 10.1074/jbc.M305327200.

52. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1439-43. doi: 10.1126/science.1083516.
53. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):233-41. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9.
54. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012 Apr 1;16(7):705-43. doi: 10.1089/ars.2011.4145.
55. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Oct 18;8(3):160-71. doi: 10.1038/nrendo.2011.174.
56. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.
57. Köhrle J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid*. 2005 Aug;15(8):841-53. doi: 10.1089/thy.2005.15.841.
58. Bednarek J, Wysocki H, Sowinski J. Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with Graves' disease and toxic multinodular goiter: effect of methimazole treatment. *Free Radic Res*. 2004 Jun;38(6):659-64. doi: 10.1080/10715760410001701621.
59. Marcocci C, Leo M, Altea MA. Oxidative stress in Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2012 Jul;1(2):80-7. doi: 10.1159/000337976.
60. Duntas LH. The evolving role of selenium in the treatment of Graves' disease and ophthalmopathy. *J Thyroid Res*. 2012;2012:736161. doi: 10.1155/2012/736161.
61. Kravchenko VI, Grossman AB, Rakov OV, Kovzun OI, Pankiv VI, Simurov OV. Selenium supply and thyroid condition in Graves' disease in the region of iodine deficiency. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;(1):26-33. doi: 10.21856/j-PEP.2021.1.04.
62. Renko K, Werner M, Renner-Müller I, Cooper TG, Yeung CH, Hollenbach B, et al. Hepatic selenoprotein P (SePP) expression restores selenium transport and prevents infertility and motor-incoordination in Sepp-knockout mice. *Biochem J*. 2008 Feb 1;409(3):741-9. doi: 10.1042/BJ20071172.
63. Chiu-Ugalde J, Theilig F, Behrends T, Drebes J, Sieland C, Subbarayal P, et al. Mutation of megalin leads to urinary loss of selenoprotein P and selenium deficiency in serum, liver, kidneys and brain. *Biochem J*. 2010 Oct 1;431(1):103-11. doi: 10.1042/BJ20100779.
64. Mittag J, Behrends T, Hoefig CS, Vennström B, Schomburg L. Thyroid hormones regulate selenoprotein expression and selenium status in mice. *PLoS One*. 2010 Sep 22;5(9):e12931. doi: 10.1371/journal.pone.0012931.
65. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):531-41. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.003.
66. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):243-53, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
67. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):180-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
68. Bouillon R. Genetic and racial differences in the vitamin D endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):1119-35. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.014.
69. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017 Jan 20;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
70. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2097. doi: 10.3390/nu12072097.
71. Zakharchenko TF, Kravchenko VI. Peculiarities of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of autoimmune diseases. Immunocorrection (part 1). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020;16(7):564-76. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219011.
72. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011 May-Jun;17(3):456-20. doi: 10.4158/ep.17.3.456.
73. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
74. Alhuzaim ON, Aljohani N. Effect of vitamin d3 on untreated Graves' disease with vitamin D deficiency. *Clin Med Insights Case Rep*. 2014 Aug 13;7:83-5. doi: 10.4137/CCRep.S13157.
75. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012 Dec;42(3):739-41. doi: 10.1007/s12020-012-9679-y.
76. Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*. 2015 May 21;7(5):3813-27. doi: 10.3390/nu7053813.
77. Mangaraj S, Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease – a cross-sectional observational study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 Jan-Feb;23(1):35-9. doi: 10.4103/ijem.IJEM_183_18.
78. Kravchenko V, Rakov O, Kovzun E. Status vitamin D in Ukraine patients with Grave's disease. *J Endocrinol Thyroid Res*. 2021;5(5):555675. doi: 10.19080/JETR.2021.05.555675.
79. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
80. Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, Bayer M, Povoroznyuk V, Rudenka E, et al. Vitamin d status in Central Europe. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:589587. doi: 10.1155/2014/589587.
81. Kravchenko V, Rakov O, Kovzun O, Kovalenko A, Rakova V. Relationship between vitamin D and autoimmune condition and thyroid function with newly onset Grave's disease. *Acta Scientific Women's Health*. 2021;3(8):65-73. doi: 10.31080/ASWH.2021.03.0264.
82. Гуліч МП, Ємченко НЛ, Харченко ОО, Яценко ОВ, Томашевська ЛА, Антомонов МЮ. Продукти нанотехнології: цитрати біоелементів (хімічна характеристика, біологічна дія, сфера застосування). К.: МВЦ «Медінформ», 2018. 204 с. (Gulich MP, Emcheko NL, Kharchenko OO, Yashchenko OV, Tomashevskaya LA, Antomonov MY. Products of nanotechnology: citrates of bioelements (chemical characteristics, biological effect, scope of application). Kyiv: IEC «Medinform»; 2018. 204 p. Ukrainian).
83. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, Rao DS. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther*. 1999 Nov;6(6):313-21. doi: 10.1097/00045391-199911000-00005.

Список скорочень:

- АІТ** – аутоімунний тиреоїдит
АТПО – антитіла до тиреопероксидази
АТрТТГ – антитіла до рецепторів тиреотропного гормону
АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну
ВЗ – вузловий зоб
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ДЕЙС – добова екскреція йоду з сечею
ЛАІТ – латентний аутоімунний тиреоїдит
ТГ – тиреоглобулін
ТТГ – тиреотропний гормон
ХГ – хвороба Грейвса
ЩЗ – щитоподібна залоза

Прикладні дослідження

Elemental support of the population of Ukraine and its importance in thyroid pathology**V.I. Kravchenko, O.V. Simurov, O.V. Rakov, I.A. Luzanchuk
V.A. Kovtun, V.I. Krasnikov**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The review article discusses the main problems of elemental provision of the population with thyroid pathology. The results of research over the past 3 years, which were carried out by employees of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases on the study of the function of the thyroid gland and essential elements in the blood in the event of a violation of thyroid function, are presented, as well as developments in the creation of bio-additives to normalize the content of elements in the body. The lack of essential elements in the nutrition of the population is a global problem. In the study carried out throughout the territory of Ukraine, according to the World Health Organization project, it was established that the population had insufficient iodine supply, the median iodine excretion was 75.17 µg/L, the deficiency of iodine consumption was confirmed, and the total daily excretion, the median of which was 113.9 µg/day. Considered studies of the level of elements in patients with nodular goiter. Insufficient intake of iodine in the body among residents of the northern region of Ukraine was established. A decrease in the content of iron, copper, zinc and selenium in blood serum was observed in nodular pathology of the thyroid gland, which significantly increased the risk of nodular goiter. In autoimmune thyroid disease, an increased level of antibodies to thyroglobulin and thyroxine peroxidase is registered. In our study, even with latent immune thyroiditis, in addition to the increased level of antibodies, the examined patients with autoimmune thyroiditis had a reduced content of magnesium, zinc, and copper. Studies in newly diagnosed diffuse toxic goiter of moderate severity, Graves' disease (GD), are also considered. With GD, a reduced level of selenium in the blood was observed, which correlated with a significantly increased titer of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor. To study the provision of vitamin D patients with moderate GD and healthy individuals without thyroid pathology were selected. According to the international classification of GD, 20% of patients had an obvious deficiency of vitamin D, 50% had a deficiency, 28.85% had an inadequate supply, and only 1% had a normal supply. In the control group, mostly inadequate and normal provision was observed. In GD, there was an inverse relationship to serum thyroid-stimulating hormone receptor antibody levels depending on age. In order to study the dependence of GD on the supply of vitamin D in patients with newly discovered disease of moderate severity, vitamin D was prescribed along with the main treatment with tyrosol. Convincing data were obtained about the positive effect of vitamin D on autoimmune indicators, thyroid function and the need to include it in the treatment regimen of GD. Effective and convenient means for the prevention and treatment of iodine, selenium, calcium, magnesium, and zinc deficiency were

created for a wide range of the population and patients with thyroid pathology. The offered tablets can be used as an independent biologically active supplement, or as a carrier of other microelements/macroelements with vitamins.

Keywords: micro- and macroelements, nodular goiter, AIT, Graves' disease, blood selenium, thyroid function, urinary iodine excretion, tyrosol, correlation coefficients.

Для цитування: Кравченко ВІ, Сімуров ОВ, Раков ОВ, Лузанчук ІА, Ковтун ВА, Красніков ВІ. Елементне забезпечення населення України та його значення при тиреоїдній патології. Ендокринологія. 2023;28(2):120-135. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.120.

Адреса для листування: Сімуров Олександр Володимирович, alex.simurov@gmail.com; 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, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Сімуров Олександр Володимирович, канд. хім. наук, старший науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0001-5413-0933; Раков Олег Віталійович, лікар-ендокринолог консультативно-поліклінічного відділення, ORCID: 0000-0002-0563-3961; Лузанчук Ігор Анатолійович, науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0002-2022-8235; Ковтун Володимир Анатолійович, провідний інженер-програміст відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0003-4140-5744; Красніков Володимир Іванович, провідний інженер відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0009-0001-9780-8422.

Особистий внесок: Кравченко В.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Сімуров О.В. — написання розділу «Розробка препаратів»; Раков О.В. — дослідження впливу вітаміну D при хворобі Грейвса; Лузанчук І.А. — дослідження мікроелементного забезпечення при вузловому зобі; Ковтун В.А. — статистична обробка матеріалів по всім розділам дослідження; Красніков В.І. — дослідження йодного забезпечення в Національному дослідженні. **Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Розробити та дослідити ефективність нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи з метою їх впровадження в клінічну практику» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U000646).

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

Стаття: надійшла до редакції 06.03.2023 р.; перероблена 23.05.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Kravchenko VI, Simurov AV, Rakov OV, Luzanchuk IA, Kovtun VA, Krasnikov VI. Elemental support of the population of Ukraine and its importance in thyroid pathology. Endokrynologia. 2023;28(2):120-135. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.120.

Correspondence address: Simurov Oleksii Volodymyrovych, alex.simurov@mail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska 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, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Simurov Oleksii Volodymyrovych, Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0001-5413-0933; Rakov Oleg Vitaliyovych, Doctor-endocrinologist of the Consultative Polyclinic Department, ORCID: 0000-0002-0563-3961; Luzancyuk Ihor Anatoliyovych, Researcher of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0002-2022-8235; Kovtun Volodymyr Anatoliyovych, Leading Software Engineer of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0003-4140-5744; Krasnikov Volodymyr Ivanovich, Leading Engineer of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0009-0001-9780-8422.

Personal contribution: Kravchenko V.I. — analysis of literary sources and text writing; Simurov O.V. — writing of the section «Development of preparations»; Rakov O.V. — research on the effect of vitamin D in

Graves' disease; Luzanchuk I.A. — study of trace element supply in nodular goiter; Kovtun V.A. — statistical processing of materials for all sections of the study; Krasnikov V.I. — study of iodine supply in the National Study.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Develop and investigate the effectiveness of new means of prevention of diseases of the endocrine system with the aim of introducing them into clinical practice» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration number: 0120U000646).

Declaration of ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received March 06, 2023; revised May 23, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.