

Западно- Казахстанский государственный медицинский  
университет имени Марата Оспанова

УДК 616.441-002-036.22(574.1)

На правах рукописи

**КОШМАГАНБЕТОВА ГУЛЬБАКИТ КУАНЫШКАЛИЕВНА**

**Клинико-эпидемиологическая характеристика эндемического зоба в  
нефтегазоносных районах Западного региона Казахстана**

6D110100 - Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научный руководитель  
кандидат медицинских наук,  
доцент Х. И. Кудабаяева

Зарубежный консультант:  
MD, PhD N. Mickuviene

Республика Казахстан  
Актобе, 2016 год

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |            |
|---|------------|
| <b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....</b>  | <b>3</b>   |
| <b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....</b>   | <b>4</b>   |
| <b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....</b>  | <b>6</b>   |
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>  | <b>7</b>   |
| <b>1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЙОДОДЕФИЦИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>                                    | <b>12</b>  |
| 1.1 Дефицит йода и связанные с ним расстройства.....  | 12         |
| 1.2 Распространенность йоддефицитных заболеваний в мире и в Казахстане.....                                     | 17         |
| 1.3 Эпидемиологические критерии йоддефицитных заболеваний.....  | 22         |
| 1.4 Роль природно-антропогенных факторов окружающей среды в развитии эндемического зоба.....                    | 25         |
| <b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>   | <b>34</b>  |
| 2.1 Выбор мест обследования .....   | 34         |
| 2.2 Общая характеристика обследованных групп.....   | 35         |
| 2.3 Характеристика методов исследования.....  | 36         |
| <b>3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ.....</b>  | <b>40</b>  |
| 3.1 Определение частоты тиреомегалии по данным ультразвукового исследования у детей школьного возраста.....     | 40         |
| 3.2 Анализ результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Актюбинской области.....              | 50         |
| 3.3 Определение экскреции йода с мочой у детей школьного возраста ....  | 52         |
| 3.4 Особенности физического развития детей школьного возраста в условиях зобной эндемии.....                    | 56         |
| 3.5 Оценка зобной эндемии среди женщин детородного возраста.....  | 66         |
| 3.5.1 Данные ультразвукового исследования у женщин детородного возраста.....                                    | 66         |
| 3.5.2 Исследование тиреоидного статуса у женщин детородного возраста.....                                       | 67         |
| <b>4 ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ В НЕФТЕГАЗОНОСНЫХ И БЛАГОПОЛУЧНЫХ РАЙОНАХ АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ.....</b> | <b>70</b>  |
| 4.1 Особенности содержания макро- и микроэлементов в волосах детей в нефтегазоносных районах.....               | 70         |
| 4.2 Особенности содержания макро- и микроэлементов у детей с зобом....  | 73         |
| 4.3 Особенности содержания макро- и микроэлементов в зависимости от пола детей.....                             | 78         |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>  | <b>82</b>  |
| <b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>   | <b>96</b>  |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>  | <b>116</b> |

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы и стандарты:

Закон Республики Казахстан «О профилактике йододефицитных заболеваний» от 14.10.2003 г. № 489– ПЗРК (с изменениями и дополнениями по состоянию на 13.01.2014 г.).

Приказ Министерства Здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении Правил о порядке осуществления мониторинга за качеством, производством, хранением, ввозом и реализацией йодированной пищевой соли и другими, обогащенными соединениями йода пищевыми продуктами» от 18.08.2006 г. № 641.

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы от 29 ноября 2010 года № 1113.

ГОСТ 7.32-2001- (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98- (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-2003. Система стандартов по информации , библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации , библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93- Система стандартов по информации , библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись.Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации , библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ГОСТ 8.417-2002 Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями

**Величина p**- вероятность того что полученный результат абсолютно случаен. Величина p может изменяться от 1 (результат точно случаен) до 0 (результат точно не случаен). Величина p, меньшая или равная заданному уровню альфа- ошибки (например, 0,05), говорит о статистической значимости полученного различия.

**Достоверность**- характеристика, показывающая, в какой мере результат измерения соответствует истинной величине. Достоверность исследования определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки.

**Индекс массы тела** (англ. body mass index (BMI), ИМТ) — величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста и тем самым косвенно оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. Индекс массы тела рассчитывается по формуле:  $I=W/L^2$ , где: W — масса тела в килограммах, L — рост в метрах, измеряется в кг/м<sup>2</sup>.

**Йододефицитные заболевания** — это любые патологические состояния, обусловленные дефицитом йода, которые могут быть предупреждены посредством обеспечения населения необходимым количеством йода.

**Йодурия** – количество йода, выделяемого с мочой.

**Медиана** (от лат. mediāna — середина) 50-й перцентиль или квантиль 0,5 — статистика, которая делит ранжированную совокупность (вариационный ряд выборки) на две равные части: 50 % «нижних» членов ряда данных будут иметь значение признака не больше, чем медиана, а «верхние» 50 % — значения признака не меньше, чем медиана.

**Статистическая значимость** – статистические методы, которые позволяют оценить вероятность наблюдаемой или более высокой степени ассоциации между независимыми и зависимыми переменными при справедливости нулевой гипотезы. Следует отличать достигнутый уровень статистической значимости (расчетный) от априорно задаваемого критического уровня статистической значимости, равного чаще всего 0,05 или 0,01. Обычно уровень статистической значимости выражают p-величиной.

**Среднее арифметическое** – одна из наиболее распространенных мер центральной тенденции, представляющая собой сумму всех наблюдаемых значений, деленных на их количество.

**Отношение распространенностей** - это отношение распространенности выявленных случаев изучаемого явления среди лиц, имеющих фактор риска к распространенности выявленных случаев изучаемого явления среди лиц, не имеющих фактор риска.

**Поперечные исследования** (англ. cross-sectional study) это исследования для оценки распространенности (превалентности, prevalence) каких-либо заболеваний или других явлений или признаков в генеральной совокупности

(популяции) в определенный момент времени. Наличие или отсутствие болезни и наличие или отсутствие других признаков (или, если они количественные, степень их выраженности) определяется у каждого члена популяции или в репрезентативной выборке в один момент времени. Математически распространенность является дробью, в числителе которой находится число случаев изучаемого явления в определенной популяции, а в знаменателе – количество обследованных лиц на определенный момент времени.

**Индекс Ленца-Бауэра** - (Lenz-Bauer: син. Ленц-Бауэра индекс) — показатель тяжести эндемии зоба, определяемый как отношение числа мужчин к числу женщин среди больных эндемическим зобом, величина которого в неэндемичных регионах составляет 1:12, в эндемичных по зобу местностях — 1:3 — 1:1 ; с увеличением тяжести эндемии увеличивается. При индексе от 1:1 до 1:3 - тяжелый эндемический очаг; от 1:4 до 1:5 - эндемический очаг средней тяжести; 1:6-1:9 - легкий эндемический очаг; 1:10 и более считается не эндемической зоной, а спорадической.

**Женщины детородного возраста** - это женщины в возрасте 15-44 лет, в период в течение которого они способны к вынашиванию и рождению ребенка.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

|          |  |
|----------|--|
| ИДЗ      | – йододефицитные заболевания                                       |
| ИИС      | – йодиндуцированные состояния                                      |
| ВОЗ      | – Всемирная Организация Здравоохранения                            |
| ЩЖ       | – щитовидная железа  |
| ЮНИСЕФ   | – Детский фонд Организации Объединенных Наций                      |
| МСКИДЗ   | – Международный Совет по контролю за йододефицитными заболеваниями |
| НИР      | – научно-исследовательская работа                                  |
| МОН      | – Министерство образования и науки                                 |
| РК       | – Республика Казахстан   |
| ТТГ      | – тиреотропный гормон гипофиза                                     |
| ИФР-1    | – инсулиноподобный фактор роста                                    |
| БСИФР- 3 | – белок связывающий инсулиноподобный фактор роста                  |
| АТ - ТГ  | – антитела к тиреоглобулину  |
| АТ - ТПО | – антитела к тиропероксидазе                                       |
| свТ4     | – свободный тироксин   |
| свТ3     | – свободный трийодтиронин  |
| СГ       | – субклинический гипотиреоз  |
| СТ       | – субклинический тиреотоксикоз                                     |
| УЗИ      | – ультразвуковое исследование                                      |
| IQ       | – коэффициент умственного развития                                 |
| ДИ       | – доверительный интервал   |
| ПШТ      | – площадь поверхности тела   |
| ПГС      | – пропорционально генеральной совокупности                         |
| УЗ       | – узловой зоб  |
| ЭЗ       | – эндемический зоб   |
| ОТО      | – общий тиреоидный объем   |
| ИИГ      | – йод-индуцированный гипертиреоз                                   |
| АИТ      | – аутоиммунный тиреоидит   |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Высокая распространенность йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) и широкий спектр негативных последствий йододефицита, позволяют отнести их к наиболее распространённым неинфекционным заболеваниям человека, которые могут быть предупреждены посредством обеспечения населения необходимым количеством йода. 2 миллиарда человек во всем мире имеют риск развития йододефицитных заболеваний. Йодный дефицит признан глобальной проблемой общественного здравоохранения всего мира, приводит к снижению потенциала всего подверженного ему сообщества [1-3]. У женщин фертильного возраста в эндемичных по зобу областях отмечаются нарушения репродуктивной функции, увеличивается количество выкидышей и мертворождений, наблюдается рост перинатальной и детской смертности [4-6].

В развитии эндемического зоба, как наиболее специфического проявления дефицита йода, роль йодной недостаточности доказана. Между тем необходимо учитывать действие природных и техногенных факторов, нарушающих утилизацию йода и реализацию его биологического эффекта в условиях уже существующего йодного дефицита. Данные многочисленных исследований показывают, что развитие эндемического зоба обусловлено воздействием комплекса различных (природных, климатических, экологических и др.) факторов, оказывающих струмогенный эффект [7,8].

Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода проста и при правильном ее решении можно практически полностью предупредить йододефицитные расстройства. Международное сообщество мобилизовало усилия для ликвидации йододефицитных заболеваний под руководством Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Международного Совета по контролю за йододефицитными заболеваниями (МСКЙДЗ) и Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ). Это привело к значительному прогрессу в контроле ЙДЗ, особенно в Африке и в Юго-Восточной Азии, где эндемия является наиболее тяжелой [9].

На современном этапе практически всю территорию Казахстана можно отнести к регионам со средним и легким дефицитом йода. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла в 2006 г. резолюцию, требующую от стран-членов предоставления в ВОЗ регулярных (не менее одного раза в 3 года) отчетов о состоянии проблемы устранения ЙДЗ на национальном уровне. В связи с этим в 2006 – 2007 годах в Республике Казахстан проведена оценка эффективности программы профилактики ЙДЗ. Отмечен прогресс в использовании йодированной поваренной пищевой соли, увеличения доли домохозяйств, потребляющих адекватно йодированную соль. Уменьшился удельный вес женщин репродуктивного возраста с недостаточным уровнем йодурии [10]. В 2008 году, по данным Герасимова Г.А. – регионального координатора МСКЙДЗ по странам Восточной Европы и Центральной Азии – Республика Казахстан

отнесена к странам, где достигнуты цели по устранению дефицита йода в питании, на основании данных медианы йодурии (более 250 мкг/л) [11].

Однако, изменение экологической обстановки вносит существенные коррективы в оценку причин и механизмов развития йододефицита. Остаются недостаточно изученными особенности формирования дефицита йода под воздействием комплекса факторов окружающей среды [12-14]. Щитовидная железа одной из первых реагирует на изменения окружающей среды и играет важную роль в адаптации к неблагоприятным воздействиям. Сочетание йодной недостаточности и воздействия экологических стрессогенов взаимно отягощают друг друга и является важной частью проблемы эндемии. Не исключается возможность формирования зубной эндемии только за счет повышенного содержания ксенобиотиков в окружающей среде. Подтверждением этого является то, что в настоящее время выявлены районы, где при отсутствии йодной недостаточности отмечается напряженная зубная эндемия, а также территории с несоответствием степени зубной эндемии тяжести йодного дефицита. По мнению ряда авторов, сочетание дефицита йода с неблагоприятной экологической обстановкой усугубляет тяжесть зубной эндемии, увеличивает распространенность хронической соматической патологии у детей вследствие прямого действия экополлютантов, угрожает интеллектуальному развитию детского населения [15-21]. Повышенная концентрация в окружающей среде различных химических агентов, обладающих зубогенными свойствами при высокой техногенной нагрузке приводит к нарушениям микроэлементного обмена [22].

Как известно, в Западном регионе Казахстана располагаются крупные нефтегазодобывающие и нефтегазоперерабатывающие предприятия, на которых при добыче нефти и газа происходит загрязнение атмосферного воздуха, почвы и воды различными выбросами, обладающими зубогенными свойствами. Основными ингредиентами выбросов в районах добычи нефти являются сернистый ангидрид, окись углерода, окислы азота, соли тяжелых металлов, оказывающие влияние на рост заболеваемости населения [23-27].

Результаты пилотного исследования распространенности эндемического зоба, проведенного сотрудниками ЗКГМУ имени Марата Оспанова (2010 – 2012гг.) показали, что в Актюбинской области частота тиреомегалии превышает спорадический уровень заболеваемости приблизительно в 10 раз, и составляет 58,9%. В промышленной зоне частота зоба превышает в 2,1 раза показатели в экологически благополучной зоне [28,29]. В связи с этим, большой научный и практический интерес представляет изучение проблемы эндемического зоба в нефтегазоносных районах Западного Казахстана. Совокупность вышеизложенных позиций определила направление работы, а также цели и задачи.

**Цель исследования:** изучить распространенность эндемического зоба в нефтегазоносных районах Западного региона Республики Казахстан

### **Задачи исследования:**

1. Определить степень тяжести и генез зобной эндемии с использованием современных критериев ВОЗ (процент детей 7-11 лет с увеличением щитовидной железы (клинический показатель эндемии), йодообеспечение региона по степени йодурии (биохимический показатель эндемии)).

2. Для подтверждения напряженности зобной эндемии выявить процент женщин детородного возраста с увеличением щитовидной железы, с повышенным уровнем тиреотропного гормона, антител к тиреоидной пероксидазе и провести ретроспективный анализ частоты гипертиреотропинемии по данным скрининга новорожденных на врожденный гипотиреоз.

3. Определить наличие в нефтегазоносных районах Западного региона Республики Казахстан струмогенных факторов на основе микроэлементного анализа состава волос.

**Объект исследования.** Объектом исследования являлись 815 детей школьного возраста (7-11 лет), 140 женщин фертильного возраста (15-44 лет), постоянно проживающие на территории нефтегазоносных (НФ) и экологически благополучных районов (БЛ) Актыубинской области Западного Казахстана.

**Предметом исследования** были физиологические параметры (рост, вес, объем щитовидной железы, тиреоидный статус), биологические среды детей: волосы - содержание 25 химических элементов (Al, As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, I, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, B, Be, V, Hg, Zn), моча- экскреция неорганического йода в разовой порции мочи (йодурия), биологические среды женщин (кровь- показатели функционального состояния гипотиреоидной системы (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови), показатели антитиреоидного иммунитета (уровень антител к тиреоидной пероксидазе АТ-ТПО в сыворотке крови), доступные статистические данные областного Департамента Здравоохранения за 2008-2012 гг. по скринингу на неонатальный гипотиреоз (уровень ТТГ).

### **Научная новизна диссертационного исследования**

- В рамках данного исследования впервые изучена распространенность эндемического зоба, генез и степень напряженности зобной эндемии в нефтегазоносных районах региона с учетом современных критериев, рекомендованных ВОЗ.

- Впервые изучен тиреоидный статус женщин фертильного возраста в нефтегазоносных районах.

- Впервые проведен и оценен микроэлементный анализ волос у детей в нефтегазоносных районах. Впервые установлены типичные изменения элементного статуса детей с зобом.

- Подтверждена необходимость дифференцированного подхода к вопросам профилактики зобной эндемии в регионе.

### **Практическая значимость диссертационного исследования**

Результаты проведенных эпидемиологических исследований о степени тяжести и генезе зобной эндемии в нефтегазоносных районах Западного

Казахстана могут быть использованы для организации профилактических мероприятий по борьбе с йододефицитными состояниями. Размер щитовидной железы школьников в Актюбинской области выше, чем эталонные значения, о которых сообщили ВОЗ. Эти данные могут быть использованы для определения локальной ссылки при проведении скрининга среди детей с увеличением щитовидной железы.

Полученные результаты об особенностях микроэлементного состава волос детей 7-11 лет с увеличением щитовидной железы, проживающих в нефтегазоносных районах Актюбинской области являются базой для научного обоснования практических мероприятий по устранению и профилактике зубной эндемии с учетом особенностей микроэлементного статуса жителей области, для разработки региональных программ по снижению уровня загрязненности окружающей среды зобогенными факторами в регионе с высоким уровнем антропогенных воздействий.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры внутренних болезней №1 (курс эндокринологии) ЗКГМУ им. Марата Оспанова (приложения А, Б), в практическое здравоохранение (приложения В, Г). Материалы исследования использованы при подготовке изданного учебного пособия: «Современные методы диагностики заболеваний щитовидной железы»(2015г.).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Нефтегазоносные и экологически благополучные районы Актюбинской области, несмотря на йодную обеспеченность, относятся к территориям с напряженной зубной эндемией.

2. В нефтегазоносных районах Актюбинской области при отсутствии дефицита йода неблагоприятная экологическая обстановка оказывает струмогенный эффект и определяет формирование зубной эндемии.

3. Струмогенный эффект у детей нефтегазоносных районов происходит в форме дисбаланса макро- и микроэлементов, характеризующегося дефицитом хрома, цинка и повышенным накоплением кремния, бора, йода, марганца и ванадия. Значимую роль в развитии эндемического зоба играют микроэлементные дисбалансы кремния и бора.

#### **Личный вклад автора**

Сбор данных проводился сотрудниками кафедры внутренних болезней №1 при непосредственном участии докторанта и научного руководителя во время эпидемиологических выездов в составе исследовательской группы научно-исследовательской работы с грантовым финансированием Министерства образования и науки Республики Казахстан «Эпидемиология эндемического зоба в Западном регионе Казахстана и разработка рекомендаций по профилактике йододефицитных состояний» в районы области. Все основные разделы представленной работы (сбор данных, обработка и анализ материалов исследования, интерпретация результатов и их обсуждение), определение экскреции йода в моче, забор волос для анализа выполнены лично автором.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на III Международной научно-практической конференции «Topical issues in medicine» в партнерстве с Общественной организацией «Молодые врачи Азербайджана» (Актобе, 2014); на II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, Россия, 2014); на международной научно-практической конференции «Инновационные технологии охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья» (Актобе, 2015); in «ICBE 2015, International Conference of Social Science, Medicine and Nursing (SSMN-2015)» (Istanbul, Turkey, 2015); in 6<sup>th</sup> International Symposium “New horizons on trace elements and minerals role in human and animal health” Federation of European Societies on Trace Elements and Minerals FESTEM (Catania, Italy, 2016)

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 1- в издании индексированном в информационной базе Thomson Reuters (Web of science) «Biological Trace Element Research» (IF=1,748 в 2015г.); 2 - в изданиях индексированном в информационной базе Скопус - «Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences»; «Гигиена и санитария»; 4 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК; 3 статьи - в рецензируемых изданиях РФ; 1 статья и 1 тезис – в сборниках Международных научно-практических конференций (зарубежных); 2 тезиса - в материалах Международных научных конференций. Получены 2 свидетельства государственной регистрации прав на объект авторского права (приложение Д, Е).

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 115 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 34 таблицами и 23 рисунками. Список использованной литературы включает 280 источников, из них 173 зарубежных авторов.

Исследование проведено в рамках НИР с грантовым финансированием МОН РК «Эпидемиология эндемического зоба в Западном регионе Казахстана и разработка рекомендаций по профилактике йоддефицитных состояний» (номер госрегистрации 013РК00439).

# 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЙОДОДЕФИЦИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Дефицит йода и связанные с ним расстройства

Йод является важным питательным веществом, потребность в котором должна быть получена с пищей. Содержание йода в организме взрослого человека составляет 15-20 мг, 80% из которого сосредоточено в щитовидной железе (ЩЖ). Посредником активного транспорта йода в щитовидную железу и другие ткани, такие как слюнные железы, желудок, молочные железы кормящих и тонкий кишечник является мембранный гликопротеин -натрий-йодистый симпортер (НИС) [30]. Достаточное количество йода может быть получено при употреблении продуктов, содержащих естественный йод, таких как морепродукты, рыба, водоросли, овощи, выращенных на почвах с достаточным количеством йода и при употреблении йодированной соли. Потребление молочных продуктов из коровьего молока от коров, получавших корм с добавлением йода, также может быть источником йода [31-33]. Основная физиологическая роль эссенциального микроэлемента йода это участие в синтезе тиреоидных гормонов.

Ежедневная потребность человека в йоде зависит от возраста и физиологического состояния. ВОЗ, МСКЙДЗ, ЮНИСЕФ рекомендуют следующие ежедневные нормативы потребления йода: для новорожденных и детей до 5 лет -90 мкг, 120 мкг для детей 6-12 лет, 150 мкг для детей старше 12 лет и взрослых, 250 мкг для беременных и кормящих женщин (ВОЗ, 2007г.) [1, р. 6 ].

Дефицит йода приводит к снижению синтеза и секреции тиреоидных гормонов, что по принципу обратной связи приводит к увеличению выработки тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, под влиянием которого происходит приспособление ЩЖ к работе в условиях йоддефицита. Механизм адаптации заключается в усилении захвата йода ЩЖ с активацией внутритиреоидного метаболизма (ускоренное использование йода, полученного при распаде гормонов ЩЖ, повышение синтеза более активного Т3, ускорение превращения Т4 в Т3 в крови и тканях, увеличение массы ЩЖ за счет гипертрофии и гиперплазии органа). Дальнейшее сохранение йодного дефицита приводит к истощению компенсаторных механизмов ЩЖ, повышение выработки ТТГ не приводит к увеличению биосинтеза Т4, функция железы снижается. Кроме того, согласно современных представлений о патогенезе зоба, снижение йода в ЩЖ приводит к повышению продукции инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1), эпидермального фактора роста (ЭФР), фактора роста фибробластов (ФРФ) и трансформирующего ростового фактора- b (ТРФ-b), приводящих к гиперплазии и гипертрофии тиреоцитов, результатом чего является формирование зоба [34].

Многочисленные эффекты дефицита йода на рост и развитие, известны как йододефицитные заболевания (таблица 1), которые являются актуальной медико- социальной проблемой в масштабах всего мира.

Таблица 1 – Спектр проявлений, ассоциированных с дефицитом йода в разных возрастных группах (ВОЗ, 2007 г.) [1, p. 7]

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Возрастные периоды и группы | Проявления йодного дефицита и/или форма патологии  |
| В любом возрасте            | Зоб<br>Гипотиреоз<br>Повышенная чувствительность щитовидной железы к радиации  |
| Плод                        | Аборты<br>Мертворождения<br>Врожденные аномалии<br>перинатальная смертность  |
| Новорожденный               | Эндемический кретинизм в том числе умственная отсталость, мутизм, спастическая диплегия, косоглазие, гипотиреоз и низкий рост<br>Младенческая смертность |
| Дети и подростки            | Нарушение психических функций<br>Задержка физического развития<br>Йод-индуцированный гипертиреоз (ЙИГ)   |
| Взрослые                    | Нарушение ментальных функций<br>Йод-индуцированный гипертиреоз(ЙИГ)  |

Как видно из таблицы, спектр ЙДЗ чрезвычайно широк, охватывает все возрастные периоды, наиболее уязвимыми группами являются дети и женщины.

Роль гормонов ЩЖ заключается в регулировании многочисленных физиологических процессов, в том числе роста, ключевых аспектов развития неврологической и репродуктивной функций [35-37]. Гормоны ЩЖ необходимы для развивающейся нервной системы плода, в частности для миграции, дифференцировки нейронов и миелинизации мозга. Кроме того, тиреоидные гормоны регулируют экспрессию генов таких белков, как нейротрофин/RC3, нейромодулин/GAP\_43, кальмодулинзависимая протеинкиназа II, принимающих участие в процессах синаптической пластичности и памяти [38]. При явном недостатке йода у плода наблюдается гиперстимуляция ЩЖ, что проявляется уже на неонатальном этапе развития существенно повышенными концентрациями ТТГ и тиреоглобулина (ТГ). Низкие концентрации гормонов ЩЖ во время внутриутробного развития и раннего младенчества связаны с необратимыми повреждениями головного мозга, в том числе развитием умственной отсталости и неврологических нарушений [39-41]. Тонкие нарушения когнитивной функции отмечаются даже

среди потомков беременных женщин с легким или бессимптомным гипотиреозом. Исследования Negro R с соавт.(2011), Hynes K.L. с соавт. (2013) показали ключевую роль, оказываемую снижением материнского тироксина (Т4) на развитие плода мозга и негативное воздействие гипотироксинемии на нейроповеденческие функции у потомства [16, p.1954; 42]. J.Henrichs с соавт. (2010) изучали взаимосвязь между материнской гипотироксинемией и когнитивной функцией в раннем детстве. Авторы провели популяционное когортное исследование в Нидерландах с участием 3659 детей и их матерей. В ходе исследования было выявлено, что материнская гипотироксинемия легкой и средней тяжести была связана с более высоким риском задержки выразительности языка в 18 и 30 месяцев. Тяжелая материнская гипотироксинемия также обуславливает более высокий риск невербальной когнитивной задержки [4, p. 4227].

Анализ литературных данных показывает, что умеренный и тяжелый дефицит йода связан с сокращением среднего коэффициента интеллекта (IQ) на 13.5 пунктов [43]. Так, в исследовании Bath S.C. с соавт. (2013) установлено снижение коэффициента интеллекта у потомства женщин, испытавших в первом триместре беременности легкую и умеренную йодную недостаточность [17, p. 333 ]. Отмечено, что у детей проживающих в йоддефицитных районах помимо зоба, наблюдаются снижение, ухудшение слуховой и зрительной памяти, когнитивные нарушения психической деятельности, а также изменение адаптационных возможностей центральной нервной системы [44].

Дефицит йода является одной из самых распространенных причин предотвратимой умственной отсталости во всем мире. Метаанализ 9 рандомизированных и 8 описательных исследований, проведенный Taylor P.N. и соавт. (2013) показывает, что коррекция легкой и умеренной йодной недостаточности улучшает когнитивные функции у детей школьного возраста [45]. Проведенные рандомизированные исследования в Албании [46] у детей с легкой йодной недостаточностью, показывают повышенные познания у обследуемых после йодной коррекции. В рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании проведенном в течение 28 недель среди 184 детей в возрасте 10-13 лет из регионов с легким дефицитом йода в Новой Зеландии дети были рандомизированы на 2 группы: участники 1-ой получали ежедневно таблетки, содержащие 150 мкг йода, 2-ая группа - плацебо. Определялись медиана йодурии и уровень тиреоглобулина в начале и по окончании исследования. В группе детей, получавших йодопрофилактику после 28 недель средняя концентрация йода в моче (МСЖД) составила 145 мкг/л; тиреоглобулина - 8,5 мкг/л по сравнению с медианой йодурии 63 мкг/л; концентрация тиреоглобулина - 16,4 мкг /л в начале исследования. Тогда как в группе плацебо сохранялась недостаточность йода (МСЖД 81 мкг/л; тиреоглобулина- 11,6 мкг /л). По сравнению с контрольной группой результаты тестирования детей, получивших препараты йода оказались выше по двум шкалам (из четырех), оценивающим когнитивные способности. Результаты исследования свидетельствуют, что йодопрофилактика улучшает восприятие

изображения ( $p = 0,023$ ), способность к рассуждению ( $p = 0,040$ ) у детей из мягкойоддефицитных регионов [47]. Результаты двух других интервенционных исследований проследили положительное влияние йода на развитие нервной системы у детей, матери которых получали препараты йода по сравнению с развитием детей, чьи матери его не получали [48]. Китайскими исследователями Qian M. с соавт.(2005) были проанализированы результаты 37 исследований, проведенных в Китае у 12291 детей (<16лет), проживающих в йодообеспеченных районах и на территориях с тяжелой йодной недостаточностью и детей в областях с йоддефицитом родившихся до и после введения йодной профилактики. У детей, чьи матери получали препараты йода во время беременности отмечалось увеличение IQ на 8,7 пунктов, по сравнению с теми из детей, матери которых не получали препараты йода. Кроме того, произошло увеличение на 17,25 или 12 пунктов IQ у детей, рожденных после 3,5 лет введения программы йодирования соли [15, р. 32].

Классическим проявлением дефицита йода является увеличение ЩЖ называемое зобом. У взрослых в регионах с мягкой и умеренной йодной недостаточностью существует повышенный риск развития диффузного зоба, узлового зоба и гипертиреоза, а также вторичных неврологических нарушений, таких, как снижение работоспособности, физической выносливости и познавательных способностей [49].

У женщин фертильного возраста в эндемичных по зобу областях страдает репродуктивная функция, повышается количество самопроизвольных прерываний беременностей и мертворождений, отмечается рост перинатальной и детской смертности, врожденных аномалий [ 50-53].

Увеличение поглощения щитовидной железой радиоактивного йода в результате воздействия ядерных аварий отмечено в йоддефицитных районах, что приводит к увеличению риска рака ЩЖ особенно у детей, по сравнению с йоддостаточной популяцией [54]. Под влиянием йодного дефицита повышается риск развития фиброзно-кистозной мастопатии [55], рака молочной железы, желудка, щитовидной железы [56-59].

Хотя зоб остается одним из основных проявлений йодного дефицита, существуют множество его других проявлений. Так, высокий атерогенный профиль липидов при субклиническом гипотиреозе связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, что объясняется наличием рецепторов ТТГ в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов [60-62]. В 30-60% случаев гипотиреоз сопровождается упорной анемией [63,64].

Самые серьезные последствия дефицита йода связаны с его влиянием на рост и развитие ребенка. Предполагаемые механизмы воздействия дефицита йода на рост, могут быть связаны с уменьшением ИФР-1 и БСИФР- 3 [65,66]. В исследовании, проведенном в Малайзии у детей с отставанием в физическом развитии на фоне умеренного и тяжелого дефицита йода концентрации ИФР-1 и БСИФР-3 в сыворотке крови положительно коррелировали с уровнем  $T_4$  [67]. Сниженные показатели факторов (ИФР-1 , БСИФР-3) отмечались в Турции у детей из регионов с зобной эндемией [68]. Улучшение показателей физического

развития и повышение сывороточных показателей Т4, ИФР-1, БСИФР-3 в результате проведенной коррекции йодной недостаточности у школьников йоддефицитных регионов Марокко, Южной Африки и Албании показано в трех проспективных контролируемых исследованиях [69]. Результаты исследования в Азербайджане показали, что долгосрочная коррекция тяжелого йододефицита пероральным введением йодированного масла приводит к устойчивому улучшению линейного роста и сопровождается нормализацией времени наступления полового созревания [70].

Вместе с тем известно, не только дефицит йода, но и его избыток может явиться причиной нарушений функции ЩЖ. Предполагаемые механизмы и причины (потенцирование синтеза цитокинов и хемокинов, повышение уровня окислительного стресса, включение йода в цепи белка тиреоглобулина), по которым избыток йода может повлиять на функцию ЩЖ были описаны рядом исследователей [71-74]. На фоне избытка йода повышается распространенность субклинического гипотиреоза. Механизмы нарушения функции ЩЖ, вероятно связаны с повышением аутоиммунных заболеваний и обратимого ингибирования функции ЩЖ под избыточным количеством йода (эффект Вольфа-Чайкова) у восприимчивых субъектов. Увеличение объема ЩЖ у детей в связи с избытком йода наблюдается, когда средняя концентрация йода в моче составляет  $> 500$  мкг / л [75]. Йод-индуцированный гипертиреоз (ЙИГ) можно считать одним из йододефицитных заболеваний неизбежно развивающимся в начале фазы переполнения йода у йододефицитного населения, особенно в странах с умеренной и тяжелой йодной недостаточностью. Его частота возвращается к нормальному или даже ниже нормы после одного до десяти лет йодной саплементации [76,77]. В йодообеспеченной популяции высокие уровни йода в моче у матерей связаны с повышенным риском гипертироидизма у новорожденных [78]. Увеличение распространенности тиреомегалии и зоба по сравнению с населением с нормальным потреблением йода отмечается из-за высокого содержания йода в питьевой воде и пище [79]. Примером может служить ситуация, сложившаяся в Китае. В 2012 году Китай был определен экспертами ВОЗ как регион с избыточным потреблением йода, с пересмотром программы всеобщего йодирования соли в сторону снижения йода в соли до 20 мг/кг, в связи с ростом ЙИГ, аутоиммунного тиреоидита (АИТ), папиллярного рака ЩЖ, увеличением медианы йодурии у школьников до 330 мкг/л при наличии высокой (50 мг/кг) концентрации йода в соли.

Резюмируя доступные на сегодняшний день литературные данные, можно заключить, что йодный дефицит способствует формированию высокого риска нарушений состояний плода и здоровья новорожденного ребенка. Сниженное обеспечение йодом является прогностически неблагоприятным для последующей жизни ребенка, повышает риск возникновения нарушений физического и нервно-психического развития, отклонений в познавательной сфере, негативно влияет на формирование репродуктивного здоровья в период полового созревания, способствует более высокой заболеваемости, инвалидизации и смертности. Йодный дефицит наносит значительный урон

экономическому и интеллектуальному потенциалу подверженной ему популяции.

## **1.2 Распространенность йоддефицитных заболеваний в мире и в Казахстане**

На современном этапе повсеместно отмечается рост тиреоидной патологии. По данным ВОЗ среди эндокринных нарушений, заболевания щитовидной железы занимают второе место после сахарного диабета. Более 740 млн. человек в мире имеют эндемический зоб, 2 млрд. людей испытывают йодный дефицит. В настоящее время, потребление йода у 30,0% или 246,2 миллионов детей школьного возраста по всему миру оценивается как недостаточное, из них 78 миллионов детей находятся в Юго-Восточной Азии и 58 миллионов детей в Африке. Наиболее благоприятная обстановка отмечается в Северной и Южной Америке (13,7%) и Западной части Тихого океана (19,8%), в то время как большая доля детей с недостаточным потреблением йода приходится на Европу (43,9%) и Африку (39,5%) [80,81]. Так, по данным исследований, 2 из 10 детей школьного возраста в Судане имеют зоб, распространенность в некоторых регионах достигает 40 %, среди женщин репродуктивного возраста свыше 25,5 % [82].

В последнее десятилетие, за счет программ всеобщего йодирования соли, внедренных во многих странах мира, благодаря усилиям МСКЙДЗ, ЮНИСЕФ и ВОЗ, достигнут значительный прогресс в борьбе с ЙДЗ. Количество йоддефицитных стран в мире снизилось с 54 в 2003 году до 47 в 2007 году и 32 в 2011 [83]. На 2013 год 112 стран, в том числе и Казахстан, имеют достаточное потребление йода [84].

Несмотря на это, на современном этапе Европа имеет мягкий дефицит йода, который тем не менее может оказать негативное влияние на развитие детей младшего возраста [85]. Согласно данным John H. Lazarus (2014г.) по йодному статусу, полученным координаторами МСКЙДЗ в Западной и Центральной Европе в 2013 году, йодирование соли является обязательным в 13 странах таких как Австрия, Дания, Польша, Чешская и Словацкая республики, Болгария, Румыния, Сербия, Черногория и других развитых странах, и не обязательно в 21. Население стран, где отсутствует законодательство по обязательному йодированию соли, имеют ограниченный доступ к йодированной соли и высокий риск развития йодного дефицита. Показатели охвата домашних хозяйств по использованию йодированной соли разнятся. Так, некоторые страны, такие как Швейцария, имеют высокий уровень (80%), но в других (например, в Великобритании) охват составляет лишь около 5%. Медиана йодурии на национальном или региональном уровне находится в диапазоне от 78 до 252 мкг / л в 26 странах, причем в шести из этих стран, что составляет 23%, этот показатель менее 100 мкг / л [86-89].

Обзор литературных данных показал, что адекватная ситуация по снабжению йодом во время беременности отмечается только в 8 странах, что составляет 38%, недостаточное присутствует примерно в 30% европейских

стран, таких как, Албания, Бельгия, Чехия, Греция, Израиль, Норвегия, Португалия, Румыния, Сербия, Франция, Венгрия, Ирландия, Италия и Великобритания [90-94]. Так, неадекватный йодный статус отмечается в исследованиях, проведенных в Норвегии, где медиана йодурии была 85 мкг/л [95], в Великобритании 80 мкг / л [96].

Как известно, массовая профилактика йододефицитных состояний путем обязательного йодирования поваренной соли является эффективным методом борьбы с дефицитом йода [97]. Мониторинг адекватности потребления йода по медиане йодурии является основным механизмом на пути элиминации йододефицита. Отмечается неуклонный рост значений йодурии от показателей ниже 100 мкг до оптимальных значений в ряде стран [98-101].

Широкомасштабные исследования, проведенные на территории Российской Федерации свидетельствуют о сохранении йододефицита различной степени тяжести повсеместно. Наибольшая распространенность эндемического зоба отмечены в Забайкалье, в Кузбассе, на Северном Кавказе, в Башкирии, в Удмуртии, на Алтае, в Республике Тыва [102]. В настоящее время, по данным Платоновой Н.М.( 2015г.) население России продолжает находиться в условиях некомпенсированного йодного дефицита. Медианы йодурии более чем у 50% детей школьного возраста остаются ниже общепринятых нормативов, составляя 82,2 мкг/л (от 17 до 125 мкг/л), распространенность зоба от 5,6 до 38%. Доля семей, потребляющих йодированную соль не превышает 30-40% [103].

Исследование проведенное на общенациональном уровне с целью выяснения обеспеченности населения пищевыми микронутриентами, доказало актуальность проблемы йодного дефицита для всей территории Украины: от легкой степени тяжести на востоке, юге и в центре страны до среднетяжелой и тяжелой в горных районах Крыма и Карпат. Распространенность ЙДЗ в различных областях страны составляет от 20% до 40% [104].

Высокая распространенность ЙДЗ наблюдается и в Узбекистане. В результате проведенных эпидемиологических исследований в стране выявлена распространенность эндемического зоба среди детей в 1998 году 71 % , в 2004 году 63% и в 2010 году 39,9 % [105].

Йодный дефицит является важной медико-социальной проблемой для Кыргызстана. По данным Рысбековой Г.С.(2009), 42,5% детей продолжают испытывать йодную недостаточность, сохраняется дефицит йода в питании беременных женщин, медиана концентрации йода в моче беременных женщин области составляет 136,9 мкг/л, в 40% случаев выявлена неонатальная гипертиротропинемия. Обнаружена соль с содержанием йода менее 25 мкг/кг у 68% обследованных школьников и 69,5% беременных женщин, что является свидетельством недостаточной эффективности программы массового йодирования соли [106].

Практически вся территория Казахстана относится к регионам со средним и легким дефицитом йода. Природно-климатические условия нашей республики, отдаленность от морей и океанов, постоянное вымывание йода из

почвы выпадающими осадками и тающим снегом способствуют развитию дефицита йода. В Республике Казахстан интенсивное изучение распространенности зоба у людей и животных, причин зобной эндемии было проведено в 70-е годы. По данным Зельцер М.Е. (1979) недостаток йода в почве, воде и пищевых продуктах установлен на половине ее территории, а очаги эндемического зоба зарегистрированы в 11 из 14 областей [107-109]. Мероприятия по борьбе с зобной эндемией в 90-е годы были резко сокращены, обеспечение населения йодированной солью было нарушено, была уменьшена доля научных исследований, посвященных данной теме. На тот период в целом, от 20 до 70% населения республики было поражено эндемическим зобом. По данным крупного исследования, выполненного в 1992-1993 гг., частота врожденного гипотиреоза в южных областях республики составляла 6-7%, в Алматы 7,2%, а среди детей, рожденных женщинами с зобом, она достигала 14%. [110].

По результатам эпидемиологического исследования в южном регионе страны среди 1025 детей 10-15 лет частота зоба составила 26,0%: у детей 10–12 летнего возраста – 34,0%, у подростков 13–15 лет – 31,0%. В 1993 году Восточно–Казахстанской области в Маркакольском и Катон–Карагайском районах зоб был выявлен у 50,0% и 66,0% населения, соответственно [111].

Казахской академией питания в 1999 году в рамках общенационального медико-демографического исследования (МДИ) Казахстана было проведено изучение уровня экскреции йода с мочой у женщин репродуктивного возраста. Согласно данным этого исследования, медиана концентрации йода в моче (йодурия) составила 95мкг/л, 53% показателей было ниже контрольного уровня для детей школьного возраста (100 мкг/л) и 24% ниже 50 мкг/л, что указывало на существенный дефицит йода на национальном уровне. Частота низкого уровня экскреции йода с мочой в Южном и Восточном регионах Казахстана, составила 52% и 67%, соответственно, в Северном регионе–60,7%, в Западном–61,0% и только в Центральном регионе находилась на уровне 25%. Лишь 29% домохозяйств потребляли йодированную соль. При этом, на западе Казахстана процент домохозяйств, использовавших йодированную соль составил 25,5, средняя концентрация йода в моче у женщин детородного возраста была 76 мкг/л, из них 29,9 % ниже 50 мкг/л, ниже 100 мкг/л 61,1 %. Таким образом, в рамках проведенного исследования установлено, что 60,0% женщин во всех регионах Казахстана имели различной степени выраженности дефицит йода, при чем тяжелая степень йодной недостаточности обнаружена у 4,0 -12,0% обследуемых [112-115].

Заметный рост частоты зоба у детей в возрасте 9 – 15 лет, от 32,8% до 46,9% , у беременных женщин – от 35,3% до 59,3% установлен в результате повторных обследований населения эндемических регионов проведенных в 2000-2001 годы. При проведении выборочного обследования школьников в Восточном Казахстане данный показатель достиг 78,6%, в г. Талдыкорган и г. Петропавловске – 46,0% и 46,9% соответственно. Эндемический зоб был зарегистрирован даже в регионах, ранее отнесенных к благополучным по

обеспечению йодом. Так, уже на всей территории Карагандинской области частота заболеваний зоба у детей 9-15 лет составила 24,5%–28,7%, тогда как ранее эндемия отмечалась только в одном районе. Очаги эндемии выявлены также в Западных областях республики: у 46,1% детей отмечался эндемический зоб, хотя ранее в этих регионах это заболевание имело спорадическое распространение [116].

С 2003 года универсальное йодирование пищевой и кормовой соли в Казахстане регламентируется Законом Республики Казахстан «О профилактике йододефицитных заболеваний» от 14.10.2003 г. № 489–ПЗРК [117]. В настоящее время практически вся соль, производимая в Казахстане, а также импортируемая в Республику, обогащена йодом. В целях реализации закона по йодированию соли был издан Приказ МЗ Республики Казахстан «Об утверждении Правил о порядке осуществления мониторинга за качеством, производством, хранением, ввозом и реализацией йодированной пищевой соли и другими, обогащенными соединениями йода пищевыми продуктами» от 18.08.2006 г. № 641 [118]. Соляная промышленность республики представлена двумя крупными (АО "Аралтуз", ТОО «Павлодарсоль») и несколькими мелкими предприятиями, добывающими соль из месторождений типа самоосадочных. Соль в Казахстане йодируется йодатом калия (или натрия), которые добавляются в соль в количестве 40 мг на 1 кг соли. В этой связи практически вся соль, как производимая в стране, так и импортируемая, является йодированной [119,120].

В 2006 – 2007 годах в Республике Казахстан совместно с Агентством по статистике, ЮНИСЕФ и Казахской академией питания проведена оценка эффективности программы профилактики ЙДЗ. Исследование Оспановой Ф.Е. (2007г.), проведенное в рамках данной программы изучило региональные особенности распространенности дефицита йода в Казахстане по данным биологического мониторинга экскреции йода с мочой у женщин фертильного возраста в динамике за 1999 год у 951 женщины и 2006 год у 3952 женщин. Наиболее острой проблема ЙДЗ была в Павлодарской области. В нашей Актюбинской области ситуация расценена как наиболее благоприятная: выявлены самые высокие показатели медианы йодурии и медианы содержания йода в соли. Отмечен прогресс в использовании йодированной поваренной пищевой соли, увеличения доли домохозяйств (92%), потребляющих адекватно йодированную соль. Уменьшился удельный вес женщин репродуктивного возраста с недостаточным уровнем йодурии, четырехкратно снизилась распространенность йододефицита [10, с.10]. В 2008 году, Республика Казахстан отнесена к странам, где достигнуты цели по устранению дефицита йода в питании, на основании данных медианы йодурии (более 250 мкг/л) [11, с.5]. Важное значение определено здоровому питанию и необходимости мониторинга адекватной обеспеченности нутриентами в государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы [121].

Между тем, сохраняется высокая распространенность эндемического зоба в различных регионах республики. Так, в 2009 году заболеваемость ЙДЗ среди обследованного населения (635,5) Жамбылской области составила 20,0% на 100 тыс. населения, был отмечен рост распространенности ЭЗ среди студентов, подростков и школьников города Тараз с 28,9% в 2008 году до 38,1% в 2009 году. Среди взрослого населения эндемический зоб выявлен у 28,9%, у 38,1% беременных [122].

Результаты мониторинга адекватности йодного обеспечения женщин репродуктивного возраста по данным йодурии в различных регионах Республики Казахстан за 2011г. свидетельствуют о повышении средней распространенности йододефицита среди не беременных женщин -23% (16,1% легкой, 5,7% умеренной и 1,2% тяжелой степени соответственно) по сравнению с результатами от 2006 года (15,4%). Данный показатель среди беременных женщин в Казахстане составил 20,5%, в том числе 12,5% - легкой, 5,7% - умеренной и 2,3% - тяжелой степени. Причем, в Актыобинской области среди 79 обследованных женщин, йодный дефицит был выявлен у 23, составляя среднюю распространенность 29,1 %, том числе 19% - легкой, 10,1% - умеренной степени. Выявлено, что значительная часть не беременных (44.6%) и беременных (39.8%) имеют повышенный уровень йода в моче (>200 мкг/л). Избыточное содержание йода в моче (>300 мкг/л) выявлено у 19.3% беременных и 21.3% не беременных женщин 15-49 лет [123,124]. Исследованием проведенным в западном регионе по оценке йодообеспечения населения также выявлен высокий процент избыточного выделения йода с мочой [125].

Исследования, проведенные Казахской академией питания в 2013 году показали, что распространенность йододефицита среди детей до 5 лет и женщин, проживающих в Павлодарской области составила 35%, в Актыобинской области -13% и в Северо-Казахстанской области -10%. Кроме того, у значительной части обследованного населения 11,8% -33,3% выявлено избыточное содержание йода в моче (>300 мкг/л). Средняя распространенность йододефицита среди женщин репродуктивного возраста в 2013 году составила 22,3%. Сравнительный анализ с 2011 годом показал, что легкий йододефицит снизился от 16,1% до 13,4%, умеренный от 5,7% до 4,6%, а тяжелый йододефицит увеличился от 1,2% до 4,3%. В структуре питания населения и особенно детей школьного возраста преобладают углеводы, наблюдается дефицит животных белков, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, микроэлементов, что ведёт к нарушению функционирования антиоксидантной защиты [126,127].

На сегодняшний день проблема ЙДЗ остается актуальной. Несмотря на проводимую профилактику ЙДЗ, частота зоба по-прежнему остается высокой среди школьников Западного Казахстана. Так, результаты исследования распространенности эндемического зоба, проведенного сотрудниками ЗКГМУ имени Марата Оспанова (2010 – 2012гг.,2013г.) показали, что в Актыобинской

области отмечается высокая распространенность тиреомегалии [28, с. 194; 29, с.79; 128].

Таким образом, несмотря на ключевые изменения в политике глобальных усилий по ликвидации йододефицитных заболеваний, распространенность их остается высокой, как в промышленно развитых, так и развивающихся странах. Поэтому изучение зобной эндемии в нашем регионе чрезвычайно важно.

### 1.3 Эпидемиологические критерии оценки тяжести йододефицитных заболеваний

Распространенность зоба в популяции (клинический показатель), уровень выделения йода с мочой (биохимический показатель) и частота гипертиротропинемии (с уровнем ТТГ > 5 мЕд/л), выявляющаяся при неонатальном скрининге на наличие врожденного гипотиреоза (таблица 2) являются основными индикаторами тяжести дефицита йода [1, с. 33; 37, с.528; 129].

Таблица 2 - Критерии оценки тяжести йододефицитных состояний ВОЗ (2007)

| Критерии  | Популяционная группа | Степень тяжести ЙДЗ |            |         |
|---|----------------------|---------------------|------------|---------|
|   |                      | легкая              | средняя    | тяжелая |
| Частота зоба, %   | Школьники            | 5,0-19,9%           | 20,0-29,9% | > 30,0% |
| Концентрация йода в моче (медиана, мкг/л)               | Школьники            | 50-99               | 20-49      | < 20    |
| Частота уровня ТТГ > 5 мЕд/л при неонатальном скрининге | Новорожденные        | 5,0-19,9%           | 20,0-39,9% | > 40,0% |

Согласно представленных эпидемиологических критериев, определенных ВОЗ и МСКЙДЗ превышение показателя общей частоты зоба среди школьников 6—12-летнего возраста 5%, свидетельствует о существовании проблемы йодного дефицита. Однако, уровень распространенности зоба в популяции является косвенным показателем степени выраженности йодного дефицита, так как он отражает прежнюю, а не существующую в настоящее время обеспеченность населения йодом. В течение ряда лет, пальпация была стандартным методом определения размеров ЩЖ. В настоящее время при проведении эпидемиологических исследований по данным литературы, а также результатам наших исследований целесообразнее определять размеры ЩЖ с использованием ультразвукового исследования [128,с.13;130], как более чувствительного и специфичного, точного метода, в отличие от метода пальпации, подверженного субъективизму [131,132]. УЗИ ЩЖ приобретает особое значение в тех случаях, когда распространенность видимого зоба мала [1, с. 37].

Нормативы тиреоидного объема для детей школьного возраста в условиях адекватного поступления йода длительное время являлись предметом дискуссий. С момента их появления в 1997 году, рекомендуемые нормативные значения объема ЩЖ у детей были неоднократно пересмотрены.

Обоснованность рекомендуемых значений ВОЗ / ICCIDD 1997 года были оспорены в ряде исследований [133-139]. Новые международные эталонные значения для объема ЩЖ по УЗИ, основанные на исследованиях детей, проживающих в районах долгосрочной йодной достаточности, были выпущены в 2003 году (таблица 3) [1, с. 38; 140].

Таблица 3 - Новые эталонные значения для объема щитовидной железы по УЗИ у школьников 6-12 лет \*

| Возраст (лет) | Мальчики | Девочки | ППТ(м2) | Мальчики | Девочки |
|---------------|----------|---------|---------|----------|---------|
|               | p97      | p97     |         | p97      | p97     |
| 6             | 2.91     | 2.84    | 0.7     | 2.62     | 2.56    |
| 7             | 3.29     | 3.26    | 0.8     | 2.95     | 2.91    |
| 8             | 3.71     | 3.76    | 0.9     | 3.32     | 3.32    |
| 9             | 4.19     | 4.32    | 1.0     | 3.73     | 3.79    |
| 10            | 4.73     | 4.98    | 1.1     | 4.2      | 4.32    |
| 11            | 5.34     | 5.73    | 1.2     | 4.73     | 4.92    |
| 12            | 6.03     | 6.59    | 1.3     | 5.32     | 5.61    |
| -             | -        | -       | 1.4     | 5.98     | 6.40    |
| -             | -        | -       | 1.5     | 6.73     | 7.29    |
| -             | -        | -       | 1.6     | 7.57     | 8.32    |

\*Zimmermann, 2004 [140]

Оценка потребления йода населением основывается на медиане концентрации йода в моче школьников 8–10 лет. Определение медианы йодурии является надежным биохимическим показателем и используется для оценки эпидемиологической ситуации и контроля программ профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода. Большая часть йода, поступающего в организм человека, выделяется с мочой. Поэтому, экскреция йода с мочой является свидетельством недавнего поступления йода вместе с пищей. Кроме того, при оценке степени выраженности йодного дефицита необходимо учитывать частотное распределение концентрации йода в моче (таблица 2). Медиана концентрации йода в моче более 100 мкг/л указывает на то, что население не имеет дефицита йода, при этом не менее 50% образцов мочи должны иметь показатель выше 100 мкг/л и не более 20% образцов мочи должны иметь показатель ниже 50 мкг/л. При медиане от 100 до 299 мкг/л обеспеченность йодом в популяции расценивается как оптимальное, свыше 300 мкг/л как избыточное. Средняя суточная доза йода 150 мкг соответствует средней концентрации йода в моче 100 мкг/л. Для беременных и кормящих женщин концентрации йода в моче 150-249 мкг/л считается адекватной (ВОЗ, 2007г.) [1, с.33]. Использование медианы йодурии в качестве маркера для

индивидуальной оценки состояния йода ограничено из-за высоких суточных и колебаний изо дня в день. Эти изменения сглаживаются при использовании в больших выборках населения. Установление связи между уровнем йодурии и креатинином не рекомендуется из-за дороговизны и зависимости от потребления белка с пищей (ВОЗ, 2007г.).

Следующим индикатором тяжести зобной эндемии является уровень ТТГ. ТТГ секретируется передней долей гипофиза и регулирует синтез и секрецию гормонов ЩЖ. ТТГ является основным скрининговым тестом для дисфункции ЩЖ. Концентрация ТТГ увеличивается при снижении концентрации гормонов ЩЖ и уменьшается, когда концентрация гормонов ЩЖ высокая. Концентрация ТТГ в крови у новорожденных является ценным показателем дефицита йода. Обмен йода в ЩЖ у новорожденных происходит значительно интенсивнее, чем у взрослых. Это обусловлено более низким содержанием йода. Высокий обмен, возрастающий при дефиците йода, требует повышенного стимулирования за счет ТТГ. Возрастание уровня ТТГ с первых недель жизни на фоне йодного дефицита называется «транзиторная гипертиреотропинемия» [1, с. 38; 141]. Большое количество новорожденных с повышенным уровнем ТТГ является, таким образом, свидетельством наличия йодного дефицита у всего населения и дополнительным подтверждением того, что йодный дефицит непосредственно влияет на развитие головного мозга. Среди обеспеченного йодом населения врожденный гипотиреоз встречается примерно у 1 из 4000 новорожденных и обусловлен, как правило, дисплазией щитовидной железы [142,143]. Увеличение числа новорожденных с умеренным увеличением содержания ТТГ (выше 5 мЕд/л в цельной крови) пропорционально степени выраженности йодного дефицита. В регионах с тяжелым недостатком йода этот показатель может превышать 40% (таблица 2) [1,с. 39; 144].

Тиреоглобулин (ТГ) является каркасным белком, внутри которого синтезируются гормоны ЩЖ. Небольшие количества ТГ могут секретироваться в кровь. Гиперплазия ЩЖ, обусловленная дефицитом или избытком йода, обычно ассоциируется повышением уровня ТГ в сыворотке крови и отражает состояние йодной обеспеченности в течение месяцев или лет. Недавно проведенные исследования подтверждают возможность использования уровня ТГ, как чувствительного маркера для оценки йодного статуса в популяции детей школьного возраста [1, с. 41; 145].

В настоящее время усилия ведущих ученых мира направлены на разработку точных и надежных критериев для контроля йодного обеспечения. Новые аналитические методы, известные как «ОМИКс технологии» (прежде всего ДНК - и РНК-секвенирование - исследования микроэлементов с учетом метаболических, геномных и транскриптомных изменений, указывающих на их дефицит или избыток или ответов на вмешательство микроэлементов у отдельных лиц и групп населения), будут способствовать разработке нового поколения биомаркеров, которые могут быть применены для оценки йодного статуса [146, 147].

#### **1.4 Роль природно-антропогенных факторов окружающей среды в развитии эндемического зоба**

Проблема заболеваний ЩЖ становится все более актуальной в регионах с высоким уровнем промышленного производства и добычи природных ресурсов (нефти, газа, руд) в сочетании с природным дефицитом йода, в результате чего, эндемический зоб в последнее время относят к группе экологообусловленных заболеваний. В многочисленных исследованиях, проведенных зарубежными и отечественными исследователями определены причины, приводящие к нарушениям функции ЩЖ, среди которых особая роль отведена недостаточному поступлению йода и техногенному загрязнению окружающей среды [148-151].

Поллютанты химической природы, оказывающие отрицательное влияние на действие эндогенных гормонов путем активации или блокирования в организме именуется как соединения, нарушающие эндокринные функции (СНЭФ) или "endocrine disruptors" [152].

Рассмотрим экологическую обстановку, влияющую на развитие зобной эндемии на территории нашей области. Как известно, на территории Актюбинской области сосредоточены все республиканские запасы хромитовых руд, 46,2 % - никеля, 28,3 % - титана, 12 % - кобальта, 5,9 % цинка, 5,6 % - меди, золота-3,6 %, бокситов- 1,8 %, боратов. В результате чего, в области сформировалась антропогенная провинция по загрязнению почвы и воды хромом, бором, фтором [153-155]. Кроме того, Западный Казахстан занимает одно из ведущих мест среди нефтегазоносных регионов РК. Загрязнение окружающей среды выбросами предприятий данной отрасли является серьезной проблемой для нашей области. Практически 80% от всех выбросов в атмосферу составляют выбросы загрязняющих веществ от деятельности нефтяных предприятий, вследствие сжигания газа на факелах в местах добычи нефти, которые переносятся ветром и загрязняют почву на больших расстояниях от источника загрязнения [156]. На территории Актюбинской области находятся крупные нефтегазовые месторождения, расположенные в Мугалжарском и Темирском районах. Наибольший вклад в выбросы от стационарных источников приходится на АО «СНПС-Актобемунайгаз» (67 %), ТОО «Казахойл Актобе» - 14 %, УМГ «Актобе АО ИЦА» - 10 %, осуществляющих добычу нефти и газа в регионе [157]. В результате технологических процессов при эксплуатации нефтепромыслов, вследствие применения несовершенной технологии производства, происходит интенсивное загрязнение атмосферного воздуха твердыми частицами, окисью углерода, оксидом азота, сернистым ангидридом и углеводородами, почв нефтепродуктами, хромом, ванадием и другими тяжелыми металлами на землях, примыкающих к промышленным предприятиям, месторождениям нефти и газа, что несомненно ухудшает экологическую ситуацию региона [158,159]. Так, в работах Сакиевой К.Ж. (2003) в условиях антропогенного загрязнения окружающей среды продуктами переработки нефти и газа, маркерами экологического неблагополучия в регионе определены экотоксины

(ванадий и сульфиды). Активация процессов перекисного окисления липидов, лежащие в основе полиорганного мембраноповреждающего действия и эндогенной интоксикации от воздействия продуктов переработки нефти и газа на систему мать-плацента-плод установлены автором как основные звенья патогенеза нарушений, приводящих к увеличению гинекологической и соматической (в том числе эндокринной) патологии у работниц нефтегазоперерабатывающих предприятий и жительниц нефтегазоносных районов Актыбинской области [160].

Суюнгаевым К.А (2010 г.), установлена высокая нагрузка окиси серы, окиси азота, углеводорода на организм жителей в нефтегазовых регионах Актыбинской области. Основными ингредиентами выбросов в районах добычи нефти являются сернистый ангидрид (43,0%), окись углерода (31,6 %), окислы азота (2,7%). При этом содержание некоторых веществ (сероводород, бензапирен, диоксид азота, оксид углерода, формальдегид) превышает в несколько раз предельно допустимые концентрации (ПДК). Среди наиболее загрязненных территорий необходимо отметить населенные пункты Сарколь, Шубарши, Кенкияк [161].

Ухудшение экологической обстановки в нашей области подтверждены данными экологического мониторинга. Если в 2014 году атмосферный воздух города Актобе характеризуется как повышенным уровнем загрязнения, то уже весной 2015 года как очень высоким уровнем загрязнения. Воздух города более всего загрязнен сероводородом. В 2015 году увеличено количество случаев превышения по диоксиду азота – 1087 (в 2014 -735). Установлено превышение ПДК в осадках кадмия (1,2 ПДК) и аммония (4,2 ПДК). Состояние воды в реках региона неудовлетворительное. В 2015 году установлено превышение ПДК по веществам из групп тяжелых металлов (медь – 12,0 ПДК, цинк – 2,0 ПДК, марганец – 5,5 ПДК, хром (6+) – 4,5 ПДК), биогенных и неорганических веществ (бор – 15,6 ПДК, аммоний солевой - 2,1 ПДК, азот нитритный - 1,7 ПДК) в реке Илек. В реке Темир превышения ПДК было зафиксировано из группы главных ионов (сульфаты - 1,1 ПДК), тяжелых металлов (медь – 5,7 ПДК, марганец – 2,7 ПДК), органических веществ (фенолы - 1,2 ПДК, нефтепродукты - 1,5 ПДК). Превышения ПДК были зафиксированы по веществам из групп тяжелых металлов (медь – 8,2 ПДК, марганец – 5,0 ПДК) в реке Эмба. В пробах почвы содержание свинца находилось в пределах 0,1-0,2 ПДК, хрома – 0,04-0,3 ПДК и цинка 0,3-0,7 ПДК, меди 1,0-1,3 ПДК и кадмия 0,6-2,3 ПДК [162-164]. Представленные данные свидетельствуют о высокой техногенной нагрузке на здоровье населения Актыбинской области.

Анализ литературных данных последних лет показал, что отмечается тенденция к росту общей заболеваемости населения, проживающего в нефтегазовом регионе. В структуре заболеваемости ведущее место занимают болезни органов дыхания, болезни системы кровообращения, болезни органов пищеварения и эндокринной системы, новообразования [165-169].

Незначительное число работ посвящено оценке и прогнозированию взаимосвязей между изменением здоровья и воздействием факторов

окружающей среды в регионах с нефтегазодобывающей промышленностью. Ирмяковой А. Р. (2012) была прослежена связь между загрязнением воздуха ароматическими углеводородами и патологией щитовидной железы. Заслуживающие внимания результаты были получены для АИТ (OR=2,43; 95% CI 1,60-3,69;  $p < 0,001$ ), что подтверждает роль воздействия экологических факторов на щитовидную железу [170].

Результаты исследования, проведенные Arena S и соавт. (2015), также подтверждают предположение о возможной роли в этиологии тиреопатий экологических факторов в результате загрязнения окружающей среды нефтехимическим комплексом. Ими было установлено достоверное превышение частоты тиреоидита у пациентов в зоне загрязнения (32,0% против 23,1%,  $p = 0,002$  или 28,2% против 18,8%,  $p = 0,0001$ ) [171].

Помимо дефицита йода, ряд факторов питания идентифицированы как вещества негативно влияющие на метаболизм щитовидной железы, являясь конкурентными ингибиторами захвата йода фолликулярными клетками и именуемые "гойтрогенами" [172]. В настоящее время в литературных источниках широко обсуждается вопрос о роли различных струмогенов в развитии эндемического зоба, зобогенный эффект которых в полной мере проявляется на фоне йодной недостаточности. Особенно уязвимы для воздействия гойтрогенов новорожденные и дети раннего возраста, подростки, женщины фертильного возраста. Примеры веществ, вызывающих обеспокоенность, включают перхлорат, который препятствует транспорту йода в щитовидной железе, вследствие ингибирования им клеточной пролиферации, индукции апоптоза клеток и разрушения клеточных мембран, как показано в исследовании Liu Q с соавт. (2013) и в ряде других исследований [173,174]. Другая группа веществ - флавоноиды, которые обычно встречаются в сое и просе. Они могут представлять опасность особенно для детей, зобогенный механизм их действия заключается не только в способности ингибировать ТПО и дейодиназы, а также подавлять связывание тиреоидных гормонов с транспортными белками [175].

Соединения серы, способствующие накоплению тиоцианатов в овощах, относят к струмогенам. Тиоцианат ингибирует включение йодида в тиреоглобулин, поскольку конкурирует с йодидом на уровне тиреоидной пероксидазы [176,177]. Отмечено повышение уровня тиоцианата в моче с увеличением воздействия табачного дыма в исследовании в Турции (у некурящих -268 мкг/л, у легких курильщиков -1110 мкг / л, у тяжелых курильщиков -2410 мкг/л) [178]. Длительное употребление пищевых зобогенных веществ (содержащихся в сырой капусте и всех видах крестоцветных) вызывает нарушение синтеза тиреоидных гормонов и повышение продукции ТТГ, приводящее к гипертрофии щитовидной железы и увеличению риска развития рака ЩЖ [179,180]. Отмечен струмогенный эффект фтора и серусодержащих органических соединений гуминовой природы (антагонисты йода), поступающих в питьевую воду из осадочных пород — сланцев, угля, лигнита, за счет блокады тиреопероксидазы и органификации

йода [181]. Некоторые лекарственные средства, обладают зобогенным эффектом вследствие нарушения синтеза тиреоидных гормонов или снижения их клеточной рецепции. Хлорорганические соединения 4-хлор-резорцинол и 3-хлор-4-гидроксибензойная кислота (их попадание возможно при хлорировании питьевой воды) - ингибируют тиреоидную пероксидазу и процессы органификации йодида в ЩЖ, могут привести к увеличению массы ЩЖ и снижению уровня Т4 крови [182].

Нормальное функционирование гипофизарно - тиреоидной системы обеспечивается адекватным содержанием в организме ряда эссенциальных микроэлементов. Как известно, макро- и микроэлементы участвуют в структуре и функции большинства ферментативных систем и процессов, протекающих в организме, построении тканей и пластических процессах, формировании иммунитета, поддержании кислотно-основного состояния, регуляции водно-солевого обмена. Наиболее уязвимой группой, имеющей повышенные риски развития дефицита макро- и микроэлементов являются дети в период интенсивного роста, проживающие в семьях с низким социально-экономическим уровнем и женщины детородного возраста, беременные, проживающие в экологически неблагоприятной среде [183].

Дефицит взаимосвязанных с йодом микроэлементов, нарушения их захвата, транспорта и утилизации могут быть причинами развития ЙДЗ, помимо дефицита йода. В связи с этим, в последние годы актуальными являются исследования элементного состояния организма при заболеваниях ЩЖ, увеличивается доля исследований, показывающих влияние микроэлементов на тиреоидную систему [13, с. 62; 184].

Кубасовым Р.В. с соавт. (2007) выявлен популяционный дефицит кобальта, селена, хрома, марганца, магния, железа, кальция и избыток кремния у детей с увеличенной щитовидной железой в Приморском крае [185]. Экологическое неблагополучие природной среды приводит к изменениям концентрации микроэлементов в биологических субстратах человека. Имеются работы указывающие на повышенное содержание таких микроэлементов, как хром, цинк и никель в крови детей, проживающих в регионе производственной деятельности промышленных предприятий [18, с.147; 19, с.62 ;155, 186].

В исследовании, проведенном ранее в Западном Казахстане, Джаугашевой К.К. (2004) установлены достоверные отличия в содержании 4 химических элементов в волосах детей 3-6 летнего возраста. Причем, для мальчиков характерно повышенное содержание Cr, P и V по сравнению с девочками, а также относительное снижение Fe. Достоверных различий по содержанию элементов в крови и моче не было выявлено, что подтверждает преимущества определения элементов в волосах [187].

Многоэлементный спектральный анализ волос является биохимическим маркером, не реагирующим на краткосрочные изменения в питании и отражает обеспеченность организма химическими элементами на протяжении длительного периода, влияние алиментарных факторов, нагрузку организма токсическими химическими элементами, влияние метаболических расстройств

на здоровье человека. По сравнению с определением микроэлементов в других биосубстратах, таких как кровь и моча, многоэлементный анализ волос имеет ряд преимуществ, заключающихся прежде всего в высокой концентрации элементов в волосах, неинвазивности отбора проб, удобстве при хранении и транспортировке, независимости от гомеостатического контроля [188].

Учитывая значительную распространенность в Казахстане экологически загрязненных и йододефицитных районов, в патогенезе развития эндемического зоба помимо йододефицита, возможно имеет место влияние неспецифических стромогенов, что обуславливает смешанный характер зобной эндемии. По мнению ряда авторов, одной из причин вторичной йодной недостаточности является ухудшение экологической обстановки и воздействия различных выбросов на функцию ЩЖ. Установлена связь развития эндемического зоба с повышением в окружающей среде ксенобиотиков технического происхождения [14, р. 56 ; 26, с.16 ; 189, 190].

В настоящее время выявлены территории, где при отсутствии в регионе йодной недостаточности отмечается напряженная зобная эндемия, а также территории с несоответствием тяжести зобной эндемии степени йодного дефицита [151, с. 31, 191]. Подтверждением этого могут служить результаты обследования детей, проживающих в Хабаровском и в Приморском крае. Было достоверно доказано несоответствие показателей распространенности увеличения ЩЖ, свидетельствующие о среднетяжелой и тяжелой степени зобной эндемии, степени йодного дефицита, характерного для легкой степени эндемии. Установлена зобная эндемия в йоднаполненных районах. Данный факт позволил авторам предположить наличие дополнительных стромогенных факторов на территории региона (Филонов В.А. 2009 , Шапкина Л.А. 2006) [22, с.30, 192]. Кроме того, йодная профилактика в этих регионах способствует снижению напряженности зобной эндемии, но не приводит к ее полной ликвидации, лечение эндемического зоба йодсодержащими препаратами нормализует размеры ЩЖ лишь у части пациентов, в структуре зобной эндемии все большее место занимает АИТ [193].

Исследованиями, проведенными в различных областях Казахстана, также установлены оптимальные показатели йодурии и сохраняющаяся высокая распространенность эндемического зоба, несмотря на проводимую йодную профилактику [123, с. 83 ; 124, с.10; 127, с. 405].

Вышеизложенные факты дают основание для поиска неспецифических патогенетических факторов развития ЙДЗ, в том числе нарушений микроэлементного баланса. Биосинтез гормонов ЩЖ - сложный этапный процесс, зависящий от нормального функционирования ряда белков переносчиков и ферментативных систем, работа которых связана с наличием эссенциальных макро- и микроэлементов, входящих в их активные центры. Токсичные же элементы могут воздействовать на ЩЖ, оказывая как прямое цитотоксическое действие на тиреоциты, так и путем нарушения синтеза гормонов в результате угнетения функций указанных белков, либо антагонистических отношений с необходимыми для тиреоидного

гормоногенеза микроэлементов. Дефицит и избыток некоторых микроэлементов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов, могут нарушить их обмен и синтез, вызывая нарушения функций ЩЖ [194].

Известны сложные синергические и антагонистические взаимоотношения микроэлементов в сохранении гомеостаза. Так, рядом исследований посвященных изучению влияния экополлютантов на гипофиз-тиреоидную систему показан синергический характер взаимодействия тяжелых металлов свинца и кадмия, а также противоположный характер взаимодействия этих микроэлементов с йодом, цинком, селеном, магнием и кальцием, которые необходимы для нормального функционирования гипофиз-тиреоидной системы. Избыток свинца способствует нарушению захвата йода щитовидной железой, кадмий блокирует тиреоидную пероксидазу, а в сочетании оба эти микроэлемента тормозят распад дейодиназы [195, 196].

Орлова Л.Ф. и соавторы (2010г.) пришли к выводу, что дисмикрэлементозы выявленные у беременных, проживающих в условиях экологического неблагополучия окружающей среды, приводят к дисбалансу микроэлементов в организме ребенка, блокируя биологические эффекты тиреоидных гормонов с нарушением формирования структур центральной нервной системы на разных этапах ее становления и как следствие к задержке физического и интеллектуального развития детей [197].

Анализ литературы показал, что уровень йода в организме детей коррелирует с содержанием тиреоспецифических элементов- селена, марганца, железа, кобальта, цинка, магния и меди [198-200].

В настоящее время большое внимание уделяется выяснению роли селена в развитии йододефицитных состояний. Дефицит селена нарушает систему антиоксидантной защиты, осуществляемой селенопротеинами (глутатионпероксидазой, в состав которой входит селен) и тем самым способствует действию свободных радикалов на липофильные мембраны, приводя к развитию некроза, фиброза, атрофии щитовидной железы. Как известно, селен и йод обладают синергичным эффектом на функцию ЩЖ. Сочетанный дефицит этих микроэлементов приводит к дисбалансу синтеза тиреоидных гормонов, выражающемуся в увеличении Т4 и снижении Т3. При дефиците селена нарушается механизм обратной связи, регулирующий выработку ТТГ, в свою очередь, гиперпродукция ТТГ приводит к увеличению ЩЖ [201]. В исследовании Kishosha P.A. с соавт. (2011г.) была доказана роль дефицита селена в развитии эндемического зоба, показано, что повышенный уровень селена оказывает протективный эффект от зоба [12, p.1544]. К такому же выводу, что восполнение дефицита селена приводит к восстановлению нарушенных функций ЩЖ пришли и исследователи Kandhro G.A. с соавт. (2011г.) в Пакистане [202].

Напротив, китайские ученые не обнаружили взаимосвязи между уровнем селена, объемом ЩЖ, и зобом в поперечном исследовании в йододостаточной популяции [203].

Как известно, цинк относится к эссенциальным микроэлементам, обладающий антиоксидантными свойствами. Он входит в состав ДНК-тиреоидсвязывающего белка ядерного рецептора T<sub>3</sub>. Снижение уровня цинка при эндемическом зобе является возможной причиной развития «синдрома T<sub>3</sub>». При дефиците цинка происходит снижение активности фермента дейодиназы наружного кольца, катализирующего превращение T<sub>4</sub> в T<sub>3</sub>. Таким образом, дефицит цинка наряду с йодной недостаточностью приводит к нарушению метаболизма тиреоидных гормонов. Назначение препаратов цинка при патологии щитовидной железы в условиях йоддефицитной местности может привести к нормализации метаболизма тиреоидных гормонов. Исследование Tukvadze Sh. с соавт. (2013) проведенное среди подростков (n=36) в возрасте 11 и 13 лет, подтверждает эффективность использования цинка для коррекции его дефицита [204]. Иранские исследователи при проведении перекрестного исследования среди детей 8-12 лет, не обнаружили связи между дефицитом цинка и развитием зоба. Уровни сывороточного цинка в группе детей с зобом были 149,5 ± 29,4 мкг / л и 141,2 ± 52 мкг / л у детей без зоба, но никаких существенных различий между группами (p = 0,37) не было найдено. Таким образом, дефицит цинка не является фактором риска для эндемического зоба в этой группе населения [205, 206].

Участие меди в синтезе тиреоидных гормонов заключается в гидроксировании и окислении тирозина, в процессе перевода неорганического йода в органические соединения. Дефицит меди приводит к изменению плотности коллоида ЩЖ, а также снижению активности йодиназы, участвующей в присоединении йода к тирозину. Установлено, что высокие концентрации одного микроэлемента могут привести к ингибированию абсорбции другого. Особенно данное явление выражено при взаимодействии меди с двухвалентными катионами, например с цинком [207].

Намазбаева З.И., Бенц Т.В (2014) выявили достоверную прямую корреляционную связь между критериями, характеризующими загрязнение атмосферного воздуха и почвы в западном регионе Казахстана и показателями гормонов ЩЖ. Наиболее выраженная связь выявлена между ТТГ у подростков 14-16 лет и диоксидом азота (r-0,89), диоксидом серы (r-0,75), фенолом (r-0,92). При влиянии загрязнения почвы на показатели гормонов ЩЖ, установлены достоверные корреляционные связи между свободным трийодтиронином (свТ3), свинцом (Pb) и кобальтом (Co) (в среднем r-0,76), зависимость между уровнем цинка (Zn) и кадмия (Cd) в почве и трийодтиронином (Т3) в крови у подростков (r-0.82) [208].

Сведения в литературе о влиянии бора на функцию ЩЖ скудны. Проведенные еще в 50-60 -е годы эксперименты на животных (Юлес, Холло 1963) показали, что бор, кремний, кальций, кобальт, теллур могут быть причиной образования зоба, применение йодсодержащих препаратов исследователями нивелировало зобогенный эффект данных химических элементов. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в регионе показали, что при избытке бора в окружающей среде происходят

нарушения кровообращения дисциркуляторного характера и дистрофические процессы в органах и тканях, достоверный рост патологии, в том числе и эндокринной [209-211].

Исследования, проведенные на животных и человеке, показали, что бор биологически активный элемент в пищевых количествах, благотворно влияет на рост костной ткани и центральную функцию нервной системы, снимает симптомы артрита, способствуют действию гормонов и уменьшению риска для некоторых видов рака [212-214]. Воздействие избытка бора описано в исследованиях, проведенных в Турции, где не были найдены вредные воздействия на плодородность популяции в течение трех поколений [215,216].

Марганец является кофактором гуанилциклазы, играющей важную роль в пролиферации клеток, а также входит в состав ферментов супероксиддисмутаза, осуществляющих защиту от перекисных окислений. Избыточное поступление марганца приводит к нарушению тиреоидного гомеостаза, вследствие потери дофаминергического контроля над регуляцией тиреотропином выработки гормонов ЩЖ, в результате чего происходит гиперплазия объема функциональной ткани. Выяснению роли дефицита йода и избытка марганца в развитии эндемического зоба посвящены ряд работ проведенных Баймусаевым А.Б.(1977), Покатиловым Ю.Г. (1992), Савченко О.В.(2012) при изучении зубной эндемии в Западном Казахстане, во Владивостоке и Прибайкалье [109, с.23; 13, с.64; 217]. Повышенное содержание марганца рассматривается исследователями как значительный фактор в патогенезе зоба в дополнение к дефициту йода. Предполагают, что марганец способствует вымыванию йода из почвы, свидетельством чего является пониженное содержание йода в продуктах. Выявлено обратное соотношение между содержанием йода и марганца в почве, воде, продуктах питания и степенью распространения эндемического зоба.

Известно, что дисбаланс микроэлементов обуславливает снижение резистентности организма и развитие соматической патологии. Развитие вторичной иммунной недостаточности у детей под влиянием загрязнения окружающей среды солями тяжелых металлов характеризуются более выраженными нарушениями в системах интерфероногенеза и фагоцитоза, чем сдвигами показателей клеточного и гуморального иммунитета. Причем, относительный дефицит хрома, цинка, никеля, марганца определяется в волосах исследуемых как со сниженной, так и с повышенной функцией ЩЖ. Особенно чувствительным к вредным воздействиям окружающей среды является детский организм. Геохимическая обстановка в крупных промышленных городах приводит к прямой зависимости роста заболеваемости детей от общего ухудшения экологической обстановки [218, 219].

Так, анализ заболеваемости населения Актюбинской области, в том числе детского, показал превышение республиканских показателей по заболеваниям эндокринной системы, нарушения обмена веществ и питания (в 1,3 раза), крови и кроветворных органов, нарушения иммунной системы (в 1,5 раза) [220-222].

Показатели физического и полового развития детей и подростков являются чувствительным и информативным индикатором социального, экологического и эпидемиологического неблагополучия. Многочисленные работы посвящены изучению влияния загрязнения окружающей среды на физическое развитие. По данным ряда авторов, у детей, проживающих в экологически неблагополучных районах отмечается задержка физического развития. Одной из причин задержки процессов роста и развития детей, проживающих в хромдобывающем, газохимическом регионах, являются нарушения в тиреотропно-тиреоидной системе [223, 224].

Таким образом, щитовидная железа человека - маркер экологического неблагополучия, так как она живо реагирует на незначительные воздействия экотоксикантов антропогенного происхождения структурными и функциональными изменениями. Уровень и региональные специфические черты развития территорий, обусловлены расположенной на них промышленностью, что несомненно откладывает отпечаток на развитие и проявления эндемического зоба. На сегодняшний день проблема эндемического зоба у детей школьного возраста, проживающих на территориях с предприятиями нефтегазодобывающего комплекса нашего региона недостаточно изучена. Выяснение возможного сочетанного воздействия дефицита йода и состояния окружающей среды, микроэлементного дисбаланса на рост и тяжесть зобной эндемии определяют актуальность исследования.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Одномоментное поперечное исследование проведено осенью 2013 года. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол № 04 от 08.10.2013). Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской Декларации и последующих поправок. Перед включением в исследование были получены письменные информированные согласия от родителей или опекунов, женщин репродуктивного возраста.

### **2.1 Выбор мест обследования**

Исследование проведено в рамках 30-ти кластерного анализа распространенности зоба в Актюбинской области. Выборка проводилась многоэтапным "пропорциональной генеральной совокупности" (ПГС) кластерным отбором и методом простой случайной [1, p.69] соответственно протоколам, рекомендованным ВОЗ по изучению эндемического зоба. Выбирались 30 кластеров из генеральной совокупности методом систематической выборки. Генеральная совокупность или общее население 781,4 тыс. делилось на 30, при этом был получен интервал выборки ( $k=26$ тыс). Была выбрана начальная точка обследования выбором случайного числа ( $x$ ) в диапазоне от 1 до  $k$ , а выборочный интервал добавлялся кумулятивно. В качестве населенных пунктов, подлежащих обследованию, выбирались те, в которых проживает ( $x + n$ ) житель, ( $x + 2n$ ) житель и т.д. до ( $x + 30n$ ) жителя. Затем для анализа влияния экологических факторов на распространенность зоба по данным Департамента статистики области выделены кластеры, относящиеся к нефтегазоносным районам (НФ), в который вошли 3 населенных пункта, где непосредственно ведется добыча нефти (п.Жаназол, п.Шубарши, п.Кенкияк). В качестве группы сравнения выбраны 2 населенных пункта, которые относятся исключительно к сельскохозяйственным районам (п.Мартук, п.Сарыжар), находящиеся в экологически благополучной зоне области (БЛ). Выбор школ проведен методом случайной выборки. В этих школах сплошным методом обследованы дети 3 - 4 классов начальной школы, постоянно проживающие в данной местности и отвечающие критериям включения. В исследование также включались женщины, работающие в исследуемых школах (преподаватели, технические работники) после подписания информированного согласия. По данным пилотного исследования в г. Актобе (2011, 2012г.) предполагаемая частота распространенности зоба составляет 50%. В связи с этим выборка в 83 ученика в каждой школе является статистически достоверной, для 95% доверительного интервала.

### **2.2 Общая характеристика обследованных групп**

Было обследовано 815 детей, 140 женщин детородного возраста Актюбинской области.

Основными критериями включения являлись возраст детей (7 – 11 лет), наличие письменного информированного согласия от родителей или опекунов перед включением в исследование, фертильный возраст женщин (15- 44 лет), их добровольное согласие.

*Критерии исключения:* наличие тяжелых соматических заболеваний сердца, печени и почек, а также наличие в анамнезе хирургических вмешательств на щитовидной железе. Для обнаружения критериев исключения были использованы доступные медицинские записи о состоянии здоровья школьников, данные медицинских осмотров, беседы с родителями, учителями и участниками исследования.

Распределение по группам, возрасту, полу обследованных детей в возрасте 7 – 11 лет и женщин 15-44 лет в регионе представлены в таблице 4,5.

Таблица 4 - Исходные характеристики школьников

| Пол               | Нефтегазоносные районы | Возраст (лет) M±SD | Благополучные районы | Возраст (лет) M±SD |
|-------------------|------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| Мальчики<br>% (n) | 52,4%(193)             | 8,49±0.87          | 54,4%(243)           | 8,85±0,69          |
| Девочки<br>% (n)  | 47,5%(175)             | 8,46±0,77          | 45,6%(204)           | 8,73±0,67          |
| Всего- 815        | 45,2%(368)             | 8,48±0,83          | 55,8%(447)           | 8,79±0,69          |

Выбор детей школьного возраста, как наиболее предпочтительной для обследования групп, обусловлен тем, что они легко доступны для обследования в школах и высоко чувствительны к йодному дефициту, реакцией на который у них является увеличение ЩЖ.

Таблица 5 - Исходные характеристики женщин

|            | Нефтегазоносные районы | Благополучные районы | Возраст (лет) M±SD |
|------------|------------------------|----------------------|--------------------|
| Всего -140 | 65%(91)                | 35%(49)              | 34,1±6,95          |

Скрининг женщин в возрасте от 15 до 44 лет предоставляет возможность определить обеспеченность йодом группы населения, особенно чувствительной к ЙДЗ, поскольку эти заболевания особенно сильно сказываются на развитии плода во внутриутробном периоде.

### 2.3 Характеристика методов исследования

Объем и методы исследования, использованные в работе представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Объем и методы исследования

| Методы исследования и показатели  | Число выполненных исследований        |
|---|---------------------------------------|
| Ультразвуковое исследование ЩЖ<br>Расчет объема ЩЖ  | У 815 детей, 128 женщин               |
| Оценка функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы с определением уровня ТТГ в сыворотке крови ИФА методом   | У 124 женщин                          |
| Оценка частоты тиреотропинемии по данным скрининга на врожденный гипотиреоз новорожденных (ретроспективно стат.данные областного Департамента здравоохранения за 2008-2012 гг.) | 68282 новорожденных                   |
| Оценка антитиреоидного иммунитета с определением в сыворотке крови уровня АТ-ТПО  | У 124 женщин                          |
| оценка антропометрических показателей(длина тела, масса тела, ИМТ, ППТ)   | У 815 детей                           |
| Определение экскреции йода в разовой порции мочи йод-тестом (Украина)   | 176 детей                             |
| Определение элементного состава биосубстратов ( волосы) методами АЭС-ИСП и МС-ИСП (25 химических элементов)   | у 50 детей (1250 элементоопределений) |

### Оценка размеров ЩЖ по данным ультразвукового исследования

Ультразвуковое исследование ЩЖ (УЗИ) проводилось одним квалифицированным врачом-функционалистом в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Использовался портативный ультразвуковой прибор Aloka SSD- 500( Япония) с датчиком 7,5 МГц.

Тиреоидный объем (мл) рассчитывали по формуле Brunn (1981г.) как сумму произведений ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) каждой доли, умноженную на поправочный коэффициент на эллипсоидность:  $[(Ш \times Д \times Т) \text{ справа} + (Ш \times Д \times Т) \text{ слева}] \times 0,479$  [1, с.34; 225]. Объем ЩЖ равен объему двух ее долей. Объем перешейка не учитывали. Площадь поверхности тела ППТ (м<sup>2</sup>) определяли по номограмме (по Графорду, Терри и Рурку – от FANCONI. G. U. WALGREN A.: Lehrbuch der Padiatrie, 3 Aufl. Basel, Schwabe, 1954).

Размеры ЩЖ и стандартные нормативы (в мл) тиреоидного объема у детей определялись и оценивались в зависимости от ППТ и пола в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2007 г.). При использовании УЗИ у школьников 6-12 лет ЩЖ считалась увеличенной (зоб), если ее объем превышал 97-й перцентиль объема, обнаруживаемого у населения с хорошей обеспеченностью йодом [1, р.34;140, р.233]. По данным УЗИ у взрослых лиц (старше 18 лет) зоб диагностировался, если объем железы у женщин превышал 18 мл. В число показателей протокола УЗИ ЩЖ включаются: общий тиреоидный объем, эхогенность, эхоструктура тиреоидной ткани, наличие плотных включений,

узловых образований (учитывались только узловые образования диаметр, которых превышал 1 см).

### **Определение экскреции неорганического йода в моче**

У 20-30 участников, выбранных методом систематической случайной выборки, в каждой школе определялась экскреция неорганического йода в разовой порции мочи (йодурия) («Йод – тест», производство Украина Регистрационное свидетельство МОЗ Украины №6683/2007 от 3 декабря 2010 г.) в полевых условиях, в классных комнатах, во избежание попадания паров йода, не в медицинских кабинетах [1, p.30; 226]. Сбор мочи для определения йодурии проводился в одноразовые стаканчики, которые герметично закупорены пробками для исключения попадания паров йода в исследуемые образцы. Концентрация йода в моче выражалась в мкг/л.

Метод определения полуколичественный и позволяет отличать образцы мочи с содержанием йода ниже 70, от 70 до 100, от 100 до 300 и выше 300 мкг/л. Не требует использования приборов, нагревательных устройств и высокотоксичных реагентов и высокой квалификации оператора. Тест снабжен инструкцией и цветной шкалой сравнения.

Сущность метода заключается в цветной реакции на йодид-ион, являющегося катализатором реакции между нетоксичным ароматическим амином (тетраметилбензидином) и активным перекисным соединением (перуксусной кислотой). При пропускании через колонку с активированным углем пробы мочи, разбавленной буферным раствором происходит окрашивание в результате протекающей реакции в цвета от желтого до синего, в зависимости от количества йода. Желтый цвет реакции появляется при йододефицитных состояниях, когда йода в моче мало. Синий продукт реакции образуется при высоких концентрациях йода в моче (выше 300 мкг/л). Промежуточные концентрации йода дают различные оттенки зеленого цвета, от желто-зеленого до бирюзового. Этим методом было проанализировано 176 проб мочи детей школьного возраста. Данный экспресс-тест рекомендуется для проведения эпидемиологических исследований йодной недостаточности. Хотя метод полуколичественный, есть возможность вычисления медианы йодурии. Медиану ( $y$ ) значения заданного распределения концентраций йода в моче рассчитывали из процентов ( $x$ ) образцов ниже 100 мкг / л ( 0,79 мкмоль / л ) , используя уравнение регрессии :  $y = 179,78 - 1.60x$  [1, p.30 ; 226]. Правомочность уравнения регрессии проверено Rendl J. (1998) путем сравнения результатов показателей концентрации йодида в 370 случайных образцов мочи пациентов полученных эталонным методом для измерения йодида в моче с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии и быстрого теста. Результаты, полученные обоими методами хорошо согласуются в отношении классификации образцов в соответствии с указанными тремя диапазонами ( ниже 100, от 100 до 300 и выше 300 мкг/л.), при максимальной разнице менее 5% для каждого диапазона, что дает основание для расчета медианы йодурии. При медиане йодурии в пределах 100-300 мкг/л йодообеспечение населения принималось как оптимальное.

### **Определение содержания в сыворотке крови ТТГ, аутоантител к тиреоидной пероксидазе**

Для оценки функционального состояния гипоталамо-тиреоидной системы определяли уровень ТТГ в сыворотке крови 124 женщин детородного возраста (15-44 лет). Для этого применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов фирм «Алкор Био» (Россия) — для ТТГ. Забор крови проводился натошак из локтевой вены в специальную вакуумную систему типа «Vacutainer» (с желтой крышкой). Заполнялось направление на каждого исследуемого, затем наклеивался штрих код на бланк и пробирку с кровью и доставлялись в лабораторию. Для оценки антитиреоидного иммунитета определяли титр циркулирующих в сыворотке крови аутоантител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) методом ИФА с использованием стандартных наборов фирмы «Иммунотех» (Москва). Референтные интервалы: для ТТГ — 0,27–4,2 мЕд/л, АТ-ТПО — 0–30 кМЕ/мл. Эта часть исследования выполнена на планшетном иммуноферментном анализаторе "Stat Fax 2100" (Awareness Technology Inc., США) в комплекте с инкубатором-шейкером "StatFax 2200" в лаборатории медицинского центра университета [227].

**Оценку результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз** проводили по уровню ТТГ, определяемого (иммунофлюоресцентный метод с использованием наборов TSH Neonatal, Финляндия) в сухих пятнах капиллярной крови доношенных новорожденных на 4–5-е сутки жизни, у недоношенных на 7-14 день жизни.

В исследовании ретроспективно использованы статистические данные Областного Департамента Здравоохранения программы скрининга неонатального гипотиреоза (в Республике Казахстан программа скрининга новорожденных на ТТГ запущена с 2006 года). В соответствии с рекомендациями ВОЗ в качестве критерия оценки использован пороговый уровень ТТГ в крови  $> 5$  мЕд/л (ВОЗ, 2001). Всего проанализированы результаты обследований 68282 новорожденных. Повышенный уровень ТТГ в крови у младенцев свидетельствует о дефиците йода.

### **Определение микроэлементов в волосах**

Для определения струмогенных факторов был проведен мониторинг микроэлементного анализа состава волос. Для исследования волос методом случайной выборки формировались две группы детей: с зубом и без зуба. У обследованного пациента состригали пучок волос от корня затылочной части головы длиной 3-5 см. Волосы срезали чистыми пластмассовыми ножницами, указывали дистальные и проксимальные концы волос, помещали в конверты с идентификационными зажимами и хранили в сухом и чистом месте. В направлении указывали возраст, пол, цвет волос, место постоянного жительства. Полученные пробы отправлялись для анализа в лабораторию АНО «Центр Биотической Медицины» г. Москва (директор Скальный А. В.). Определено и проанализировано содержание 25 химических элементов: Al, As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, I, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Be, V, Hg, Zn. Многоэлементный анализ биообразцов, проводился методом масс

спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе квадрупольном масс спектрометре Nexion 300D «Perkin Elmer, США», атомно-эмиссионном спектрометре Optima 2000 DV «Perkin Elmer, США» в исследовательской лаборатории АНО «Центр Биотической медицины». Метод характеризуется высокой чувствительностью и воспроизводимостью получаемых результатов [228]. Полученные данные по содержанию микроэлементов в исследовании сравнивали между исследуемыми районами и с фоновыми значениями по нашему региону.

### **Оценка физического развития**

Оценка физического развития по антропометрическим показателям у 815 детей (рост, вес, ИМТ, ППТ) проводилась по стандартам принятым ВОЗ (2006) и единым антропометрическим методикам стандартными измерительными инструментами [229,230]. Индекс массы тела Кетле (ИМТ) определяли по формуле:  $I=W/L^2$ , где I – значение индекса, W – масса тела в кг, L – длина тела в м (Quetelet, 1871). ППТ (м<sup>2</sup>) определяли по номограмме (по Граффорду, Терри и Рурку – от FANCONI. G. U. WALGREN A.: Lehrbuch der Padiatrie, 3 Aufl. Basel, Schwabe, 1954).

### **Статистическая обработка данных**

Данные были проанализированы с помощью программы Statistica 10 (Stat Soft.USA), с использованием параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительных интервалов, в случае ненормального распределения - в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го и 75-го перцентилей). Оценка статистической значимости различий при подтверждении нормальности распределения признака критерием Колмогорова–Смирнова проведена с использованием t-критерия Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального, критерием Манна-Уитни (U) для непрерывных независимых данных, для номинальных дихотомических показателей критерием «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса. Корреляционный анализ проведен с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена. Оценка степени влияния микроэлементов (МЭ) на общий тиреоидный объем проведена множественным регрессионным анализом пошаговым методом. Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие  $p \leq 0,05$  [231].

Для выяснения возможной связи развития эндемического зоба с влиянием антропогенной нагрузки в зависимости от района проживания детей и для оценки влияния йододефицитных заболеваний на состояние физического развития использовали принципы эпидемиологической статистики. Отношение распространенностей (prevalence ratio) рассчитывали как отношение распространенности выявленных случаев изучаемого явления среди лиц, имеющих фактор риска к распространенности выявленных случаев изучаемого явления среди лиц, не имеющих фактора риска (таблица сопряженности). При расчете ОР применяли оценку 95% доверительных интервалов (confidence interval – CI) (ДИ).

### **3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ**

Ранее проведенные исследования в г. Актобе и Актюбинской области выявили зобную эндемию. Но оценка тяжести зобной эндемии в нефтегазоносных районах ранее не проводилась, нет данных о тяжести эндемии в зависимости от степени экологического загрязнения и связанного с ним микроэлементного дисбаланса. Кроме того, при оценке тяжести зобной эндемии не учитывалась частота зоба по данным УЗИ у детей препубертатного возраста, частота гипертиреотропинемии у новорожденных. В связи с этим необходимо продолжить исследования по выявлению причин и утяжеления зобной эндемии.

Клиническим критерием, рекомендованным ВОЗ для оценки напряженности эндемии является частота зоба у детей 6-12 лет. Хотя размер щитовидной железы является более полезным показателем при исходной оценке степени тяжести ЙДЗ, но он также играет определенную роль при оценке долговременного воздействия программ профилактики. В течение ряда лет, пальпация щитовидной железы была стандартным методом определения размеров щитовидной железы. Несмотря на простоту выполнения пальпации, определение размеров с помощью УЗИ более предпочтительно из-за субъективных факторов, низкой чувствительности и специфичности пальпации. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является безопасным, неизвзивным методом, позволяющим осуществлять более точное измерение размеров щитовидной железы, чем пальпация [1, р.37; 130, р.40; 132, р.12 ]. В ранее проведенных исследованиях в Казахстане размеры щитовидной железы оценивались только по данным пальпации [6, с.120 ; 108, с.15].

В настоящей главе изучены распространенность, генез и тяжесть зобной эндемии с использованием современных критериев ВОЗ у школьников в возрасте от 7 до 11 лет, проживающих в нефтегазоносных и экологически благополучных районах Актюбинской области Республики Казахстан, частота повышенных значений неонатального тиреотропного гормона, медиана йодурии, показатели физического развития детей с эндемическим зобом, тиреоидный статус женщин детородного возраста.

#### **3.1 Определение частоты тиреомегалии по данным ультразвукового исследования у детей школьного возраста**

Всего было обследовано 815 детей Актюбинской области, из них в НФ районе 368, в БЛ районе 447 школьников. Распределение обследованных детей по возрасту и полу представлено в таблице 7. Как видно, из представленных данных выборка сопоставима по возрасту, полу, ППТ.

Таблица 7 – Характеристика обследованных детей

| Возраст (лет) | Пол     | n       | ППТ (м <sup>3</sup> ) (Ме) | ОТО (мл)   |                      |      | Количество субъектов с зобом (%) |
|---------------|---------|---------|----------------------------|------------|----------------------|------|----------------------------------|
|               |         |         |                            | M ± SD     | 25-й-75-й перцентиль | Ме   |                                  |
| 7             | Ж       | 24      | 0,91                       | 3,83±1,01  | 3,3-4,9              | 3,57 | 8/24 (33,3)                      |
|               | М       | 35      | 0,96                       | 4,49 ±1,75 | 2,95-4,51            | 4,0  | 17/35 (48,6)                     |
| 8             | Ж       | 151     | 0,9                        | 3,66 ±1.2  | 2,5-4,8              | 3,2  | 47/151 (31,1)                    |
|               | М       | 135     | 0,9                        | 3,63 ±1,73 | 2,4-4,3              | 3,1  | 37/135 (27,4)                    |
| 9             | Ж       | 170     | 1,0                        | 3,46 ±1.34 | 2,3-4,05             | 3,3  | 34/170 (20)                      |
|               | М       | 201     | 1,0                        | 3,37 ±1,52 | 2,4-4,0              | 3,08 | 34/201 (16,9)                    |
| 10            | Ж       | 33      | 1,03                       | 3,69±1,66  | 5,5-4,7              | 3,42 | 11/33 (33,3)                     |
|               | М       | 62      | 1,1                        | 3,78 ±1,49 | 2,7-4,5              | 3,7  | 12/62 (19,4)                     |
| 11            | Ж       | 1       | 1,2                        | 5,63 ±00   | 5,63-5,63            | 5,63 | 1/1 (100)                        |
|               | М       | 3       | 1,13                       | 2,64±0,7   | 1,95-3,21            | 3,29 | 0/3 (0)                          |
| Всего         |         | 815     | -                          | -          | -                    | -    | 201/815(24,6)                    |
|               | Ж/<br>М | 379/436 |                            |            |                      |      |                                  |

Примечания  
1 Ж - женский, М – мужской;  
2 n- количество обследованных детей;  
3 ППТ - площадь поверхности тела;  
4 ОТО - общий тиреоидный объем;  
5 M ± SD- средняя и ее стандартное отклонение;  
6 Ме- медиана;  
7 25-й-75 й перцентиль - интерквартильный размах

Значимым критерием зобной эндемии в исследовании является частота зоба. Распространенность зоба в нашей выборке с использованием 97-го перцентиля объема ЩЖ, рекомендованного ВОЗ / МСКЙДЗ (2007 г.) составила 24,6 % (95%ДИ:21,7-27,7), из них в НФ районах 44,6 % (95%ДИ: 39,5-49,08) и 8,3 % (95%ДИ: 6,0-13,2) в экологически БЛ районах. Распространенность зоба по полу и возрасту в исследуемой выборке отражены в таблице 7.

Анализ различий распространенности зоба в зависимости от места проживания с помощью  $\chi^2$  Пирсона показал (рисунок 1), что реже тиреомегалия среди детей наблюдалась в БЛ районах по сравнению с НФ районами ( $\chi^2=143,04$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). Из 164 детей с зобом в НФ районе частота зоба, распределилась следующим образом: у 89 (54,3%) мальчиков, у 75 (45,7%) девочек, а в экологически БЛ районе из 37 детей с зобом, он наблюдался у 11(29,7%) мальчиков и 26(70,3%) девочек (таблица 8). По данным 30-ти кластерного анализа распространенности зоба в Актыбинской области в 2013 году, выявлено, что частота зоба в регионе составляет в среднем 34,6% [232]. По эпидемиологическим критериям, определенным ВОЗ и МСКЙДЗ показатель общей частоты зоба среди школьников 6—12-летнего возраста равный или превышающий 5%, свидетельствует о существовании проблемы йодного дефицита. На основании критериев оценки тяжести йодного дефицита, предложенных ВОЗ, в регионе отмечается зобная эндемия тяжелой степени тяжести. Таким образом, изучение полученных данных показало, что высокая

распространенность зоба отмечается не только НФ районах (44,6%), которая превышает спорадический уровень заболеваемости почти в 10 раз и соответствует зобной эндемии тяжелой степени, но и в БЛ районах, где по критериям ВОЗ (5% порог) отмечается эндемия легкой степени (8,3%) (рисунок 1).

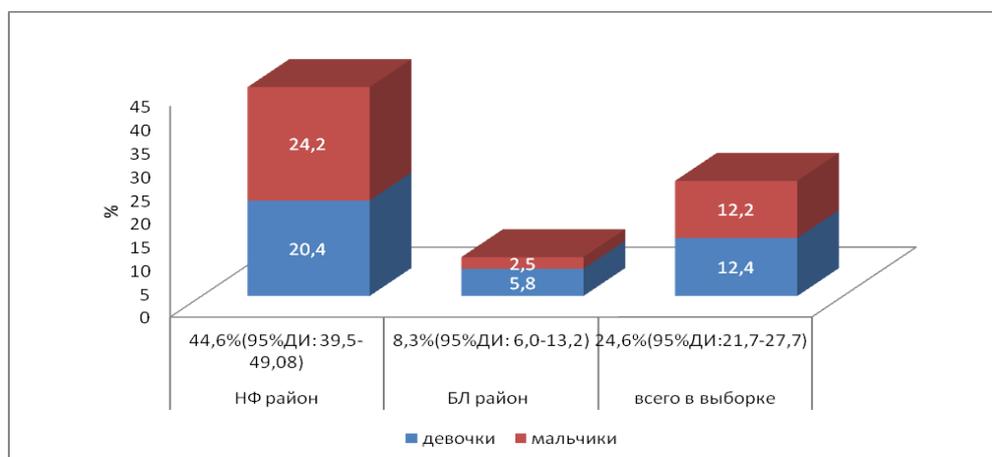


Рисунок 1 – Относительная частота тиреомегалии по данным УЗИ щитовидной железы (%)

Примечание - Достоверность различий по  $\chi^2$  Пирсона между НФ и БЛ районами ( $\chi^2=143,04$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ )

При анализе полученных данных выявлено, что относительная частота зоба у школьников всех возрастных групп в НФ районах значительно превышает показатели в экологически БЛ районах (рисунок 2). При этом установлено, что в НФ районах зоб чаще встречался у мальчиков, в то время как в БЛ районах зоб чаще встречался у девочек, что согласуется с рядом исследований, выявивших высокую распространенность зоба у лиц женского пола [233]. Эти соотношения подтверждены индексом Ленца Бауэра, который составил в НФ районе 1:1,2, в БЛ районе 1:2,4, что соответствует эндемии тяжелой степени.

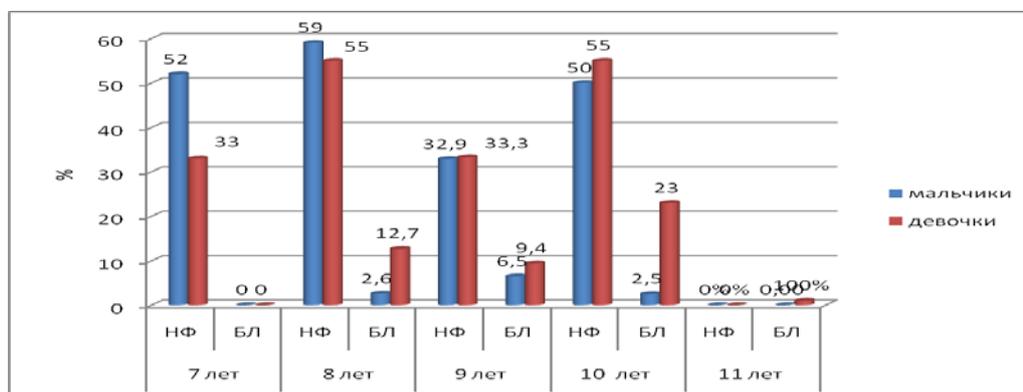


Рисунок 2– Относительная частота зоба в зависимости от возраста, пола и места проживания ( в %)

Далее нами проведено сравнение средних значений общего тиреоидного объема (ОТО), результаты которого отражены в таблице 8.

Таблица 8 - Сравнительная характеристика среднего объема (Ме; 25-й -75-й перцентиль) щитовидной железы по полу, району проживания и распространенности зоба

| Район   | Мальчики |                  |                                      | Девочки  |                  |                                      | Всего<br>Количество<br>детей<br>с зобом,<br>% |
|---|----------|------------------|--------------------------------------|----------|------------------|--------------------------------------|---|
|   | <i>n</i> | ОТО [мл]         | Количество<br>детей<br>с зобом,<br>% | <i>n</i> | ОТО [мл]         | Количество<br>детей<br>с зобом,<br>% |   |
| НФ  | 193      | 4,18(3,44-5,43)* | 89/193<br>(46,1%)                    | 175      | 3,97(3,22-4,8)** | 75/175<br>(42,8%)                    | 164/368<br>(44,6%)                            |
| БЛ  | 243      | 2,71(2,14-3,24)  | 11/243<br>(4,5%)                     | 204      | 2,77(2,25-3,41)  | 26/204<br>(12,7%)                    | 37/447<br>(8,3%)                              |
| Всего   | 436      | 3,26 (2,47-4,25) | 100/436<br>(22,9%)                   | 379      | 3,3(2,59-4,3)    | 101/379<br>(26,6%)                   | 201/815<br>(24,6%)                            |
| <p>Примечания</p> <p>1- НФ -нефтегазоносный, БЛ- благополучный;</p> <p>2 - <i>n</i>- количество обследованных детей;</p> <p>3 - ОТО - общий тиреоидный объем;</p> <p>4 - статистически значимые различия по U критерию Манна-Уитни:</p> <p>* – между мальчиками НФ и БЛ районов (<math>z=12.94</math>; <math>p&lt;0,001</math>);</p> <p>** – между девочками НФ и БЛ районов (<math>z=9.21</math>; <math>p&lt;0,001</math>)</p> |          |                  |                                      |          |                  |                                      |   |

В зависимости от района проживания детей, показатели имели статистически значимую разницу ( $z=15.81$ ;  $p<0,001$ ) и составили в НФ районах 4,1 мл (3,7- 5,1), в благополучных районах 2,7 мл (2,2 - 3,3). При сравнении объема ЩЖ мальчиков выявлена статистически значимая разница ( $z=12.94$ ;  $p<0,001$ ) между показателями НФ и БЛ районов (таблица 8). Эти же тенденции наблюдались и у девочек. Объем ЩЖ девочек был выше в НФ районах, по сравнению с БЛ районами ( $z=9.21$ ;  $p<0,001$ ). В нашем исследовании отмечалось статистически значимое превышение объема ЩЖ в НФ районе у мальчиков 4,18 мл(3,44-5,43) по сравнению с девочками 3,97 мл (3,22-4,8) ( $z= 2,31$ ;  $p=0,021$ ), что согласуется с данными, полученными иранскими исследователями [234]. А в экологически чистом районе объем ЩЖ у мальчиков был меньше, чем у девочек 2,71(2,14-3,24) и 2,77 мл (2,25-3,41)) соответственно ( $z= -1,5$ ;  $p=0,12$ ).

Сравнительный анализ средних показателей ОТО детей с зобом и детей с нормальными размерами ЩЖ установил статистически значимые различия как в целом в выборке, так и у девочек и мальчиков исследуемых районов. Как видно из представленных данных в таблице 9, средние значения ОТО мальчиков с зобом в НФ районе были выше, чем у детей в БЛ районе ( $z= -2,72$ ;  $p<0,01$ ). Статистической значимости различий не выявлено при сравнении ОТО у девочек с зобом в НФ районе с БЛ районом ( $z= -0,55$ ;  $p=0,58$ ).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика среднего объема щитовидной железы (Ме; 25-й -75-й перцентель) школьников Актюбинской области

| Район | Мальчики |                        |          |                     | Девочки  |                        |          |                      |
|-------|----------|------------------------|----------|---------------------|----------|------------------------|----------|----------------------|
|       | С зобом  |                        | Без зоба |                     | С зобом  |                        | Без зоба |                      |
|       | <i>n</i> | ОТО [мл]               | <i>n</i> | ОТО [мл]            | <i>n</i> | ОТО [мл]               | <i>n</i> | ОТО [мл]             |
| НФ    | 89       | 5,6(4,73-6,95)*        | 104      | 3,5(3,09-4,0)<br>** | 75       | 4,94(4,5-5,78)         | 100      | 3,3(2,9-3,77)<br>*** |
| БЛ    | 11       | 4,53(4,44-4,9)         | 232      | 2,61(2,09-3,14)     | 26       | 5,22(4,5-6,23)         | 178      | 2,6(2,19-3,1)        |
| всего | 100      | 5.43(4,6-6,65)<br>**** | 336      | 2,92(2,83-3,01)     | 101      | 5.0(4,5-5,86)<br>***** | 278      | 2,92(2,34-3,38)      |

Примечания  
 1 -НФ -нефтегазоносный, БЛ- благополучный;  
 2 -*n*- количество обследованных детей;  
 3 -ОТО - общий тиреоидный объем;  
 4 - статистически значимые различия по U критерию Манна-Уитни:  
 \* между мальчиками с зобом НФ и БЛ районов по ОТО;  $z = -2,72$ ;  $p < 0,01$ ;  
 \*\* между мальчиками без зоба НФ и БЛ районов по ОТО;  $z = 8,61$ ;  $p < 0,001$ ;  
 \*\*\* между девочками без зоба НФ и БЛ районов по ОТО;  $z = 7,1$ ;  $p < 0,001$ ;  
 \*\*\*\* между всеми мальчиками с зобом и без зоба по ОТО;  $z = 14,57$ ;  $p < 0,001$ ;  
 \*\*\*\*\* между всеми девочками с зобом и без зоба по ОТО;  $z = 14,2$ ;  $p < 0,001$

Результаты ультразвукового исследования позволили установить, что диффузное увеличение ЩЖ без структурных изменений выявлено у 99,8 % обследованных детей, у 0,12% обследованных зарегистрированы изменения в структуре ЩЖ.

Данные ОТО в группах в зависимости от наличия зоба, района проживания были подвергнуты корреляционному анализу Спирмен (так как распределение данных отличалось от нормального и некоторые группы имели небольшое число наблюдений) для выявления линейных связей с антропометрическими данными и возрастом детей. Во внимание принимались только коэффициенты корреляции  $r \geq 0,4$ , что примерно соответствует значению 90% относительной среднеквадратичной ошибки линейной регрессии. Значимость корреляций определялась на уровне 0,05. У мальчиков и девочек с зобом, проживающих в БЛ районе корреляционный анализ установил достоверную взаимосвязь между ОТО и ростом ( $r=0.4$  и  $r=0.73$ ;  $p < 0,05$ ), весом ( $r=0.62$  и  $r=0.87$ ;  $p < 0,05$ ), ИМТ ( $r=0.59$  и  $r=0.75$ ;  $p < 0,05$ ), ППТ ( $r=0.56$  и  $r=0.89$ ;  $p < 0,05$ ), как и в исследовании Kaloumenou I с соавт. (2007) [235]. В противоположность этому, у детей с увеличенной ЩЖ в регионе добычи нефти и газа значимых корреляций не обнаружено. Наши данные согласуются с результатами китайских исследователей [236].

В настоящем исследовании, мы представили объем ЩЖ, измеренный с помощью УЗИ у 7- 11 -летних детей, проживающих в нефтегазоносных и экологически благополучных районах Актюбинской области, Казахстан.

Данные объема ЩЖ представлены в соответствии полом и ППТ. В регионах с высокой недостаточностью белка в питании населения и проявляющейся также в задержке роста и недостаточном весе рекомендуется ориентироваться на зависимость от ППТ. Как показывают исследования объем ЩЖ, рассчитанный по ППТ больше, чем при расчете по возрасту [237]. При оценке объема ЩЖ у детей по различным критериям другими исследователями выявлены существенные различия [238]. Но все же рекомендовано использовать критерии, основанные на ППТ, так как это позволяет оценить индивидуальные конституциональные характеристики развития ребенка [239].

Следующим этапом было определение медианы и 97-го перценталя ОТО в исследуемой выборке, определенных с помощью УЗИ в соответствии с ППТ в зависимости от пола и места проживания, результаты которого представлены в таблицах 10,11.

Таблица 10 – Сравнение медианы, 97-го перценталя объема щитовидной железы у мальчиков Актюбинской области

| ППТ | Нефтегазоносный район<br>(n=193) |            |                            | Благополучный район<br>(n=243) |            |                         |
|-----|----------------------------------|------------|----------------------------|--------------------------------|------------|-------------------------|
|     | n                                | Me<br>(мл) | 97-й<br>перцентиль<br>(мл) | n                              | Me<br>(мл) | 97-й перцентиль<br>(мл) |
| 0.8 | 11                               | 4,18       | 8,39                       | 19                             | 1.99       | 3.32                    |
| 0.9 | 55                               | 3,99       | 8,75                       | 66                             | 2.58       | 4.79                    |
| 1.0 | 77                               | 4,1        | 8,42                       | 86                             | 2.6        | 4.53                    |
| 1.1 | 36                               | 4,3        | 8,5                        | 36                             | 2.79       | 4.68                    |
| 1.2 | 10                               | 4,39       | 13,17                      | 27                             | 3.42       | 5.0                     |
| 1.3 | 3                                | 5,11       | 6,63                       | 7                              | 2.99       | 4.04                    |
| 1.4 | 1                                | 4,0        | 4,0                        | 2                              | 4.64       | 5.78                    |

Примечания  
1 - n- число обследованных детей;  
2 - Me – медиана;  
3 - ОТО - общий тиреоидный объем;  
4 - ППТ - площадь поверхности тела;  
5 - Различия в сравниваемых группах (НФvsБЛ) статистически значимы  $p \leq 0,05$

Как видно из данных, отраженных в таблицах 10,11 в НФ районе установлены достоверно более высокие показатели, характеризующие размеры ЩЖ сравнительно аналогичных показателей в БЛ районе, как у мальчиков, так и девочек при различной площади поверхности тела.

Таблица 11 – Сравнение медианы, 97-го перцентиля объема щитовидной железы у девочек Актюбинской области

| ППТ | Нефтегазовый район<br>(n=175) |            |                            | Благополучный район<br>(n=204) |            |                            |
|-----|-------------------------------|------------|----------------------------|--------------------------------|------------|----------------------------|
|     | n                             | Me<br>(мл) | 97-й<br>перцентиль<br>(мл) | n                              | Me<br>(мл) | 97-й<br>перцентиль<br>(мл) |
| 0.8 | 11                            | 2,97       | 7,42                       | 21                             | 2,3        | 4,02                       |
| 0.9 | 77                            | 3,95       | 8,23                       | 60                             | 2,51       | 4,53                       |
| 1.0 | 54                            | 3,78       | 8,06                       | 76                             | 2,99       | 5,24                       |
| 1.1 | 26                            | 4,05       | 6,78                       | 33                             | 2,64       | 6,39                       |
| 1.2 | 5                             | 4,48       | 4,6                        | 11                             | 3,85       | 7,69                       |
| 1.3 | 2                             | 5,34       | 5,48                       | 1                              | 2,96       | 2,96                       |
| 1.4 | 0                             | -          | -                          | 2                              | 11,78      | 16,72                      |

Примечания  
 1 - n- число обследованных детей;  
 2 - Me – медиана;  
 3 - ОТО - общий тиреоидный объем;  
 4 - ППТ - площадь поверхности тела;  
 5 - Различия в сравниваемых группах (НФvsБЛ) статистически значимы  $p \leq 0,05$

Сравнительный анализ медианы ОТО показал статистически значимую разницу в показателях между НФ и БЛ районами региона (рисунок 3).

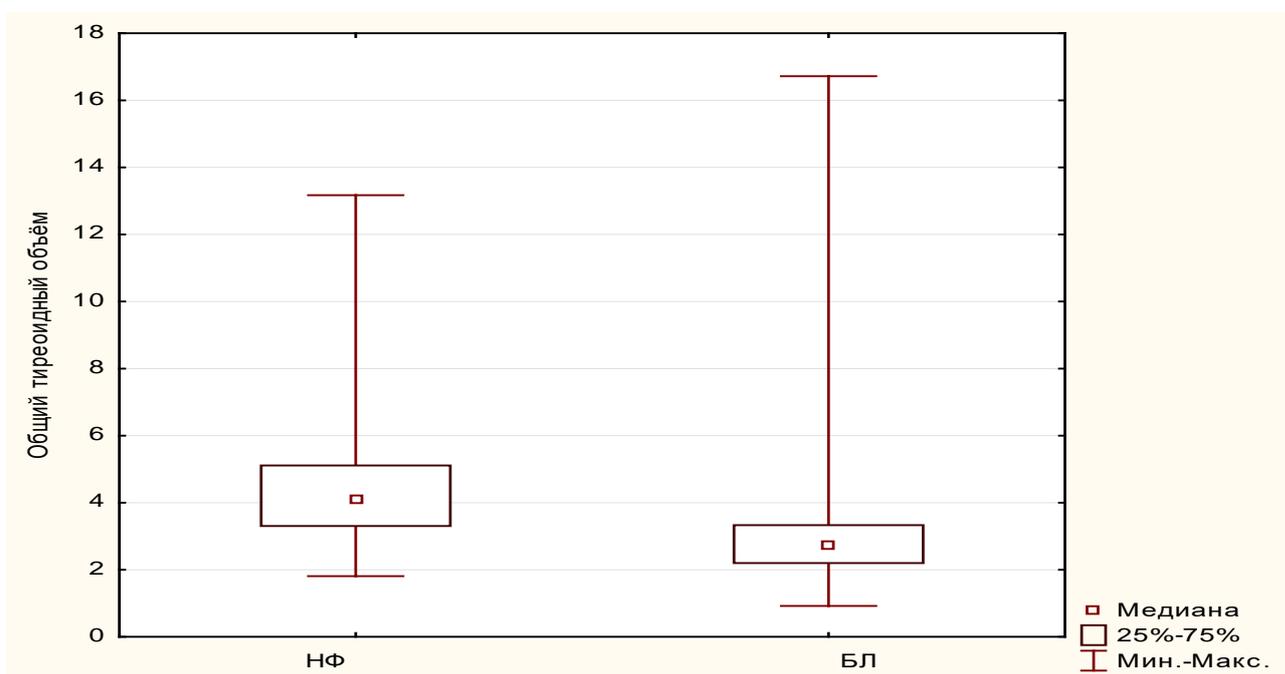
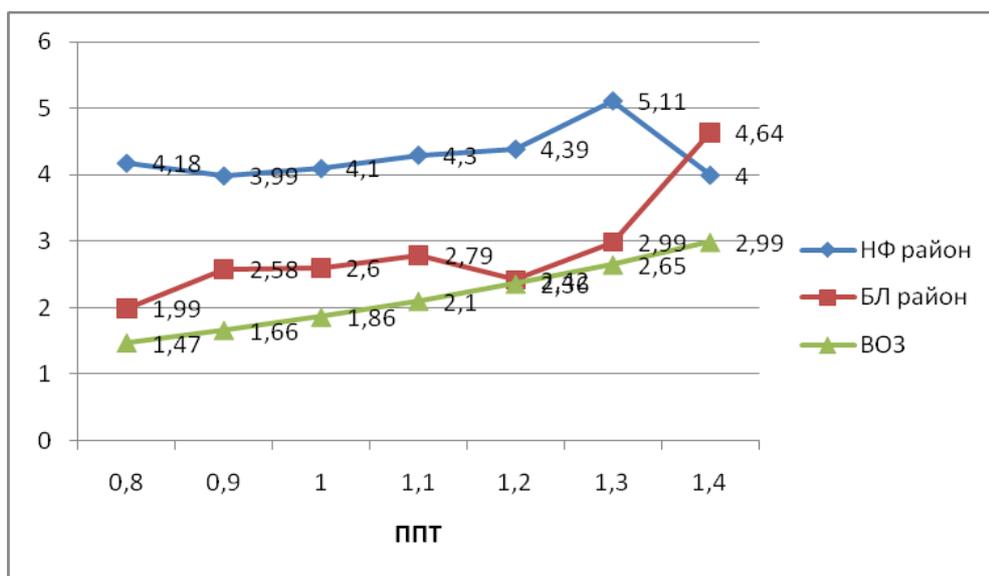


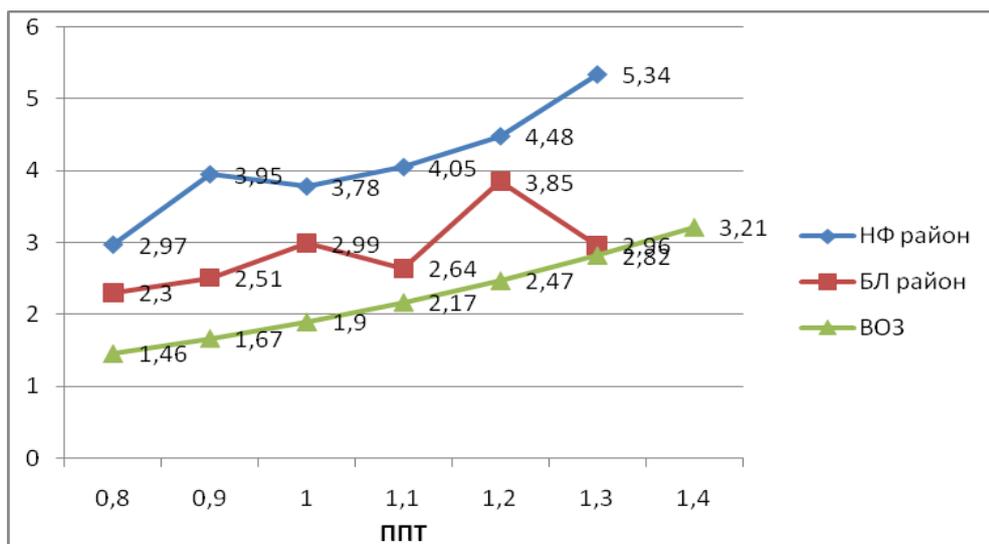
Рисунок 3 – Медиана общего тиреоидного объема по данным УЗИ щитовидной железы в регионе (мл)

Далее было проведено сравнение результатов медианы ОТО, измеренного с помощью УЗИ в соответствии ППТ в исследуемых районах с данными

рекомендованными ВОЗ, в качестве нормативных, результаты которого представлены на рисунке 4 (а, б).



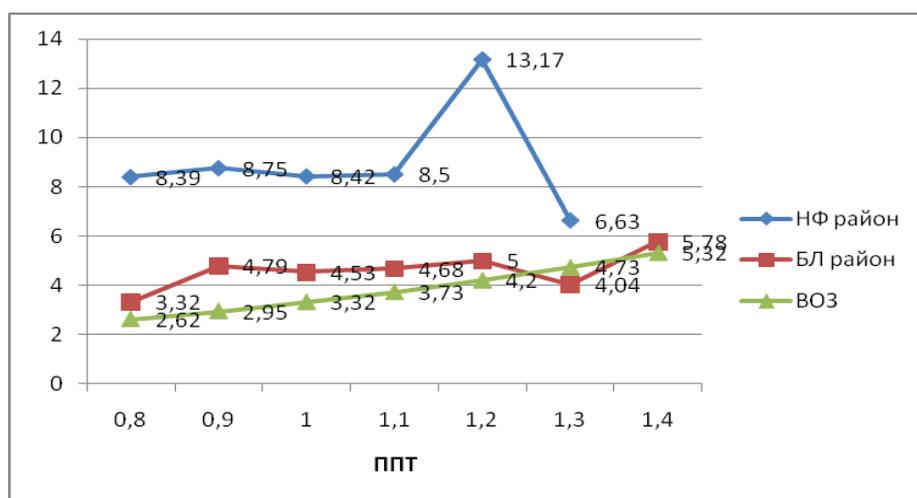
а)



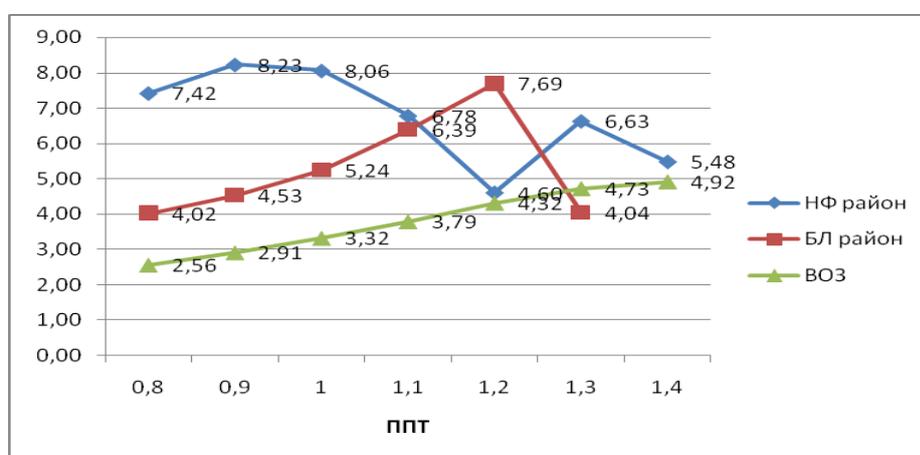
б)

Рисунок 4 – Сравнение медианы объема щитовидной железы мальчиков(а) и девочек (б) исследуемых районов с медианой ВОЗ

На рисунке 5(а,б) наглядно отражены результаты проведенного нами сравнительного анализа объема ЩЖ (97-й перцентиль), измеренного с помощью УЗИ в соответствии ППТ с 97-м перцентилем сообщенным ВОЗ.



а)



б)

Рисунок 5 – Сравнение 97-го перцентиля объема щитовидной железы мальчиков(а) и девочек (б) исследуемых районов с 97-м перцентилем ВОЗ

В таблице 12 представлены различия при сравнении медианы и 97-го перцентиля объемов ЩЖ детей с международными эталонными значениями.

Таблица 12 – Сравнение медианы и 97-го перцентиля объемов ЩЖ детей с международными эталонными значениями ВОЗ / МСКЙДЗ 2003 года\*

| ППТ | n   | Мальчики( n=436) |      |      |      |      | n   | Девочки( n=379) |      |       |      |      |
|-----|-----|------------------|------|------|------|------|-----|-----------------|------|-------|------|------|
|     |     | Me               | P25  | P97  | Me * | P97* |     | Me              | P25  | P97   | Me*  | P97* |
| 0,8 | 30  | 2.59             | 1,95 | 8.39 | 1.47 | 2.62 | 32  | 2.57            | 2,09 | 7.42  | 1.46 | 2.56 |
| 0,9 | 121 | 3.07             | 2,37 | 6.95 | 1.66 | 2.95 | 137 | 3.2             | 2,52 | 7.54  | 1.67 | 2.91 |
| 1,0 | 163 | 3.26             | 2,47 | 7.46 | 1.86 | 3.32 | 130 | 3.37            | 2,68 | 6.0   | 1.9  | 3.32 |
| 1,1 | 72  | 3.71             | 2,79 | 7.66 | 2.1  | 3.73 | 59  | 3.65            | 2,52 | 7.5   | 2.17 | 3.79 |
| 1,2 | 37  | 3.65             | 2,9  | 5.3  | 2.36 | 4.2  | 16  | 4.23            | 3,40 | 7.69  | 2.47 | 4.32 |
| 1,3 | 10  | 3.16             | 2,72 | 6.63 | 2.65 | 4.73 | 3   | 5.2             | 2,96 | 5.48  | 2.82 | 4.92 |
| 1,4 | 3   | 4.0              | 3,51 | 5.78 | 2.99 | 5.32 | 2   | 11,78           | 6,84 | 16,72 | 3.21 | 5.61 |

Как видно, из представленных данных (рисунки 4,5, таблица 12), отчетливо прослеживается тенденция, где все показатели объема ЩЖ достоверно выше показателей, рекомендованных ВОЗ в качестве нормативных значений, как у мальчиков, так и девочек ( $p \leq 0,05$ ). Наши результаты согласуются с исследованием, проведенным в Египте [240]. Во всех исследуемых группах с увеличением ППТ детей разрыв между средними показателями объема ЩЖ, предложенными ВОЗ и полученными нами данными увеличивается. При детальном анализе выявлено, что в НФ районах наиболее высокие значения наблюдаются у мальчиков с ППТ=1,2 (разница с 97-м перцентелем ВОЗ - 8,97 мл), тогда как у девочек с ППТ=1,3 разница со стандартом ВОЗ составляет 1,9 мл. Учитывая предстоящий напряженный этап полового созревания, можно предположить, что количество детей с тиреомегалией возрастет в несколько раз и последствия становления репродуктивной функции у этих детей, особенно у мальчиков будут неблагоприятными. В БЛ районах показатели медианы ОТО и 97-го перцентеля приближаются к норме, рекомендованной ВОЗ, как у мальчиков, так и девочек, за исключением 97-го перцентеля девочек, показатели которых также выше стандартов ВОЗ.

По данным исследований известно, что размер ЩЖ изменяется обратно пропорционально величине потребления йода с запозданием, которое варьируется от нескольких месяцев до нескольких лет, в зависимости от многих факторов, таких как степень выраженности и продолжительность дефицита йода, метод и эффективность йодной профилактики, возраст, пол и, возможно, также зобогенные факторы [241, 242]. По результатам общенационального исследования, проведенного Академией питания в 2006 году в Казахстане, доля домохозяйств потребляющих йодированную соль достигает 92 %, медиана йодурии составляет 235,9 мкг/л [10, с.18]. Полученные данные подтверждаются данными изучения йодурии в регионе у детей препубертатного периода и женщин репродуктивного возраста в 2011-2013 гг. [123, с.83; 125, с.254; 127, с.406]. Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что в регионе не исключается возможность формирования эндемии за счет повышенного содержания ксенобиотиков в окружающей среде [128, с.12; 243].

Для выяснения возможной связи развития эндемического зоба с влиянием антропогенной нагрузки в зависимости от района проживания детей рассчитывали показатель отношения распространенностей, величина которого оказалась достоверно значимой. Установлено, что проживание в регионе добычи нефти и газа у детей увеличивает относительный риск (ОР) развития эндемического зоба в 5,4 раз (таблица 13).

Таблица 13 – Влияние антропогенной нагрузки на развитие эндемического зоба у школьников 7-11 лет

| Показатель   | АР, % | ОР (95%ДИ)      | $\chi^2$ | P           |
|--|-------|-----------------|----------|-------------|
| Распространенность зоба  | 44,6  | 5,38(3,87-7,48) | 143,044  | $\leq 0,01$ |
| Примечания<br>1 – АР - абсолютный риск;<br>2- ОР - относительный риск;<br>3- 95% ДИ- 95 % доверительный интервал |       |                 |          |             |

Таким образом, согласно критериям по оценке тяжести йодного дефицита, предложенных ВОЗ, в НФ регионе отмечается зобная эндемия тяжелой степени тяжести. В БЛ районе, по критериям ВОЗ отмечается эндемия легкой степени.

### 3.2 Анализ результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Актюбинской области

Концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у новорожденных является ценным показателем дефицита йода. Скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз (ВГ) выполняется во многих странах на национальном уровне, поскольку ВГ является одним из наиболее важных предотвратимых причин умственной отсталости. В Республике Казахстан, по рекомендациям ВОЗ, запущена программа скрининга новорожденных на ВГ с 2006 года.

Известно, что мониторинг уровня ТТГ, выполняемый в рамках программы скрининга ВГ, может на популяционном уровне использоваться для оценки эффективности программ йодной профилактики. Изучение уровня неонатального ТТГ позволило нам определить тяжесть зобной эндемии и распространенность ВГ в Актюбинской области.

Для эпидемиологической оценки распространенности и степени тяжести йоддефицитных заболеваний на территории Западного Казахстана проанализированы результаты обследования новорожденных на ВГ за период с 2008 по 2012 годы. В исследовании ретроспективно использованы статистические данные Областного Управления Здравоохранения Актюбинской области.

В Актюбинской области по данным Областного Управления Здравоохранения за 5 лет из 85039 новорожденных прошли скрининг на ВГ 68282 детей, что составило 80,29%. Повышение ТТГ в капиллярной крови выявлено у 7 детей, что составил 1 случай на 9754 детей. Распределение новорожденных с ТТГ более 5 мЕд/л по годам представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Распределение новорожденных с ТТГ более 5 мЕд/л в Актюбинской области

| Период | Количество проб всего (абс) | ТТГ более 5 мЕд/л |       |
|--------|-----------------------------|-------------------|-------|
|        |                             | абс               | %     |
| 2008   | 8633                        | 1                 | 0,011 |
| 2009   | 13629                       | -                 | -     |
| 2010   | 14000                       | -                 | -     |
| 2011   | 16020                       | 2                 | 0,012 |
| 2012   | 16000                       | 4                 | 0,025 |
| Всего  | 68282                       | 7                 | 0,010 |

Частота ВГ в среднем за 5 лет составила 0,010%. На рисунке 6 отражена динамика заболеваемости и охвата скринингом за 5 лет. С 2008 года заболеваемость на 100 тыс. новорожденных увеличилась в 2 раза, с 11,58 до 25,00 в 2012 году.

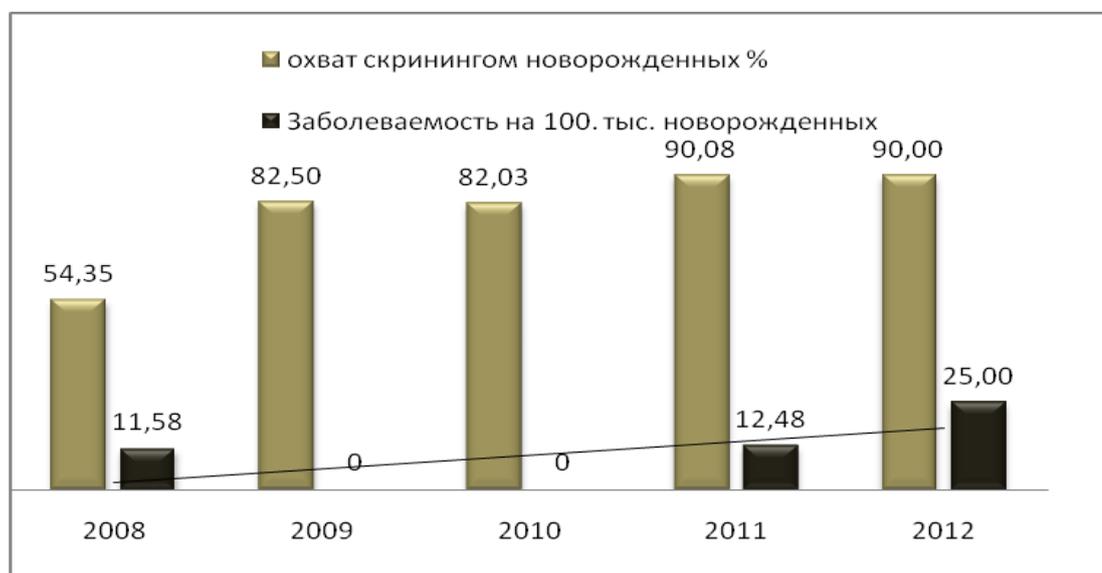


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости врожденного гипотиреоза по результатам скрининга новорожденных в Актюбинской области

Как видно из представленных данных, охват скринингом за анализируемый период в Актюбинской области повысился от 54,35 % до 90%. Согласно критериев ВОЗ для оценки тяжести ЙДЗ по уровню неонатального ТТГ > 5 мЕд/л, на территории нашей области проблема йодной недостаточности отсутствует.

Низкая частота ВГ по данным скрининга новорожденных является объективным свидетельством результативности мероприятий по преодолению йодного дефицита в регионе.

### 3.3 Определение экскреции йода с мочой у детей школьного возраста

Для уточнения роли дефицита йода в генезе зубной эндемии в нефтегазоносных и экологически благополучных районах Актюбинской области мы исследовали йодурию у детей в этих районах.

Определение медианы йодурии школьников 8–10 лет является надежным биохимическим показателем для адекватной оценки йодообеспечения населения. Большая часть йода, поступающего в организм человека, выделяется с мочой. Поэтому, экскреция йода с мочой является свидетельством недавнего поступления йода вместе с пищей. Этот показатель рекомендован ВОЗ, МСКЙДЗ и другими международными организациями в качестве одного из объективных методов оценки обеспеченности организма йодом и косвенно отражает распространенность йододефицитных состояний в популяции и используется для оценки эпидемиологической ситуации и контроля программ профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода (ВОЗ, 2007г.) [1, p.28]. Определение экскреции неорганического йода в разовой порции мочи в нашем исследовании проводилось с использованием экспресс йод-теста, который подходит для эпидемиологических исследований йодной недостаточности. Медиану ( $y$ ) значения заданного распределения концентраций йода в моче рассчитывали из процентов ( $x$ ) образцов ниже 100 мкг / л ( 0,79 мкмоль / л ), используя уравнение регрессии :  $y = 179,78 - 1.60 \times X$  [1, p.30 ; 226]. При медиане йодурии в пределах 100-300 мкг/л йодообеспечение населения принималось как оптимальное.

Экскреция неорганического йода в моче определена у 176 детей, из которых в экологически чистом районе у 97 детей, в регионе добычи нефти и газа у 79 школьников. Медиана йодурии, рассчитанная по уравнению регрессии в БЛ районе составила 120,4 мкг/л, в НФ районе- 137,25 мкг/л, медиана йодурии 176 образцов мочи в выборке составила 128 мкг/л (рисунок 7).

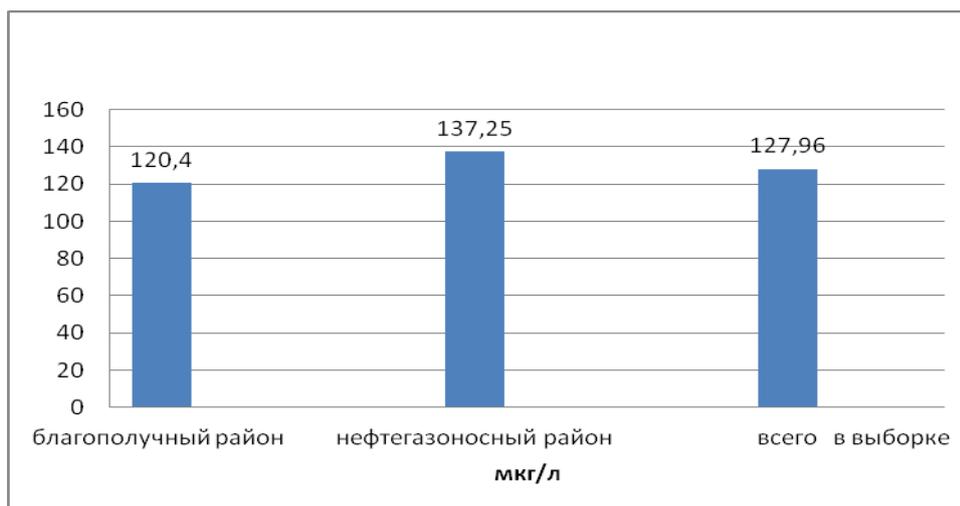


Рисунок 7– Медиана йодурии исследуемых районов

Согласно эпидемиологических критериев для оценки йодообеспечения населения по медиане йодурии, рекомендованным ВОЗ (2001г. пересмотр 2007

г.) различают следующие степени тяжести йоддефицита : легкий -при медиане йодурии от 50-99 мкг/л, умеренный йододефицит соответствует 20-49 мкг/л и тяжелый -медиана йодурии менее 20 мкг/л. Медиана концентрации йода в моче более 100 мкг/л указывает на то, что население не имеет дефицита йода; при этом не менее 50% образцов мочи должны иметь показатель выше 100 мкг/л. Кроме того, не более 20% образцов мочи должны иметь показатель ниже 50 мкг/л. Средняя суточная доза йода 150 мкг соответствует средней концентрации йода в моче 100 мкг/л. Для беременных и кормящих женщин концентрации йода в моче 150-249 мкг/л считается адекватной (ВОЗ, 2007г.) [1, р.28].

Таким образом, по критериям ВОЗ, основанных на показателях йодурии в исследуемых районах Актыбинской области дефицит йода отсутствует.

По рекомендациям ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКЙДЗ при определении степени выраженности йодного дефицита необходимо учитывать не только показатель медианы, но частотное распределение концентрации йода в моче, которое оценивает процентное соотношение проб. Результаты частотного распределения концентрации неорганического йода в моче школьников в БЛ районе представлены на рисунке 8.

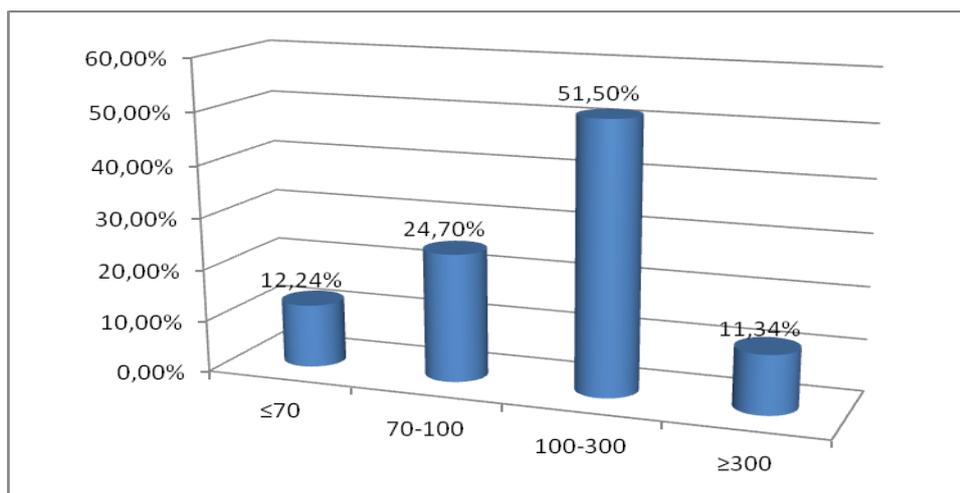


Рисунок 8 – Частотное распределение концентрации йода в моче детей в БЛ районе(%)

Как видно из представленных данных, несмотря на достаточное йодобеспечение населения, в БЛ районе каждый третий обследованный имел низкую концентрацию йода в моче (ниже 70 мкг/л, от 70 до 100 мкг/л), что в среднем составляет 37,1 % (95%ДИ:28,16-47,04). Оптимальные значения экскреции неорганического йода в моче определены у 50 из 97(51,5% (95%ДИ:41,7-61,2) ) школьников. Содержание йода в моче выше 300 мкг/л отражает повышенное потребление йода и рисковое поступление йода в организм. Необходимо отметить, что избыточное содержание йода в моче (выше 300 мкг/л) отмечалось у 11(11,3%(95%ДИ:6,4-19,2)) детей.

Частотное распределение концентрации йода в моче детей в НФ районе представлено на рисунке 9. Количество школьников с концентрацией йода в моче ниже оптимальных значений (ниже 70 мкг/л, от 70 до 100 мкг/л) составило 21 из 79 (26,6%(95%ДИ:18,1-37,2)). Адекватные показатели йодурии отмечались у 45 из 79 (57%( 95%ДИ:45,9-67,3)) детей, избыточная йодурия выше 300 мкг/л у 13(16,4% (95%ДИ:9,9-26,1)) обследованных детей школьного возраста.

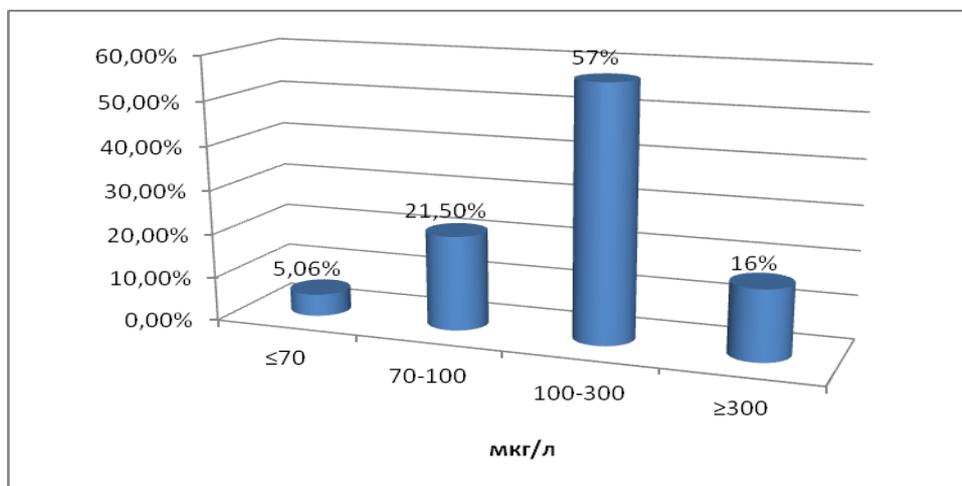


Рисунок 9 – Частотное распределение концентрации йода в моче детей в НФ районе(%)

Кроме того, мы проанализировали медиану йодурии и частотное распределение показателей у 44 детей 7-11 лет с зубом и у 132 детей такого же возраста, без зуба. Нами получены следующие результаты: в группе детей с зубом медиана йодурии составила 129 мкг/л, в группе детей с нормальными размерами этот показатель соответствовал 130 мкг/л. Анализируя частотное распределение проб по тяжести йодного дефицита, мы получили следующие данные (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели йодурии у детей с зубом и с нормальными размерами щитовидной железы

| Показатель йодурии | Количество детей         |     |   |      |
|--------------------|--------------------------|-----|---|------|
|                    | с наличием зуба (n = 44) |     | с нормальными размерами щитовидной железы (n = 132) |      |
|                    | Абс.                     | %   | Абс.  | %    |
| 1                  | 2                        | 3   | 4   | 5    |
| Ниже 70 мкг/л      | 3                        | 6,8 | 11  | 8,3  |
| От 70 до 100 мкг/л | 11                       | 25  | 30  | 27,2 |

Продолжение таблицы 15

| 1                      | 2         | 3    | 4         | 5    |
|------------------------|-----------|------|-----------|------|
| От 100 до 300<br>мкг/л | 24        | 54,5 | 71        | 53,8 |
| Более 300<br>мкг/л     | 6         | 13,6 | 18        | 13,6 |
| Медиана<br>йодурии     | 129 мкг/л |      | 130 мкг/л |      |

Как видно из таблицы 15, 54,5% (95%ДИ:40,1-68,3) детей с зобом и 53,8% (95%ДИ:45,3-62,1) детей с нормальными размерами щитовидной железы имели оптимальные показатели экскреции неорганического йода в моче. Достоверных различий в полученных данных не установлено. Количество детей, имеющих лучшие компенсаторные возможности, позволяющие им адаптироваться к дефициту йода, примерно одинаково во всех регионах.

Наши результаты показывают, что хотя в целом показатели экскреции йода с мочой в регионе у детей адекватные, почти треть (32,4% (95%ДИ:25,9-39,6)) детей исследуемых районов Актюбинской области испытывают легкий дефицит йода (рисунок 10). На основании изучения медианы йодурии в нашем исследовании, где выявлено, что в 54 % (95%ДИ:46,6-61,2) имеется адекватное выделение йода с мочой и данных ранее проведенных исследований в РК [123, с.83 ; 125, с.254 ; 127, с.405; 244], можно считать, что йодобеспечение Западного Казахстана на примере Актюбинской области достаточное. Необходимо отметить, что выявленные 13,6% (95%ДИ:9,3-19,5) детей с избыточными показателями йодурии (более 300 мкг/л) требуют дальнейшего мониторинга и возможной коррекции нормативов йодирования соли.

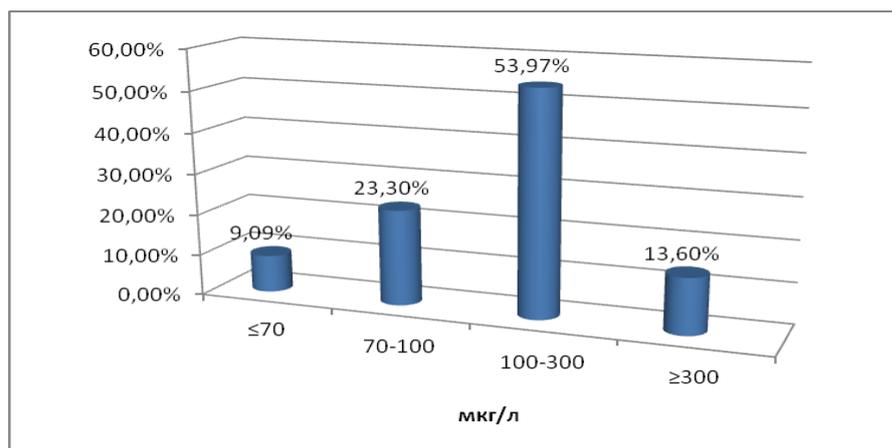


Рисунок 10 – Частотное распределение концентрации йода в моче в исследуемой выборке (%)

Выявленные в исследовании высокая частота зоба по данным ультрасонографии у детей препубертатного возраста, низкая частота случаев

неонатального ТТГ > 5 мЕд/л и адекватная йодурия свидетельствуют о том, что в регионе отмечается несоответствие между адекватным йодным обеспечением и высокой распространенностью эндемического зоба. На основании этого Актюбинскую область можно отнести к эндемичной по зобу и предположить что, напряженность зобной эндемии обусловлена не только дефицитом йода в окружающей среде, но и эндогенным дефицитом йода и дисбалансом ряда тиреоспецифических микроэлементов. Высокая распространенность зоба в нефтегазоносных районах (44,6%) на фоне адекватного йодообеспечения по данным йодурии предполагает наличие других зобогенных факторов в регионе.

Данные факты побудили нас к поиску других факторов, влияющих на развитие зоба у детей в регионе, кроме дефицита йода.

### 3.4 Особенности физического развития детей школьного возраста в условиях зобной эндемии

Физическое развитие является одним из факторов, отражающих состояние здоровья детского населения. Известно, что йодный дефицит оказывает особенное неблагоприятное влияние на здоровье и развитие ребенка. В условиях йододефицита помимо увеличения объема щитовидной железы нарушается физическое, интеллектуальное и половое развитие детей. Многочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что изменение физического развития может быть проявлением йодного дефицита у детей [223, с.66 ; 224, с.18]. В регионах с йодной недостаточностью отмечается ухудшение основных показателей физического развития. Так, сравнительный анализ показателей физического развития детей с различным состоянием щитовидной железы показал, что у школьников с зобом по сравнению с детьми, имеющими нормальные размеры щитовидной железы, достоверно чаще определяются отклонения в физическом развитии, такие как задержка роста, дефицит массы тела [245,246].

Таким образом, показатели физического развития детей и подростков, а также показатели полового развития являются чувствительным и информативным индикатором социального, экологического и эпидемиологического неблагополучия. Между тем, изучению особенностей физического развития у детей препубертатного возраста с увеличением щитовидной железы в нашем регионе не уделялось должного внимания.

Основные показатели физического развития обследованных детей представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Показатели физического развития школьников

| Группы              | ОТО (мл)          | Вес ( кг)          | Рост ( см)         | ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) | ППТ                 |
|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|
|                     | Me[25-75]         | Me[25-75]          | Me[25-75]          | Me[25-75]                | Me[25-75]           |
| 1                   | 2                 | 3                  | 4                  | 5                        | 6                   |
| С зобом<br>(n=201)  | 5,2*<br>[4,5-6,1] | 26<br>[24-29,8]    | 129*<br>[124- 133] | 15,99<br>[15-17,1]       | 0,97*<br>[0,9-1,04] |
| Без зоба<br>(n=614) | 2,9<br>[2,3-3,4]  | 27<br>[24,3- 30,6] | 131<br>[126-135]   | 15,86<br>[14,8-17,1]     | 1,0<br>[0,93-1,07]  |

Продолжение таблицы 16

| 1   | 2                  | 3                 | 4                | 5                    | 6                   |
|---|--------------------|-------------------|------------------|----------------------|---------------------|
| В выборке<br>(n=815)  | 3,3**<br>[2,5-4,3] | 27<br>[24,3-30,3] | 130<br>[126-135] | 15,87<br>[14,8-17,1] | 0,98<br>[0,92-1,05] |
| *- статистически значимые различия между группами с зобом и без зоба $p \leq 0,001$ ;<br>**- статистически значимые различия между группами с зобом и выборкой $p \leq 0,001$ |                    |                   |                  |                      |                     |

Длина тела является важным показателем физического развития детей. При сравнении средних показателей длины тела ( по медиане) между детьми с зобом и без зоба НФ и БЛ районов мы выявили определенные особенности.

Так, показатели медианы длины тела мальчиков с зобом (n=89) в НФ районе статистически значимо ( $z=-2,98$ ;  $p=0,0028$ ) были ниже чем, у детей без зоба (n=104). Полученные данные согласуются с результатами многочисленных работ, свидетельствующих о задержке роста детей с зобом [245, с.22 ; 247]. Различия, выявленные при сравнении показателей длины тела мальчиков с зобом и без зоба в БЛ районе, статистически не значимы.

У девочек статистически значимая тенденция низких показателей длины тела выявлена только для детей с зобом (n=75) в НФ районе ( $z=-2,08$ ;  $p=0,0375$ ), в сравнении с девочками без увеличения ЩЖ (n=100). В БЛ районе напротив, медиана длины тела девочек с зобом (n=26) выше показателей детей без зоба (n=178), ( $z=1,97$ ;  $p=0,049$ ) (рисунок 12), которая к 10 летнему возрасту снижается.

Длина тела детей с увеличенной ЩЖ вне зависимости от пола в НФ районе (n=164) статистически значимо ниже, чем у детей с зобом (n=37) в БЛ районе ( $z=-2,81$ ;  $p=0,0049$ ).

Абсолютный прирост длины тела от 7 до 10 лет у мальчиков с зобом в НФ районе составил 5 см, в БЛ районе 7,5 см. У мальчиков без увеличения ЩЖ прирост длины тела в НФ районе составил 8,5 см, в БЛ районе 6 см. Наибольший прирост длины тела от 7 до 10 лет отмечен в НФ районе, как у девочек с увеличенной ЩЖ, так и с нормальными размерами ЩЖ: 11см и 14 см, соответственно. Тогда как, в БЛ районе у девочек с тиреомегалией прирост составил 6 см, у девочек без зоба 8 см.

Следующим значимым показателем физического развития является масса тела. При сравнении показателей массы тела детей с увеличенной ЩЖ выявлено, что в НФ районе данный показатель статистически значимо ниже, чем в БЛ районе ( $z=-2,07$ ;  $p=0,0384$ ). Проведенный анализ показателей массы тела выявил, что масса тела у девочек в группе с зобом в БЛ районе (n=26) выше, чем у девочек без зоба (n=178), ( $z=3,026$ ;  $p=0,0025$ ).

Различия, выявленные при сравнении показателей массы тела девочек с зобом (n=75) и без зоба (n=100) в НФ районе статистически не значимы ( $z=-1,257$ ;  $p=0,208$ ). Анализ показателей массы тела мальчиков в зависимости от наличия зоба и места проживания также статистически значимых различий не установил ( $z=-1,80$ ;  $p=0,072$ ).

Таким образом, установлена тенденция к отставанию основных антропометрических показателей. Независимо от пола для школьников с зобом, проживающих в регионе антропотехногенной нагрузки характерно отставание роста и веса, что согласуется с другими исследованиями [248].

Для девочек с зобом из экологически БЛ района характерно опережение роста и веса, что было отмечено нами ранее [249].

В результате проведенного в 2006 году под руководством ВОЗ многоцентрового исследования Multicentre Growth Reference Study (MGRS) разработаны стандарты роста и ИМТ детей, воспитывающихся в среде, способствующих здоровому росту. Экспертами ВОЗ рекомендовано использовать данные стандарты как идеальные нормативы для детей младше 5 лет, а в возрасте от 5 до 19 лет – как эталонные показатели для сравнительной оценки физического развития детей в любых регионах мира [229; 230, p.60].

В связи с этим, для изучения особенностей физического развития было произведено сравнение показателей роста, веса и ИМТ всех обследованных школьников с международными стандартами ВОЗ (2006), результаты которого представлены на рисунках 11,12. Сравнительный анализ медианы роста с нормативами ВОЗ показал, что 7- летние мальчики и девочки с зобом из НФ района опережают в росте сверстников мировой популяции на 7,3 см и 2,2 см , но начиная с 8 до 10 лет отстают от стандартов ВОЗ. У мальчиков без увеличения ЩЖ в НФ районе в возрасте от 7 до 9 лет установлено превышение медианы роста, рекомендованной ВОЗ, но с 10-летнего возраста отмечается некоторое отставание. У девочек без зоба в данном регионе в возрасте 7-10 лет медианы роста приближены к нормативным значениям ВОЗ. У детей без увеличения ЩЖ в БЛ районе наблюдаются те же тенденции, что и в НФ районе. Как видно из рисунков 11,12 разнонаправленная динамика показателей длины тела характерна для детей с зобом в БЛ районе: рост детей с независимо от пола в 8 лет выше нормативов ВОЗ, в 9 лет у девочек близок, у мальчиков ниже эталонных значений, а в возрасте 10 лет медиана роста мальчиков выше, у девочек ниже, чем стандарты.

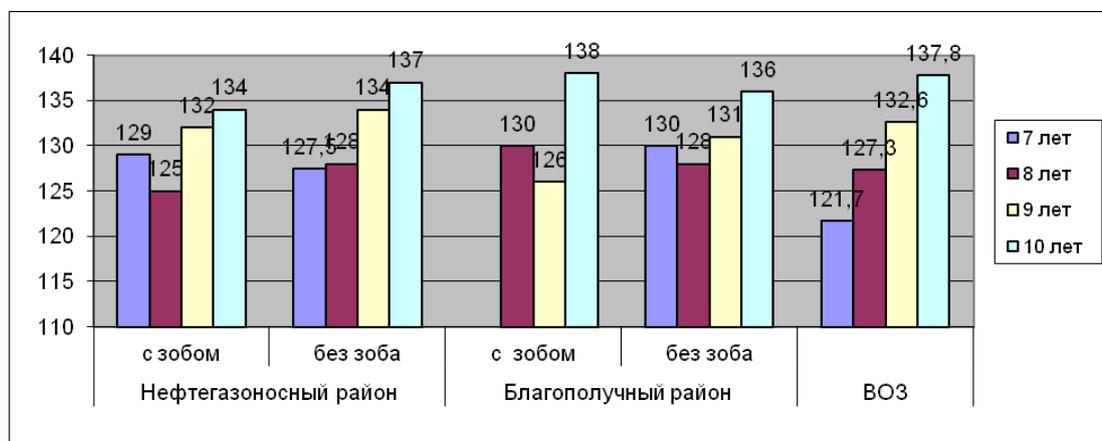


Рисунок 11– Сравнение медианы длины тела (см) мальчиков исследуемых районов с нормативами ВОЗ

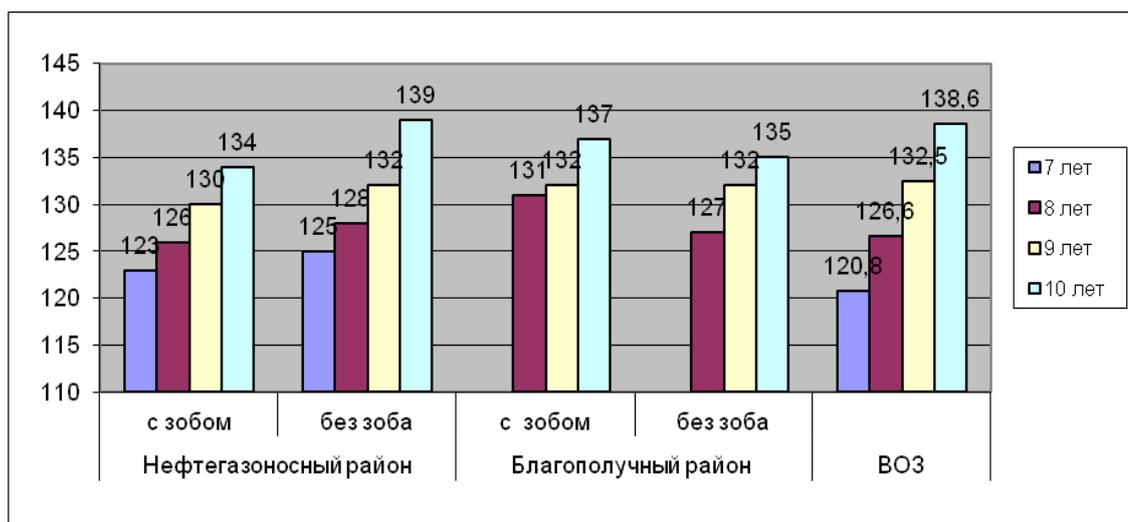


Рисунок 12– Сравнение медианы длины тела (см) девочек исследуемых районов с нормативами ВОЗ

Сравнение медианы веса мальчиков с нормативами ВОЗ показало, что у 7-летних мальчиков с зобом в НФ районе показатели веса опережают их на 3,1 кг, но начиная с 8 летнего возраста до 10 лет включительно отстают от эталонных показателей ВОЗ (рисунок 13). Для детей без зоба также характерно превышение медианы веса в возрасте 7-8 лет, которые к 9 годам приближены к стандартам ВОЗ, но к 10-летнему возрасту вновь становятся ниже эталонных значений. В БЛ районе мальчики с зобом в возрасте 9 лет отстают от нормативов ВОЗ, в других возрастных группах их показатели массы тела приближены к рекомендованным. Мальчики без увеличения ЩЖ в 7 лет существенно превышают в массе тела мальчиков мировой популяции, но с 8 до 10 лет показатели веса очень близки к нормативам ВОЗ.

Оценка массы тела девочек выявила, что медиана веса у 7-летних девочек с зобом НФ района выше на 3,8 кг, чем у девочек мировой популяции. К 8 годам медиана очень близка к стандартам ВОЗ, но начиная с 9 лет, девочки с увеличенной ЩЖ из НФ района отстают от нормативов ВОЗ на 2,6 кг, к 10 годам на 2,7 кг (рисунок 14). Медиана веса девочек без увеличения ЩЖ в НФ районе максимально приближена к стандартным показателям ВОЗ, но начиная с 9 лет отстает и к 10-летнему возрасту отставание веса достигает 1,5 кг. В экологически БЛ районе у девочек с зобом в возрасте 8 лет медиана веса превышает нормативы ВОЗ на 2 кг, в 9 лет на 1,8 кг, но в возрасте 10 лет отмечается отставание на 1,9 кг.

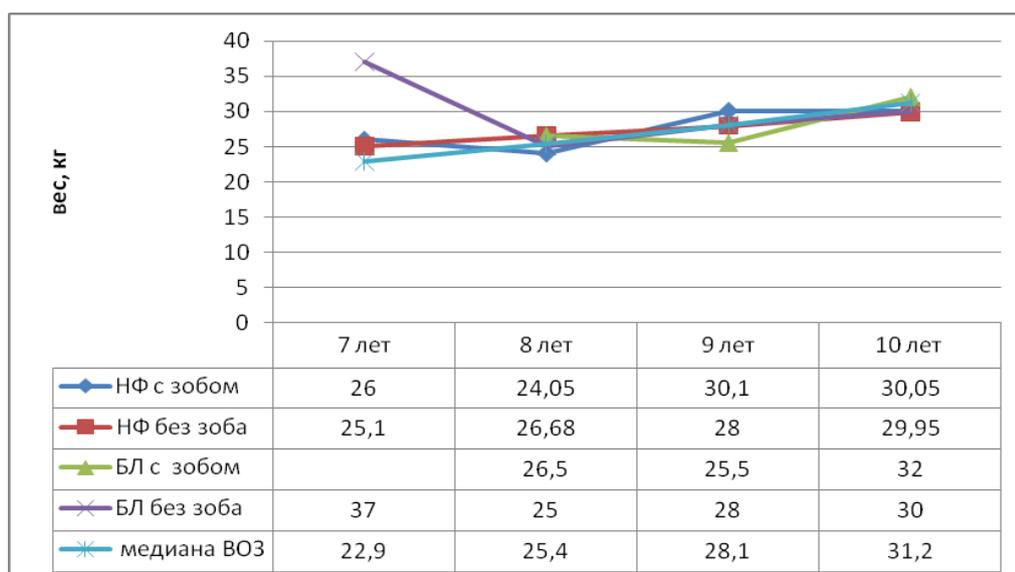


Рисунок 13 – Сравнение медианы веса мальчиков с нормативами ВОЗ

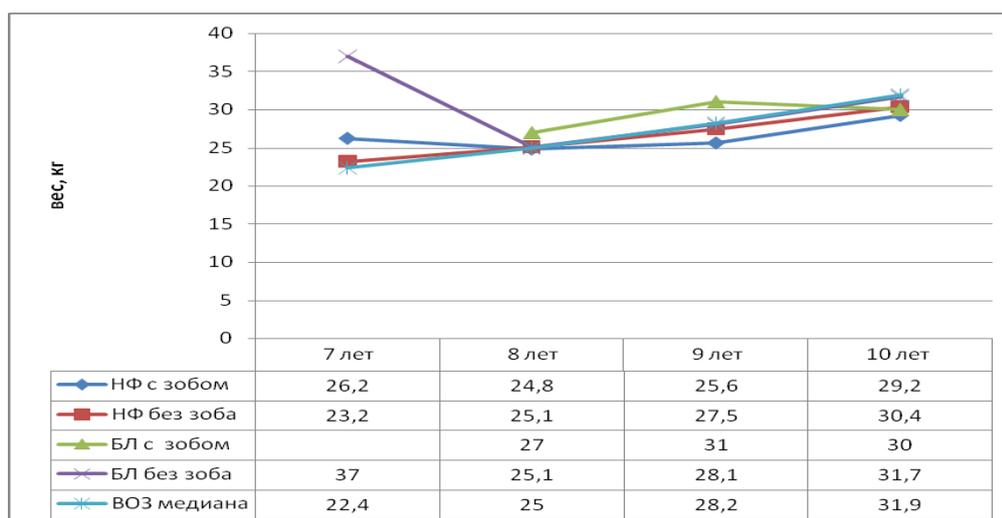


Рисунок 14 – Сравнение медианы веса девочек с нормативами ВОЗ

С учетом неблагоприятной экологической обстановки в регионе кроме средних значений антропометрических показателей, было оценено их перцентильное распределение. При детальном анализе распределения по перцентилям роста, выходящим за диапазон полученных нормальных значений, выявлены особенности физического развития в условиях сочетания антропогенного загрязнения и напряженной зубной эндемии. Так, количество мальчиков с нормальными показателями роста в НФ районе было статистически значимо ниже по сравнению с БЛ районом и во всей исследуемой выборке мальчиков ( $p=0,03$ ). Среди мальчиков НФ района было в 1,1 раз больше школьников с опережением ростовых показателей ( $>85$  перцентиль), чем в БЛ районе (таблица 17). Возможно, это объясняется феноменом

«гормезиса», наблюдающегося у населения в экологически загрязненном районе вследствие воздействия малых доз ксенобиотиков. Полученные данные согласуются с результатами работы, ранее проведенными в регионе [250,251]. Необходимо отметить, что количество мальчиков обоих районов с нормальными показателями роста было ниже сравнительно девочек. Кроме того, девочки чаще имели отставание роста, чем опережение. Наличие и отставания и опережения показателей длины тела среди мальчиков и девочек изучаемых регионов, наиболее ярко выраженного в НФ районе у мальчиков, свидетельствует о явной дисгармоничности их физического развития. В целом в выборке было 17,6% девочек и 17,6% мальчиков с отставанием роста ниже 15 перцентиля, 11,3% девочек и 18,1% мальчиков с опережением в росте выше 85 перцентиля, то есть с выходящими за пределы средних значений (по критериям ВОЗ, 2006) показателями (таблицы 17,18).

Таблица 17 – Распространенность нормального, отставания и опережения роста у мальчиков исследуемых районах Актюбинской области, %

| Рост, перцентили                      | Всего n=436 | НФ район n=193 | БЛ район n=243 | p       |
|---------------------------------------|-------------|----------------|----------------|---------|
| 25-75                                 | 64,2        | 62,7           | 65,4           | 0,03*   |
| < 15                                  | 17,6        | 15,5           | 19,3           | 0,17    |
| >85                                   | 18,1        | 21,8           | 15,2           | 0,003** |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |             |                |                |         |

Таблица 18 – Распространенность нормального, отставания и опережения роста у девочек в исследуемых районах Актюбинской области, %

| Рост, перцентили                      | Всего n= 379 | НФ район n=175 | БЛ район n=204 | p       |
|---------------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------|
| 25-75                                 | 71,5         | 70,86          | 72             | 0,003** |
| < 15                                  | 17,6         | 16             | 15,2           | 0,87    |
| >85                                   | 11,3         | 13,1           | 12,7           | 0,24    |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |              |                |                |         |

Оценка перцентельного распределения роста школьников с зобом показала (таблицы 19,20 ), что для них характерно отставание роста ниже 15 перцентиля в 20 % случаев: у 16,8 % девочек и 23 % мальчиков. Превышение 85 перцентиля роста отмечено у 15,4 % детей с зобом: у 12,9% девочек и 18% мальчиков.

Таблица 19 – Распространенность нормального, отставания и опережения роста у девочек с зобом в исследуемых районах, %

| Рост, перцентили                      | Всего n=101 | НФ район n=75 | БЛ район n=26 | p       |
|---------------------------------------|-------------|---------------|---------------|---------|
| 25-75                                 | 70,2        | 70,6          | 69,2          | 0,002** |
| < 15                                  | 16,8        | 20            | 7,7           | 0,5     |
| >85                                   | 12,9        | 9,3           | 23,1          | 0,25    |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |             |               |               |         |

Таблица 20 – Распространенность нормального, отставания и опережения роста у мальчиков с зобом в исследуемых районах, %

| Рост, перцентили | Всего n=100 | НФ район<br>n=89 | БЛ район<br>n=11 | p    |
|------------------|-------------|------------------|------------------|------|
| 25-75            | 59          | 59,5             | 54,5             | 0,13 |
| < 15             | 23          | 20,2             | 45,4             | 0,29 |
| >85              | 18          | 20,2             | -                | -    |

Детальный анализ распределения по перцентильям веса, выходящим за пределы 25-го и 75 -го (норма), также показал особенности физического развития. Количество мальчиков с опережением массы тела в НФ районе в 1,2 раз больше школьников в БЛ районе. Количество девочек с нормальными показателями веса в НФ районе было выше по сравнению БЛ районом и во всей исследуемой выборке девочек. Всего в выборке было 16,1% девочек и 17,2 % мальчиков с отставанием веса (ниже 15 перцентилья), 13,5% девочек и 18,3% мальчиков с опережением в массе тела (выше 85 перцентилья), то есть выходящими за границы эталонных средних значений ВОЗ (таблицы 21,22).

Таблица 21 – Распространенность нормального, отставания и опережения веса у девочек в исследуемых районах Актюбинской области, %

| Масса тела, перцентили                | Всего n= 379 | НФ район<br>n=175 | БЛ район<br>n=204 | p       |
|---------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|---------|
| 25-75                                 | 70,4         | 71,4              | 69,6              | 0,004** |
| < 15                                  | 16,1         | 14,3              | 17,6              | 0,3     |
| >85                                   | 13,5         | 14,2              | 12,7              | 0,01**  |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |              |                   |                   |         |

Таблица 22 – Распространенность нормального, отставания и опережения веса у мальчиков в исследуемых районах Актюбинской области, %

| Масса тела, перцентили                | Всего n=436 | НФ район<br>n=193 | БЛ район<br>n=243 | p     |
|---------------------------------------|-------------|-------------------|-------------------|-------|
| 25-75                                 | 64,4        | 63,2              | 65,4              | 0,42  |
| < 15                                  | 17,2        | 17,6              | 16,9              | 0,66  |
| >85                                   | 18,3        | 19,2              | 17,7              | 0,03* |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |             |                   |                   |       |

Как видно из представленных данных анализа перцентельного распределения массы тела детей с зобом (таблица 23, 24), отставание веса (ниже 15 перцентилья) характерно для 17,9% детей : 13,9% девочек и 22 % мальчиков, превышение веса (выше 85 перцентилья) для 14,9%: 13,9% девочек и 16 % мальчиков. Необходимо отметить, что 22,5% мальчиков НФ района отстают в весе, а в БЛ районе у 26,9 % девочек с тиреомегалией установлено превышение веса (выше 85 перцентилья).

Таблица 23 – Распространенность нормального, отставания и опережения веса у девочек с зобом в исследуемых районах Актюбинской области, %

| Масса тела, перцентили                | Всего n=101 | НФ район n=75 | БЛ район n=26 | p         |
|---------------------------------------|-------------|---------------|---------------|-----------|
| 25-75                                 | 72,3        | 76            | 61,5          | 0,0002*** |
| < 15                                  | 13,9        | 14,6          | 11,5          | 0,7       |
| >85                                   | 13,9        | 9,3           | 26,9          | 0,01**    |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |             |               |               |           |

Таблица 24 – Распространенность нормального, отставания и опережения веса у мальчиков с зобом в исследуемых районах Актюбинской области, %

| Масса тела, перцентили | Всего n=100 | НФ район n=89 | БЛ район n=11 | p    |
|------------------------|-------------|---------------|---------------|------|
| 25-75                  | 62          | 59,5          | 81,8          | 0,84 |
| < 15                   | 22          | 22,5          | 18,2          | 0,27 |
| >85                    | 16          | 18            | -             | -    |

Количество мальчиков с нормальными показателями массы тела было ниже сравнительно девочек. Кроме того, мальчики с зобом в чаще имели отставание веса, чем опережение.

Одним из значимых критериев гармоничности физического развития являются показатели ИМТ. Проведенный анализ показателей ИМТ в зависимости от пола и наличия зоба выявил статистически значимое превышение ИМТ у девочек с зобом (n=26) в БЛ районе, в сравнении с девочками без увеличения ЩЖ (n=178) (z=2,89; p=0,0037). ОТО слабо коррелирует с ИМТ девочек (r=0,27; p<0,05). ИМТ детей с зобом в НФ (n=164) значимо ниже, чем у детей с зобом в БЛ (n=37) районе (z=-1,96; p=0,049).

При сравнении медиан ИМТ детей без зоба независимо от пола выявлено, что во всех возрастных группах показатели ИМТ приближены к нормативам, рекомендованным ВОЗ. Только в возрасте 10 лет ИМТ девочек без зоба значительно ниже показателей ВОЗ. Сравнение полученных данных с нормативами ВОЗ установило некоторые различия по ИМТ у мальчиков и девочек с зобом, проживающих в НФ районе. В возрасте 7 лет в указанных группах отмечается превышение показателей ИМТ. Существенное снижение ИМТ от показателей ВОЗ установлено у девочек с увеличенной ЩЖ в 10 лет, что является свидетельством астенизации их телосложения (рисунки 15,16).

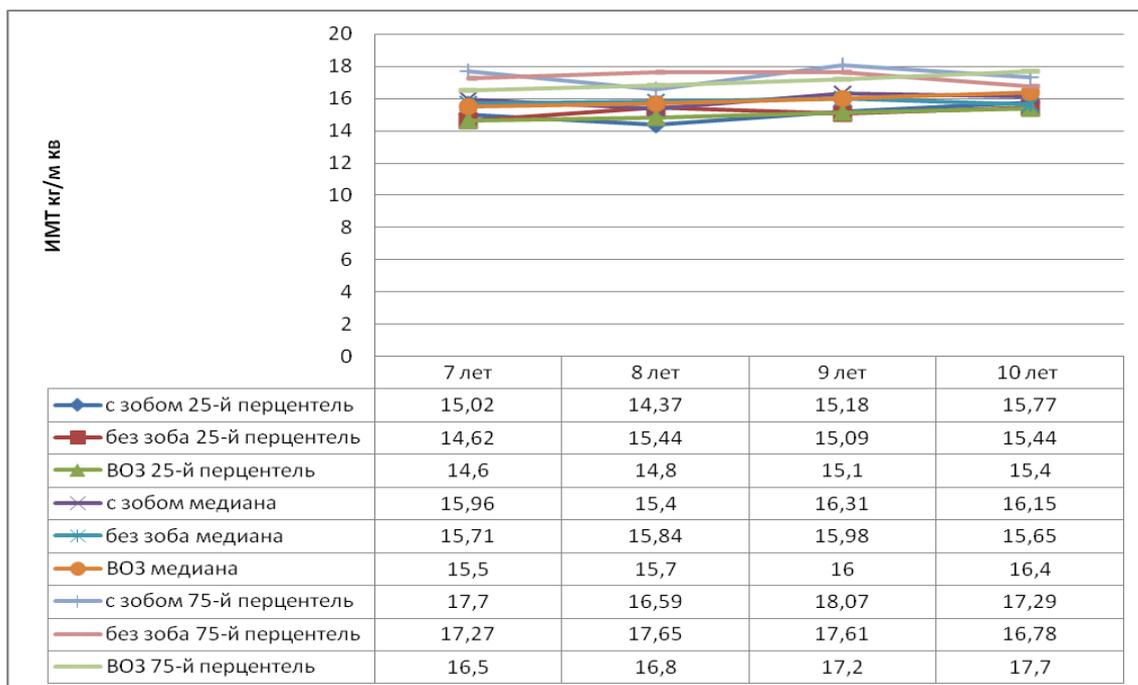


Рисунок 15 – Показатели ИМТ мальчиков НФ района в сравнении с нормативами ВОЗ, кг/м<sup>2</sup>

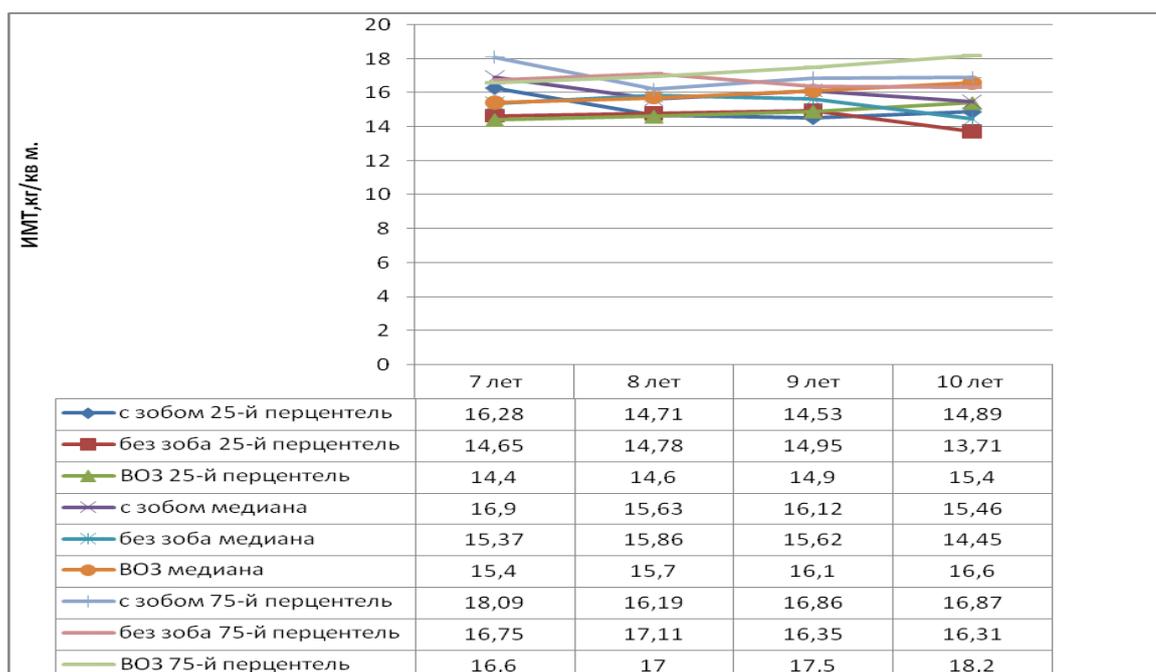


Рисунок 16 - Показатели ИМТ девочек НФ района в сравнении с нормативами ВОЗ, кг/м<sup>2</sup>

Площадь поверхности тела (ППТ) является интегральной величиной физического развития. Поэтому, кроме основных антропометрических показателей, нами были оценены значения ППТ. При сравнении показателей ППТ детей с увеличенной ЩЖ выявлено, что в НФ районе ППТ статистически значимо ниже, чем в БЛ районе ( $z=-2,98$ ;  $p=0,0028$ ).

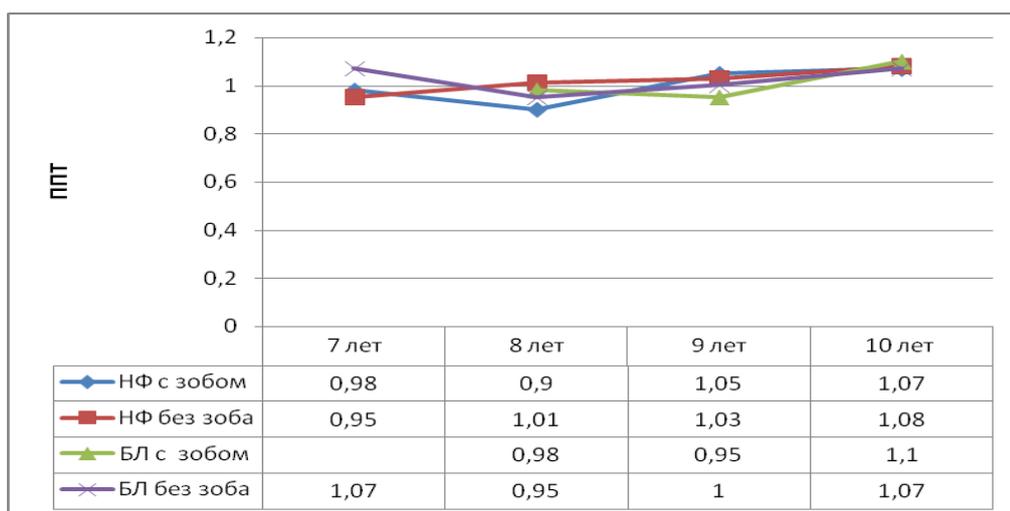


Рисунок 17 - Сравнительная динамика показателей ППТ мальчиков исследуемых районов

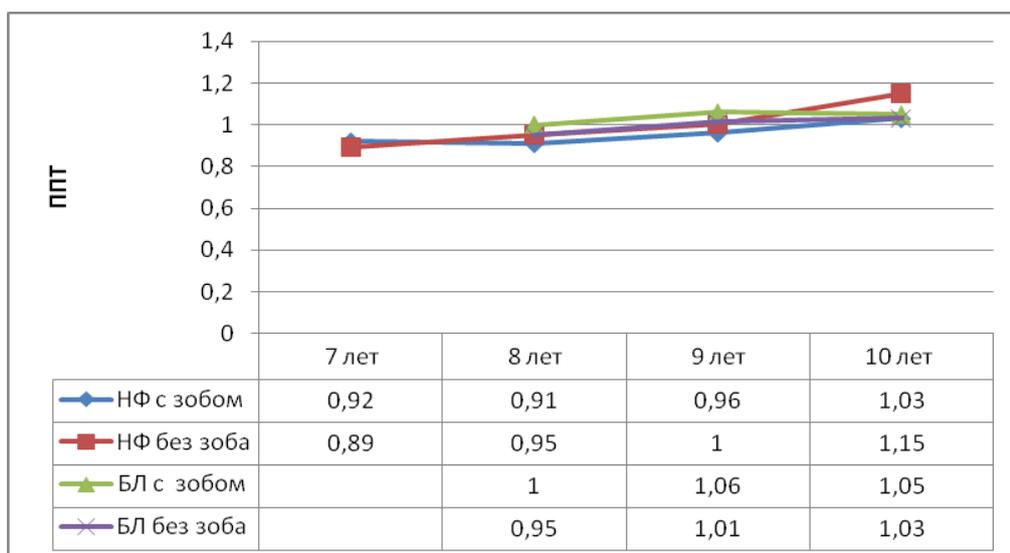


Рисунок 18- Сравнительная динамика показателей ППТ девочек исследуемых районов

Проведенный анализ показателей ППТ показал, что ППТ 0,9(0,9-1.04) как у мальчиков (n=89) ( $z=-2,59;p=0,009$ ), так и девочек с зобом (n=75) 0,93(0,9-1.0) ( $z=-1,45;p=0,045$ ) в регионе добычи нефти и газа статистически значимо ниже, чем у детей без тиреомегалии (рисунки 17,18). Противоположная ситуация выявлена в БЛ районе, где ППТ девочек с увеличенной ЩЖ (n=26) 1,05 (0,97-1,10) выше ППТ девочек без зоба (n=178) 0,98(0,9-1.05), ( $z=2.68;p=0,007$ ) (рисунок 18).

Таким образом, физическое развитие школьников, проживающих в условиях сочетания антропогенного загрязнения и напряженной зубной эндемии характеризуется как дисгармоничное.

Для выяснения возможной связи развития отклонений физического развития с влиянием ЭЗ у детей рассчитывали показатели АР и ОР. Хотя статистической значимости не выявлено, но тот факт, что  $ОР > 1$ , свидетельствует о наличии положительной корреляции между фактом наличия ЭЗ и нарушением физического развития.

Установлено, что наличие ЭЗ у детей увеличивает на 17,9-20,4% (в 1,1-1,3 раз) ОР нарушений физического развития (таблица 25).

Таблица 25 – Влияние эндемического зоба на физическое развитие школьников

| Показатель  | АР, % | ОР (95%ДИ)      | $\chi^2$ | P      |
|---|-------|-----------------|----------|--------|
| Распространенность отставания в росте   | 20,4  | 1,3 (0,94-1,81) | 2,456    | p>0,05 |
| Распространенность отставания массы тела  | 17,9  | 1,1 (0,79-1,47) | 0,231    | p>0,05 |
| Примечания<br>1 –АР - абсолютный риск;<br>2 - ОР - относительный риск;<br>3 - 95% ДИ- 95 % доверительный интервал |       |                 |          |        |

### 3.5 Оценка зобной эндемии среди женщин детородного возраста

Для подтверждения напряженности зобной эндемии в регионе необходимо выявить процент взрослых женщин детородного возраста с увеличением щитовидной железы и с повышенным уровнем ТТГ. Для выполнения этой задачи были определены частота тиреомегалии, распространенность узловой патологии ЩЖ с использованием УЗИ и тиреоидный статус методом ИФА среди женщин фертильного возраста исследуемых районов Актюбинской области.

Женщины в возрасте от 15 до 45 лет являются одной из целевой групп населения, особенно чувствительной к ЙДЗ, поскольку эти заболевания особенно сильно сказываются на развитии плода во внутриутробном периоде. Скрининг данной группы предоставляет возможность определить обеспеченность йодом в популяции. Однако после 30 лет степень распространения зоба более не является надежным индикатором текущего потребления йода.

Для однородности выборки в исследование были привлечены женщины детородного возраста, работающие в отобранных школах. Обследовано 140 женщин, из которых в НФ районе 91 женщина, в БЛ районе 49 женщин. Средний возраст составил  $Me = 34(28; 40)$  года.

#### 3.5.1 Данные ультразвукового исследования женщин детородного возраста

Ультразвуковое исследование эхоструктуры и объема ЩЖ проводили по формуле J. Brunn et al. (1981) у 128 женщин (64,8% в НФ районе ; 35,2% в БЛ районе). Средний объем ЩЖ в НФ районе составил 11,58 мл (95%ДИ :10,47-12,66), что статистически значимо выше, чем в БЛ районе 8,81мл (95%ДИ: 8,04-

9,56), ( $z=3,195$ ;  $p=0,00138$ ). Распространенность диффузного увеличения ЩЖ более 18 мл констатирована у 6,2% обследованных женщин, из них в НФ районе у 9,6% (рисунок 19).

Анализ распространенности выявленной патологии ЩЖ показал, что узловые образования встречались в 6,5% случаев, при этом в НФ районе узлы были выявлены у 6% женщин, а в БЛ районе у 6,7% обследованных. Необходимо отметить, что в зависимости от возраста, частота узловой патологии распределилась следующим образом : 7,1 % в возрастной группе 20-29 лет, 5 % в группе женщин от 30 до 39 лет и 5,3% в возрастной группе 40-45 лет.

Как видно из рисунка 19, неоднородность структуры ЩЖ, чередование гипер- и гипозоногенных участков определены у 4,6 % обследованных женщин, при этом в БЛ районе гетерогенность структуры (11,1%) наблюдалась в 9,2 раз чаще чем, в регионе добычи нефти и газа (1,2%).

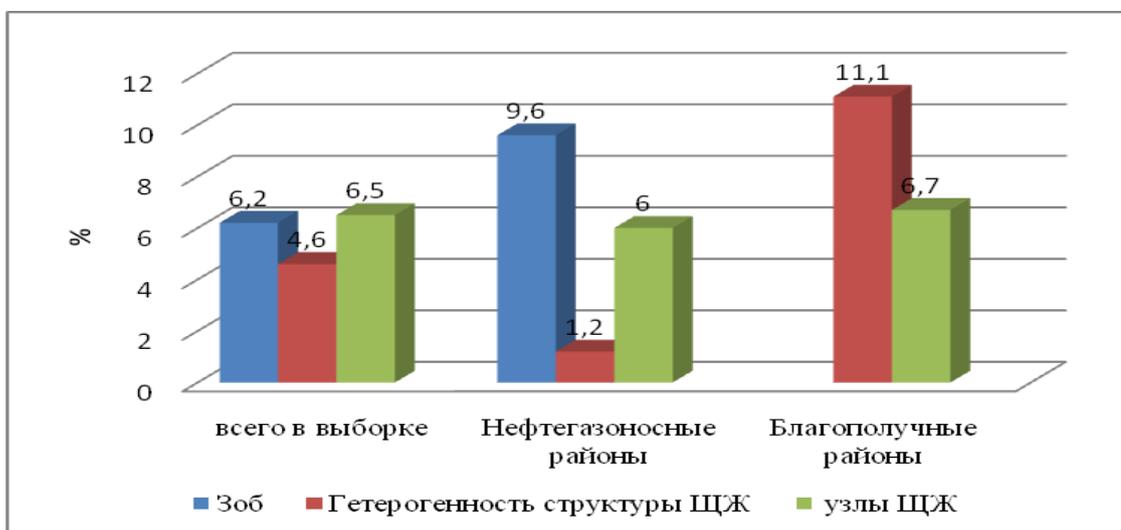


Рисунок 19 – Структура щитовидной железы женщин по данным УЗИ (%)

При изучении особенностей выявленных узловых образований отмечено следующее: размеры узлов от 1 до 3 см диагностированы в 87,5 % случаев, более 3 см – в 12,5 %; число узловых образований в одной ЩЖ варьировалось от 1 до 2 в 87,5 % случаев; более одного узла встречалось у 12,5 % респондентов.

### 3.5.2 Исследование тиреоидного статуса женщин детородного возраста

Определение ТТГ является одним из ведущих маркёров при оценке гормонального статуса ЩЖ. Пороговый уровень ТТГ, распространенность субклинической тиреоидной дисфункции зависит от уровня потребления йода в исследуемом регионе. Распространенность субклинической тиреоидной дисфункции по данным National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) варьирует в достаточно широких пределах и встречается у 0,5–10 % лиц в общей популяции и у 7–26 % пожилых людей [252].

В таблице 26 представлены результаты распространенности уровней ТТГ и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) у обследованных женщин. Выявленные различия в тиреоидном статусе женщин детородного возраста в исследуемых районах статистически не значимы.

Таблица 26 – Тиреоидный статус женщин детородного возраста

|       | ТТГ > 4,2 мЕд/мл  |            |     | ТТГ ≤ 0,27 мЕд/мл |     | АТ-ТПО > 30 кМЕ/мл |            |      |
|-------|-------------------|------------|-----|-------------------|-----|--------------------|------------|------|
|       | Всего обследовано | Выявлено n | %   | Выявлено n        | %   | Всего обследовано  | Выявлено n | %    |
| Всего | 124               | 7          | 5,7 | 7                 | 5,7 | 124                | 33         | 26,6 |
| НФ    | 75                | 6          | 8   | 3                 | 4   | 75                 | 25         | 33,3 |
| БЛ    | 49                | 1          | 2   | 4                 | 8,3 | 49                 | 8          | 16,3 |

Повышенный уровень ТТГ – диагностический признак гипотиреоза. Как известно, при значительном ограничении поступления йода в организм адекватная секреция тиреоидных гормонов достигается в результате стимуляции механизмов захвата йода, его метаболизма и гипофизарных гормонов. Субклинический гипотиреоз выявлен при обследовании у 5,7% женщин фертильного возраста. При детальном рассмотрении, гипотиреоз (уровень ТТГ более 4,2 мЕд/мл) выявлен у 2,4% пациентов, из которых в НФ районе у 2,7%, в БЛ районе у 2% женщин, манифестный гипотиреоз (уровень ТТГ более 10 мЕд/мл) — у 5,3 % женщин, проживающих в НФ районе, что согласуется с исследованием, проведенным в Колорадо среди 25 862 больных, где распространенность гипотиреоза в зависимости от возраста варьировалась у женщин от 4 до 21 %, повышенный уровень ТТГ был выявлен у 9,5 % обследованных [253]. Изучая распространенность гипотиреоза по возрастным группам, установлено, что в нашем исследовании гипотиреоз чаще встречался у женщин в возрасте 30-39 лет.

По мнению А.Р. Саррола и соавт. (2007) определяющим гипертиреоидную субклиническую дисфункцию является уровень ТТГ < 0,5 мЕд/л [254]. Уровень ТТГ ниже 0,27 мЕд/мл в нашем исследовании установлен у 5,7 % обследованных женщин, что выше, чем в колорадском исследовании, где пониженный уровень ТТГ был выявлен в 2,2 % случаев [253, p.528]. По литературным данным известно, что наиболее частыми причинами гипертиреоидной субклинической дисфункции являются диффузный токсический зоб (ДТЗ), АИТ, многоузловой зоб или автономно функционирующие узлы [255]. Обращает внимание факт частой встречаемости (8,3%) пониженного уровня ТТГ в экологически БЛ районе по сравнению с НФ районом (4%). Медиана ТТГ у респондентов с узловыми образованиями была 0,45 мЕд/мл (0,42-4,5). Сравнительный анализ ТТГ в зависимости от района проживания не показал статистически значимых различий (t=1,83; p=0,14).

Антитела к тиреоидной пероксидазе - показатель агрессии иммунной системы по отношению к собственному организму. Тиреоидная пероксидаза обеспечивает образование активной формы йода, которая способна включаться в процесс иодификации тиреоглобулина. Антитела к ферменту блокируют его

активность, вследствие чего снижается секреция тиреоидных гормонов. Медиана повышенного уровня АТ-ТПО (выше 30 кМЕ/мл) (n=33) составила 183,7 (57,3-517,4) кМЕ/мл, из них у обследованных женщин в НФ районе (n=25) 181,6 (49-400) кМЕ/мл, а в БЛ районе (n=8) 425,5(103,7-793,2) кМЕ/мл (p=0,172; z=-1,36). Необходимо отметить высокий уровень распространенности повышенных значений АТ-ТПО (26,6 %) в исследуемой выборке, при этом в НФ районе данный показатель (33,3%) в 2 раза превышает распространенность (16,3%) в БЛ районе.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что частота тиреоидной дисфункции среди женщин детородного возраста составила 32,2%, в структуре патологии ЩЖ ведущую роль в регионе занимают аутоиммунные заболевания ЩЖ (26,6 %).

## **4 ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ В НЕФТЕГАЗОНОСНЫХ И БЛАГОПОЛУЧНЫХ РАЙОНАХ АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ**

Микроэлементы играют важную роль в процессах жизнедеятельности организма, необходимы для его нормального функционирования. определяют структуру и функции большинства ферментативных систем. Детский организм является наиболее чувствительным к неблагоприятным условиям геохимической среды [256].

Дисбаланс биоэлементов в организме может привести к развитию микроэлементозов [193, с.150]. Как известно, дефицит йода является ведущим фактором развития эндемического зоба- наиболее масштабного элементоза. Вместе с тем формированию зобной эндемии могут способствовать и другие факторы, усиливающие негативное влияние йодной недостаточности. В настоящее время, ряд регионов характеризуется несоответствием уровня распространения зоба и степени йодного дефицита [13, с.64; 22, с.15], что обусловлено с наличием в окружающей среде гойтрогенных веществ, включая дефицит или избыток химических элементов [14, р.53; 185, с.11].

Актюбинская область относится к числу неблагоприятных в биогеохимическом и экологическом плане областей Казахстана с развитой нефте-, газо- и горнодобывающей и перерабатывающей промышленностью, металлургией и эндемичной по зобу территорией. В Западном регионе Казахстана сформировалась антропогенная провинция по загрязнению почвы и воды хромом, бором [153, с.132; 154, с.43].

В связи с вышеизложенным, одной из задач исследования явилось определить роль дисбаланса микроэлементов в развитии эндемического зоба у школьников в нефтегазоносных районах Западного региона Республики Казахстан.

### **4.1 Особенности содержания макро- и микроэлементов в волосах школьников в нефтегазоносных районах**

Нами проведен биомониторинг элементного статуса в волосах 50 детей. Многоэлементный анализ волос наиболее информативно отражает длительность и характер поступления биоэлементов в организм. Проведенный в настоящем исследовании сравнительный анализ элементного состава волос исследуемых школьников в зависимости от района проживания с региональным фоновым уровнем показал особенности элементного статуса, результаты которого представлены в таблице 27.

Как видно из представленных данных, спектральный микроэлементный анализ волос детей в НФ районах установил превышение фонового уровня Актюбинской области по содержанию бора в 2,1 раз, мышьяка и ванадия почти в 1,6 раза, марганца и йода в 1,4 раз, кремния в 1,1 раз. Концентрация никеля в НФ районе, напротив достоверно ниже среднеобластных показателей в 1,4 раз.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика содержания микроэлементов в волосах детей Актюбинской области (мкг/г) (Me, 25-й - 75-й перцентиль)

| Химический элемент | Фоновый Уровень Me (25-й,75-й) | Нефтегазоносные районы (n=18) Me (25-й,75-й) | Благополучные районы (n=32) Me (25-й,75-й) | Mann-Witney p <sup>1</sup> | Mann-Witney p <sup>2</sup> |
|--------------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------|
| 1                  | 2                              | 3  | 4  | 5                          | 6                          |
| Al                 | 12,82<br>(9,18- 17,55)         | 12,87<br>(9,75-17,55)                        | 16,19<br>(12,29-26,69)                     | 0,992                      | 0,067                      |
| As                 | 0,053<br>(0,021-0,085)         | 0,082<br>(0,0592-0,102)                      | 0,055<br>(0,021-0,078)                     | 0,046*                     | 0,102                      |
| B                  | 1,67<br>(0,99-2,53)            | 3,46<br>(1,67-8,74)                          | 1,67<br>(1,17-2,43)                        | 0,001*                     | 0,0045*                    |
| Be                 | 0,0015<br>(0,0015- 0,002)      | 0,0015<br>(0,0015-0,002)                     | 0,0015<br>(0,0015-0,002)                   | 0,384                      | 0,992                      |
| Ca                 | 365,36<br>(314,24-476,55)      | 325,57<br>(271,75-407,25)                    | 384,31<br>(323,97-465,670)                 | 0,104                      | 0,108                      |
| Cd                 | 0,0387<br>(0,025-0,064)        | 0,0513<br>(0,035-0,085)                      | 0,0478<br>(0,0308-0,069)                   | 0,174                      | 0,486                      |
| Co                 | 0,0194<br>(0,013-0,026)        | 0,0156<br>(0,0121-0,020)                     | 0,0157<br>(0,0125-0,023)                   | 0,072                      | 0,524                      |
| Cr                 | 0,529<br>(0,326-0,808)         | 0,315<br>(0,243-0,585)                       | 0,556<br>(0,418-0,985)                     | 0,064                      | 0,003*                     |
| Cu                 | 9,14<br>(8,36-10,03)           | 8,54<br>(7,95-9,88)                          | 8,99<br>(8,32-9,77)                        | 0,189                      | 0,390                      |
| Fe                 | 28,62<br>(22,43-39,46)         | 27,56<br>(21,93-42,360)                      | 31,04<br>(25,02-43,85)                     | 0,992                      | 0,486                      |
| Hg                 | 0,0735<br>(0,04-0,138)         | 0,101<br>(0,058-0,157)                       | 0,076<br>(0,042-0,121)                     | 0,206                      | 0,166                      |
| I                  | 1,29(0,84-1,98)                | 1,86(1,25-2,37)                              | 1,16(0,73-1,64)                            | 0,047*                     | 0,016*                     |
| K                  | 538,3<br>(202,7-1055,8)        | 341,28<br>(171,8-741,3)                      | 603,02<br>(194,32-1149,7)                  | 0,243                      | 0,166                      |
| Li                 | 0,029<br>(0,019-0,041)         | 0,029<br>(0,020-0,044)                       | 0,036<br>(0,023-0,049)                     | 0,891                      | 0,379                      |
| Mg                 | 32,13<br>(26,19-54,22)         | 26,56<br>(24,46-40,06)                       | 30,41<br>(26,04-43,34)                     | 0,117                      | 0,391                      |
| Mn                 | 0,87(0,57-1,21)                | 1,20(0,82-1,72)                              | 0,815(0,53-1,16)                           | 0,035*                     | 0,016*                     |
| Na                 | 501,1<br>(178,8-1263)          | 291,6<br>(173,9-1263)                        | 659,16<br>(256,2-1410,1)                   | 0,521                      | 0,347                      |
| Ni                 | 0,24(0,17-0,31)                | 0,17(0,15-0,23)                              | 0,19(0,15-0,26)                            | 0,007*                     | 0,253                      |
| P                  | 150,5<br>(135,6-166,3)         | 155,6<br>(136,3-168,1)                       | 152,8<br>(141,4-168,7)                     | 0,869                      | 0,879                      |
| Pb                 | 1,02(0,71-1,65)                | 1,03(0,82-1,50)                              | 1,2(0,7-1,63)                              | 0,770                      | 0,816                      |
| Se                 | 0,303<br>(0,272-0,325)         | 0,319<br>(0,295-0,329)                       | 0,312<br>(0,278-0,330)                     | 0,087                      | 0,436                      |
| Si                 | 25,39<br>(20,24-31,68)         | 28,79<br>(27,17-34,07)                       | 21,02<br>(17,37-26,06)                     | 0,013*                     | 0,000071*                  |
| Sn                 | 0,13(0,10-0,20)                | 0,13(0,09-0,19)                              | 0,12(0,1-0,2)                              | 0,704                      | 0,928                      |
| V                  | 0,054<br>(0,037-0,081)         | 0,084<br>(0,061-0,110)                       | 0,058<br>(0,039-0,085)                     | 0,0019*                    | 0,009*                     |

Продолжение таблицы 27

| 1   | 2                     | 3                      | 4                       | 5     | 6           |
|---|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------|-------------|
| Zn  | 124,7<br>(88,4-154,7) | 101,59<br>(83,4-119,7) | 139,25<br>(109,2-175,4) | 0,092 | 0,0084<br>* |
| Примечания<br>1 - фоновый уровень (среднеобластной);<br>2- $p^1$ - различия между НФ районом и фоном ;<br>3 - $p^2$ - различия между НФ и БЛ районами |                       |                        |                         |       |             |

Содержание в волосах школьников остальных элементов находится в пределах региональных фоновых значений.

Изучение микроэлементного статуса детей исследуемых районов показало что, максимальные изменения выявлены у детей, проживающих в нефтегазодобывающем регионе (таблица 27). Так, сравнительный анализ микроэлементного состава волос школьников НФ и БЛ районов показал, что в НФ районах из 25 элементов статистически значимо оказались повышенными 5 (В, Si, V, Mn, I) и снижены 2 (Zn, Cr). Следует отметить 2-х кратное превышение бора, йода в 1,6 раз, а кремния, марганца и ванадия в 1,4 раза в НФ районе по сравнению с БЛ районом. Установлен дефицит средней концентрации хрома в 1,8 раза и цинка в 1,4 раза в волосах детей из региона добычи нефти (рисунок 20).

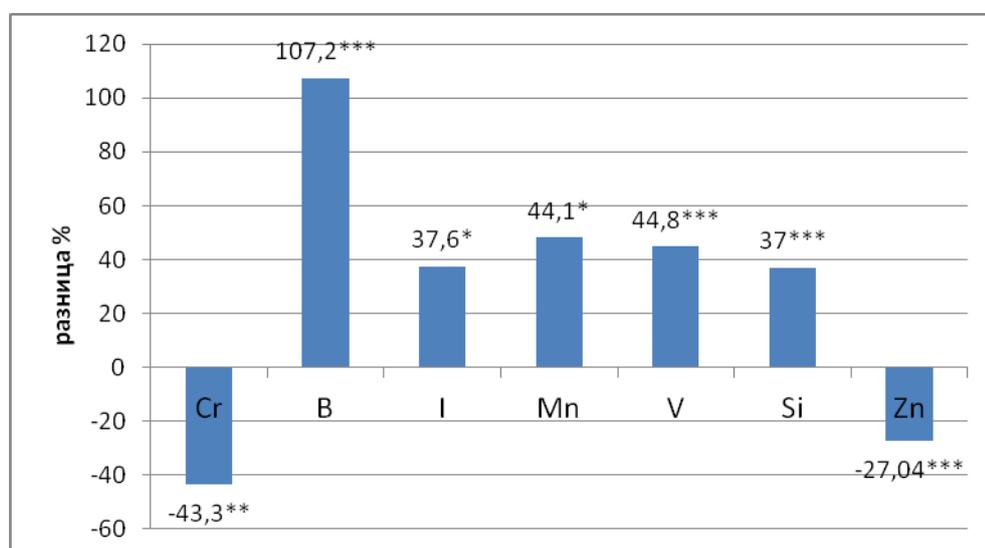


Рисунок 20 – Разница в накоплении элементов в составе волос школьников нефтегазоносных районов по отношению к значениям благополучных районов Актыобинской области, (%)

Примечание - Разница - \* $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,005$ ; \*\*\*-  $p < 0,001$  между показателями благополучных и нефтегазоносных районов

В БЛ районе, в сравнении с НФ районом, повышены средние уровни алюминия, хрома и цинка, снижены кремний и бор ( $p < 0,05$ ). Однако,

выявленный дисбаланс микроэлементов Al, Cr, В сопоставим с изменениями в исследуемой популяции. Только избыток цинка и дефицит кремния характерны для микроэлементного профиля детей, проживающих в БЛ районе.

#### 4.2 Особенности содержания макро- и микроэлементов у детей с зобом

В результате дальнейшей оценки биосубстратов (волосы) на содержание микроэлементов нами были установлены особенности в элементном статусе детей с зобом и без зоба (таблица 28).

Таблица 28 – Содержание макро- и микроэлементов в волосах школьников в зависимости от наличия зоба

| Химический элемент | Без зоба n=36 |              | С зобом n=14 |              | Р Вальда-Вольфовица |
|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
|                    | Me            | P25-75       | Me           | P25-75       |                     |
| Al                 | 14,29         | 10,9-23,51   | 15,47        | 9,88-21,13   | 0,957               |
| As                 | 0,057         | 0,02-0,09    | 0,075        | 0,059-0,094  | 0,170               |
| B                  | 1,67          | 1,16-2,59    | 3,46         | 2,046-8,74   | 0,004**             |
| Be                 | 0,0015        | 0,0015-0,002 | 0,0015       | 0,0015-0,002 | 0,991               |
| Ca                 | 359,03        | 317,9-465,67 | 338,38       | 282,07-432,8 | 0,248               |
| Cd                 | 0,045         | 0,031-0,069  | 0,060        | 0,037-0,087  | 0,206               |
| Co                 | 0,015         | 0,013-0,021  | 0,016        | 0,012-0,022  | 0,787               |
| Cr                 | 0,532         | 0,357-0,914  | 0,476        | 0,243-0,585  | 0,128               |
| Cu                 | 8,97          | 8,22-9,84    | 8,69         | 7,72-9,81    | 0,347               |
| Fe                 | 30,41         | 23,47-41,53  | 33,07        | 22,14-46,13  | 0,657               |
| Hg                 | 0,080         | 0,047-0,131  | 0,101        | 0,049-0,148  | 0,496               |
| I                  | 1,26          | 0,87-1,83    | 1,98         | 1,04-2,76    | 0,051               |
| K                  | 542,97        | 167,9-1019,8 | 630,28       | 192,2-773-6  | 0,888               |
| Li                 | 0,0306        | 0,021-0,045  | 0,036        | 0,022-0,068  | 0,705               |
| Mg                 | 30,34         | 25,20-40,47  | 28,83        | 20,35-41,24  | 0,496               |
| Mn                 | 0,835         | 0,562-1,237  | 1,18         | 0,99-1,287   | 0,103               |
| Na                 | 478,41        | 159,4-1367,2 | 721,01       | 244,6-1425,3 | 0,705               |
| Ni                 | 0,19          | 0,153-0,256  | 0,165        | 0,13-0,198   | 0,117               |
| P                  | 152,79        | 135,2-168,7  | 157,20       | 148,22-168,0 | 0,738               |
| Pb                 | 0,973         | 0,63-1,62    | 1,34         | 0,99-2,16    | 0,177               |
| Se                 | 0,315         | 0,283-0,329  | 0,32         | 0,287-0,329  | 0,888               |
| Si                 | 23,59         | 18,23-29,1   | 28,10        | 26,36-44,11  | 0,004**             |
| Sn                 | 0,121         | 0,099-0,200  | 0,11         | 0,095-0,145  | 0,305               |
| V                  | 0,059         | 0,039-0,087  | 0,084        | 0,064-0,105  | 0,033*              |
| Zn                 | 127,58        | 97,74-163,55 | 108,28       | 96,49-137,68 | 0,304               |

\*p<0,05; \*\* - p<0,005; \*\*\*- p<0,001

Сравнительный анализ медианы и средних концентраций различных макро- и микроэлементов в волосах показал значимые различия по высоким показателям - кремния, бора, ванадия и низким показателям хрома у детей с эндемическим зобом, в сравнении с детьми без зоба (p<0.005). У детей с зобом в волосах установлено 2-х кратное превышение содержания бора 3,46 (2,05-3,74) мкг/г, чем у детей без зоба 1,66 (1,17-2,67) мкг/г соответственно (z=2,86;

$p=0,004$ ). Содержание кремния в волосах детей с тиреомегалией 28,1 (26,4-44,1) мкг/г, превышает концентрацию данного элемента у детей без зоба 23,6 (18,2-29,1) мкг/г ( $z=2,86; p=0,004$ ) в 1,2 раза. Рисунок 21 представляет медианы содержания бора и кремния в волосах школьников.

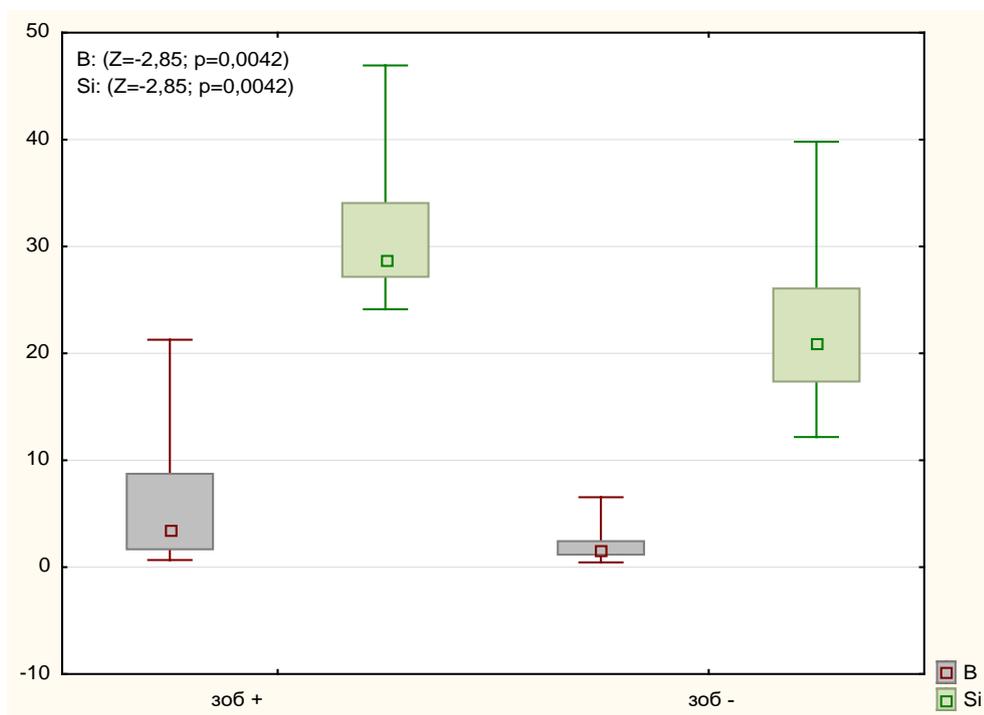


Рисунок 21 – Содержание бора и кремния в волосах школьников Актюбинской области (мкг/г)

Проведенный корреляционный анализ между ОТО и содержанием микроэлементов установил положительную зависимость объема ЩЖ с бором ( $r=0.44; p<0.05$ ) и кремнием ( $r=0.44; p < 0.05$ ) (рисунки 22,23).

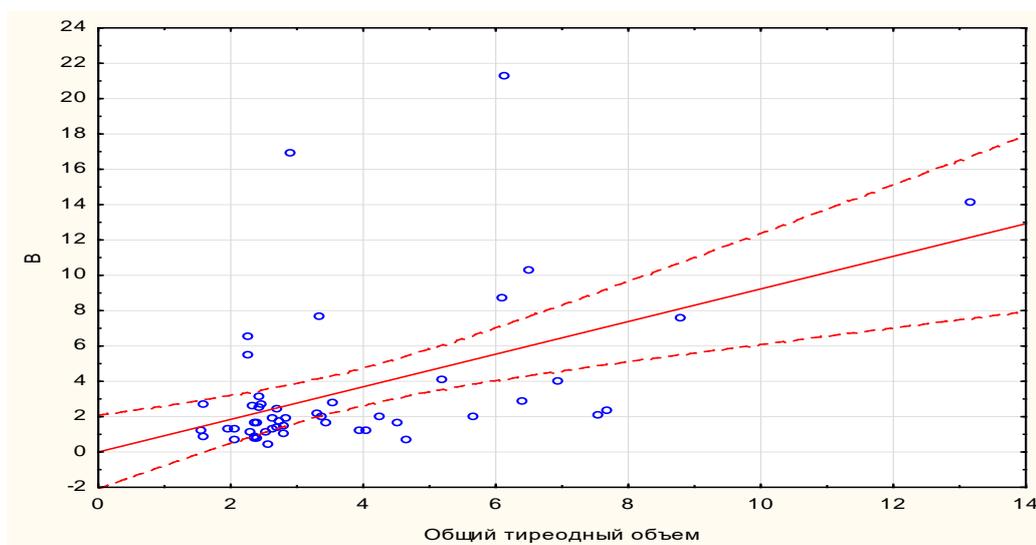


Рисунок 22 – Корреляционная зависимость между ОТО и содержанием бора

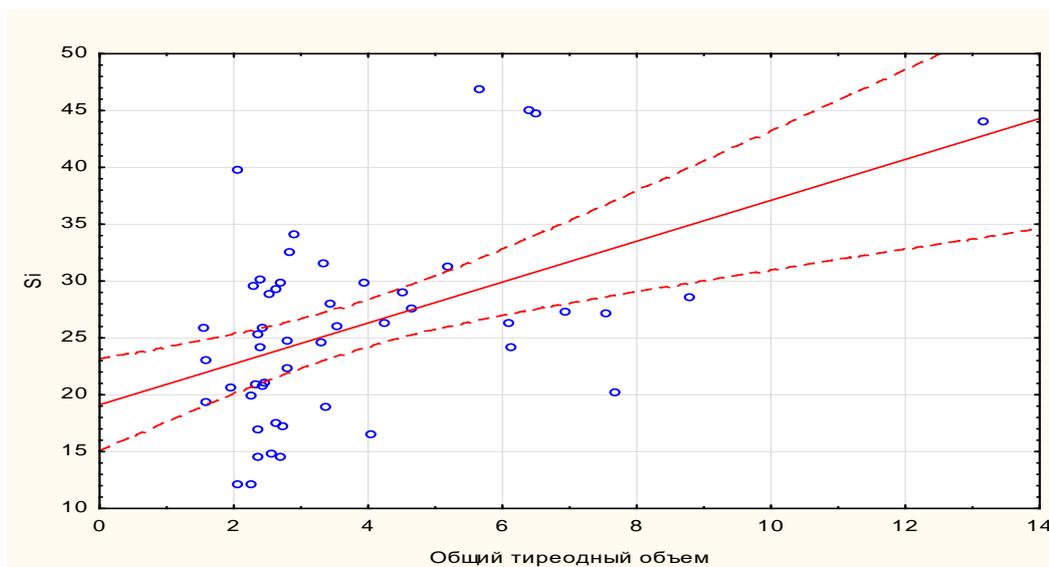


Рисунок 23 – Корреляционная зависимость между ОТО и содержанием кремния

Кроме того, ОТО детей отрицательно коррелирует с содержанием хрома ( $r=-0,31$ ;  $p < 0,05$ ). У детей с зубом отмечается положительная корреляционная зависимость ОТО от содержания бора ( $r=0,55$ ;  $p < 0,05$ ) и цинка ( $r= 0,4$ ;  $p < 0,05$ ).

С целью выяснения роли микроэлементов в сохранении нормальных функций и структуры ЩЖ проведен множественный регрессионный анализ, где зависимый параметр- объем ЩЖ, значимые влияющие факторы ( $p < 0,05$ ) на зависимый показатель -содержание биоэлементов (таблица 29).

Таблица 29 - Данные множественного регрессионного анализа

| Элемент | $\beta$ | Корреляции | p      |
|---------|---------|------------|--------|
| B       | 0,2     | 0,443      | 0,0025 |
| Si      | 0,1     | 0,434      | 0,002  |

Примечание – Стандартизованные коэффициенты ( $\beta$ ), частные корреляции и соответствующие p значения представлены для каждой переменной (  $F=14,11$ ;  $p < 0,00002$ ,  $R^2=0,4$  )

В результате анализа построено уравнение регрессионной зависимости объема ЩЖ от содержания микроэлементов:

$$V=0.344+0.2 \times B+0.1 \times Si, \quad (1)$$

где V- объем ЩЖ, B -содержание бора, Si- содержание кремния

Исходя из уравнения регрессии (1), обнаружены значимые положительные зависимости объема железа от содержания бора и кремния, то есть увеличение

ЩЖ является следствием повышенного содержания этих микроэлементов в организме.

Данные спектрометрии в сформированных группах в зависимости от района проживания и размера ЩЖ, были подвергнуты корреляционному анализу (Спирмен) для выявления линейных связей между концентрациями биоэлементов. Нами принимались во внимание только коэффициенты корреляции  $r \geq 0,4$ , что примерно соответствует значению 90% относительной среднеквадратичной ошибки линейной регрессии. Значимость корреляций определялась на уровне 0,05 (таблица 30).

Анализируя, результаты корреляционного анализа, представленные в таблице 31 можно отметить, что некоторые химические элементы имеют несколько парных корреляций. Прослеживается общая закономерность для школьников НФ района и для школьников с зобом: увеличение значимых парных корреляций между микроэлементами, металлами с наибольшим количеством линейных связей являются алюминий (Al), кобальт (Co) и кальций (Ca). Так, у детей с зобом алюминий(Al) коррелирует с Co, Fe, Li, Cr, Ni, B, Ca, K; мышьяк (As) – с B, Cd, Na и отрицательно с Mg; бор (B) с Co, Cr, Cd, Na; кальций (Ca) с Co, Cr, Fe, Ni, K, Mg, Li, Zn; кадмий (Cd) с Na, Pb ; кобальт (Co) с Cr, Fe, K, Li, Na, Ni, V, Zn; хром (Cr) с Fe, Li; железо (Fe) с K, Li, V; йод (I) с Se, калий (K) с Li, Na; марганец (Mn) с Na, Pb, V.

Наибольшее количество значимых парных корреляций отмечено в НФ районе: алюминий (Al), мышьяк (As), кобальт (Co) коррелируют с 7 элементами, бор (B) с шестью, кальций (Ca), хром (Cr) и кадмий (Cd) с пятью, железо (Fe) с четырьмя, калий (K), литий (Li) с тремя микроэлементами.

По мнению Петухова В.И. с соавт. (2007), если допустить, что линейные связи между элементами отражают существование в биосубстрате металло-лигандных комплексов, то появление сразу нескольких корреляций у одного и того же металла связано, по-видимому, с включением в состав этих комплексов более чем двух металлов [257]. Возможным объяснением проявляющейся во всех группах наблюдений связи между K и Na является включение этих металлов в состав активного центра Na-, K- АТФ-азы: калий-натриевого насоса, работающего в мембране клеток, Ca и Mg- включением их в структуру клеточной и плазменной АТФ фосфатаз. При наличии как избытка, так и дефицита тех или иных металлов в биосубстрате число парных корреляций между элементами, отражающее появление при металлолигандном дисбалансе дополнительных металло-лигандных комплексов, должно возрастать.

Необходимо отметить сильную положительную связь бора в волосах детей с зобом с хромом ( $r=0.82$ ) и умеренную с кадмием ( $r=0.55$ ), кобальтом ( $r=0.54$ ) и натрием ( $r=0.54$ ). Кремний коррелирует с содержанием селена у детей с увеличением ЩЖ, а в НФ районе с литием и обратно взаимосвязан с фосфором. Коэффициент медь / цинк у детей в НФ районе составил 11,9, в БЛ районе - 15,6. Коэффициент медь / бор у школьников с зобом составляет 2,5, у детей без увеличения ЩЖ-5,4. Коэффициент цинк / бор у детей с зобом составляет 29,4, у школьников без зоба- 83,4.

Таблица 30 – Значимые ( $r \geq 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) корреляции Спирмена между элементами в зависимости от района и размера ЦЖ

| Районы           |                  | Размер ЦЖ        |                 |
|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| НФ               | БЛ               | увеличенная      | Не увеличенная  |
| Al- Co (r=0,61 ) | Al- Co (r=0,64 ) | Al- Co (r=0,75)  | Al- Co (r=0,58) |
| Al-Cr( r=0,70 )  | Al-Fe (r=0,64 )  | Al-Cr (r=0,64 )  | Al-Cr( r=0,48)  |
| Al-Fe (r=0,9 )   | Al-Li ( r=0,63 ) | Al-Fe(r=0,84 )   | Al-Fe(r=0,66)   |
| Al-Li ( r=0,59)  | Al-Mn( r=0,59)   | Al-Li ( r=0,73)  | Al-Li ( r=0,62) |
| Al-I(r=0,59)     | As-Pb(r=0,52)    | Al-Ca (r=0,85)   | Al-V(r=0,6)     |
| Al-Na(r=0,48)    | As-Zn (r=-0,5)   | Al-K(r=0,63 )    | As- I(r=0,41)   |
| Al-V(r=0,84)     | B-K (r=0,67)     | Al-Ni ( r=0,71)  | As- Pb (r=0,5)  |
| As-Mg(r=-0,56)   | B-Na (r=0,52)    | As-B (r=0,56 )   | As-V (r=0,44)   |
| As-Cd(r=0,56)    | Ca-Mg(r=0,59)    | As-Cd (r=0,62 )  | As-Zn (r=-0,53) |
| As-Co(r=0,48)    | Ca-P(r=0,41)     | As-Mg ( r=-0,68) | B-K (r=0,57)    |
| As-K(r=0,55)     | Ca-Zn(r=0,6)     | As-Na(r=0,63)    | B-Na (r=0,43)   |
| As-Mg(r=-0,6)    | Cd-Co (r=0,5)    | B-Cd (r=0,55)    | Ca-Mg(r=0,87)   |
| As-Na(r=0,62)    | Cd-Fe (r=0,48)   | B-Co (r=0,54)    | Ca-Zn(r=0,5)    |
| As-Pb(r=0,63)    | Cd- K(r=0,46)    | B-Cr (r=0,82)    | Cd- Co(r=0,44)  |
| B-Ca(r=0,47)     | Cd- Pb(r=0,56)   | B-Na (r=0,54)    | Cd- Fe(r=0,47)  |
| B-Co(r=0,49)     | Cd- V(r=0,56)    | Ca-Co(r=0,78)    | Cd- K(r=0,51)   |
| B-Cr (r=0,76)    | Cd- Se(r=0,4)    | Ca-Cr(r=0,62)    | Cd- Na(r=0,43)  |
| B-K (r=0,53)     | Co-Cr (r=0,46)   | Ca-Fe(r=0,65)    | Cd- Pb(r=0,57)  |
| B-Na (r=0,55)    | Co-Fe (r=0,63)   | Ca-K(r=0,67)     | Cd- Se(r=0,44)  |
| B-Zn (r=0,63)    | Co-Li (r=0,44)   | Ca-Li(r=0,78)    | Cd- V(r=0,44)   |
| Ca-Co(r=0,55)    | Co-Mn(r=0,69)    | Ca-Mg(r=0,58)    | Co-Cr (r=0,42)  |
| Ca-Li(r=0,48)    | Co-Pb(r=0,57)    | Ca-Ni(r=0,6)     | Co-Fe (r=0,58)  |
| Ca-Mg(r=0,59)    | Co-V(r=0,76)     | Ca-Zn(r=0,67)    | Co-Mn (r=0,59)  |
| Ca-Ni(r=0,47)    | Cr-Fe(r=0,76)    | Cd- Na(r=0,75)   | Co-Ni (r=0,52)  |
| Ca-Zn(r=0,53)    | Cr-Mn(r=0,49)    | Cd- Pb(r=0,64)   | Co-Pb (r=0,56)  |
| Cd-Co (r=0,48)   | Cr-V(r=0,5)      | Co-Cr (r=0,76)   | Co-V (r=0,67)   |
| Cd- K(r=0,72)    | Fe-Li(r=0,41)    | Co-Fe (r=0,82)   | Cr-Fe(r=0,57)   |
| Cd- Li(r=0,57)   | Fe-Mn (r=0,73)   | Co-K (r=0,77)    | Cr-Li(r=0,48)   |
| Cd- Na(r=0,82)   | Fe-V(r=0,8)      | Co-Li (r=0,78)   | Fe-Mn(r=0,59)   |
| Cd- Pb(r=0,78)   | K-Li(r=0,62)     | Co-Na (r=0,63)   | Fe-V(r=0,65)    |
| Co-Cr (r=0,66)   | K-Na(r=0,82)     | Co-Ni (r=0,62)   | I-Mn( r=0,42)   |
| Co-Fe (r=0,69)   | Li-Na(r=0,55)    | Co-V (r=0,6)     | I-V( r=0,47)    |
| Co-K (r=0,56)    | Li-V(r=0,59)     | Co-Zn (r=0,54)   | I-Zn( r=-0,52)  |
| Co-Li (r=0,59)   | Mg-Zn(r=0,55)    | Cr-Fe(r=0,72)    | K-Li(r=0,68)    |
| Co-Mn(r=0,51)    | Mn-Na(r=0,47)    | Cr-Li(r=0,75)    | K-Na(r=0,85)    |
| Co-Na(r=0,53)    | Mn-Ni(r=0,48)    | Cu-V(r=0,62)     | Li-Na(r=0,59)   |
| Co-V(r=0,51)     | Mn-V(r=0,72)     | Fe-K(r=0,63)     | Mg-Zn(r=0,4)    |
| Cr-Fe(r=0,76)    | Ni-Sn (r=0,41)   | Fe-Li(r=0,64)    | Mn-V(r=0,77)    |
| Cr-K(r=0,56)     | Ni-V (r=0,46)    | Fe-Ni(r=0,77)    |                 |
| Cr-Li(r=0,75)    | P-Zn (r=0,47)    | Fe-V(r=0,54)     |                 |
| Cr-Na(r=0,6)     | Pb-V (r=0,47)    | I-Se (r=0,59)    |                 |
| Cr-Zn(r=0,57)    | Se-Si (r=-0,46)  | K-Li(r=0,77)     |                 |
| Fe-I(r=0,5)      | Se-Zn(r=-0,49)   | K-Na(r=0,87)     |                 |
| Fe-K(r=0,54)     |                  | Li-Na(r=0,74)    |                 |
| Fe-Li(r=0,52)    |                  | Mg-Ni(r=0,63)    |                 |
| Fe-Na(r=0,53)    |                  | Mn-Na(r=0,59)    |                 |
| K-Li(r=0,67)     |                  | Mn-Pb(r=0,65)    |                 |
| K-Na(r=0,94)     |                  | Mn-V(r=0,68)     |                 |
| K-Pb(r=0,56)     |                  | P-Se(r=-0,66)    |                 |
| Li-Na(r=0,74)    |                  | P-Zn(r=0,55)     |                 |
| Li-Si(r=0,48)    |                  | Se-Si(r=0,57)    |                 |
| Li-Zn(r=0,49)    |                  | Se-Zn(r=-0,6)    |                 |
| Mg-Ni(r=0,57)    |                  |                  |                 |
| Mn-V(r=0,77)     |                  |                  |                 |
| P-Si ((r=-0,47)  |                  |                  |                 |

### 4.3 Особенности содержания макро- и микроэлементов в зависимости от пола детей

Проведен сравнительный анализ микроэлементного профиля волос детей по полу. В результате оценки содержания жизненно необходимых микроэлементов в волосах обследованных детей установлено повышенное содержание железа в 1,4 раза, хрома и цинка в 1,3 раза у мальчиков, сравнительно девочек (таблица 31).

Таблица 31 – Содержание эссенциальных микроэлементов в волосах обследованных школьников (в мкг/г), (Ме, 25-й - 75-й перцентиль)

| Элемент                               | Девочки (n =27)       | Мальчики(n =23)     | Mann-Witney p |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------|
| эссенциальные микроэлементы           |                       |                     |               |
| Co                                    | 0,015 (0,012-0,02)    | 0,018 (0,013-0,03)  | 0,369         |
| Cr                                    | 0,438 (0,28-0,69)     | 0,589 (0,38-0,95)   | 0,048*        |
| Cu                                    | 8,738 (7,85-9,87)     | 8,955 (8,22-9,72)   | 0,69          |
| Fe                                    | 27,82 (20,38-34,41)   | 36,45 (26,02-46,01) | 0,008*        |
| I                                     | 1,48 (1,12-2,09)      | 1,14 (0,73-1,86)    | 0,19          |
| Mn                                    | 0,82 (0,50-1,16)      | 1,12 (0,77-1,32)    | 0,06          |
| Se                                    | 0,31( 0,29-0,33)      | 0,32 (0,28-0,33)    | 0,945         |
| Zn                                    | 102,35 (80,53-147,25) | 132,8 (114,7-168,5) | 0,009**       |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |                       |                     |               |

Анализ содержания условно эссенциальных микроэлементов в волосах школьников показал, что средняя концентрация бора достоверно в 1,6 раз выше в волосах обследованных мальчиков. Также отмечено повышенное содержание лития в волосах мальчиков. Содержание токсичного микроэлемента кадмия превышено в 1,7 раз в биосубстратах мальчиков (таблица 32).

Таблица 32– Содержание условно-эссенциальных и токсичных микроэлементов в волосах обследованных школьников (в мкг/г), (Ме, 25-й -75-й перцентиль)

| Элемент                               | Девочки (n =27)    | Мальчики(n = 23)     | Mann-Witney p |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------|
| Условно- эссенциальные                |                    |                      |               |
| B                                     | 1,66 (1,04-2,1)    | 2,59 (1,65-7,65)     | 0,001***      |
| Si                                    | 25,93(19,9-29,61)  | 25,62(20,69-30,45)   | 0,946         |
| V                                     | 0,059 (0,40-0,89)  | 0,075(0,046-0,095)   | 0,543         |
| Ni                                    | 0,18 (0,16-0,25)   | 0,17(0,13-0,24)      | 0,339         |
| As                                    | 0,06(0,02-0,09)    | 0,059(0,046-0,098)   | 0,506         |
| Li                                    | 0,028 (0,02-0,04)  | 0,043 (0,03-0,07)    | 0,006**       |
| Токсичные микроэлементы               |                    |                      |               |
| Al                                    | 15,47(9,87-20,42)  | 14,29(11,6-25,1)     | 0,540         |
| Pb                                    | 0,95 (0,49-1,62)   | 1,33 (0,9-1,67)      | 0,191         |
| Sn                                    | 0,12 (0,1-0,2)     | 0,12 (0,1-0,2)       | 0,567         |
| Cd                                    | 0,036(0,026-0,052) | 0,062(0,042-0,086)   | 0,004**       |
| Hg                                    | 0,093 (0,047-0,15) | 0,076 (0,047-0,12)   | 0,676         |
| Be                                    | 0,0015             | 0,002 (0,0015-0,002) |               |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |                    |                      |               |

Оценка содержания макроэлементов в группе обследованных установила 3-х кратное превышение калия, в 4,5 раза натрия и в 1,15 раз фосфора в волосах у мальчиков, в сравнении с девочками (таблица 33).

Таблица 33 – Содержание макроэлементов в волосах обследованных школьников (в мкг/г), (Ме, 25-й - 75-й перцентиль)

| Элемент                               | Девочки (n =27)     | Мальчики(n =23)       | Mann-Witney p |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------|
| K                                     | 250,3 (137,9-592,3) | 776,9 (419,5-1192,5)  | 0,003**       |
| Na                                    | 258,6 (136,2-757,1) | 1184,4 (331,8-1989,3) | 0,001***      |
| P                                     | 145,2(130,6-161)    | 167,6 (15,1-179,9)    | 0,0008***     |
| Mg                                    | 31,7 (25,3-41,2)    | 28,7 (19,9-38,8)      | 0,320         |
| Ca                                    | 378,5(310,2-456,9)  | 353,5(274,8-461,7)    | 0,665         |
| *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 |                     |                       |               |

Далее нами проведен сравнительный анализ микроэлементного профиля волос девочек и мальчиков с зобом, проживающих в регионе добычи нефти и газа. В группе обследованных на МЭ детей в НФ районе из 18 детей, у 12 детей обнаружен зоб, из них 5(41,6%) –девочки, 7(58,3%) – мальчики.

Анализ данных показал, что в волосах у мальчиков с зобом, проживающих в НФ районах выявлена статистически значимая разница по повышенному содержанию мышьяка, бора, кобальта, хрома, лития, калия и натрия в сравнении с девочками с увеличением ЩЖ (p<0,05) (таблица 34). У 66,7% мальчиков с зобом из НФ района повышено содержание бора и у 75% кремния. Высокий удельный вес мальчиков, имевших дисбаланс химических элементов относительно девочек, согласуется с результатами ряда исследований [258, 259]. В НФ районах у мальчиков без зоба установлен повышенный уровень кремния в 1,5 раза превышающий содержание данного элемента в волосах девочек (p=0,0033), по остальным МЭ различий не установлено. У детей же с зобом в БЛ районах статистически значимых различий по содержанию МЭ между полами не выявлено.

В результате проведенного исследования установлены определенные гендерные особенности микроэлементного баланса, характеризующиеся повышенными средними значениями кадмия, железа, бора, лития, калия, натрия, фосфора в волосах мальчиков.

Таблица 34 – Содержание микроэлементов в волосах обследованных школьников с зобом в НФ районе (в мкг/г), (Ме, 25-й - 75-й перцентиль)

| Элемент | Девочки          | Мальчики          | Р Вальда-Вольфовица |
|---------|------------------|-------------------|---------------------|
| 1       | 2                | 3                 | 4                   |
| Al      | 9,89 (9,88-15,2) | 14,56 (9,75-21,9) | 0,515               |

Продолжение таблицы 34

| 1                      | 2                    | 3                     | 4       |
|------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| As                     | 0,047 (0,21-0,71)    | 0,094 (0,079-0,018)   | 0,023*  |
| B                      | 2,05(1,64-2,1)       | 8,7 (7,63-14,15)      | 0,009** |
| Be                     | 0,0015               | 0,002 (0,0015-0,002)  | 0,935   |
| Ca                     | 287,57 (230,1-371,1) | 345,5 (300,7-447,2)   | 0,074   |
| Cd                     | 0,038 (0,023-0,066)  | 0,085(0,079-0,099)    | 0,256   |
| Co                     | 0,0117 (0,011-0,012) | 0,019(0,013-0,021)    | 0,0348* |
| Cr                     | 0,24 (0,18-0,30)     | 0,59 (0,33-0,71)      | 0,0348* |
| Cu                     | 8,88 (8,49-10,64)    | 8,17 (7,82-9,81)      | 0,417   |
| Fe                     | 22,14 (20,5-25,5)    | 34,3( 24,4-45,3)      | 0,417   |
| Hg                     | 0,12 (0,10-0,18)     | 0,065 (0,045-0,22)    | 0,871   |
| I                      | 2,1 (1,25-2,37)      | 1,87 (1,04-2,76)      | 1,000   |
| K                      | 171,8 (162,6-192,3)  | 668,2 (388,5-760,3)   | 0,023*  |
| Li                     | 0,0147 (0,013-0,022) | 0,05 (0,028-0,069)    | 0,015*  |
| Mg                     | 38,4 (24,4-41,3)     | 24,9 (17,8-31,3)      | 0,516   |
| Mn                     | 1,05 (0,46-1,18)     | 1,19 (0,82-1,72)      | 0,256   |
| Na                     | 173,9 (124,9-244,6)  | 1015,6(302,88-2217,4) | 0,0149* |
| Ni                     | 0,160 (0,146-0,179)  | 0,180 (0,153-0,235)   | 0,871   |
| P                      | 137,1 (136,2-155,5)  | 158,9(150,2-176,1)    | 0,074   |
| Pb                     | 0,82 (0,49-0,99)     | 1,5 (1,03-2,75)       | 0,051   |
| Se                     | 0,328(0,313-0,329)   | 0,317(0,287- 0,329)   | 0,745   |
| Si                     | 28,9 (27,6-31,3)     | 28,6 (26,3-44,1)      | 0,745   |
| Sn                     | 0,096(0,076-0,137)   | 0,112(0,104-0,208)    | 0,194   |
| V                      | 0,087(0,054-0,099)   | 0,075(0,06-0,089)     | 1,000   |
| Zn                     | 83,59(81,6-105,9)    | 118,7 (1044-132,2)    | 0,194   |
| *p < 0.05; ** p < 0.01 |                      |                       |         |

В нефтегазодобывающем регионе максимальные изменения микроэлементного профиля в сторону повышения микро - и макроэлементов, таких как мышьяк, бор, кобальт, хром, литий, калий, натрий выявлены у мальчиков с зобом. Полученные данные свидетельствуют о

распространенности дисбалансов химических элементов среди мальчиков и о возможной причинно-следственной связи между избытком исследуемых микроэлементов и неблагоприятными сдвигами в тиреоидной системе.

Таким образом, элементный статус школьников в зависимости района проживания можно представить в виде формул, где в числителе МЭ, содержание которых повышено у большинства детей, а в знаменателе МЭ, содержание которых снижено у более половины обследованных:

$$\begin{aligned} \text{элементный статус детей НФ районов: } & \frac{\uparrow \text{B, I, Mn, Si, V}}{\downarrow \text{Cr, Zn}} \\ \text{элементный статус детей БЛ районов: } & \frac{\uparrow \text{Zn,}}{\downarrow \text{Si}} \end{aligned}$$

Предполагается, что увеличение объема щитовидной железы у детей связано со сложным взаимодействием йода с другими микроэлементами, а не с изменениями в содержании йода. Значимую роль в увеличении объема ЩЖ играют повышенные уровни бора и кремния. Зобная эндемия в нашем регионе имеет антропобиогеохимическую природу и обусловлена сочетанным влиянием на организм природных (дефицит эссенциальных элементов), техногенных (избыток токсических элементов) факторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение зобной эндемии является одним из приоритетных направлений современной тиреодологии. Это связано, с одной стороны, с территориальной распространенностью природных провинций, имеющих дефицит йода, с другой стороны, с усилением неблагоприятных воздействий, ухудшающих проявления йодного дефицита. Наиболее специфичным проявлением йодного дефицита является эндемический зоб. Данные многочисленных исследований показывают, что развитие эндемического зоба обусловлено воздействием комплекса различных (природных, климатических, экологических и др.) факторов, оказывающих струмогенный эффект [7, р.68; 8, р.49]. На степень тяжести ЙДЗ влияют особенности биогеохимических, гигиенических и социально-экономических условий конкретных территорий и соответственно решение проблемы зобной эндемии заключается не только в йодной профилактике, но и в разработке санитарно-гигиенических мероприятий. Таким образом, поиск струмогенов и разработка мероприятий по коррекции их нежелательного влияния на организм человека является одним из приоритетных направлений развития медицинской науки.

Для решения поставленной цели проведена оценка тяжести зобной эндемии на территории Актюбинской области с использованием современных критериев ВОЗ у детей препубертатного возраста (7-11 лет). В соответствии с международными критериями оценки степени тяжести ЙДЗ, нами проведено изучение частоты распространенности зоба по данным ультразвукового исследования размеров ЩЖ. В нашем исследовании данные объема ЩЖ представлены в соответствии полом и ППТ. Мы сравнили объем ЩЖ у школьников двух сельских районов, но отличающихся по экологическому благополучию. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором объем ЩЖ измеряли, используя ультрасонографию у школьников Актюбинской области. Мы измерили средний и 97-й перцентиль объема ЩЖ для разного пола. Сравнительный анализ ОТО обследуемых с нормативами ВОЗ показал, что размеры ЩЖ школьников в Актюбинской области Республики Казахстан выше, чем эталонные значения, о которых сообщили ВОЗ ( $p \leq 0,05$ ). Эти данные могут быть использованы для определения локальной ссылки при проведении скрининга среди детей с увеличением ЩЖ. Наши результаты согласуются с исследованием, проведенным в Египте [240, р.550]. Среднее значение объема ЩЖ во всех возрастных группах было больше в нефтегазоносном районе, чем в благополучном. В нашем исследовании отмечалось статистически значимое превышение объема ЩЖ в НФ районе у мальчиков по сравнению с девочками ( $p < 0,0001$ ), что согласуется с данными, полученными иранскими исследователями [234, р.9]. Однако, в экологически чистом районе объем ЩЖ у мальчиков был меньше, чем у девочек. Относительная частота зоба у школьников в нефтегазоносном районе

значительно превышает показатели в экологически благополучном районе, как у мальчиков, так и у девочек всех возрастных групп.

Эпидемиологические исследования выявили зобную эндемию средней степени тяжести 24,7 % (95% ДИ: 21,7-27,7). Вместе с тем, изучение полученных данных показало, что высокая распространенность зоба отмечается не только НФ районах 44,6% (95%ДИ: 39,5-49,08), которая превышает спорадический уровень заболеваемости почти в 10 раз и соответствует зобной эндемии тяжелой степени, но и в БЛ районах, где по критериям ВОЗ (5%) отмечается эндемия легкой степени 8,3 % (95%ДИ: 6,0-13,2).

Сравнительный анализ показателей индекса Ленца- Бауэра НФ и БЛ районов свидетельствует об утяжелении зобной эндемии на территории с высокой антропогенной нагрузкой. Отсутствие типичного для йоддефицитной эндемии зоба преобладания увеличения ЩЖ у девочек в НФ районе в нашем исследовании согласуется с исследованием Филонова В.А.2009 [192, с.71]. Возможно, данный факт объясняется избирательным воздействием на организм мальчиков природно-экологических стромогенов, включая нарушенный макро- и микроэлементный баланс.

Высокая распространенность зоба в населенных пунктах, где непосредственно ведется добыча нефти и газа, сохраняющийся высокий удельный вес детей 7-11 лет с тиреомегалией, несмотря на проводимую йодную профилактику в течение 10 лет, отсутствие типичного для йоддефицитной эндемии зоба преобладания увеличения ЩЖ у девочек в данном районе в настоящем исследовании дают основания для предположения о возможном воздействии других зобогенных факторов, в частности микроэлементного дисбаланса.

Нами установлено, что проживание в регионе добычи нефти и газа у детей увеличивает в 5,4 раз ОР развития эндемического зоба ( $\chi^2 = 143,044$ ,  $p \leq 0,01$ ).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлена распространенность зоба среди детей НФ района равная 44,6 % (95%ДИ: 39,5-49,08) и обнаружена возможная связь развития зоба с антропогенной нагрузкой: отношение распространенности зоба при воздействии антропогенной нагрузки в НФ районе в 5,4 раза больше (95%ДИ: 5,0-6,1), чем у детей проживающих в экологически БЛ районе, где распространенность зоба равна 8,3% (95%ДИ: 6,0-13,2).

Известно, что мониторинг уровня ТТГ, выполняемый в рамках программы скрининга ВГ, может на популяционном уровне использоваться для оценки эффективности программ йодной профилактики. Среди обеспеченного йодом населения популяционная частота врожденного гипотиреоза составляет приблизительно 1: 2000 до 1: 4000 новорожденных [144, с.1186].

Однако скрининг новорожденных является эффективным индикатором йододефицита в стране, если он является всеобщим и охватывает всех вновь родившихся детей независимо от места рождения. В исследуемой нами области охват скринингом на ВГ повысился с 54,35 % в 2008 году до 90% в 2012 году, что говорит о достаточном охвате скринингом в регионе (рисунок 6). Таким

образом, данные этого исследования являются репрезентативными для населения в целом.

Территория считается свободной от йодного дефицита, если частота неонатального ТТГ  $> 5$  мЕд/л не превышает 3% [1, с.38]. Анализ данных за 5 лет показал, что в нашей области сложилась благоприятная обстановка. Так, с 2009 до 2011 года в регионе отсутствовали случаи ВГ. Анализируя полученные данные в нашем исследовании установлено, что частота ВГ у новорожденных менее 3%. Таким образом, частота ВГ, выявленная в настоящем исследовании ниже, чем в среднем по Европе [260, 261] и выше чем в некоторых Азиатских странах, таких как Китай [262] и Иран [263].

Доля детей, у которых на основании неонатального скрининга подозревается врожденный гипотиреоз, является весьма чувствительным маркером наличия в окружающей среде зобогенных факторов, главным из которых является дефицит йода. Уровень неонатального ТТГ служит показателем состояния йодного потребления в дополнение к результатам, получаемым при ультразвуковом исследовании щитовидной железы школьников, экскреции йода с мочой. Анализ полученных данных в нашем исследовании показывает, что по данным скрининга новорожденных в Актюбинской области отсутствует проблема йодного дефицита [264].

Последние сообщения свидетельствуют о том, что заболеваемость ВГ растет на фоне достаточного йодного обеспечения.

Сегодня так же установлено, что помимо дефицита йода в генезе эндемического зоба велика роль различных струмогенных факторов [265].

Результаты неонатального скрининга четко коррелируют с важными мероприятиями по преодолению дефицита йода, проводимыми в Казахстане. Разработанная и успешно в течение 2003–2015 годов внедряемая стратегия ликвидации йодной недостаточности в Республике Казахстан включает освоение выпуска высококачественной пищевой йодированной соли, налаживание системы контроля ее качества и потребления, проведение работы по популяризации знаний о проблеме йодного дефицита среди населения. Доля домохозяйств, использующих йодированную соль, достигла 98% [127, с.406].

Таким образом, данные неонатального скрининга являются свидетельством эффективности мероприятий по преодолению йодного дефицита в западном регионе Республики Казахстан.

Сопоставление двух индикаторов по оценке тяжести зобной эндемии показало их несоответствие друг другу: высокая распространенность зоба среди школьников исследуемых районов и низкая частота неонатальной гипертиреотропинемии в регионе.

С целью уточнения роли дефицита йода в генезе зобной эндемии в нефтегазоносных и экологически благополучных районах Актюбинской области мы исследовали йодурию у детей в этих районах. Медиана йодурии в БЛ районе составила 120,4 мкг/л, в НФ районе - 137,25 мкг/л, медиана йодурии 176 образцов мочи в выборке составила 128 мкг/л. Таким образом, по

критериям ВОЗ, основанных на медиане йодурии в исследуемых районах Актыобинской области дефицит йода отсутствует.

Частотное распределение показателей йодурии в исследуемых районах показало адекватное обеспечение йодом. Проведенный сравнительный анализ данных йодурии в зависимости от мест проживания показал, что доля детей с нормальным содержанием йода в моче (от 100 до 300 мкг/л) в НФ районе в 1,1 раза выше, чем в БЛ районе. Необходимо отметить, что доля образцов мочи с пониженным содержанием йода (ниже 100 мкг/л) в 1,4 раза в БЛ районе выше, чем в НФ районе. Избыточная йодурия (свыше 300 мкг/л) у детей препубертатного возраста отмечается в НФ районе в 1,45 раз чаще, чем в БЛ районе. На основании изучения уринарной экскреции неорганического йода в нашем исследовании, где выявлено, что в 54 % имеется адекватное выделение йода с мочой и данных ранее проведенных исследований в РК [123, с.83;125, с.254; 127, с.405], можно считать, что йодобеспечение Западного Казахстана на примере Актыобинской области достаточное. Хотя в целом показатели экскреции йода с мочой в регионе у детей адекватные, полученные результаты показывают, что почти треть (32,4%) детей Актыобинской области испытывают легкий дефицит йода (рисунок 10). Необходимо отметить, что выявленные 13,6% детей с избыточными показателями йодурии (более 300 мкг/л) требуют дальнейшего мониторинга и возможной коррекции нормативов йодирования соли. Полученные данные свидетельствуют об участии в происхождении эндемического зоба у детей этих районов других струмогенных факторов.

Таким образом, хотя роль дефицита йода в качестве основной причины формирования эндемического зоба прочно установлена, полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о роли и других факторов внешней среды в зобной трансформации.

Изучение особенностей физического развития у детей в условиях сочетания антропогенного загрязнения и напряженной зобной эндемии выявило следующие особенности. При сравнении основных антропометрических показателей у детей, проживающих в НФ районе с такими же показателями в БЛ районе Актыобинской области были обнаружены статистические различия: среди детей НФ района значимо чаще встречаются снижение роста и веса по сравнению с детьми БЛ района. Предполагаемые механизмы воздействия дефицита йода на рост, могут быть связаны с уменьшением ИФР-1 и БСИФР- 3 [65, p.105; 66, p.115]. Не исключается возможная роль белково-калорийной недостаточности в развитии эндемического зоба.

С учетом неблагоприятной экологической обстановки в регионе кроме средних значений антропометрических показателей, было оценено их перцентильное распределение. Среди мальчиков НФ района было в 1,1 раз больше школьников с опережением ростовых показателей (>85 перцентиля), чем в БЛ районе (таблица 18). Возможно, это объясняется феноменом «гормезиса», наблюдающегося у населения в экологически загрязненном районе вследствие воздействия малых доз ксенобиотиков. В регионе добычи

нефти у мальчиков при стабилизации продольного роста происходит снижение показателей веса, меняется форма тела в сторону астенизации телосложения, растёт число детей с отставанием массы тела. Это подтверждается установленным у них перераспределением величин перцентильных значений массы тела в сторону снижения, а роста в сторону повышения. Необходимым условием для нормального функционирования ЩЖ является обеспечение организма важными нутриентами и связанное с этим достижение хорошего уровня физического развития. Дети с отклонениями в физическом развитии чаще имеют структурные и функциональные нарушения ЩЖ вследствие сниженного нутритивного статуса и соответственно требуют наблюдения со своевременным проведением профилактики и лечения эндемического зоба. Для таких детей рекомендуется увеличение доли белкового компонента питания в рационе, индивидуальная коррекция элементного дисбаланса (Приложение Ж). Результаты нашего исследования согласуются с данными полученными при изучении физического развития детей сельских районов Актюбинской области Молдаязовой Л.Т. в 2009 году [250, с.20].

У девочек с зобом в БЛ районе установлено перераспределение величин перцентильных значений массы тела и роста в сторону увеличения, что согласуется с литературными данными, согласно которым для большинства детей европейских и азиатских стран характерна стабилизация продольного роста и процессов полового созревания при одновременном резком увеличении показателей массы тела и жирового слоя, что связано с улучшением социально-экономических условий. При оценке физического развития детей с зобом в рамках кластерного анализа, проведенного в целом в Актюбинской области, также установлены более высокие показатели длины и массы тела [251, с.49], что возможно обусловлено стимулированием ростовых процессов при начальной степени развития эндемического зоба.

Таким образом, выявленные темпы увеличения длины и массы тела отражают устойчивость общих тенденций возрастного развития детей в районах зобной эндемии. В результате исследования установлено, что наличие ЭЗ у детей увеличивает на 17,9-20,4% (1,1-1,3 раз) относительный риск нарушений физического развития (таблица 25).

Для подтверждения напряженности зобной эндемии нами проведено исследование гормонального статуса у женщин детородного возраста с целью уточнения функционального состояния ЩЖ. В настоящем исследовании установлено повышение уровня ТТГ в 5,7 % случаев, преобладающее в регионе нефти и газа (8%). Повышенное потребление йода может быть связано с увеличением распространенности АИТ, который, в свою очередь, может привести к субклиническому гипотиреозу и повышению уровня ТТГ [266].

Повышенные значения содержания в сыворотке крови АТ-ТПО в нашем исследовании указывают на наличие у 26,6% обследуемых женщин процессов аутоиммунной природы, при этом в НФ районе данный показатель (33,3%) в 2 раза превышает распространенность в БЛ районе (16,3%). Полученные данные подтверждают роль антропогенных факторов окружающей среды в усилении

зобной эндемии за счет вариантов зобной трансформации аутоиммунного происхождения. Крупное эпидемиологическое исследование NHANES III сообщило о высокой распространенности антител к щитовидной железе и гипотиреоза в области с адекватным потреблением йода [253, p.530]. Эти данные находятся в соответствии с результатами нашего исследования, а также с несколькими другими исследованиями, проведенными в Австрии, Иране и Дании, в которых заболеваемость патологией щитовидной железы, повышенный уровень антител, распространенность гипотиреоза увеличились после увеличения йодирования соли [242, p.665; 267-269]. Хроническая стимуляция ЩЖ при легкой и умеренной йодной недостаточности повышает ее активность, компенсирует низкий уровень потребления йода и поддерживает состояние эутиреоза, но и приводит к увеличению распространенности токсического узлового зоба и гипертиреоза в популяции. Высокая распространенность узловой автономии как правило, приводит к дальнейшему увеличению распространенности гиперфункции щитовидной железы, если потребление йода впоследствии возросло на приеме йодированной соли [270].

Преобладание распространенности диффузного увеличения ЩЖ и узловых форм патологии ЩЖ у женщин в нефтегазоносных районах выявленное в нашем исследовании согласуются с результатами работ полученными в Италии и России и подтверждает предположение о возможной роли в этиологии тиреопатий экологических факторов в результате загрязнения окружающей среды нефтехимическим комплексом [170, с.6 ;171, p.383]. Нами установлено, что проживание в регионе добычи нефти и газа у женщин детородного возраста увеличивает на 9,6% ОР развития эндемического зоба ( $\chi^2= 4,62, p \leq 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что частота тиреоидной дисфункции составила 32,2%, в структуре патологии ЩЖ женщин детородного возраста нашего региона ведущую роль занимают процессы аутоиммунного происхождения. Функциональная активность ЩЖ, по данным изучения тиреоидного гомеостаза, имела тенденцию к снижению в НФ районе (медиана ТТГ 13(4,9-18,5)). При ухудшении экологической обстановки эндемический зоб хотя и занимает определенное место в структуре тиреоидной патологии, но усиление напряженности вызвано преимущественным ростом не диффузного эндемического зоба, а вариантами аутоиммунного происхождения и узловыми формами [150, p.759].

Учитывая расхождение основных индикаторов тяжести зобной эндемии в различных районах области, для понимания механизмов развития зобной эндемии на исследуемой территории изучен элементный статус детского населения, способный выступать в качестве стромогенного фактора.

В настоящее время не существуют универсальных нормативных значений содержания микроэлементов в волосах [271]. Кроме того, комплексную оценку элементного статуса населения необходимо проводить с обязательным учетом специфических особенностей отдельно взятой биогеохимической провинции, географического положения, пола [272, 273]. В связи с этим, мы сравнивали

полученные данные по содержанию микроэлементов с фоновыми значениями по нашему региону и между исследуемыми районами.

Как известно, содержание микроэлементов в волосах отражает суммарное поступление загрязняющих веществ из атмосферного воздуха, почвы и воды. Анализ количественного содержания микроэлементов, проведенный в зависимости от района проживания выявил особенности элементного статуса волос исследуемых детей в нефтегазоносных районах: избыток бора, кремния, йода, марганца, ванадия, дефицит хрома и цинка (таблица 27) [274].

Сравнение медианы и средних концентраций различных макро- и микроэлементов в волосах выявило значимые различия по высоким показателям - кремния, бора и ванадия, по низким показателям хрома у детей с эндемическим зобом, в сравнении с детьми без зоба ( $p < 0.005$ ).

Известно, что Актюбинская область (Казахстан) характеризуется большими источниками углеводородов и развитой нефте- газовой промышленностью, вносящей значительный вклад в уровень экологического загрязнения микроэлементами. Таким образом, люди, живущие в промышленных районах, подвергаются воздействию тяжелых металлов и других микроэлементов. В частности, бор представляет собой серьезную обеспокоенность, избыток которого может быть связан с нефтяной промышленностью [154, с.48 ; 209, с.153]. Несмотря на довольно низкие концентрации в поверхностных водах, концентрация в нефтяных месторождениях и особенно в подземных водах высока [210, с.47]. Исследования, где выявлено, что лица, проживающие в Медан (Индонезия), крупном промышленном центре, включающим в себя месторождение нефти, характеризуются значительно высокими концентрациями в волосах В и содержания Мп, по сравнению с живущими в Харбин (Китай) и Токусима (Япония) согласуются с нашим наблюдением [275]. В настоящее время данные о влиянии бора на функцию ЩЖ в литературе скудны. Проведенные еще в 50-60 -е годы эксперименты на животных (Юлес, Холло 1963) показали, что бор, кремний, кальций, кобальт, теллур могут быть причиной образования зоба, применение исследователями йодсодержащих препаратов нивелировало зобогенный эффект данных химических элементов.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь ОТО школьников с зобом с содержанием бора ( $r=0,55$ ;  $p < 0,05$ ) в волосах. По литературным данным известно, что бор находится в антагонистических отношениях с медью и опосредованно с цинком [212, р.107; 228, с.184]. Коэффициенты  $Cu / B$  и  $Zn / B$  были значительно ниже в случае наличия зоба. В связи с этим можно предположить, что повышенное содержание бора, выявленное в нашем исследовании, снижает усвоение йода в результате вытеснения тиреоспецифических микроэлементов. Подтверждением этого служит обнаруженный в нашем исследовании дефицит цинка в НФ районах. Как известно, цинк эссенциальный микроэлемент, структурный компонент, входящий в состав ДНК- тиреоидсвязывающего протеина ядерного рецептора  $T_3$ . При дефиците цинка наблюдается снижение концентрации тиреоидных

гормонов на 30%. Проведенный корреляционный анализ установил положительную связь ОТО детей с зобом с уровнем цинка ( $r=0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, дефицит цинка вероятно возникает вследствие конкурентных взаимоотношений с бором.

Выявленное повышенное содержание кремния в волосах обследованных в настоящем исследовании согласуется с данными литературы [276-278], согласно которым избыток кремния приводит к развитию биоэлементного дисбаланса, являющегося причиной стойких структурных нарушений щитовидной железы. Подтверждением этого является выявленная положительная прямая корреляционная связь между ОТО школьников и содержанием кремния ( $r=0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

Повышенное содержание йода в волосах является ценным показателем долгосрочного йодного обеспечения. В то же время, наши данные по крайней мере частично находятся в согласии с более ранними исследованиями, указывающими на увеличение объема щитовидной железы у лиц с высоким содержанием йода [75, с.843]. Возможный механизм этого может объясняться стимулированием йодом экспрессии ко-стимуляторных молекул в тиреоцитах [279]. Достоверных различий в содержании йода у детей с диффузным увеличением щитовидной железы и без зоба в настоящем исследовании не установлено. Обращает внимание факт более низких показателей йода в благополучных районах по сравнению с нефтегазоносными районами. Согласно последних данных, адекватному йодному статусу соответствует содержание 0.565-0.739 мкг / г (55-65%) йода в волосах [280]. Следовательно, в нашем регионе, как в НФ, так и в БЛ районах обеспеченность населения йодом в питании достаточная и генез зобной эндемии не йоддефицитный, а обусловлен воздействием других струмогенных факторов, возможно дисбалансом других микроэлементов.

Выявленное преобладание марганца в волосах детей в нефтегазодобывающем регионе, в сравнении с его содержанием в БЛ районах согласуется с данными полученными Баймусаевым А.Б.(1977), Савченко О.В.(2012), Покатиловым Ю.Г. (1992) при изучении зобной эндемии в Западном Казахстане, во Владивостоке и Прибайкалье [109, с.23; 217, с.100; 13, с.66]. Марганец является кофактором гуанилциклазы, играющей важную роль в пролиферации клеток, а также входит в состав ферментов супероксиддисмутаза, осуществляющих защиту от перекисных окислений. Антитиреоидное действие избытка марганца может быть связано с его токсическим действием на ЩЖ и гипофиз, а также с антагонистическим отношением с медью, цинком, железом и магнием. Кроме того, показано, что марганец способен накапливаться в ЩЖ, а увеличение концентрации марганца вытесняет йод из ЩЖ и происходит гиперплазия объема функциональной ткани. Необходимо отметить, что сравнительный анализ не показал достоверных различий по концентрации этого химического элемента в волосах детей с зобом и без зоба в нашем исследовании. Таким образом, не было выявлено прямого влияния избытка марганца на развитие зобной трансформации ЩЖ.

Установленный в исследовании дефицит хрома согласуется с результатами полученными в Приморском крае Р.В. Кубасовым [185, с.11]. По данным литературы известно, что дефицит хрома может приводить к нарушению синтеза тиреоидных гормонов. Возможным объяснением этого может быть следующее. При дефиците йода хром может накапливается в ЩЖ за счет снижения концентрации в других органах и тканях и способен выступать в роли антизобогенного фактора. Но увеличение дозы и длительности воздействия приводят к тому, что хром приобретает струмогенные свойства. Известны конкурентные отношения токсичных соединений шестивалентного хрома с трехвалентным эссенциальным хромом. Возможно, в повышенных концентрациях накапливается токсичный шестивалентный хром - один из загрязнителей окружающей среды в нашем регионе [27, с.125]. Дефицит же эссенциального трехвалентного хрома может оказывать влияние на функцию ЩЖ и способствовать развитию зоба [277, с.28]. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная связь между уровнем хрома и объемом щитовидной железы у обследованных детей ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ): чем ниже содержание хрома, тем больше тиреоидный объем. У детей с зобом ОТО положительно коррелирует с содержанием хрома ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, сниженный уровень хрома в сочетании с дисбалансом других тиреоспецифических микроэлементов содействует усугублению тяжести эндемического зоба.

Механизм действия ванадия обусловлен тем, что он способен специфически накапливаться в ЩЖ и оказывать токсическое действие на тиреоидный синтез путем угнетения процесса переноса йода внутрь тиреоцита, тем самым приводя к развитию зоба. При установлении корреляционных отношений выявлена прямая связь между уровнями ванадия и кобальта Co-V ( $r=0,6$ ), ванадия и меди Cu-V( $r=0,62$ ) у детей с зобом. Возможно, накопление ванадия приводит к нарушению усвоения необходимых для щитовидной железы биоэлементов. Полученные данные по повышенному содержанию ванадия согласуются с ранее проведенными исследованиями в регионе [160, с.108]. Можно предположить, что это обусловлено антропогенной нагрузкой на население, проживающего вблизи предприятий нефтегазового комплекса. Патология щитовидной железы является признаком срыва механизмов адаптации под воздействием неблагоприятных факторов среды обитания у детей в нефтегазодобывающем регионе [149, р.48; 195, с.47].

Анализ половых различий в содержании МЭ показал, что в волосах у мальчиков с зобом, проживающих в НФ районах выявлена статистически значимая разница по повышенному содержанию мышьяка, бора, кобальта, хрома, лития, калия, натрия в сравнении с девочками с увеличенной ЩЖ ( $p < 0,05$ ) (таблица 35). Высокий удельный вес мальчиков, имевших дисбаланс химических элементов относительно девочек, согласуется с результатами ряда исследований [258, с.24 ; 259, с.19 ]. Полученные данные свидетельствуют о распространенности дисбалансов химических элементов среди мальчиков и о возможной причинно-следственной связи между избытком исследуемых

микроэлементов и неблагоприятными сдвигами в тиреоидной системе. Как было отмечено ранее, можно предположить, что это связано с избирательным воздействием на организм мальчиков природно-экологических стромогенов.

По данным регрессионного анализа (таблица 29) и уравнения регрессии (1) в нашем исследовании факторами, оказывающими влияние на изменения тиреоидного объема являются бор и кремний. Выявленное повышенное содержание кремния и бора в волосах детей нефтегазоносных районов является одним из факторов увеличения ЩЖ, обусловленное биогеохимическим фоном исследуемого района Актюбинской области. Принимая во внимание вышесказанное, можно предположить, что дисбалансы бора и кремния могут препятствовать усвоению йода щитовидной железой даже в условиях его нормального потребления, приводя к относительной недостаточности йода.

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Большое число обследуемых из различных географических мест требуется, чтобы доказать влияние Si и B на объем ЩЖ и заболеваемость зоба в целом. Кроме того, другие маркеры йода и тиреоидного статуса, как гормоны ЩЖ в сыворотке крови, ДНК - и РНК-секвенирование - исследования микроэлементов с учетом метаболических, геномных и транскриптомных изменений, указывающих на их дефицит или избыток или ответов на вмешательство микроэлементов у отдельных лиц и групп населения, должны быть оценены, чтобы предложить точный механизм влияния бора и кремния, что возможно будет изучено в будущих исследованиях.

Механизм зобной трансформации в Актюбинской области можно представить следующим образом. Кроме дефицита йода существует ряд факторов, способствующих зобной эндемии. Согласно гигиенических исследований экопатогены постоянно присутствуют в окружающей среде Актюбинской области [24, с.18; 25, с.123; 27, с.135]. Это обусловлено с антропогенезом и природными особенностями региона характеризующимся накоплением бора, ванадия, свинца, кадмия, фтора, марганца, никеля, хрома в почве [154, с.42; 160, с.107; 161, с.10] и согласуется с присутствием в волосах детей с зобом повышенных концентраций бора, кремния, а также ванадия. Высокая распространенность зоба, достоверные значения абсолютного и относительного риска распространенности зоба при воздействии антропогенной нагрузки, максимальные изменения микроэлементного статуса выявленные у детей, проживающих в нефтегазодобывающем регионе, накопление токсикантов (ванадия, мышьяка, марганца, бора), превышающих фоновый уровень подтверждают влияние антропогенной нагрузки.

Отсутствие различий у детей в НФ и БЛ районах, с ЭЗ и без увеличения ЩЖ в содержании тиреоспецифических микроэлементов - кобальта, меди, селена в нашем исследовании возможно объясняется низкими концентрациями и высокой частотой дефицитов этих элементов. Низкие уровни селена, меди, кобальта, цинка способствуют развитию зоба, в результате же воздействия других зобогенных факторов происходит зобная трансформация. Накопление

таких микроэлементов, как ванадий, бор, кремний и их конкурентные отношения с цинком, селеном приводят к нарушению обмена последних, снижению образования активного гормона трийодтиронина. В итоге, зобогенный эффект проявляется в форме дисбаланса микроэлементов, факторами развития которого являются экологические и биогеохимические особенности региона. Зобная эндемия в нашем регионе имеет антропобиогеохимическую природу и обусловлена сочетанным влиянием на организм природных (дефицит эссенциальных элементов), техногенных (избыток токсических элементов) факторов.

Таким образом, в исследуемых районах с нормальным содержанием йода (оптимальные значения йодурии в пределах 100-300 мкг/л у 57% в НФ и 52% в БЛ соответственно) нами выявлена эндемия различной степени тяжести. Следует отметить, что уровень йодурии у детей обеих групп был практически одинаков. Это исследование еще раз показывает, что даже в условиях одинаковой йодной обеспеченности зобная эндемия может быть различной в зависимости от специфической экологической нагрузки, характерной для определенного региона.

В НФ районах (Темирском и Мугалжарском) установлена зобная эндемия тяжелой степени тяжести, определены изменения элементного статуса детей 7-11 лет, характеризующиеся значительным нарастанием концентрации в волосах обследуемых ряда эссенциальных и условно эссенциальных (кремния, бора, йода, марганца, ванадия) элементов, значительным снижением концентрации некоторых эссенциальных (хрома и цинка) элементов. Установлена значимая роль в увеличении ЩЖ избытка бора и кремния. В регионе располагаются нефтегазодобывающие и нефтегазоперерабатывающие предприятия. Известно, что при добыче нефти и газа происходит загрязнение атмосферного воздуха, почвы и воды различными выбросами, обладающими зобогенными свойствами. Гигиенические исследования, проведенные на территории Актюбинской области, показали высокие уровни токсичных элементов в биосфере, что связано с промышленным техногенезом и природными особенностями региона. Основными ингредиентами выбросов в районах добычи нефти являются сернистый ангидрид, окись углерода, окислы азота, соли тяжелых металлов, углеводороды. В поверхностных водах рек Темир и Эмба, протекающих в Темирском и Мугалжарском районах, где ведется добыча нефти и газа превышено содержание сульфатов, тяжелых металлов меди и марганца, органических веществ - фенолов, нефтепродуктов. В почве превышено содержание свинца и кадмия. Проведенным в западном регионе Казахстана исследованием Намазбаевой З.И. и соавт. (2014) установлена достоверная прямая корреляционная связь между критериями, характеризующими загрязнение атмосферного воздуха (диоксидом азота, диоксидом серы, фенолом) и почвы (свинцом, кобальтом, цинком, кадмием) и показателями гормонов щитовидной железы (ТТГ, ТЗсв, ТЗ) у подростков 14-16 лет [208, с.48], что служит подтверждением влияния токсикантов на функцию ЩЖ. Можно предположить, что в основе действия продуктов переработки нефти и

газа на тиреоидную систему лежит полиорганное мембраноповреждающее действие вследствие активации процессов перекисного окисления липидов, приводящих к увеличению эндокринной патологии среди детей и женщин детородного возраста нефтегазоносных районов Актюбинской области, как и в исследовании Сакиевой К.Ж.(2003). Совокупность экополлютантов, выраженный дисбаланс МЭ и определили наличие в данном районе зубной эндемии, несмотря на адекватное обеспечение населения йодом.

В БЛ – (Мартукском) районе в результате исследования по критериям ВОЗ выявлена эндемия легкой степени тяжести. Хотя данный район является чисто сельскохозяйственным, с отсутствием промышленных предприятий эндемический зоб установлен у 8,3 % школьников, что превышает спорадический уровень. Выявленный дисбаланс микроэлементов (избыток цинка и дефицит кремния) и умеренная распространенность зобогенных веществ окружающей среды при отсутствии дефицита йода являются основными причинами формирования зубной эндемии в БЛ районе. Минимальная частота тиреомегалии в благополучных районах (8,3%) позволяет расценивать микроэлементный профиль этого района как более оптимальный для состояния щитовидной железы.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что в исследуемых районах с нормальной обеспеченностью йодом в питании, основными причинами эндемии зоба являются природные и антропогенные струмогенные факторы, выраженный дисбаланс микроэлементов. При высокой техногенной нагрузке происходят нарушения микроэлементного обмена в связи с повышенной концентрацией в окружающей среде различных химических агентов, обладающих зобогенными свойствами. Обнаружена возможная связь развития зоба с интенсивностью антропогенной нагрузки на детей школьного возраста: отношение распространенности зоба при антропогенной нагрузке в НФ районе в 5,4 раза больше, чем у детей, проживающих в экологически благополучном районе. Следовательно, гойтрогенные факторы окружающей среды, микроэлементные дисбалансы играют патогенетическую роль в формировании зоба в йододостаточных районах. Необходимо учитывать тот факт, что независимо от причин эндемии ее последствия почти идентичны, что предполагает комплексный подход профилактических и лечебных мероприятий. Осуществление превентивных мер у детей этих районов, помимо йодной профилактики, заключается в первую очередь, в проведении санитарно-гигиенических мероприятий по улучшению экологической обстановки. По результатам исследования нами предложена схема дифференцированной профилактики эндемического зоба у детей в возрасте 7-11 лет в зависимости от района проживания и генеза зубной эндемии (приложение Ж).

Результаты проведенного исследования и их анализ позволяют сделать следующие **выводы** :

1) Территории нефтегазоносных и благополучных районов Актюбинской области следует считать йодобеспеченными: медиана йодурии в нефтегазоносном районе составила 137,25 мкг/л, в экологически

благополучном районе - 120,4 мкг/л. Частота оптимального уровня экскреции йода с мочой (100-300 мкг/л) в нефтегазоносных и благополучных районах, составила 57% и 52%, соответственно.

2) В исследуемых районах Актюбинской области при отсутствии йодной недостаточности, сохраняется напряженная зобная эндемия. Распространенность зоба среди школьников, проживающих в регионе добычи нефти и газа в 5,4 раза выше, чем у детей из экологически благополучных районов.

3) В структуре патологии щитовидной железы у женщин детородного возраста ведущую роль занимают заболевания аутоиммунного происхождения (26,6%).

4) Высокая распространенность зоба в нефтегазоносных районах (44,6% (95%ДИ: 39,5-49,08)) на фоне адекватного йодообеспечения по данным йодурии обусловлена струмогенными свойствами дисбаланса микроэлементов. На основе микроэлементного анализа волос у детей 7-11 лет, проживающих в нефтегазоносных районах выявлен избыток кремния (в 1,4 раза), бора (в 2,1 раза), марганца (в 1,5 раз), йода (в 1,6 раза), ванадия (в 1,4 раза), дефицит хрома (в 1,8 раз) и цинка (в 1,4 раза). Значимую роль в развитии зоба играют повышенные уровни бора и кремния.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении скрининга на тиреоидную патологию необходимо учитывать, что размеры щитовидной железы у детей 7-11 лет Актюбинской области выше, чем нормативы рекомендованные ВОЗ.

2. Педиатрам, врачам общей практики и эндокринологам при наличии дефицита массы тела у детей 7-11 лет рекомендуется проведение оценки размеров ЩЖ в связи с большим риском развития зоба у этих детей.

3. При проведении эпидемиологических исследований для мониторинга ЙДЗ среди индикаторных групп (дети школьного возраста 6-12 лет) необходимо помимо йодного дефицита, выявлять широкий спектр этиологических факторов, влияющих на формирование зубной эндемии, оценивать нарушения баланса других микроэлементов и проводить мероприятия по их коррекции.

4. При изучении действия факторов окружающей среды на функцию щитовидной железы проведение многоэлементного спектрального анализа волос является чувствительным биохимическим маркером, отражающим нагрузку организма детей токсическими химическими элементами.

5. Необходим дифференцированный комплексный подход к вопросам профилактики зубной эндемии в регионе.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 WHO, UNICEF and ICCIDD Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers // Third edition (updated 1st September 2008). - 2007. - P.98.
- 2 Andersson M., Karumbunathan V., Zimmermann M.B. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade // J Nutr. - 2012. - Vol. 142, № 4. - P. 744.
- 3 Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2002. - Vol.29, S. 2. - P. 404-416.
- 4 Henrichs J., Bongers-Schokking J.J., Schenk J.J. et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study // J Clin Endocrinol Metab. - 2010. - Vol. 95, № 9. - P. 4227.
- 5 Speeckaert M.M., Speeckaert R., Wierckx K. et al. Value and pitfalls in iodine fortification and supplementation in the 21st century // Br J Nutr. - 2011. - Vol.106, № 7. - P. 964-973.
- 6 Зельцер М.Е., Базарбекова Р.Б. Мать и дитя в очаге йодного дефицита. – Алматы, 1999. - С.179.
- 7 Kvanchakhadze R., Sekhniashvili Z., Baramidze L. et al. Epidemiology of endemic goiter in Racha region // Georgian Med News. - 2005. - Vol.126. - P.67-69.
- 8 Siavash M., Hassanzadeh Keshteli A., Hashemipour M. Amini M. Increased goiter prevalence in schoolchildren of Isfahan despite long-term iodine sufficiency // Hormones (Athens). - 2009. - Vol. 8, № 1. - P. 47-51.
- 9 Ogbera A.O., Kuku S.F. Epidemiology of thyroid diseases in Africa // Indian J Endocrinol Metab. - 2011. - Vol.15, S. 2. - P.82-88.
- 10 Оспанова Ф.Е. Профилактика и контроль йододефицитных состояний в Казахстане: автореф....док. биол. наук: 14.00.07. - Алматы, 2007. - 27 с. // <http://www.avtoreferats.com/article/view/id/13046>.
- 11 Тиммер А., Герасимов. Г.А. Прогресс в устойчивом устранении ЙДЗ в странах региона центральной и восточной Европы и содружества независимых государств // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2008. – Т. 4, № 2. - С. 4-7.
- 12 Kishosha P.A., Galukande M., Gakwaya A.M. Selenium deficiency a factor in endemic goiter persistence in sub-Saharan Africa // World J Surg. - 2011. - Vol.35, № 7. - P.1540-1545.
- 13 Терещенко И.В., Голдырева Е.П., Бронников В.И. Микроэлементы и эндемический зоб // Клиническая медицина. - 2004. - Vol.82, № 1. - С.62-68.
- 14 Savchenko O.V. , Toupeleev P.A. Lead, cadmium, manganese, cobalt, zinc and copper levels in whole blood of urban teenagers with non-toxic diffuse goiter // Int J Environ Health Res. - 2012. - Vol.22, №1. - P.51-59.
- 15 Qian M., Wang D., Watkins W.E. et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China //Asia Pac J Clin Nutr. - 2005. - Vol.14, № 1. - P.32.
- 16 Hynes K.L., Otahal P., Hay I. et al. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of

the gestational iodine cohort // J Clin Endocrinol Metab. - 2013. - Vol.98, № 5. - P.1954.

17 Bath S.C., Steer C.D., Golding J. et al. Effect of adequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) // Lancet. - 2013. - Vol.382. - P. 331-337.

18 Тусупкалиев Б.Т., Жумалина А.К., Бермагамбетова С.К. и др. Заболеваемость и содержание микроэлементов в крови у школьников, проживающих вблизи хромовых предприятий // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2011. - №1 (29). - С.146-150.

19 Мамырбаев А.А., Бекмухамбетов Е.Ж., Засорин Б.В. и др. Содержание металлов в волосах и крови детского населения городов Актюбинской области // Гигиена и санитария. - 2012. - №3. - С. 61-63.

20 Жумалина А.К. Эндокринные аспекты низкорослости детей, проживающих в хромдобывающем регионе // Матер. междунар. науч. конф. «Актуальные проблемы современной теоретической, клинической медицины и медицинского образования». – Актобе, 2007. – С.35-36.

21 Искаков А.Ж., Боев В.М., Засорин Б.В. Оценка риска для здоровья населения факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. - 2009. - №1. - С. 4-5.

22 Шапкина Л.А. Зобная эндемия в Приморском крае (клинико-эпидемиологические и экологические аспекты): автореф. ...док. мед. наук: 14.00.03. – М., 2006. – 40 с. // <https://www.dissercat.com> > (Медицинские науки > Эндокринология).

23 Каюпова Н.А. Правовое решение экологических проблем в контексте охраны здоровья граждан // Журнал Акушерство, гинекология и перинатология. - 2002. - № 3. - С.3-4.

24 Сакиева К.Ж. Особенности беременности, родов и состояния новорожденных в экологических и социально-экономических условиях нефтегазоносного региона Западного Казахстана: автор. ...док. мед. наук: 14.00.01. - М., 2003. - 42 с.

25 Засорин Б.В., Искакова Г.К., Аникиенко В.Д. и др. Анализ воздействия месторождения «Жанажол» на здоровье населения, проживающего в зоне его влияния // Современные проблемы медицины труда»: матер. конф. - Уфа, 2005. - С. 122 –124.

26 Кашпов Н.Г., Лукичѳва Т.А., Кучма В.Ф. Гигиеническая оценка влияния факторов окружающей среды на здоровье подростков в нефтегазодобывающем регионе // Гигиена и санитария. - 2008. - №4. - С. 15-18.

27 Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений: монография. - Актобе, 2012. - 284 с.

28 Кудабаева Х.И., Базаргалиев Е.Ш., Агзамова Р.Т. Результаты пилотного исследования тиреомегалии в Актюбинской области // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2013. - №1 (37). - С. 193 – 195.

- 29 Кудабаяева Х.И., Агзамова Р.Т., Турдалина А.К. Частота тиреомегалии в г. Актобе // Материалы III съезда терапевтов, V Конгресса кардиологов Казахстана // Терапевтический вестник. - 2013. - № 4. - С. 78.
- 30 Portulano C., Paroder-Belenitsky M., Carrasco N. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): mechanism and medical impact // *Endocr Rev.* - 2014. - Vol.35, №1. - P.106-149.
- 31 Платонова Н.М., Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. и др. Метаболизм йода и профилактика йододефицитных заболеваний у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 3. - С. 34–36.
- 32 Perrine C.G., Sullivan K.M., Flores R. et al. Intakes of dairy products and dietary supplements are positively associated with iodine status among U.S. children // *J Nutr.* - 2013. - Vol.143, №7. - P.1155-1160.
- 33 Caldwell K.L., Pan Y., Mortensen M.E. et al. Iodine Status in Pregnant Women in the National Children's Study and in U.S. Women (15-44 Years), National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010 // *Thyroid.* - 2013. - Vol.23, №8. - P.927.
- 34 Zimmermann M.B. Iodine Deficiency // *Endocrine Reviews.* - 2009. - Vol.30, №4. - P.376-408.
- 35 Платонова Н.М. Дефицит йода и репродуктивная функция у женщин // Консилиум. - 2007 – № 1. - С. 18–23.
- 36 Van Mil N.H., Tiemeier H., Bongers-Schokking J.J. et al. Low urinary iodine excretion during early pregnancy is associated with alterations in executive functioning in children // *J Nutr.* - 2012. - Vol.142, №12. - P.2167-2174.
- 37 Elahi S., Nagra S.A. Low maternal iodine intake and early pregnancy hypothyroxinemia: Possible repercussions for children // *Indian J Endocrinol Metab.* - 2014. - Vol. 8, № 4. - P.526-530.
- 38 Calzà L., Fernández M., Giardino L. Role of the Thyroid System in Myelination and Neural Connectivity // *Compr Physiol.* - 2015. - Vol.5, №3. - P.1405-1421.
- 39 Santiago P., Velasco I., Muela J.A. et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy // *Br J Nutr.* - 2013. - Vol.110, №5. - P.831-839.
- 40 Jukić T., Dabelić N., Rogan S.A. et al. Kusić Z. The story of the Croatian village of Rude after fifty years of compulsory salt iodination in Croatia // *Coll Antropol.* - 2008. - Vol.32, №4. - P.1251-1254.
- 41 Anastasovska V., Koviloska R., Kocova M. High incidence of congenital hypothyroidism in one region of the republic of macedonia // *Balkan J Med Genet.* - 2014. - Vol.17, №1. - P.31-36.
- 42 Negro R., Soldin O.P., Obregon M.J. et al. Hypothyroxinemia and pregnancy // *Endocr Pract.* - 2011. - Vol.17, №3. - P.422-429.
- 43 Платонова Н.М., Трошина Е.А., Соловьева С.И. и др. Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клинически эутиреоидным зобом в регионах с различным йодным обеспечением // Педиатрическая фармакология. - 2009. - Т.6, №2. – С.43-48.

- 44 Fenzi G.F., Giusti L.F., Aghini-Lombardi F. et al. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency // *J Endocrinol Invest.* - 2014. - Vol.13, № 5. - P.427-431.
- 45 Taylor P.N., Okosieme O.E., Dayan C.M. et al. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: Systematic review and meta-analysis // *Eur J Endocrinol.* - 2013. - Vol.170, №1. - P.1-15.
- 46 Zimmermann M.B., Connolly K., Bozo M. et al. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study // *Am J Clin Nutr.* - 2006. - Vol.83. - P.108–114.
- 47 Gordon R.C., Rose M.C., Skeaff S.A. et al. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children // *Am J Clin Nutr.* - 2009. - Vol.90, №5. - P.1264-1271.
- 48 Berbel P., Mestre J.L., Santamaría A. et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation // *Thyroid.* - 2009. - Vol.19, №5. - P.511.
- 49 Hetzel B.S. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication // *Lancet.* - 1983. - Vol.2. - P.1126–1129.
- 50 Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine-deficiency disorders // *Lancet.* - 2008. - Vol.372. - P.1251–1262.
- 51 Capozzi A., Scambia G., Pontecorvi A. et al. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach // *Gynecol Endocrinol.* - 2015. - Vol.31, №7. - P.506-510.
- 52 Fedynchuk G.V., Maliar V.A. [Peculiarities of the course of pregnancy, the implications of delivery in women with preeclampsia in the conditions of natural iodine deficiency] // *Lik Sprava.* - 2015. - Vol.1-2. - P.22-26.
- 53 Priya D.M., Akhtar N., Ahmad J. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility // *Indian J Endocrinol Metab.* - 2015. - Vol.19, № 4. - P.504-506.
- 54 Zhumadilov Z., Hoshi M., Takeichi N. et al. Some approaches to treatment of patients with thyroid nodular diseases in the Semipalatinsk region of Kazakhstan // *Hiroshima J Med Sci.* - 2003. - Vol. 52, № 4. - P.81-89.
- 55 Stoddard F.R., Brooks A.D., Eskin B.A. et al. Iodine Alters Gene Expression in the MCF7 Breast Cancer Cell Line: Evidence for an Anti - Estrogen Effect of Iodine // *International Journal of Medical Science.* - 2009. - Vol. 5, № 4. - P. 189.
- 56 Zimmermann M.B., Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies // *Thyroid Res.* - 2015. - Vol.8. - P.8.
- 57 Shi X.Z., Jin X., Xu P. et al. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis // *Asian Pac J Cancer Prev.* - 2014. - Vol.15, №16. - P.6643-6647.
- 58 Ditsch N., Liebhardt S., Von Koch F. et al. Thyroid function in breast cancer patients // *Anticancer Res.* - 2010. - Vol.30. - P. 1713-1717.

59 Brown A.R., Simmen R.C., Simmen F.A. The role of thyroid hormone signaling in the prevention of digestive system cancers // *Int J Mol Sci.* - 2013. - Vol.14, №8. - P.16240-16257.

60 Zhao M., Yang T., Chen L et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study // *Thyroid.* - 2015. - Vol.25, № 5. - P.485-493.

61 Талипова И.Ж. Дислипидемия и ремоделирование артерий у больных аутоиммунным тиреоидитом // *Клиническая и экспериментальная медицина.* - 2010. - № 1. - С.76-77.

62 Vargas-Uricoechea H., Sierra-Torres C.H. Thyroid hormones and the heart // *Horm Mol Biol Clin Investig.* - 2014. - Vol.18, №1. - P.15-26.

63 Joshi K., Nair S., Khade C. et al. Early gestation screening of pregnant women for iodine deficiency disorders and iron deficiency in urban centre in Vadodara, Gujarat, India // *J Dev Orig Health Dis.* - 2014. - Vol.5, №1. - P.63-68.

64 Zimmermann M.B., Burgi H., Hurrell R.F. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2007. - Vol.92. - P. 3436–3440.

65 Ranke M.B., Martin D.D., Eehalt S. et al. Short children with low birth weight born either small for gestational age or average for gestational age show similar growth response and changes in insulin-like growth factor-1 to growth hormone treatment during the first prepubertal year // *Horm Res Paediatr.* - 2011. - Vol.76, № 2. - P. 104-112.

66 Zimmermann M.B. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy // *Paediatr Perinat Epidemiol.* - 2012. - Vol.26, № 1. - P. 108–117.

67 Aydin K., Bideci A., Kendirci M. et al. Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 levels of children living in an iodine- and selenium-deficient endemic goiter area // *Biol Trace Elem Res.* - 2002. - Vol.90, №1-3. - P.25-30.

68 Ozön A., Alikışifoğlu A., Yordam N. Influence of iodine supplementation on serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) levels in severe iodine deficiency // *Turk J Pediatr.* - 2004. - Vol.46, №4. - P.303-308.

69 Zimmermann M.B., Jooste P.L., Mabapa N.S. et al. Treatment of iodine deficiency in school-age children increases insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations and improves somatic growth // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. - Vol.92. - P.437-442.

70 Markou K.B., Tsekouras A., Anastasiou E. et al. Treating iodine deficiency: long-term effects of iodine repletion on growth and pubertal development in school-age children // *Thyroid.* - 2008.- Vol.18, №4. - P.449-454.

71 Serrano-Nascimento C., Calil-Silveira J., Goulart-Silva F. et al. New insights about the posttranscriptional mechanisms triggered by iodide excess on sodium/iodide symporter (NIS) expression in PCCl3 cells // *Mol Cell Endocrinol.* - 2012. - Vol.349, №2. - P.154-161.

- 72 Bürgi H. Iodine excess // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2010. - Vol.24. - P.107–115.
- 73 Luo Y., Kawashima A., Ishido Y. et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease // *Int J Mol Sci.* - 2014. - Vol.15, №7. - P.12895-12912.
- 74 Flores-Rebollar A., Moreno-Castañeda L., Vega-Servín N.S et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction in healthy adult mexicans with a slightly excessive iodine intake // *Nutr Hosp.* - 2015. - Vol.32, №2. - P.918-924.
- 75 Zimmermann M.B., Ito, Y., Hess S.Y. et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2005. - Vol.81. - P.840-844.
- 76 Delange F., and Lecomte P. Iodine supplementation: benefits outweigh risks // *Drug Safety.* - 2000. - Vol.22. - P.89-95.
- 77 Alsanosy R.M. Gaffar A.M., Khalafalla H.E. et al. Current iodine nutrition status and progress toward elimination of iodine deficiency disorders in Jazan, Saudi Arabia // *BMC Public Health.* - 2012. - Vol.12. - P.1006.
- 78 Medici M., Ghassabian A., Visser W. et al. Women with high early pregnancy urinary iodine levels have an increased risk of hyperthyroid newborns: the population-based Generation R Study // *Clin Endocrinol (Oxf).* - 2014. - Vol.80, №4. - P.598-606.
- 79 Lv S., Xu D., Wang Y. et al. Goitre prevalence and epidemiological features in children living in areas with mildly excessive iodine in drinking-water // *Br J Nutr.* - 2014.- Vol.111, №1. - P.86-92.
- 80 Zimmermann M.B., Andersson M. Update on iodine status world-wide // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* - 2012. - Vol.19, №5. - P.382-387.
- 81 Mesele M., Degu G., Gebrehiwot H. Prevalence and associated factors of goiter among rural children aged 6-12 years old in Northwest Ethiopia, cross-sectional study // *BMC Public Health.* - 2014. - Vol. 14. - P.30. // [http: doi: 10.1186/1471-2458-14-130](http://doi:10.1186/1471-2458-14-130).
- 82 Medani A.M., Elnour A.A., Saeed A.M. Endemic goitre in the Sudan despite long-standing programmes for the control of iodine deficiency disorders // *Bull World Health Organ.* - 2011. - Vol.89, №2. - P.121-126.
- 83 Pearce E.N., Andersson M., Zimmermann M.B. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? // *Thyroid.* - 2013. - Vol.23, № 5. - P.523-528.
- 84 Zimmermann M.B. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013 // *Endocrine Practice.* - 2013. - Vol.19, №5. - P.1-27.
- 85 Hetzel B.S. The development of a global program for the elimination of brain damage due to iodine deficiency // *Asia Pac J Clin Nutr.* - 2012.- Vol.21.-P.164–170.
- 86 John H. Lazarus Iodine Status in Europe in 2014 // *Eur Thyroid J.* - 2014. - Vol. 3, №1. - P. 3–6.
- 87 Vila L., Serra-Prat M., de Castro A. et al. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia, Spain // *Nutrition.* - 2011. - Vol.27. - P.1029–1033.

- 88 Skeaff S.A., Thomson C.D., Wilson N. et al. A comprehensive assessment of urinary iodine concentration and thyroid hormones in New Zealand schoolchildren: a cross-sectional study // *Nutr J.* - 2012. - Vol.11. - P.31.
- 89 Aguayo A., Grau G., Vela A. et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain // *J Trace Elem Med Biol.* - 2013. - Vol.27. - P.302–306.
- 90 Bath S, Walter A, Taylor A, Rayman MP. Iodine status of UK women of childbearing age // *J Hum Nutr Diet.* - 2008. - Vol.21. - P.379–380.
- 91 Szybiński Z. Work of the Polish Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, and the model of iodine prophylaxis in Poland // *Endokrynol Pol.* - 2012. - Vol.63. - P.156–160.
- 92 Moreno-Reyes R., Glinoe D., Van Oyen H. et al. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2013. - Vol.98. - P. 3694–3701.
- 93 Vandevijvere S., Amsalkhir S., Mourri A.B. et al. Iodine deficiency among Belgian pregnant women not fully corrected by iodine-containing multivitamins: a national cross-sectional survey // *Br J Nutr.* - 2013. - Vol.109. - P.2276–2284.
- 94 Andersen S.L., Sørensen L.K., Krejbjerg A. et al. Iodine deficiency in Danish pregnant women // *Dan Med J.* - 2013. - Vol.60. - P.4657. [PubMed]
- 95 Brantsæter A.L., Abel M.H., Haugen M. et al. Risk of suboptimal iodine intake in pregnant Norwegian women // *Nutrients.* - 2013. - Vol.5. - P.424–440.
- 96 Vanderpump M.P., Lazarus J.H., Smyth P.P. Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey / British Thyroid Association UK Iodine Survey Group // *Lancet.* 2011. - Vol.377, №9782. - P.2007.
- 97 Taylor P.N., Okosieme O.E., Dayan C.M. et al. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis // *Eur J Endocrinol.* - 2013. - Vol.170. - P.1–15.
- 98 Kusić Z., Jukić T., Rogan S.A. et al. Current status of iodine intake in Croatia: the results of 2009 survey // *Coll Antropol.* - 2012. - Vol.36. - P.123–128.
- 99 van der Haar F., Gerasimov G., Tyler V.Q. et al. Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region during the decade 2000-2009: experiences, achievements, and lessons learned // *Food Nutr Bull.* - 2011. - Vol.32. - P.175–294.
- 100 Ferenc P., Podoba J., and Muzsnai A. Iodine Status of Schoolchildren in Hungary: Improvement a Decade on Eur // *Thyroid J.* - 2015. - Vol. 4, №1. - P. 71–72.
- 101 Kut A., Gursoy A., Senbayram S. et al Iodine intake is still inadequate among pregnant women eight years after mandatory iodination of salt in Turkey // *J Endocrinol Invest.* - 2010. - Vol.33, № 7. - P.461-464.
- 102 Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы // Национальный доклад. – М., 2009. – 123с.
- 103 Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // *Клиническая и Экспериментальная Тиреологическая.* - 2015.- Т. 11, №1. - С.12-

21.

104 Маменко М.Е. Йодный дефицит и йоддефицитные заболевания: стоит ли ставить знак равенства? // Журнал Дитячий лікар. - 2012. - № 3. - С. 5-13.

105 Исмаилов С.И., Каримова М.М., Абдуразакова Д.С., Рашитов М.М. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йоддефицитных заболеваний в Ферганской области Республики Узбекистан // Международный Эндокринологический Журнал. - 2012. - Т.1, №41. - С.10-13.

106 Рысбекова Г.С. Эпидемиологическая ситуация по дефициту йода и патологии щитовидной железы у женщин южных регионов Кыргызстана: автор...канд. мед. наук: 14.00.05. - Бишкек, 2009. - 24 с.

107 Зельцер М.Е. Эпидемиология и профилактика эндемического зоба в Казахстане. - Алма-Ата: Наука, 1979. - 163с.

108 Базарбекова Р.Б. Особенности здоровья беременных и детей раннего возраста в очаге зобной эндемии: автореф.... док. мед. наук: 14.00.09. – Алматы, 1996. – 62 с.

109 Баймусаев А.В., Sydykov Kh.S. [Role of iodine and manganese in the etiology of endemic goiter in the Martuksk region of the Aktubinsk district] // Probl Endokrinol (Mosk). -1977. - Vol. 23, № 5. - P.21-24.

110 Atchabarov B.A., Zel'tser M.E., Aidarkhanov B.A. [Results and prospects for the study of endemic goiter in Kazakhstan] // Probl Endokrinol (Mosk). -1987.- Vol.23, № 1. - P.25-29.

111 Зельцер М.Е., Базарбекова Р.Б. Современные проблемы зобной эндемии в Казахстане // Здоровье и болезнь. - 2005. - №2 (39). – С. 5-8.

112 Оспанова Ф.Е. Потребление йодированной соли в оценке йодного статуса населения // Здоровье и болезнь. - 2000. - №2(9). - С. 23-24.

113 Толысбаева Ж.Т., Оспанова Ф.Е. Осведомленность жителей Южно-Казахстанской области о последствиях йодной недостаточности и мерах борьбы через потребление йодированной соли // Здоровье и болезнь. - 2004. - №5(35). - С. 79-82.

114 Ван Дер Хаар Ф. Оценка адекватности йодирования соли и ее потребления домохозяйствами отобранных регионов Республики Казахстан в 2004 году // ЮНИСЕФ. – Алматы, 2005. - С.81.

115 Тажибаев Ш.С. Оспанова Ф.Е., Ергалиева А.А. и др. О профилактике анемии, йододефицита и дефицита витаминов у школьников / под ред. академика НАН РК и РАМН, профессора Т.Ш. Шарманова. - М.: Алматы, 2008. - 139 с.

116 Шарманов Т.Ш. Цой И.Г. Кулмурзаева Л.Р.и др. Экспресс-оценка уровня потребления йодированной соли домохозяйствами, уровня знаний, а также адекватности йодирования соли в Республике Казахстан // ЮНИСЕФ. - Алматы, 2005. - С.81.

117 Закон Республики Казахстан «О профилактике йододефицитных заболеваний»: утв. 14 октября 2003 года, № 489–ПЗРК (с изменениями и дополнениями по состоянию на 13.01.2014 г.).

118 Приказ МЗ РК Об утверждении Правил о порядке осуществления мониторинга за качеством, производством, хранением, ввозом и реализацией йодированной пищевой соли и другими, обогащенными соединениями йода пищевыми продуктами: утв. 18 августа 2006 года, № 641.

119 Как обеспечить гарантии качества йодирования соли: методические рекомендации. Институт Питания МО и Н РК. – Алматы, 2000. - С.33.

120 Цой И.Г., Карсыбекова Н.М., Кулмурзаева Л.Р. Национальная программа по обогащению продуктов питания в Казахстане // Здоровье и болезнь. - 2004. - №5(35). - С. 17-22.

121 Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы: утв. 29 ноября 2010 года, № 1113.

122 Укибаева Л.О. Распространение йододефицита среди населения Жамбылской области // [http://www.rusnauka.com/5\\_SWMN\\_2014/Ecologia/1\\_-158477.-doc.htm](http://www.rusnauka.com/5_SWMN_2014/Ecologia/1_-158477.-doc.htm).

123 Беисбекова А.К., Оспанова Ф.Е., Толысбаева Ж.Т. и др. Оценка йодной ситуации среди женщин репродуктивного возраста РК // Вестник КазНМУ. - 2013. - №3 (1). – С. 82-84.

124 Бейсбекова А.К., Оспанова Ф.Е. Казахстан - в контексте с мировым опытом на пути по борьбе с дефицитом йода // Клиническая Медицина Казахстана. - 2014. - № 1 (31). - С. 8-12.

125 Кудабаева Х.И., Кошмаганбетова Г.К., Базаргалиев Е.Ш. и др. Оценка йодообеспечения населения Западного Казахстана по данным йодурии // Гигиена и санитария. - 2016. - Т.95, №3. - С.251-255.

126 Ospanova F., Beisbekova A., Tolysbayeva Zh. et al. Evaluation of iodine situation on the background of USI in Kazakhstan // Eur J Epidemiol. - 2013.- Vol.28. - P.270.

127 Беисбекова А.К., Кайнарбаева М.С., Быкыбаева С.А. и др. Обеспеченность йодом детей и женщин репродуктивного возраста в Павлодарской, Северо-Казахстанской и Актюбинской областях // Вестник КазНМУ. - 2015. - №1. - С.404-407.

128 Кудабаева Х.И., Кошмаганбетова Г.К., Базаргалиев Е.Ш. и др. Ультразвуковая оценка объема щитовидной железы у 7-11-летних детей в нефтегазоносных районах Западного Казахстана // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2014. – Т. 10, № 2. - С.10-15.

129 Eastman C.J. Screening for thyroid disease and iodine deficiency // Pathology. - 2012. - Vol.44, № 2. - P.153-159.

130 Brahmbhatt, S.R., Brahmbhatt, S.C. Boyages R.M. Thyroid ultrasound is the best prevalence indicator for assessment of iodine deficiency disorders: a study in rural/tribal schoolchildren from Gujarat (Western India) // European Journal of Endocrinology. - 2000. - Vol.143, № 1. - P.37–46.

131 Peterson S., Sanga A., Eklf H. Bunga B. et al. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys // Lancet. - 2000. - Vol.355, №9198. - P.106–110.

132 Zimmermann M., Molinari L., Spehl M. et al. Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine-Replete School-age Children // *IDD Newsletter*. - 2001. - Vol. 17, № 1. - P.12.

133 Garel C., Léger J. Thyroid imaging in children // *Endocr Dev*. - 2007. - Vol.10. - P.43-61.

134 World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6–15 years // *Bull World Health Organ*. - 1997. - Vol.75. - P.95–97.

135 Hess S.Y., Zimmermann M.B. Thyroid volumes in a national sample of iodine-sufficient swiss school children: comparison with the World Health Organization/International Council for the control of iodine deficiency disorders normative thyroid volume criteria // *Eur J Endocrinol*. - 2000. - Vol.142, № 6. - P. 599-603.

136 Zimmermann M.B., Molinari L., Spehl M. et al. Toward a consensus on reference values for thyroid volume in iodine-replete schoolchildren: results of a workshop on inter-observer and inter-equipment variation in sonographic measurement of thyroid volume // *Eur J Endocrinol*. - 2001. - Vol.144, №3. - P.213-220.

137 Busnardo B., Nacamulli D., Frigato F. et al. Normal values for thyroid ultrasonography, goiter prevalence and urinary iodine concentration in schoolchildren of the Veneto Region, Italy. *Journal of Endocrinological Investigation*. - 2003. - Vol.26, №10. - P.991–996.

138 Djokomoeljanto R., Setyawan H., Dramaix M. et al. The ThyroMobil model for standardized evaluation of iodine deficiency disorder control in Indonesia // *Thyroid*. - 2001. - Vol.11. - P.365–372.

139 Fuse Y., Saito N., Tsuchiya T. et al. Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference // *Thyroid*. - 2007. - Vol.17, № 2. - P.145-155.

140 Zimmermann M.B., Hess S.Y., Molinari L. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren. A World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report // *American Journal of Clinical Nutrition*. - 2004. - Vol.79, № 2. - P.231–237.

141 Rastogi M.V., Rastogi V., LaFranchi S.H. Congenital hypothyroidism // *Orphanet J Rare Dis*. - 2010. - Vol.5. - P.17.

142 Agrawal P., Philip R., Saran S. et al. Congenital hypothyroidism // *Indian J Endocrinol Metab*. - 2015. - Vol. 19, №2. - P.221-227.

143 Tajima T., Nakamura A., Morikawa S. et al. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism // *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. - 2014. - Vol. 19, № 3. - P.117-121.

144 Delange F.M. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of IDD control // *Thyroid*. - 1998. - Vol. 8. - P. 1185–1192.

145 Zimmermann M.B., Aeberli I., Andersson M. et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates

no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100–299  $\mu\text{g/L}$ : a UNICEF/ICCIDD Study Group Report // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2013. - Vol.98. - P.1271–1280.

146 Zimmermann M.B., Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future // *Nutr Rev.* - 2012. - Vol.70, №10. - P.553-570.

147 Van Ommen B., El-Sohemy A., Hesketh J. et al. The Micronutrient Genomics Project: a community-driven knowledge base for micronutrient research // *Genes Nutr.* - 2010. - Vol.5. - P.285–296.

148 Безруков О. Ф., Григорьев П. Е. Информационно-геохимический подход в выявлении природных факторов риска возникновения эндокринных заболеваний // *Таврический медико-биологический вестник.* - 2010. – Т. 13, № 3 (51). - С. 23-26.

149 Massart F., Massai G., Plasidi G. Child thyroid disruption by environmental chemicals // *Minerva pediat.* - 2006. - Vol.58, №1. - P. 47-53.

150 Brent G.A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease // *Thyroid.* - 2010. - Vol.20, №7. - P.-755-761.

151 Рослякова Е.В. Роль факторов среды обитания в формировании риска йоддефицитных заболеваний // *Здравоохранение Российской Федерации.* - 2009. - № 3. – С. 30-34.

152 IPCS. International Programme on Chemical Safety // [http: global assessment of the state-on-science endocrine disruptors. WHO/PCS/EDC02.2.](http://global.who.int/assessment_of_the_state-of-science_endocrine_disruptors) - Geneva: WHO, 2002.

153 Мамырбаев А.А., Засорин Б.В. Современные проблемы развития медицины окружающей среды Республике Казахстан // *Нефть и здоровье: матер. Всерос. науч.-практ. конф. посвящ. 75-летию Башкирской нефти.* - Уфа, 2007. - С. 131–135.

154 Мамырбаев А.А., Карашова Г.И., Каримова И.Т. и др. Медико-социальные аспекты формирования здоровья населения урбанизированного города // *Гигиена труда и медицинская экология.* - 2010. - № 2 (27). - С.42-49.

155 Иманкулов И., Корчевский А.А., Лимешкина Е.С., Гончарова Т.Г., Яковлева Н.А., Альмурзаева С.И. Оценка риска для здоровья населения как важные критерии целевых показателей качества окружающей среды // *Журнал проблем эволюции открытых систем.* - 2009. - Т. 1, № 11. - С.97-105.

156 Кенесариев У.И., Жакашов Н.Ж., Снытин И.А. О состоянии окружающей среды на территории санитарно-защитной зоны Карачаганакского нефтегазоконденсатного месторождения // *Вестник КазНМУ.* – 2002. - №4(18). – С. 11 – 13.

157 Айбасова Ж.А., Суюнгараев К.А. Медико-социальный статус населения нефтегазовых регионов Актюбинской области // *Актуальные вопросы формирования здорового образа жизни, профилактики заболеваний и укрепления здоровья.* - 2009. - № 4. - С.93-95.

158 Хайдаров Ф. Р., Хисаев Р. Н., Шайдаков В. В. Экологические проблемы нефтяной промышленности: монография. – Уфа, 2005. - С. 189.

159 Калмуханова А.К. Экологические и медико-демографические аспекты здоровья работающих и населения в регионе размещения предприятий по добыче нефти и газа: автор. ...канд. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 2010. – 26с.

160 Сакиева К.Ж., Чуканова Г.Н., Абилов С.Б. Влияние продуктов нефтехимического производства на организм женщин, плода и новорожденного // Научный журнал Министерства образования и науки «Поиск». – Алматы, 2003. - №2. - С.105-109.

161 Суюнгарев К.А. Риск-факторы распространения неврологических заболеваний в промышленных регионах Актюбинской области: автор. ...канд. мед. наук: 14.00.07.- Алматы, 2010. - 24с.

162 Министерство энергетики РК, РГП «Казгидромет», Департамент экологического мониторинга Информационный бюллетень "О состоянии окружающей среды РК за 2014 год". - С. 107-113. // <http://energo.gov.kz/index.php?id=2215>.

163 Министерство энергетики РК, РГП «Казгидромет», Департамент экологического мониторинга Информационный бюллетень "О состоянии окружающей среды РК за первое полугодие 2015 года". - С.290. // <http://energo.gov.kz/index.php?id=2119>.

164 Жакашов Н.Ж., Айбасова Ж.А., Суюнгарев К.А. Гигиеническая оценка водоснабжения населения Актюбинской области // Вестник КазНМУ. - 2011. - С.19-23.

165 Kenesariiev U.I., Erzhanova A.E., Amrin M.K. et al. Hygienic evaluation and prediction of population morbidity in the region of the Karachaganak field // Gig Sanit. - 2013. - №5. - P.83-86.

166 Mao Y.S., Mai Y.F., Li F.J. et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polypoid lesions in Chinese petrochemical employees // World J Gastroenterol. - 2013. - Vol.19, №27. - P.4393-4399.

167 Kongtip P., Singkaew P., Yoosook W. et al. Health effects of people living close to a petrochemical industrial estate in Thailand // J Med Assoc Thai. - 2013. - Vol.96, S. 5. - P.64-72.

168 Campo G. Occupational diseases in the petrochemical sector: types and temporal trends // G Ital Med Lav Ergon. - 2013. - Vol.35, №4. - P.288-290.

169 Курмангалиев О. М. Эколого-гигиенические аспекты формирования патологии мочеполовой системы в нефтегазоконденсатных регионах Республики Казахстан (на примере Карашыганакского нефтегазоконденсатного месторождения) : автореф.. ... докт. мед. наук: 14.00.07, 14.00.40. - Алматы, 2008. – 42 с.

170 Ирмякова А.Р. Состояние тиреоидной и репродуктивной систем работниц современных нефтехимических производств и профилактика их нарушений: автор. ...канд. мед. наук: 14.02.04. - Москва, 2012. – 24 с.

171 Arena S., Latina A., Baratta R. et al. Chronic Lymphocytic Thyroiditis (CLT): could it be influenced by a petrochemical complex? Data from a cytological study in South-Eastern Sicily // Eur J Endocrinol. - 2015. - Vol.72, № 4. - P.383-389.

172 Gaitan E. Goitrogens // *Bailliere Clin. Endocrinol.Metab.* – 1988. – Vol. 2, № 3. – P. 683–702.

173 Liu Q., Ding M.H., Zhang R. et al. Study on mechanism of thyroid cytotoxicity of ammonium perchlorate // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* - 2013. - Vol.31, №6. - P.418-421.

174 Lewandowski T.A., Peterson M.K., Charnley G. Iodine supplementation and drinking-water perchlorate mitigation // *Food Chem Toxicol.* - 2015. - Vol.80. - P.261-270.

175 Messina M., Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature // *Thyroid.* - 2006. - Vol.16. - P.249–258. [PubMed]

176 Brauer V.F., Below H., Kramer A. et al. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area // *Eur J Endocrinol.* - 2006. - Vol.154. - P.229-235.

177 Choi E.J., Zhang P., Kwon H. Determination of goitrogenic metabolites in the serum of male wistar rat fed structurally different glucosinolates // *Toxicol Res.* - 2014. - Vol.30, №2. - P.109-116.

178 Ozpinar A., Kelestimur F., Songur Y. et al. Iodine status in Turkish populations and exposure to iodide uptake inhibitors // *PLoS One.* - 2014. - Vol.9, №2. -P.88206.

179 Chandra A.K., Singh L.H., Ghosh S. et al. Role of bamboo-shoot in the pathogenesis of endemic goiter in manipur, north East India // *Endocr Pract.* - 2013. - Vol.9, №1. - P.36-45.

180 Choi W.J., Kim J. Dietary factors and the risk of thyroid cancer: a review // *Clin Nutr Res.* - 2014. - Vol.3, №2. - P.75-88.

181 Гайетан Э. Зобогенные факторы окружающей среды / пер. с англ.; Заболевания щитовидной железы / под. ред. Л.И. Бравермана. - М.: Медицина, 2000. - С. 359-378.

182 Sarne D. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function. In: De Groot L.J., Beck-Peccoz P., Chrousos G., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Koch C., McLachlan R., New M., Rebar R., Singer F., Vinik A., Weickert M.O., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com,Inc. - 2000-2010.

183 Das J.K., Salam R.A., Kumar R. et al. Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review // *Syst Rev.* - 2013. - Vol.2. - P.67.

184 Рустембекова С.А. Содержание кадмия и свинца в биосубстратах пациентов с заболеваниями щитовидной железы // *Естественные и технические науки.* - 2011. - № 6. - С. 178-180.

185 Кубасов Р. В., Горбачев А. Л., Кубасова Е. Д. Роль биоэлементов в увеличении объема щитовидной железы у детей, проживающих в Приморском крае // *Экология человека.* – 2007. – № 6. – С. 9-14.

186 Kabir E., Ray S., Kim K.H. et al. Current status of trace metal pollution in soils affected by industrial activities // *Scientific World Journal*. - 2012. - Vol. 2012. - P.916705.

187 Джаугашева К.К. Содержание химических элементов в волосах, цельной крови и моче детей, проживающих на территории Западного Казахстана // *Микроэлементы в медицине*. - 2004. - Т. 5, № 4. - С. 50-52.

188 Рустембекова С.А. Об измерении и интерпретации норм содержания основных химических элементов в волосах человека // *Вестник новых медицинских технологий*. - 2011. - Т.18, № 3. - С. 137-140.

189 Pozdniak AO. [Role of some environmental factors in the development of endemic goiter (a review)] // *Gig Sanit*. - 2002. - № 4. - P.13-15.

190 Орлинская Н.В. Морфоэкологическое исследование патологии щитовидной железы у жителей Нижегородской области: автореф..... докт. мед. наук: 14.00.15.– Санкт-Петербург, 2009. – 39 с.

191 Brzozowska M., Kretowski A., Podkowicz K. et al. Evaluation of influence of selenium, copper, zinc and iron concentrations on thyroid gland size in schoolchildren with normal ioduria // *Pol Merkur Lekarski*. - 2006. - Vol.20, № 120. - P.672-677.

192 Филонов В.А., Ковальский Ю.Г. Экологически обусловленный зоб и ассоциированные с ним заболевания на территории Хабаровского края.- Хабаровск: Издательство ДВГМУ, 2009. - 214с.

193 Велданова. М. В. Эндемический зоб как микроэлементоз // *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. – 2001. – № 6. – С. 150-173.

194 Rohner F., Zimmermann M., Jooste P. et al. Biomarkers of nutrition for development-iodine review // *J Nutr*. - 2014. - Vol.144, № 8. - P.1322-1342.

195 Фархутдинова Л.М. О роли микроэлементов в патогенезе эндемического зоба // *Казанский медицинский журнал*. - 2006. - Т. 87, №3. - С.46-47.

196 Карчевский А.Н. Взаимосвязь йоддефицитных состояний и дисбаланса микроэлементов у школьников, проживающих в условиях техногенной нагрузки // *Бюллетень СО РАМН*. - 2003. - №1 (107). - С. 16-19.

197 Орлова Л.Ф., Анчикова Л.И., Орлов Ю.В. Некоторые аспекты развития патологии тиреоидной системы у детей из экологически неблагоприятного региона // *Практическая медицина*. - 2010. - Т.4, № 43. - С.143-145.

198 Кубасова Е.Д., Кубасов Р.В. Влияние микроэлементов на структурно-функциональное состояние щитовидной железы (обзор) // *Гигиена и санитария*. - 2008. - №5. - С. 79-81.

199 Hess S.Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. - 2010. - Vol.24, №1. - P.117-132.

200 Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V.A. et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. - 2009. - Vol.9, № 3. - P.277-294.

- 201 Холодова Е.А., Коломиец Н.Д., Мохорт Е.Г. Влияние дефицита селена на функцию щитовидной железы в подростковом возрасте // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2006. - Т. 2, № 2. - С.43-47.
- 202 Kandhro G.A., Kazi T.G., Sirajuddin N.F. et al. Effects of selenium supplementation on iodine and thyroid hormone status in a selected population with goitre in Pakistan // Clin.Lab. - 2011. - Vol.57, № 7-8. - P.575-585.
- 203 Liu Y., Huang H., Zeng J. et al. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study // BMC Public Health. - 2013. - Vol.13. - P.1153.
- 204 Tukvadze Sh., Kverenchkhiladze R. Inclusion of zinc fortified tea into the children's diet and its hygienic assessment // Georgian Med News. - 2013. - Vol.217. - P.53-56.
- 205 Moaddab M.H., Keshteli A.H., Dastjerdi M.S et al. Zinc status in goitrous school children of Semrom, Iran // J Res Med Sci. - 2009. - Vol.14, № 3. - P.165-170.
- 206 Sanjari M., Gholamhoseinian A., Nakhaee A. Serum zinc levels and goiter in Iranian school children // J Trace Elem Med Biol. - 2012. - Vol 26, № 1. - P.42-45.
- 207 Фархутдинова Л. М., Никуличева В. И., Сперанский В. В. О роли микроэлементов в развитии эндемического зоба и соматических заболеваний // Вестник Башкирского университета. - 2007. - Т.12, №3. - С.39-42.
- 208 Намазбаева З.И., Бенц Т.В. Оценка состояния гормонов щитовидной железы у подростков на урбанизированных территориях // Гигиена труда и медицинская экология. - 2014. - №3 (44). - С.47-51.
- 209 Курмангалиев О.М., Саркулов М. Н., Райханова Л. Ж. Состояние репродуктивной и копулятивной функций мужчин, жителей региона загрязнения окружающей среды техногенными соединениями бора // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2010. - №1(25). - С. 152-153.
- 210 Даржанова К.Б., Танибергенов С.Т., Досмамбетова С.К. Оценка морфологического состояния легких и селезенки при воздействии соединениями бора // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2004. - №2(3). - С. 47-50.
- 211 Кудабаяева Х.И., Кошмаганбетова Г.К., Мицкувиене Н. и др. Роль дисбаланса микроэлементов в развитии эндемического зоба у школьников нефтегазоносных районов Западного региона Республики Казахстан // Микроэлементы в медицине. - 2016. - № 17(2). - С. 36–44.
- 212 Nielsen F.H. Update on human health effects of boron // J Trace Elem Med Biol. - 2014. // <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.023>.
- 213 Mahabir S., Spitz M.R., Barrera S.L. et al. Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women // Am J Epidemiol. - 2008. - Vol. 167, № 9. - P. 1070-1080.
- 214 Barranco W.T., Hudak P.F., Eckhert C.D. Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States) // Cancer Causes Control. - 2007. - Vol.18, № 1. - P.71-77.

215 Korkmaz M., Sayli U., Sayli B.S. et al. Estimation of human daily boron exposure in a boron-rich area // *Br J Nutr.* - 2007. - Vol.98, № 3. - P.571-575.

216 Sayli B.S. Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish sub-populations 3: evaluation of fertility among sibs and in “borate families” // *J Biol Trace Elem Res.* - 2001. - Vol. 81. - P. 255-267.

217 Покатилов Ю.Г. Биогеохимия элементов, нозогеография юга Средней Сибири. - Новосибирск: Наука.Сибирское отделение,1992. -168 с.

218 Шарипова З., Фархутдинова Л. Взаимосвязь иммунологического статуса и микроэлементного профиля организма при тиреопатиях // *Врач.* - 2007. - №5. - С. 51-52.

219 Цаболова З.Т., Сизякина Л.П. Особенности нейроиммуноэндокринных корреляций у пациентов с эндемическим зобом // *Иммунология.* - 2012. - Т.33, №3. - С. 152-154.

220 Кудабаяева Х.И., Базаргалиев Е.Ш., Кошмаганбетова Г.К. и др. Анализ заболеваемости тиреоидной патологией в Западном Казахстане // *Оренбургский медицинский вестник.* – 2014. –Т. 2, №1(5). - С.43-46.

221 Дюсембаева Н.К., Шпаков А.Е., Салимбаева Б.М., Дробченко Е.А. . Оценка уровня здоровья населения Приаралья // *Гигиена труда и медицинская экология.* - 2014. - №3 (44). - С. 42-47.

222 Официальный интернет ресурс Здоровье населения РК // <http://www.mzsr.gov.kz>.

223 Сетко Н.П., Скрипко И.В. Особенности физического развития и психофизиологического статуса детей, рожденных от матерей, занятых в газохимическом производстве // *Гигиена и санитария.* - 2006. - №4. - С. 65-67.

224 Беляков Н.А., Березовский И.В. Физическое развитие детей, проживающих в регионе зобной эндемии // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* - 2006. - №2. - С. 15-19.

225 Brunn J., Block U., Ruf G. et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl) // *Dtsch Med Wochenschr.* - 1981. - Vol.106, №41. - P.1338-1340.

226 Rendl J., Bier D., Groh T. et al. Rapid urinary iodide test // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 1998. - Vol. 83. - P.1007–1012.

227 Таранов А.Г. Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики). - Новосибирск: НГУ, 2000. - С. 146–156.

228 Скальный А.В., Труханов И.А. Современные методы диагностики элементного баланса и их роль в восстановительной медицине // В кн.: *Современные технологии восстановительной медицины* / под ред. Труханова А.И. - М.: Медика, 2004. - 288 с.

229 WHO Child Growth Standards 1 year 2 years 3 years 4 years 5 years Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age // *Methods and development.* - 2006. - P.312. // <http://www.who.int/childgrowth/en>.

230 WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006a). Assessment of differences in lineargrowth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study // *Acta Paediatrica*. - 2006. - № 450. - P.57–66.

231 Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных данных программ Statistica. - 2006.

232 Koshmaganbetova G.K., Kudabayeva Kh.I., Bazargaliyev Ye.Sh. The frequency of thyreomegalia in the Aktobe region: materials of III International Scientific and Practical Conference “Topical Issues in Medicine” 2014 April 17-18, Aktobe // *Medical Journal of West Kazakhstan*. - 2014. - №1 (41). - P.71.

233 Malboosbaf R., Hosseinpanah F., Mojarrad M. et al. Relationship between goiter and gender: a systematic review and meta-analysis // *Endocrine*. - 2013. - Vol.43, № 3. - P.539-547.

234 Moradi M., Hashemipour M., Akbari S. et al. Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland volume among 8-15-year-old children in Isfahan, Iran // *Adv Biomed Res*. - 2014. - Vol.3. - P.9.

235 Kaloumenou I., Alevizaki M., Ladopoulos C. et al. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index // *Thyroid*. - 2007. - Vol.17, № 9. - P.875-881.

236 Wang N., Liu H., Zhao Q. et al. [An assessment of association of thyroid volume with growth indicators and comparison of different thyroid volume indexes in school-aged children] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. - 2015. - Vol.36, № 3. - P.237-240.

237 Henjum S., Barikmo I., Gjerlaug A.K. et al. Endemic goitre and excessive iodine in urine and drinking water among Saharawi refugee children // *Public Health Nutr*. - 2010. - Vol.13, № 9. - P.1472-1477.

238 Zou Y., Ding G., Lou X. et al. Factors influencing thyroid volume in Chinese children // *Eur J Clin Nutr*. - 2013. - Vol.67, № 11. - P.1138-1141.

239 Mickuviene N., Krasauskiene A., Kazanavicius G. The results of thyroid ultrasound examination in randomly selected schoolchildren // *Medicina (Kaunas)*. - 2006. - Vol.42. - P.751–758.

240 Abd E. Naser Yamamah G, Kamel AF, Abd-E Dayem S. et al. Thyroid volumes and iodine status in Egyptian South Sinai schoolchildren // *Arch Med Sci*. - 2013. - Vol.9, № 3. - P.548-554.

241 Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А. и др. Зобогенные вещества и факторы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. - 2006. - № 1. - С. 10–28.

242 Zimmermann M.B., Hess S.Y., Adou P. et al. Thyroid size and goiter prevalence after introduction of iodized salt: a 5-y prospective study in schoolchildren in Côte d'Ivoire // *TAm J Clin Nutr*. - 2003. - Vol.77, № 3. - P.663-667.

243 Koshmaganbetova G.K., Kudabayeva K.I., Nuftieva A., Bazargaliev Y.S. Boron and silicon content in the hair of schoolchildren with endemic goiter in oil-gas producing areas of West Kazakhstan // *Materials of INT'L Conference International*

Conference of Social Science, Medicine and Nursing (SSMN-2015). – Istanbul: Turkey, 2015. - P.151-154. // <http://iicbe.org/upload/7656C0615017.pdf>.

244 Кудабаета Х.И., Кошмаганбетова Г.К., Мицкувиене Н. Обеспеченность йодом детей школьного возраста в Актюбинской области по данным йодурии // Валеология: Здоровье –Болезнь- Выздоровление. - 2016. - №1. - С.135-139.

245 Берхамова Э.А. Физическое и половое развитие девочек Кабардино-Балкарии в зависимости от климатогеографической зоны проживания и степени тяжести йододефицита: автор...канд. мед. наук:14.01.01. - Волгоград, 2012. - 20с.

246 Шаваева В.А., Захохов Р.М., Узденова З.Х. и др. Корреляция соматических заболеваний у девочек-подростков с зубной трансформацией // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2014. - № 1. - С.50-58.

247 Берстнева С.В. Комплексное клиничко-социальное исследование эндемического зоба у детей препубертатного возраста: автор. ...канд. мед. наук: 14.00.09. -М., 2007. - 26 с.

248 Ardestani S.K., Hashemipour M., Khalili N. et al. Protein-energy Malnutrition in Goitrous Schoolchildren of Isfahan, Iran // Int J Prev Med. - 2014. - Vol.5, №5. - P.539-544.

249 Кудабаета Х.И., Жумалина А.К., Космуратова Р.Н., Кошмаганбетова Г.К. Особенности физического развития девочек в препубертатный период с патологией щитовидной железы // Астана медицина журналы. - 2015. - №1. - С.117-123.

250 Молдаязова Л.Т. Особенности заболеваемости и физического развития детей сельских районов Актюбинской области: автор. ...канд. мед. наук: 14.00.07. - Алматы, 2009.- 26 с.

251 Кудабаета Х.И., Нуфтиева А.И, Кошмаганбетова Г.К. и др. Физическое развитие детей препубертатного возраста с увеличением щитовидной железы в Западном регионе Казахстана // Вестник КазМНУ. - 2015. - №2. - С.48-51.

252 Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 486-499.

253 Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 526-534.

254 Cappola A.R. Editorial: Subclinical Thyroid Dysfunction and the Heart // J. Clin. Endocrinol.Metab. - 2007. - Vol. 92, №9. - P. 3404-3405.

255 Biondi B., Palmieri E.A., Klain M. et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options // Eur. J. Endocrinol. - 2005. - Vol. 152. - P. 1-9.

256 Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро-и микроэлементов у человека и животных. - СПб.: Наука, 2008. - 544 с.

257 Петухов В.И., Дмитриев Е.В., Калвиншь И.Я. и др. Корреляционный анализ данных спектрометрии волос: новый подход к оценке элементного гомеостаза // Вестник ОГУ. - 2007. - №12. -С.128-135.

258 Транковская Л.В., Лучанинова В.Н. Распространенность, факторы риска и прогнозирование минерального дисбаланса у детей // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2006. - № 2. - С.22-25.

259 Лучанинова В.Н., Федорова Н.В., Транковская Л.В. Нарушения микро- и макроэлементного гомеостаза как струмогенный фактор // Российский педиатрический журнал. - 2004. - № 2. - С.17-20.

260 Loeber J.G. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004 // J Inherit Metab Dis. - 2007. - Vol.30, №4. - P.430-438.

261 Samardzic M., Gligorović-Barhanović N., Popović N., Popović-Samardžić M. Newborn screening programm for congenital hypothyroidism in Montenegro // Paediatrics Today. – 2013. – V. 9, № 2. – P. 158-162.

262 Fan X. Incidence and Interrelated Factors in Patients With Congenital Hypothyroidism as Detected by Newborn Screening in Guangxi, China // Global Pediatric Health. – 2015. – Vol 2. – С. 2333-2794.

263 Karamizadeh Z., Saneifard H., Amirhakimi G. et al. Evaluation of congenital hypothyroidism in Fars province, Iran // Iranian journal of pediatrics. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 107.

264 Кошмаганбетова Г.К. Анализ результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Западном регионе Республики Казахстан // Медицина. - 2015. - №10(160). - С.70-74.

265 Kudabayeva Kh.I., Yermukhanova L.S., Koshmaganbetova G.K. et. al. Estimation of the thyroid gland volume by means of ultrasonography among school children in Aktobe Area, Kazakhstan // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. - 2015. - Vol.6, № 2. - P. 87-93.

266 Zhang L., Li H., Ji Q.H., et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease // BMC Cancer. - 2012. - Vol. 12. - P.610.

267 Vejbjerg P., Knudsen N., Perrild H. et al. Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: prospective study of a mandatory salt iodization programme // Clin Endocrinol (Oxf). - 2009. - Vol.71. - P.440–445.

268 Azizi F., Mehran L., Sheikholeslam R. et al. Sustainability of a well-monitored salt iodization program in Iran: marked reduction in goiter prevalence and eventual normalization of urinary iodine concentrations without alteration in iodine content of salt // J Endocrinol Invest. - 2008. - Vol.31. - P.422–431.

269 Andersen S., Iversen F., Terpling S. et al. More hypothyroidism and less hyperthyroidism with sufficient iodine nutrition compared to mild iodine deficiency—a comparative population-based study of older people // Maturitas. - 2009. - Vol.64. - P.126–131.

270 Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders // Lancet Diabetes Endocrinol. - 2015. - Vol. 3, №4. – P. 286-295.

271 Mikulewicz M., Chojnackab K., Gedrangec Th. et al. Reference values of elements in human hair: A systematic review// Environ Toxicol Pharmacol. - 2013. - Vol.36, №3. - P.1077-1086. // [http: Available online at www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).

272 Miroshnikov S.V., Notova A.V. Skalny I.E. et al. The interconnection between accumulation of toxic elements in hair and different morphological structures of the thyroid gland: Fifth International Congress of the Federation Societies for Trace Elements and Minerals // Trace Elements in Avignon. - Bridging between New Advances and Public Health Issues, 2013. – P. 176.

273 Dongarrà G., Lombardo M., Tamburo E. et al. Concentration and reference interval of trace elements in human hair from students living in Palermo, Sicily (Italy) // Environ Toxicol Pharmacol. - 2011. - Vol.32, №1. - P.27-34.

274 Kudabayeva Kh.I., Koshmaganbetova G.K., Mickuviene N. Hair trace elements are associated with increased thyroid volume in schoolchildren with goiter // Biol. Trace. Elem. Res. - 2016. - Vol. 170, №2. - P. 1-6. // [http: DOI 10.1007/s12011-016-0711-6](http://doi.org/10.1007/s12011-016-0711-6).

275 Feng Q., Suzuki Y., Hisashige A. Trace element contents in hair of residents from Harbin (China), Medan (Indonesia), and Tokushima (Japan) // Biol Trace Elem Res. - 1997. - Vol.59. - P.75–86.

276 Михалева О.Г., Решетник Л.А. Десятилетний мониторинг зубной эндемии среди детского населения города Иркутска // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. – №6. – С.24-26.

277 Горбачев А.Л., Кубасов Р.В., Кубасова Е.Д. Элементный профиль у детей различных зубно-эндемичных районов Архангельской области // Гигиена и санитария. - 2008. - № 1. - С.27-29.

278 Shi L., Li Y., Teng W., Shan Z., Li J., Fan C. Iodine stimulates costimulatory molecules expression on cultured thyrocytes via cytokines // Trace Elem Electroly.- 2012. - Vol. 29. - P.143–148.

279 El-Fadeli S., Bouhouch S., Skalny A.V. et al. Effects of imbalance in trace element on thyroid gland from Moroccan children // Biol Trace Elem Res.- 2015. - Vol.170. - P.288–293.

280 Momčilović B., Prejac J., Višnjević V. et al. Hair iodine for human iodine status assessment // Thyroid. - 2014. - Vol.24, №6. - P.1018-1026.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

## Акт внедрения в учебный процесс

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по учебно-воспитательной работе  
ЗКГМУ им. Марата Оспанова  
Тусупкалиев А.Б.  
«20» 01 2016 г.



### АКТ внедрения результатов научных исследований в учебный процесс.

№ 442 «20» 01 2016 г.

**Основание:** выписка из заседания кафедры внутренних болезней №1 (курс эндокринологии) №14 от "14" 09 2015 г.; выписка из заседания КОП послевузовского и дополнительного образования №1 от "19" 09 2015 г.

**Место проведения:** Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, кафедры внутренних болезней №1

**Наименование предложения:** внедрение в учебный процесс результатов клинико-эпидемиологического научного исследования докторанта PhD Кошмаганбетовой Г.К. по теме докторской диссертации "Клинико-эпидемиологическая характеристика эндемического зоба в нефтегазоносных районах Западного региона Казахстана и разработка рекомендаций по профилактике йоддефицитных состояний"

**Работа выполнена:** в рамках выполнения образовательной программы докторантуры PhD по специальности 6D110100 "Медицина"(научно-педагогическое направление),

**Специальность:** 6R110900- «Эндокринология, в том числе детская», резидентура

**Дисциплина:** «Йоддефицитные заболевания (эндемический зоб)»

**Содержание внедрения:** В результате проведенного исследования с использованием современных критериев, рекомендованных ВОЗ установлена высокая распространенность зоба (42,7%) у детей 7-11 лет нашего региона. Распространенность зоба в нефтегазоносных районах составила 44,6 %, что соответствует зобной эндемии тяжелой степени и 8,3 % (эндемия легкой степени) в экологически чистых районах. По показателям йодурии определено адекватное йодообеспечение населения в регионе. Размеры ЩЖ школьников в Актобинской области выше, чем эталонные значения, о которых сообщила ВОЗ. Результаты исследования рекомендовано внедрить в образовательный процесс резидентуры факультета послевузовского образования по специальности 6R110900 – Эндокринология, в том числе детская, в дисциплину «Йоддефицитные состояния (Эндемический зоб)» в практическое занятие по теме "Эпидемиология эндемического зоба".

**Исполнитель:** Кудабаяева Х.И., Кошмаганбетова Г.К., Тулемисов Е.У.

**Сроки внедрения:** 2015 – 2016 учебный год.

**Эффективность внедрения:** внедрение результатов исследования в учебный процесс позволит расширить знания резидентов о распространенности зоба в регионе, эпидемиологии ЙДЗ и более полно изучить проблемы йоддефицита, Подтверждается публикациями в рецензируемых журналах, входящих в базу данных Скопус, в рекомендованный ВАК РК и РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов.

**Предложения, замечания, осуществляющего внедрение:** полученные результаты могут быть использованы при проведении скрининга среди детей с увеличением ЩЖ в регионе, для мониторинга ЙДЗ и при организации профилактических мероприятий по борьбе с йоддефицитными состояниями.

Руководитель кафедры: \_\_\_\_\_ к.м.н., доцент Базаргалиев Е.Ш.

Руководитель КОП по специальности \_\_\_\_\_ к.м.н., доцент Курманалина Г.Л.

Руководитель ДУМР: \_\_\_\_\_ к.м.н., доцент Дильмагамбетов С.Н.

Исполнитель: \_\_\_\_\_ к.м.н., доцент Кудабаяева Х.И.

\_\_\_\_\_ докторант Кошмаганбетова Г.К.

\_\_\_\_\_ д.м.н., профессор Тулемисов Е.У.

Н БҚММУ 705-50-12. Оқу процесіне ғылыми зерттеу нәтижелерін енгізу актісі. Бірінші басылым.  
Ф ЗКГМУ 705-50-12. Акт внедрения результатов научных исследований в учебный процесс. Издание третье.

# ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Акт внедрения в учебный процесс



УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебно-воспитательной работе

ЗКГМУ им.Марата Оспанова

Тусупкалиев А.Б.

«20» 01 2016 г.

АКТ

внедрения результатов научных исследований в учебный процесс.

№ 443 «20» 01 2016 г.

**Основание:** выписка из заседания кафедры внутренних болезней №1 №1/от "14" 08 2015 г.; выписка из заседания КОП послевузовского и дополнительного образования №1 от "19" 09 2015 г.

**Место проведения:** Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, кафедры внутренних болезней №1

**Наименование предложения:** внедрение в учебный процесс результатов клинико-эпидемиологического научного исследования докторанта PhD Кошмаганбетовой Г.К. по теме докторской диссертации "Клинико-эпидемиологическая характеристика эндемического зоба в нефтегазоносных районах Западного региона Казахстана и разработка рекомендаций по профилактике йоддефицитных состояний"

**Работа выполнена:** в рамках выполнения образовательной программы докторантуры PhD по специальности 6D110100 "Медицина"(научно-педагогическое направление),

**Специальность:** 6D110100 "Медицина, докторантура

**Дисциплина** «Йоддефицитные состояния (Эндемический зоб)»

**Содержание внедрения:** В результате исследований определена этиологическая роль микроэлементных дисбалансов ( избытка кремния и бора) в развитии эндемического зоба. Получены новые данные о влиянии антропогенной нагрузки на микроэлементный статус детей, проживающих в различных по экологическому состоянию районах Актюбинской области. Показано, что в нефтегазоносных районах в волосах детей отмечается избыток кремния, бора, марганца, ванадия, дефицит хрома, цинка и алюминия, а в экологически благополучных районах избыток хрома, цинка и алюминия, дефицит кремния, бора, марганца, ванадия. Рекомендовано внедрить в образовательный процесс докторантуры факультета послевузовского образования по специальности 6D110100 «Медицина» в дисциплину «Йоддефицитные состояния (Эндемический зоб)», в практическое занятие по теме «Дефицит йода и другие зобогенные факторы как причина и условия развития ЭЗ. Дисэлементозы в развитии ЭЗ».

**Исполнитель:** Кудабаяева Х.И., Кошмаганбетова Г.К., Базаргалиев Е.Ш.

**Сроки внедрения:** 2015 – 2016 учебный год.

**Эффективность внедрения:** внедрение результатов исследования в учебный процесс позволит использовать их как базу для научного обоснования практических мероприятий по устранению и профилактике зобной эндемии с учетом особенностей микроэлементного статуса жителей области. Подтверждается публикациями в рецензируемых зарубежных журналах и входящих в рекомендованный ВАК РК и РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов.

**Предложения, замечания, осуществляющего внедрение:** полученные результаты могут быть использованы для разработки дифференцированного подхода к вопросам профилактики зобной эндемии в регионе у детей препубертатного возраста, направленных не только на устранение йодного дефицита, но и на коррекцию дополнительных струмогенных воздействий, существующих в регионе.

Руководитель кафедры: \_\_\_\_\_ к.м.н.,доцент Базаргалиев Е.Ш.  
Руководитель КОП по специальности \_\_\_\_\_ к.м.н.,доцент Курманалина Г.Л.  
Руководитель ДУМР: \_\_\_\_\_ к.м.н.,доцент Дильмагамбетов С.Н.  
Исполнитель: \_\_\_\_\_ к.м.н.,доцент Кудабаяева Х.И.  
\_\_\_\_\_ докторант Кошмаганбетова Г.К..  
\_\_\_\_\_ к.м.н.,доцент Базаргалиев Е.Ш.

Н БҚММУ 705-50-12. Оқу процесіне ғылыми зерттеу нәтижелерін енгізу актісі. Бірінші басылым.

Ф ЗКГМУ 705-50-12. Акт внедрения результатов научных исследований в учебный процесс. Издание третье.

# ПРИЛОЖЕНИЕ В

## Акт внедрения в практическое здравоохранение



УТВЕРЖАЮ  
Руководитель областного  
Областного управления  
Здравоохранения  
Актыбаева Г.К.



УТВЕРЖАЮ  
Проректор по научно-клинической  
работе ЗКГМУ имени Марата Оспанова  
Джаркенов Т. А.  
20\_\_ г.

АКТ №213

внедрения научно-исследовательской работы  
«Клиника семейной медицины» г.Актобе  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения** информационное письмо для врачей эндокринологов, врачей общей практики, педиатров "Зобная эндемия в Актюбинской области"

**Работа включена из:** по результатам диссертационной научно-исследовательской работы "Клинико-эпидемиологическая характеристика эндемического зоба в нефтегазоносных районах Западного региона Казахстана и разработка рекомендаций по профилактике йоддефицитных состояний"

(республиканского, областного планов внедрения; планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

**Форма внедрения** информационное письмо для врачей эндокринологов, врачей общей практики, педиатров "Зобная эндемия в Актюбинской области"

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

**Ответственный за внедрение и исполнители** к.м.н. доцент кафедры внутренних болезней №1 ЗКГМУ им.Марата Оспанова Кудабаяева Х.И., докторант Кошмаганбетова Г.К., эндокринолог Калжанова М.Ж.

**Эффективность внедрения** внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение позволит врачам эндокринологам, врачам общей практики, педиатрам получить научно-обоснованные данные о распространенности зоба в регионе, эпидемиологии ЙДЗ и более полно изучить проблемы йоддефицита, могут быть использованы для разработки дифференцированного подхода к вопросам профилактики зобной эндемии в регионе у детей препубертатного возраста, направленных не только на устранение йодного дефицита, но и на коррекцию дополнительных стрессогенных воздействий, существующих в регионе.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение** полученные знания могут быть использованы при проведении скрининга среди детей с увеличением щитовидной железы в регионе, для мониторинга ЙДЗ и при организации профилактических мероприятий по борьбе с йододефицитными состояниями.

**Срок внедрения** октябрь-ноябрь 2016 г.

**Председатель комиссии, глав, врач**  Итегулов Ж.А.

**Ответственное лицо:**  Калжанова М.Ж.

**Исполнители**  Кудабаяева Х.И.  
 Кошмаганбетова Г.К.

Ф ЗКГМУ 605-03-15. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание третье.

# ПРИЛОЖЕНИЕ Г

## Акт внедрения в практическое здравоохранение



УТВЕРЖДАЮ  
Директор Актобинского  
областного управления  
здравоохранения  
Калиев А.К.  
2016 г.



УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научно-клинической  
работе ЗКГМУ имени Марата Оспанова  
Джаркенов Т. А.  
20\_\_ г.

АКТ № 214

внедрения научно-исследовательской работы

ГКП «Городская поликлиника №1» на ПХВ г.Актобе

(наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения** информационное письмо для врачей эндокринологов, врачей общей практики, педиатров "Зобная эндемия в Актобинской области"

**Работа включена из:** по результатам диссертационной научно-исследовательской работы "Клинико-эпидемиологическая характеристика эндемического зоба в нефтегазоносных районах Западного региона Казахстана и разработка рекомендаций по профилактике йоддефицитных состояний"

(республиканского, областного планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

**Форма внедрения** информационное письмо для врачей эндокринологов, врачей общей практики, педиатров "Зобная эндемия в Актобинской области"

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

**Ответственный за внедрение и исполнители** к.м.н. доцент кафедры внутренних болезней №1 ЗКГМУ им.Марата Оспанова Кудабеева Х.И., докторант Кошмаганбетова Г.К., эндокринолог Аяганова А.К.

**Эффективность внедрения** внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение позволит позволить врачам эндокринологам, врачам общей практики, педиатрам получить научно-обоснованные данные о распространенности зоба в регионе, эпидемиологии ЙДЗ и более полно изучить проблемы йоддефицита, могут быть использованы для разработки дифференцированного подхода к вопросам профилактики зобной эндемии в регионе у детей препубертатного возраста, направленных не только на устранение йодного дефицита, но и на коррекцию дополнительных струмогенных воздействий, существующих в регионе.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение** полученные результаты могут быть использованы при проведении скрининга среди детей с увеличением щитовидной железы в регионе, для мониторинга ЙДЗ и при организации профилактических мероприятий по борьбе с йоддефицитными состояниями.

**Срок внедрения** октябрь- ноябрь 2016 г

**Председатель комиссии, глав. врач**

Биханов М.Ж.

**Члены комиссии:**

Нугманова Г.М.

Аяганова А.К.

**Исполнители**

Кудабеева Х.И.

Кошмаганбетова Г.К.

Ф ЗКГМУ 605-03-15. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание третье.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Свидетельство о гос. регистрации прав на объект авторского права

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 0091 \_\_\_\_\_ 18 января 2016 \_\_\_\_\_ г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Ультразвуковая оценка объема щитовидной железы у 7-11-летних детей в нефтегазоносных районах Западного Казахстана» (произведение науки), авторами которого по заявлению правообладателя являются Кошмаганбетова Гульбакит Куанышкалиевна, Кудабеева Хатимья Ильясовна, Базаргалиев Ерлан Шаймерденович, Космуратова Райкуль Насреддиновна.

По заявлению правообладателя исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 15 октября 2014 года, принадлежат до 24 декабря 2020 года РГП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова» с наблюдательным советом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан и правообладатель гарантирует, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 0091 от 18 января 2016 года имеется.

Заместитель министра \_\_\_\_\_ Э. Азимова

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
ИС 003530

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Свидетельство о гос. регистрации прав на объект авторского права

|   |                   |
|---|-------------------|
| <h1>СВИДЕТЕЛЬСТВО</h1> <p>о государственной регистрации прав<br/>на объект авторского права</p>   |                   |
| № <u>0092</u>   | 18 января 2016 г. |
| <p>Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «<b>Boron and silicon content in the hair of schoolchildren with endemic goiter in oil-gas producing areas of West Kazakhstan</b>» (произведение науки), авторами которого по заявлению правообладателя являются <b>Кошмаганбетова Гульбакит Куанышкалиевна, Кудабоева Хатимья Ильясовна, Базарғалиев Ерлан Шаймерденович, Нуфтиева Айнуր Исламовна.</b></p> <p>По заявлению правообладателя исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный <b>5 июня 2015</b> года, принадлежат до <b>24 декабря 2020</b> года РГП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова» с наблюдательным советом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан и правообладатель гарантирует, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.</p> <p>Запись в реестре за № <u>0092</u> от 18 января 2016 года имеется.</p> |                   |
| Заместитель министра  | Э. Азимова        |
| <br><h1>СВИДЕТЕЛЬСТВО</h1> <p>ис 003531</p>   |                   |

## ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Схема дифференцированной профилактики эндемического зоба у детей в возрасте 7-11 лет в зависимости от района проживания и генеза зобной эндемии

