

УДК 616-053.4

ТИРЕОИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПРИРОДНОГО ДЕФИЦИТА ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СТРУМОГЕНОВ

© 2014 К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, М.А. Землянова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления
рисками здоровью населения, г. Пермь

Поступила в редакцию 03.10.2014

У детей, проживающих в условиях природного дефицита эссенциальных микроэлементов (йод, цинк) и ингаляционного воздействия струмогенов (бензол, фенол), выявлен недостаточный уровень йодного и микроэлементного обеспечения (снижение экскреции йода с мочой, содержания цинка и свободного тироксина в крови), изменения структуры и объема щитовидной железы. Установлен дисбаланс окислительных и антиоксидантных процессов – повышение уровня малонового диальдегида плазмы и гидроперекиси липидов, понижение уровня антиоксидантной активности плазмы, повышение глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы. В условиях комбинированного струмогенного воздействия доказана связь нарушений тиреоидного профиля и антиоксидантного статуса с повышенным содержанием в крови детей бензола и фенола.

Ключевые слова: *тиреоидный профиль, антиоксидантный статус, струмогены, йод, цинк, бензол, фенол*

В структуре эндокринной заболеваемости детского населения в Российской Федерации патология тиреоидной системы занимает первое место по частоте (более 50%) и значимости негативных последствий для соматического и нервно-психического здоровья детей и подростков [2, 5-7]. С 2010 г. на 43 территориях РФ прирост заболеваемости детей болезнями щитовидной железы составил от 12% до 163%, при этом показатель распространённости в 35 субъектах РФ от 1,2 до 4,2 раз превышал общероссийские уровни (1135,5 сл/на 100 тыс. детского населения). Среди химических техногенных факторов, формирующих загрязнение крупного промышленного города, на фоне сниженной обеспеченности эссенциальными микроэлементами (йод, цинк), серьезную угрозу для формирования эндокринной и тиреоидной патологии при хроническом ингаляционном воздействии представляют органические соединения с доказанным

воздействием на гормоногенез (бензол, фенол) [1, 3, 6, 9, 10]. При этом на территориях с высоким уровнем техногенной нагрузки и превышением содержания в атмосферном воздухе фенола и бензола до 3,0 ПДКс.с. (Брянская, Ульяновская, Иркутская, Калужская, Костромская, Томская область, Красноярский и Забайкальский край, Республика Бурятия, Ханты-Мансийский автономный округ), прирост общей заболеваемости детей болезнями щитовидной железы составил от 24,4% до 54,2%, достигнув 1231,3-4637,0 сл/на 100 тыс. детского населения, что превышает федеральный уровень до 4,0 раз [4, 5].

В настоящее время одним из важных аспектов изучения патогенеза заболеваний щитовидной железы является исследование цитомембранных нарушений, обусловленных дисбалансом окислительных и антиоксидантных процессов, инициируемых негативным воздействием химических веществ техногенного происхождения. Вместе с тем ранее выполненные работы не в полном объеме характеризуют особенности тиреоидного гомеостаза и антиоксидантной защиты у детей, проживающих на территориях природного дефицита эссенциальных микроэлементов (йод, цинк) и ингаляционного воздействия струмогенов (бензол, фенол) [8-11].

Лужецкий Константин Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий клиникой экзозависимой и производственно обусловленной патологии. E-mail: nemo@fcrisk.ru

Устинова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе. E-mail: ustynova@fcrisk.ru

Землянова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики. E-mail: zem@fcrisk.ru

Цель исследования: провести анализ и оценить нарушения тиреоидного профиля, окислительного и антиоксидантного статуса у детей, проживающих в условиях природного дефицита эссенциальных микроэлементов (йод, цинк) и ингаляционного воздействия струмогенов (бензол, фенол).

Материалы и методы. Проведено лабораторное, химико-аналитическое и функциональное обследование детского населения, проживающего в крупном промышленном городе в условиях сниженной обеспеченности эссенциальными микроэлементами (йод, цинк) и превышением в атмосферном воздухе содержания бензола и фенола до 4,1/1,0 ПДК м.р./ ПДК с.с. Группу наблюдения составили 190 детей в возрасте 3-7 лет ($5,4 \pm 0,26$ лет), 45,8% всех обследованных детей – мальчики (87 человека) и 54,2% – девочки (103 человек). В зависимости от коэффициентов опасности (НҚ), формируемых аэрогенным поступлением фенола и бензола, все обследованные дети были разделены на группы: 1) 92 человека, проживавших на границе промышленного района (НҚ 0,23-0,61) – группа наблюдения № 1; 2) 98 человек, проживавших в районе промышленного центра (НҚ 0,24-1,41) – группа наблюдения № 2. Группу сравнения составили 94 ребенка в возрасте 3-7 лет ($5,5 \pm 0,09$ лет), проживавших в условно чистом районе города (НҚ 0,09-0,43), при этом 43,6% всех обследованных детей – мальчики (41 человек) и 56,4% – девочки (53 человека). Все исследованные территории относятся к районам с лёгким уровнем йодного дефицита (медиана йодурии 53-87 мкг/л) и зубной эндемии средней тяжести (частота зоба по данным УЗИ – 22,8%).

Для выявления особенностей нарушения тиреоидного профиля и антиоксидантного статуса у детей было проведено углубленное лабораторное и функциональное обследование, которое включало:

1) оценку тиреоидного гомеостаза (ТТГ, Т4 свободный, антитела к ТПО в крови) методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментного анализатора "Infinite F50 Теса" (Австрия);

2) определение уровня экскреции йода с мочой в разовой порции мочи церий-арсенитовым методом (Wawschinek O., 1985 г.), в модификации лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН;

3) определение общей антиоксидантной активности (АОА), уровня гидроперекиси липидов (ГПЛ) в сыворотке крови, содержания малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, с

помощью спектрофотометра ПЭ-5300в (ОАО «Экохим», Россия, г.С-Петербург);

4) изучение функциональной активности глутатионпероксидазы (ГПТ), супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментного анализатора "Infinite F50 Теса" (Австрия);

5) ультразвуковое сканирование щитовидной железы (положение, размеры, объем, визуальная оценка внешних контуров железы, экзогенности ткани и ее экоструктуры, оценка характера кровоснабжения железы) проводилась по стандартной методике на аппарате «Toshiba VIAMO» (Япония) с использованием линейного мультисигнального датчика. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле J. Brunn (1981). Полученные результаты интерпретировали в соответствии с возрастными нормативами и площадью поверхности тела у детей (Delange F. et al., 1999).

Определение уровня цинка в крови проводилось методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрофотометре PERKIN-ELMER-3110 с атомизацией в пламени; бензола и фенола – методом капиллярной газовой хроматографии и парафазного анализа с использованием аппаратно-программного комплекса «Хроматэк-Кристалл-5000» (США).

Для установления причинно-следственных связей между химическими техногенными соединениями (фенол, бензол) поступающими с атмосферным воздухом и развитием у детей оксидантных и тиреоидных нарушений было выполнено математическое моделирование, включающее анализ вероятности регистрации анализируемых показателей при возрастании концентрации химических веществ в крови.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных химико-аналитических исследований было установлено, что среднее содержание бензола ($0,0007 \pm 0,0006$ мг/дм³) в крови детей группы наблюдения № 1 соответствовало референтному уровню, в группе № 2 ($0,003 \pm 0,001$ мг/дм³) в 2,1 раза превышало показатель группы сравнения ($0,0014 \pm 0,0006$ мг/дм³) ($p < 0,05$). Концентрация фенола ($0,056 \pm 0,02 - 0,07 \pm 0,01$ мг/дм³) в крови детей групп наблюдения № 1,2 в 1,5-1,8 раза превышала показатель группы сравнения ($0,038 \pm 0,008$ мг/дм³) ($p < 0,05$), в 5,6-7,0 референтный норматив ($0,01 \pm 0,037$ мг/дм³) ($p < 0,05$). Содержание цинка ($3,07 \pm 0,13 - 3,32 \pm 0,12$ мг/дм³) в крови детей всех исследуемых групп наблюдения в 2,1-2,3 раза было достоверно ниже референтного уровня ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Содержание химических соединений в крови детей групп исследования, мг/дм³, M±m

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения		Группа сравнения
		№1	№2	
бензол	0,0±0,0	0,0007±0,0006	0,003±0,001^{*,**}	0,0014±0,0006[*]
фенол	0,01±0,0037	0,056±0,02^{*,**}	0,07±0,01^{*,**}	0,038±0,008[*]
цинк	7,00±0,014	3,07±0,128^{*,**}	3,32±0,122[*]	3,19±0,11[*]

Примечание: * - достоверность различий с референтным уровнем, p1≤0,054;

** - достоверность различий с группой сравнения, p2≤0,05

Исследование показателей антиоксидантной защиты свидетельствовало об активизации процессов свободно-радикального окисления у детей групп наблюдения с последующим накоплением продуктов перекисаации. Уровень ГПЛ в сыворотке крови детей групп наблюдения № 1 и 2 в среднем составлял 350,8±36,1 - 383,44±46,16 мкмоль/дм³, что в 1,4-1,5 раза

превышало аналогичный показатель в группе сравнения (p=0,000). Содержание МДА в плазме крови обследованных детей групп наблюдения в среднем составляло 3,5±0,2-3,6±0,1 мкмоль/см³, что в 1,3 раза превышало аналогичный показатель в группе сравнения (2,75±0,14 мкмоль/см³, p=0,000) (табл. 2).

Таблица 2. Результаты исследования окислительного гомеостаза у детей групп исследования, M±m

Показатель	Норма		Группа наблюдения		Группа сравнения	p1	p2
	Low	High	№1	№2			
гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	0,0	350,0	350,8±36,1	383,4±46,2	250,4±26,5	0,00	0,00
МДА, мкмоль/см ³	1,8	2,5	3,5±0,2	3,6±0,1	2,75±0,1	0,00	0,00

Примечание: p1 – достоверность различий группы наблюдения № 1 с группой сравнения; p2 – достоверность различий группы наблюдения № 2 с группой сравнения

Оценка состояния антиокислительных процессов выявила перенапряжение и снижение ресурсов антиоксидантной защиты в ответ на активацию свободно-радикального окисления в условиях повышенного содержания бензола и фенола в крови детей. Уровень АОА сыворотки

составил 32,3±1,4-31,8±1,5%, что в 1,1-1,2 ниже физиологической нормы и показателя группы сравнения (36,6±1,7%) (p=0,001). При этом в группе наблюдения № 1 выявлена повышенная в 1,5 раза относительно группы сравнения активность ГПТ (51,4±9,4 нг/см³) (p=0,001) (табл. 3).

Таблица 3. Результаты исследования антиоксидантной активности у детей групп исследования, M±m

Показатель	Норма		Группа наблюдения (M±m)		Группа сравнения	p1	p2
	Low	High	№1	№2			
АОА, %	36,2	38,6	32,3±1,4	31,8±1,5	36,6±1,7	0,00	0,01
глутатионпероксидаза, см ³	27,5	54,7	51,4±9,4	33,9±5,4	33,5±5,3	0,00	0,91
супероксиддисмутаза, нг/см ³	45,9	98,3	72,3±11,2	42,0±6,1	51,9±4,9	0,00	0,05

Примечание: p1 – достоверность различий группы наблюдения № 1 с группой сравнения; p2 – достоверность различий группы наблюдения № 2 с группой сравнения

Наиболее высокие показатели активности СОД – внутриклеточного фермента, отвечающего за ингибирование активных форм кислорода, установлены у детей группы наблюдения № 1 (72,3±11,2 нг/см³), в 1,4 раза превышающие показатель группы сравнения (51,8±4,9 нг/см³, p=0,001). При этом в группе наблюдения № 2 уровень СОД определялся ниже предела физиологической нормы (42,0±6,1 нг/см³) и в 1,2 – ниже показателя группы сравнения, что может

свидетельствовать о снижении резервных возможностей антиоксидантной защиты (p≤0,05).

У детей групп наблюдения установлена достоверная причинно-следственная связь: вероятности повышения уровня ГПЛ в крови (R²=0,41; F≤46,7 p=0,000) и МДА в плазме крови (R²=0,25; F≤23,67 p=0,000) при повышенном содержании бензола, повышения активности ГПТ и СОД в сыворотке крови при повышенном содержании в крови фенола (R²=0,17-0,78;

8,13≤F≤314,18; p=0,000-0,026). В группах наблюдения №1, 2 выявлен недостаточный уровень йодного обеспечения (йодурия – 7,47±2,2-8,6±2,7 мкг/100см³), при этом, экскреция йода с мочой снижена в 1,1-1,2 раза относительно группы сравнения (9,4±2,5 мкг/100см³), в 1,3

раза физиологической нормы. При оценке уровня йодного дефицита пониженное содержание йода в моче выявлено у 75,0-90,0% обследованных детей групп наблюдения, при 44,4% в группе сравнения (p=0,016-0,027) (табл. 4).

Таблица 4. Показатели гормонального гомеостаза и уровня антител к ТПО, M±m

Показатель	Норма		Группа наблюдения		Группа сравнения
	Low	High	№1	№2	
T4 свободный, пмоль/л	10,0	25,0	16,6±0,5*	16,4±1,1*	19,1±0,5
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,3	4,0	1,4±0,1	1,2±0,2*	1,6±0,1
антитела к ТПО, МЕ/см ³	0,0	30,0	1,9±0,5*	3,0±3,6	2,9±1,0
йодурия, мкг/100см ³	10,0	50,0	7,47±2,2*	8,6±2,7	9,4±2,5

Примечание: * – достоверность различий показателей с группой сравнения (p≤0,001-0,05)

Содержание гормонов гипотизарно-тиреоидной системы (ТТГ – 1,2±0,2-1,8±0,1 мкМЕ/см³ и T4 свободного – 16,4±1,1-16,6±0,5 пмоль/л), антител к ТПО (1,9±0,5-3,0±3,6 МЕ/см³), у всех детей находилось в пределах нормативных значений, при этом уровень свободного тироксина в группах наблюдения в 1,2 раза был достоверно ниже группы сравнения – 19,1±0,5 пмоль/л (p≤0,05). Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило в группах наблюдения изменения структуры и объема органа у 32,6-43,4% обследованных детей, диффузные изменения структуры щитовидной железы у 28,7-36,7%, что в 1,7-2,4 раза больше, чем в группе сравнения (16,7-17,9%, p=0,00-0,079).

По результатам проведенного исследования в условиях сниженной обеспеченности эссенциальными микроэлементами (йод, цинк) у детей, имеющих повышенное содержание фенола в крови до 1,5 раз (группа наблюдения № 1), на фоне активизации процессов свободно-радикального окисления липидов (повышение уровня МДА в 1,3 раза, гидроперекисей липидов в 1,4 раза) установлено напряжение показателей антиоксидантной защиты (повышение относительно группы сравнения ГПТ в 1,5 раза, СОД в 1,4 раза), наличие изменений структуры и объема щитовидной железы у 28,7%. В группе наблюдения № 2 (содержание бензола в крови превышено до 2,1 раза, фенола до 1,8 раза), выявлено повышение активности окислительных процессов (увеличение уровня МДА в 1,3 раза, гидроперекисей липидов в 1,5 раза), нарушение показателей антиоксидантной защиты (снижение относительно группы сравнения АОА и СОД в 1,2 раза), наличие изменений структуры и объема щитовидной железы у 43,4%, с диффузными изменениями у 36,7% детей).

У детей групп наблюдения установлена достоверная причинно-следственная связь:

вероятности повышения уровня гидроперекиси липидов в крови (R²=0,41; F≤46,7 p=0,000) и МДА в плазме крови (R²=0,25; 23, F≤23,67 p=0,000) при повышенном содержании бензола, повышения активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови при повышенном содержании в крови фенола (R²=0,17-0,98; 8,13≤F≤314,18; p=0,000-0,026).

Выводы: условиях природного дефицита эссенциальных микроэлементов (йод, цинк) и ингаляционного воздействия струмогенов (бензол, фенол), в качестве ранних маркеров тиреоидных нарушений у детей выступают показатели антиоксидантной защиты и окислительного гомеостаза обменных процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Анчикова, Л.И. Взаимосвязь факторов вредного производства с нарушениями тиреоидного статуса и содержания микроэлементов в крови у больных в условиях йоддефицитной местности и их коррекция // Современные аспекты хирургической эндокринологии: матер. IX (XI) симп. по хирург. эндокринологии. – Челябинск, 2000. С. 350-354.
2. Баранов, А.А. Основные тенденции динамики состояния здоровья детей в российской федерации. Пути решения проблем / А.А. Баранов, А.Г. Ильин // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 6. С. 12-18.
3. Возгомент, О.В. Гигиеническая характеристика факторов, формирующих тиреоидную патологию у детей / О.В. Возгомент, И.П. Корюкина, А.И. Аминова, К.П. Лужецкий // Фундаментальные исследования. 2010. № 2. С. 28-30.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. 176 с.
5. Дедов, И. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита / И. Дедов, Г. Мельниченко, В. Фадеев, Т. Моргунова // Врач. 2008. № 10. С. 51-57.

6. Лужецкий, К.П. Структурно-динамический анализ эндокринной патологии у детей, проживающих в условиях воздействия химических техногенных факторов среды обитания (на примере Пермского края) / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, Л.Н. Палагина // Здоровье населения и среда обитания. 2013. № 11 (248). С. 32-35.
7. Лужецкий, К.П. Йоддефицитные заболевания природно-обусловленного происхождения у детей Пермского края // Здоровье населения и среда обитания. 2010. № 3. С. 25-30.
8. Лужецкий, К.П. Особенности клинко-лабораторного статуса у детей с йоддефицитными заболеваниями, проживающих в условиях комбинированного воздействия природно-техногенных факторов / К.П. Лужецкий, И.П. Корюкина, О.Ю. Устинова и др. // Фундаментальные исследования. 2010. № 2. С. 65-67.
9. Онищенко, Г.Г. Профилактика зобной эндемии на территориях с сочетанным воздействием химических факторов технологического и природного генеза / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова // Гигиена и санитария. 2004. № 1. С. 12-17.
10. Поздняк, А.О. Роль некоторых факторов внешней среды в развитии эндемического зоба // Гигиена и санитария. 2002. № 4. С. 13-15.
11. Ременякина, Е.И. Сравнительный анализ состояния про/-антиоксидантной защиты у пациентов с дисфункцией щитовидной железы различного генеза / Е.И. Ременякина, И.И. Павлюченко, О.С. Охременко, Ю.С. Панасенкова // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 35-39.

THYROID PROFILE AND ANTIOXIDANT STATUS AT CHILDREN LIVING IN CONDITIONS OF NATURAL DEFICIENCY OF ESSENTIAL MICRONUTRIENTS AND UNDER INHALATION EXPOSURE OF STRUMOGENS

© 2014 К.П. Luzhetsky, O.Yu. Ustinova, M.A. Zemlyanova

Federal Scientific Center of Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm

The insufficient level of iodine and microelements' supply (decrease urinary iodine excretion, zinc content and free thyroxine in the blood), changes in the structure and thyroid volume were detected in the children living in the natural deficiency of essential micronutrients (iodine, zinc) and under inhalation exposure of strumogens (benzene, phenol). The imbalance of oxidative and antioxidant processes such as peroxidation of plasma by malondialdehyde and lipid hydroperoxidation, plasma antioxidant activity decline, excessive presence of glutathione peroxidase and superoxide dismutase have been established. It has been proved that under the combined strumogens' exposure there is a relation of the disorders of thyroid profile and antioxidant status with the excessive presence of benzene and phenol in children's blood.

Keywords: *thyroid profile and antioxidant status, strumogens, iodine, zinc, benzene, phenol*

*Konstantin Luzhetskiy, Candidate of Medicine, Head of Environmental and Hereditary Immunopathology Clinic.
E-mail: nemo@fcrisk.ru*

Olga Ustinova, Doctor of Medicine, Deputy Director on Medical Work. E-mail: ustinova@fcrisk.ru

*Marina Zemlyanova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Biochemistry and Cytogenetic Diagnostic Methods.
E-mail: zem@ferisk.ru*