

РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский Государственный медицинский  
университет имени Марата Оспанова» МЗ РК

УДК 616.441-002-053.2(574.13)

На правах рукописи

**БАТЫРОВА ГУЛЬНАРА АРЫСТАНГАЛИЕВНА**

**Биоэлементный статус детей с тиреомегалией в Западном регионе  
Республики Казахстан**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные руководители  
кандидат медицинских наук,  
доцент  
Х.И. Кудабоева

кандидат медицинских наук,  
доцент  
Е.Ш. Базаргалиев

Зарубежный консультант  
MD, PhD  
R. Verkauskiene

Республика Казахстан  
Актобе, 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	3
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	4
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>1 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ ТИРЕОМЕГАЛИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	12
1.1 Роль стромогенных факторов в развитии тиреомегалии.....	12
1.2 Состояние окружающей среды и экологические проблемы Западного региона Республики Казахстан, как предпосылки формирования зубной эндемии.....	15
1.3 Влияние биоэлементов на структурно-функциональное состояние щитовидной железы.....	23
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	36
2.1 Дизайн исследования.....	36
2.2 Характеристика обследованного региона.....	37
2.3 Характеристика обследованных групп.....	39
2.4. Методы исследования.....	39
<b>3 ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТИРЕОМЕГАЛИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН</b> .....	44
<b>4 ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ</b> .....	68
4.1 Эколого-геохимические особенности биоэлементного статуса популяции Западного Казахстана.....	68
4.2 Биоэлементный статус детей с тиреомегалией.....	76
4.2.1 Особенности биоэлементного статуса детей с тиреомегалией в Актюбинской области.....	77
4.2.2 Особенности биоэлементного статуса детей с тиреомегалией в Атырауской области.....	83
4.2.3 Особенности биоэлементного статуса детей с тиреомегалией в Западно-Казахстанской области.....	88
4.2.4 Особенности биоэлементного статуса детей с тиреомегалией в Мангистауской области.....	95
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	102
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	116
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	117
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	139

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты.

Закон Республики Казахстан. О профилактике йододефицитных заболеваний: принят 14 октября 2003 года, №489-ІІ (с изменениями и дополнениями по состоянию на 29.12.2014 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: утв. 18 августа 2004 года, №641.

Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казакстан» на 2011-2015 годы: утв. 29 ноября 2010 года, №1113 (с изменениями и дополнениями по состоянию на 05.05.2018 г.).

Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы и внесении дополнения в Указ Президента Республики Казахстан от 19 марта 2010 года №957 «Об утверждении Перечня государственных программ»: утв. 15 января 2016 года, №176 (с изменениями от 05.05.2018 г.).

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

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 (ГСИ). Единицы величин.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Биоэлементы** – это элементы, постоянно входящие в состав организма, необходимые для его жизнедеятельности и проявляющие биологические свойства.

**Биоэлементный состав** – содержание биоэлементов в организме.

**Гойтрогены** – зобогенные вещества.

**Доверительный интервал** – интервал значений признака, рассчитанный для какого-либо параметра распределения по выборке и с определенной вероятностью (например, 95 для 95%), включающий истинное значение этого параметра для всей популяции.

**Достоверность** – степень, с которой измерение отражает истинное значение измеряемого признака. Достоверность исследования (внутренняя обоснованность исследования) определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки

**Зависимый признак** – признак, значение которого может быть рассчитано по значениям других признаков.

**Значение  $p$**  – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы. Для принятия решения о том, необходимо ли отклонить нулевую гипотезу по результатам статистического теста, значение  $p$  сравнивают с принятым исследователем критическим (пороговым) уровнем значимости ( $\alpha$ -ошибкой).

**Индекс массы тела** – это отношение массы тела в килограммах к квадрату роста, выраженного в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

**Интерквартильный размах** (интервал) – интервал значений признака, содержащий центральные 50% наблюдений выборки, то есть интервал между 25-м и 75-м процентиллями.

**Йододефицитные заболевания** – все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате дефицита йода в питании, которые могут быть предотвращены при нормальном потреблении йода.

**Йодурия** – это количество йода, которое выделяется с мочой.

**Медиана** – значение, признака, разделяющее пополам распределение наблюдений на интервале значений признака, то есть половина значений в выборке меньше медианы, а вторая половина больше ее.

**Макроэлементы** – это биоэлементы, которые содержатся в организме человека в значительных количествах, от десятков граммов до десятков килограммов.

**Микроэлементы** – элементы, содержание которых в организме человека находится в пределах 0,01-0,00001% (от нескольких граммов до нескольких миллиграммов)

**Независимый признак** – признак, который включается в статистическую модель с целью анализа его влияния на зависимый признак.

**Распространенность** – доля наблюдений в популяции, имеющих определенную характеристику в определенный момент времени.

**Среднее значение** – описательный параметр, являющийся мерой центральной тенденции для приближенно нормально распределенных данных.

**Среднеквадратическое отклонение** – описательная статистика, являющаяся мерой рассеяния для приближенно нормально распределенных данных.

**Уровень статистической значимости** – допускаемая исследователем величина  $\alpha$ -ошибки, то есть максимально допускаемая исследователем вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы статистического теста. Обычно за величину уровня значимости принимаются значения 0,05; 0,01 или 0,001.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АЭС-ИСП	– атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
ВОЗ/ WHO	– Всемирная Организация Здравоохранения/ World Health Organization
ДИ	– доверительный интервал
ЗКГМУ	– Западно-Казахстанский Государственный медицинский университет имени Марата Оспанова
ИМТ	– индекс массы тела
ИФР-1	– инсулиноподобный фактор роста -1
ЙДЗ	– йододефицитные заболевания
МС-ИСП	– масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
МОН	– Министерство образования и науки
МСКЙДЗ	– Международный Совет по контролю за йододефицитными заболеваниями
МЭ	– микроэлементы
НИР	– научно-исследовательская работа
ОТО	– общий тиреоидный объем
ПДК	– предельно допустимая концентрация
ППТ	– площадь поверхности тела
ПГС	– пропорционально генеральной совокупности
РК	– Республика Казахстан
СП	– совместное предприятие
свТ4	– свободный тироксин
свТ3	– свободный трийодтиронин
Т4	– тироксин
Т3	– трийодтиронин
ТТГ	– тиреотропный гормон гипофиза
ТПО	– тиреоидная пероксидаза
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЩЖ	– щитовидная железа
ЭЗ	– эндемический зоб
ЮНИСЕФ	– Детский фонд Организации Объединенных Наций
Al	– алюминий
As	– мышьяк
B	– бор
Be	– бериллий
Ca	– кальций
Cd	– кадмий
Co	– кобальт
Cr	– хром
Cu	– медь

Fe	– железо
Hg	– ртуть
I	– йод
IQ	– коэффициент умственного развития
K	– калий
Li	– литий
Mg	– магний
Mn	– марганец
Na	– натрий
Ni	– никель
P	– фосфор
Pb	– свинец
Se	– селен
Si	– кремний
Sn	– стронций
V	– ванадий
Zn	– цинк

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Стабильность элементного состава организма человека является одним из условий его нормального функционирования [1]. Биоэлементный фон среды проживания отражается в биоэлементном статусе организма человека. Дисбаланс биоэлементов, их дефицит или избыток в организме приводит к формированию эндемических заболеваний [2]. Одним из глобальных элементозов является йодный дефицит [3]. Несмотря на все усилия в ликвидации йоддефицитных заболеваний в мире, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 29,8% детей школьного возраста все еще имеют недостаточное потребление йода [4]. Недостаток йода, важного компонента гормонов щитовидной железы, может привести к зобу, гипотиреозу, младенческой и перинатальной смертности, самопроизвольным выкидышам, врожденным аномалиям. Адекватное поступление йода является критически важным для нормального роста и развития нервной системы развивающегося организма, формирования интеллекта ребенка [5, 6].

В Республике Казахстан осуществляется государственная политика по предотвращению йододефицитных состояний, и в 2010 году страна была сертифицирована как достигшая устранения дефицита йода путем универсального йодирования соли [7]. Тем не менее, в Западном регионе Республики Казахстан (РК) отмечается неуклонный рост заболеваний щитовидной железы у детей и взрослых [8].

Несмотря на признанную ведущую роль недостатка йода, на сегодняшний день, увеличение щитовидной железы рассматривают как проявление реакций тиреоидной дезадаптации человека на комплекс неблагоприятных природно-климатических и социально-экологических факторов [9]. Тиреомегалия имеет смешанный генез и является результатом сложного взаимодействия эндо- и экзогенных факторов. Под влиянием природных и антропогенных стромогенов, нарушается физиологический механизм утилизации йода и реализация его биологического действия. В генезе зобной эндемии определена роль «неспецифических» стромогенов, к которым относят нарушенный микроэлементный фон окружающей среды. Избыток или дефицит некоторых эссенциальных биоэлементов, контролирующих синтез йодированных гормонов, может блокировать усвоение йода, нарушать синтез и обмен тиреоидных гормонов, что включает структурные механизмы усиления функции щитовидной железы (ЩЖ) [10, 11].

Экологическое неблагополучие регионов Западного Казахстана в ряде случаев обуславливает значительные сдвиги в «микроэлементном портрете» населения [12]. При этом доказано, в условиях выраженного антропогенного воздействия химических факторов дисбаланс микроэлементов проявляется в большей степени [13]. Выявленная по результатам пилотного исследования (2013) высокая частота зоба в регионе [14] не исключает участия дисбаланса биоэлементов в ее развитии. Известно, что добыча и использование ресурсов вызывают многочисленные экологические проблемы, связанные с загрязнением



окружающей среды нефтепродуктами, тяжелыми металлами, соединениями углерода, серы, оксидов азота и других веществ [15, 16]. Вместе с тем известно, что функция щитовидной железы тонко реагирует на природные и техногенные факторы, поэтому ЩЖ часто рассматривается как маркер экологического неблагополучия региона [17].

**Цель исследования:** изучить тяжесть зобной эндемии в Западном регионе Республики Казахстан на примере Актюбинской, Западно-Казахстанской, Атырауской, Мангистауской областей и оценить влияние биоэлементов на ее формирование.

**Задачи исследования:**

1. Оценить тяжесть зобной эндемии по распространенности тиреомегалии у школьников Западного Казахстана.
2. Изучить особенности биоэлементного статуса детей из различных областей Западного Казахстана.
3. Изучить влияние биоэлементов на развитие тиреомегалии.

**Объектом исследования** являлись 6493 детей школьного возраста (6-12 лет), постоянно проживающие в Западном Казахстане.

**Предметом исследования** были физиологические параметры (длина тела, масса тела, объем щитовидной железы), биологические среды детей: волосы - содержание 25 химических элементов (алюминий (Al), мышьяк (As), кальций (Ca), кадмий (Cd), кобальт (Co), хром (Cr), медь (Cu), железо (Fe), йод (I), калий (K), литий (Li), магний (Mg), марганец (Mn), натрий (Na), никель (Ni), фосфор (P), свинец (Pb), селен (Se), кремний (Si), стронций (Sn), бор (B), бериллий (Be), ванадий (V), ртуть (Hg), цинк (Zn)).

**Научная новизна исследования:**

- впервые проведено широкомасштабное исследование распространенности и напряженности зобной эндемии на территории четырех областей Западного Казахстана с использованием методов диагностики, рекомендованных ВОЗ;
- впервые проведена масштабная оценка биоэлементного статуса детей 6-12 лет на территории Западного Казахстана;
- впервые установлены особенности биоэлементного статуса и взаимосвязь объема щитовидной железы с содержанием биоэлементов в волосах детей Актюбинской, Атырауской, Западно-Казахстанской (ЗКО), Мангистауской областей.

**Практическая значимость диссертационного исследования:**

1. Полученные результаты исследования позволяют объективно оценить масштабы распространенности зобной эндемии в Западном Казахстане. Определение объема щитовидной железы у детей младшего школьного возраста во всех областях Западного Казахстана выявило превышение нормативных значений, рекомендованных ВОЗ. Полученные данные могут быть использованы для разработки референтных значений объема щитовидной железы для исследуемого региона.

2. Результаты исследования биоэлементного статуса могут быть использованы для научно-обоснованного планирования направлений биоэлементной коррекции с целью профилактики зубной эндемии; служить основанием для организации дополнительных мероприятий по минимизации загрязняющего воздействия факторов антропогенного происхождения с учетом экологических особенностей различных регионов.

3. Результаты исследования распространенности дефицита элементов в детской популяции региона могут быть использованы для разработки рекомендаций по профилактике сочетанной микронутриентной недостаточности.

4. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней №1 ЗКГМУ им. Марата Оспанова, внедрены в практическое здравоохранение Актыбинской (ГУ «Управление здравоохранения Актыбинской области», ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №5», Клиники Семейной медицины ЗКГМУ им. Марата Оспанова), Мангистауской (ГКП на ПХВ «Актауская городская поликлиника №2»), Атырауской (ГКП на ПХВ «Атырауская городская поликлиника №2») областей (Приложение А).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. В Западном регионе РК наблюдается выраженная зубная эндемия. При этом, распространенность тиреомегалии у детей школьного возраста, согласно критериев ВОЗ, соответствует эндемии тяжелой степени.

2. Элементный статус детского населения Западного Казахстана характеризуется дефицитом селена, кобальта и избыточным накоплением кремния, лития в волосах.

3. Напряженная зубная эндемия в регионе обусловлена зобогенным эффектом дисбаланса биоэлементов бора, ванадия, кремния, который интенсивно проявлялся на фоне популяционного дефицита селена, кобальта и избытка лития, кремния.

#### **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 (НИР) с грантовым финансированием Министерства образования и науки Республики Казахстан «Эпидемиология эндемического зоба в Западном регионе Казахстана и разработка рекомендаций по профилактике йоддефицитных состояний» в области Западного Казахстана. Все основные разделы диссертационной работы (сбор данных, обработка и анализ первичного материала, интерпретация результатов и их обсуждение, формулирование основных положений, выводов и заключения), забор волос для анализа выполнены лично автором.

#### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии охраны здоровья

детей и репродуктивного здоровья» (Актобе, 2016); на Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 2016); на Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (Алматы, 2017); на 11 Международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук - основа формирования современной медицины» (Астрахань, 2018); in 16th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals (ТЕМА-16) (Saint-Petersburg, 2017).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 1- в издании индексированном в информационной базе Web of science «Journal of Elementology» (IF=0,684 в 2017 г.); 2 - в издании, индексированном в информационной базе Scopus - «Georgian medical news» (SGR=0,14 в 2017 г.); 3 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК; 2 тезиса – в сборниках Международных научно-практических конференций (зарубежных); 1 тезис и 1 статья - в материалах Международных научных конференций. Получены 2 свидетельства государственной регистрации прав на объект авторского права (Приложение Б).

# 1 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ ТИРЕОМЕГАЛИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Роль струмогенных факторов в развитии тиреомегалии

Дефицит йода до сих пор остается мировой проблемой общественного здравоохранения, несмотря на очевидные успехи в борьбе с ним. Йод является эссенциальным микроэлементом, необходимый для синтеза гормонов щитовидной железы, которые обеспечивают рост, нейрокогнитивное развитие, репродуктивную функцию и обмен веществ [18]. Его нехватка может привести к нарушению роста и развития нервной системы плода, увеличению младенческой смертности, задержке соматического развития, нарушению познавательной и моторной функции детей. Изменения, вызванные йоддефицитом в периоды внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей [19-21].

Традиционно считается, что дефицит йода в окружающей среде является определяющим фактором развития зоба. Общеизвестно, что формирование зоба в условиях йодного дефицита является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание постоянной концентрации тиреоидных гормонов в организме [22].

В патогенезе гиперплазии щитовидной железы значительное место отводится повышению уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) как ответной адаптивной реакции на снижение содержания в щитовидной железе интратиреоидального йода, последующему уменьшению синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов из щитовидной железы. Трофическое влияние избыточной секреции тиреотропного гормона опосредуется с обязательным участием факторов, участвующих в стимуляции ангиогенеза (тканевые факторы роста, такие как инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), эпидермальный фактор роста (ЭРФ),  $\beta$ - фактор роста фибробластов (ФРФ), трансформирующий фактор роста и др.) [23]. В тиреоците йод взаимодействует с мембранными полиненасыщенными жирными кислотами, образуя йодлактоны и йодальдегиды, которые являются основными физиологическими блокаторами продукции аутокринных ростовых факторов и пролиферативных эффектов факторов роста тиреоцитов (ИРФ-1, ФРФ, ЭРФ). При йодной недостаточности сниженное образование йодлипидов приводит к увеличению размеров ЩЖ [24].

Современными исследованиями доказано, что непосредственной причиной диффузного эутиреоидного зоба, к примеру, как варианта sporadic зоба могут быть мутации генов TPO, NIS, TG, TSHR. Показаны результаты изучения ассоциации полиморфных маркеров генов TSHR (rs 3783949, замена – A/C), NIS (rs 7250346, замена C/G), DUOX1 (rs2467825, замена A/G), DUOX2 (rs7171366, замена G/T), TPO (rs 17091737, замена - G/T) с развитием диффузного эутиреоидного зоба [25].

Результаты генетических исследований показали, что мутация гена рецептора тиреотропина (TSHR) вызывает врожденный гипотиреоз. При проведении анализа у членов семьи пациента определился аутосомно – рецессивный тип наследования. Две новые мутации инактивирующих (p.R528C и c.392 + 4del4) в гене TSHR могут вызвать врожденный гипотиреоз [26].

Дисгормоногенез – генетически обусловленное нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов в щитовидной железе, частота которого составляет до 10% среди всех случаев врожденного гипотиреоза. Исследования показали, что дефект транспорта йода в ЩЖ, являющийся причиной врожденного гипотиреоза обусловлен мутациями гена, ответственного за синтез натрий-йодного симпортера [27].

Бесспорно, что на развитие зоба, кроме дефицита йода, оказывают влияние различные зобогенные факторы и оно имеет многофакторное происхождение [28]. Согласно Абрамовой Н.А. с соавторами (2006), «зобогенные вещества (гойтрогены, струмогены) можно условно разделить на 3 основные группы: 1) лекарственные средства, блокирующие функцию щитовидной железы (тиреостатики); 2) «естественные» зобогены, находящиеся в продуктах питания и воде (наиболее изученными являются флавоноиды и тиоцианаты); 3) зобогены преимущественно промышленного происхождения. Все зобогены объединяет то, что они способны с разной степенью интенсивности блокировать функцию ЩЖ и вызывать ее рост, в том числе и за счет активации секреции ТТГ. Клинический эффект зобогенов первой группы достаточно хорошо изучен. Что касается естественных и промышленных зобогенов, то по степени изученности их также можно разделить на 3 группы: 1) вещества с доказанным зобогенным действием по данным популяционных исследований; 2) зобогены, эффект которых доказан только в экспериментальных исследованиях; 3) вещества с потенциальным, но недоказанным зобогенным эффектом» [29].

Многочисленные исследования посвящены изучению гойтрогенных эффектов различных веществ. Сведения об активном антигипотиреоидном агенте, выделенном из овощей брюквы и репы, содержащемся в семенах большинства капустных, датируются 1957 годом (Monte A. Greer, 1957). Он был идентифицирован как гойтрин. Гойтрин образуется из прогойтрина в результате специфического ферментативного гидролиза с помощью тиогликозидаз, содержащихся в растении или семенах. Приготовление пищи разрушает этот фермент и тем самым разрушает его зобогенный потенциал, предотвращая освобождение гойтрина из прогойтрина [30].

Данными экспериментальных работ выявлено, что распад глюкозинолатов приводит к образованию органических нитрилов, роданидов и аллилизотиоцианатов, которые в дальнейшем метаболизируются до тиоцианата, имеющего доказанный струмогенный эффект [31, 32].

Зарубежные ученые своими исследованиями показали, что зобогенные влияния тиоцианата, нитратов, перхлората возникают вторично вместе с дефицитом йода, повышая уязвимость организма к ним, что усугубляет

ситуацию с йоддефицитными заболеваниями. Струмогенное воздействие объясняется нарушением транспорта йода [33, 34].

Кроме того, в исследованиях на животных также доказано зобогенное действие цианидов (KCN) [35]. Известны, что катехины, флавоноиды обладают анти tireоидным зобогенным эффектом. В исследовании Chandra AK, De N (2013) катехин в естественных условиях вводили внутробрюшинно в дозах 10, 20 и 30 мг/кг массы тела самцам белых крыс в течение 15 и 30 дней, соответственно. Деятельность щитовидной железы была оценена путем определения в сыворотке уровней гормонов щитовидной железы, тиреоидной пероксидазы, 5'-дейодиназы и Na,K-АТФазы, которые участвуют в синтезе гормонов щитовидной железы. Катехины снижали активность тиреоидной пероксидазы, 5'-дейодиназы, увеличивали активность Na,K-АТФазы в зависимости от дозы; существенно снижали уровни Т3 и Т4 в сочетании со значительным повышением уровня ТТГ. Гистологические исследования щитовидной железы показали заметную гипертрофию и/или гиперплазию фолликулов щитовидной железы с обедненным содержанием коллоидов. Также в экспериментальных исследованиях на животных этих же ученых было показано синергичное зобогенное влияние фенольных и цианогенных веществ [36, 37].

По данным Lewandowski T.A. et al. (2015) струмогенное воздействие нитратов и перхлоратов, содержащихся в воде, связано с их способностью конкурентно ингибировать накопление йодида в щитовидной железе [38]. Авторы указывают, что достаточное поступление йода в организм может предотвратить зобогенный эффект перхлората [39].

В доступной литературе активно обсуждается струмогенное влияние табака [40, 41]. В тоже время исследованиями Gierach M. et al. (2009) не обнаружены значительные различия в средних значениях объема щитовидной железы между курильщиками и некурящими, что может свидетельствовать об отсутствии зобогенной активности табачного дыма или недостаточное его потенциальное влияние в рассматриваемой группе [42].

Ряд лекарственных препаратов, таких как сульфаниламиды, сульфонилмочевина, салициламиды, резорцин, антипирин, аминотриазол, фенилбутазон могут оказывать анти tireоидный эффект. Некоторые вещества, в первую очередь эстрогены, дифенилгидантоин, диазепам, гепарин, фенклофенак, а также некоторые биологически неактивные аналоги гормонов щитовидной железы могут конкурировать за связывание гормонов щитовидной железы его белков-носителей в сыворотке крови. Карбонат лития, используемый в обычных дозах для лечения аффективных расстройств, может привести к развитию зоба [43].

Особо следует отметить вещества техногенного происхождения, которые способны оказывать негативное влияние на структуру и функцию щитовидной железы. Так, ферментные гипоксические яды, ослабляя функцию оксидаз, участвуют в окислении йодида до элементарного йода и в окислительной конденсации йодтирозинов в йодтиронины. Среди них можно назвать такие

соединения, как окись углерода, сероводород, окислы азота, цианиды, нитриты, ароматические нитро- и аминосоединения. Вещества-загрязнители, блокируя окислительные ферменты, срывают процесс синтеза тиреоидных гормонов, что приводит к компенсаторной гиперплазии щитовидной железы, а в дальнейшем к формированию зоба. Наряду с этим, действие гипоксических ядов приводит к нарушениям нормальных взаимодействий в гипофизарно-тиреоидной системе, что также способствует развитию морфофункциональных изменений в щитовидной железе. К техногенным соединениям, способных провоцировать развитие зоба путем непосредственного повреждающего действия на структуру и/или функцию щитовидной железы можно отнести также некоторые ароматические углеводороды и их соединения, свинец, фтор, марганец, многие пестициды и гербициды [44, 45].

Многие соединения, включая полихлорированные бифенилы, полибромдифениловые эфиры, бисфенол-А, триклозан, могут иметь прямое действие на рецепторы гормонов щитовидной железы. Изофлавоны вызывают развитие зоба и гипотиреоз, ингибируя тиропероксидазу. Хлорорганические пестициды и диоксины снижают период полураспада Т4 путем активации печеночных ферментов [46].

Многие исследования, проведенные в течение последних десяти лет на животных и *in vitro*, оценивали влияние эндокринных дизрапторов на функцию щитовидной железы. Антропогенные соединения, связываясь с гормональными рецепторами в организме, нарушают секрецию гормонов эндокринными железами. Это приводит к нарушению гормональных механизмов эндогенной регуляции метаболических процессов, репродуктивной функции и адаптивных реакций организма [47]. Данные, полученные в результате исследования детей, проживающих на территориях с загрязнением атмосферного воздуха веществами, относящимся к ароматическим (бензол), кислородсодержащим (фенол) и полициклическим углеводородам (бенз(а)пирен), оказывающими воздействие на гормоногенез, свидетельствовали о высоком уровне патологии эндокринной системы, при этом чаще всего диагностировался эндемический зоб. Изменения структуры и объема щитовидной железы было выявлено у 27,6-43,4% обследованных детей, что в 1,6-2,0 раза больше, чем в группе сравнения [48].

Таким образом, многочисленные исследования, проведенные в Ближнем и Дальнем Зарубежье, подтверждают влияние антропогенного загрязнения окружающей среды на рост распространенности патологических состояний щитовидной железы, в том числе и на развитие зоба [49-51].

## **1.2 Состояние окружающей среды и экологические проблемы Западного региона Республики Казахстан, как предпосылки формирования зобной эндемии**

Основными отраслями промышленного развития Западного региона Республики Казахстан являются электроэнергетика, черная и цветная металлургия, топливная, химическая и нефтехимическая промышленность,

промышленность строительных материалов, характеризующиеся высокой ресурсоемкостью и производством значительных объемов отходов [52].

По запасам нефти и газа Казахстан занимает одно из ведущих мест в мире. Основные ресурсы сосредоточены на территории Атырауской, Мангистауской, Актюбинской и Западно-Казахстанской областей. В Прикаспийском промышленном регионе геологические прогнозные ресурсы углеводородного сырья составляют более 30 миллиард тонн, извлекаемые запасы нефти оцениваются в 12 миллиард тонн, газа - свыше 4,3 триллион кубометров [53]. Нефтегазодобывающая деятельность характеризуется высокой степенью загрязняющего воздействия на окружающую среду на всех стадиях производственного цикла – при геологоразведочных работах, бурении скважин, добыче нефти и газа, их подготовке и хранении, транспортировке и переработке [54, 55]. Разработка нефтегазовых месторождений приводит к серьезным гигиено-экологическим проблемам вследствие изменения биоценоза. Вокруг буровой вышки в радиусе 500-800 м растительность уничтожается на 70-80%, в радиусе 100 м она исчезает целиком. От газовых факелов на расстоянии 2-3 км растительность сильно повреждается, а в радиусе 200-250 м она уничтожается полностью, что ведет к эрозии и деградации почв. Известно, что на каждом месторождении имеется огромное количество разведывательных и эксплуатационных скважин, что ведет к нарушению биоценоза на огромных площадях [56, 57].

В исследовании Тыныбаева Б.Г. (2006) проводилась комплексная гигиеническая оценка влияния освоения Северо-Восточного Прикаспийского нефтегазового месторождения на качество окружающей среды и здоровье населения. Было показано, что на исследуемой территории Тенгизского и Кульсаринского нефтеносного месторождения ведущими гигиеническими факторами риска являются: в атмосферном воздухе - сероводород, сернистый ангидрид, двуокись азота; в питьевой воде - высокая минерализация, фтор, сульфаты; в почве - сера, сероводород, нефтепродукты [53, с. 40-41].

В Атырауской области разливами нефти объемом в десятки тысяч тонн допущено техногенное загрязнение на площади более чем в 1,3 миллион га, замасленность почв на некоторых участках достигает толщины более 10 м. Существенную долю выбросов загрязняющих веществ (79,7-85,6%) в атмосферный воздух региона составляют предприятия нефтегазодобывающей промышленности. Валовые выбросы в атмосферный воздух по окиси углерода достигают 47% от общего объема, углеводородов - до 44%, сернистого ангидрида - до 32,5%, оксида азота - до 18,8%. При сжигании жидкого топлива (мазута) происходит значительное загрязнение воздуха, поскольку выделяемый в виде пыли и сажи ванадий-порфириновый комплекс, относящийся к классу ядов, рассеивается по всей территории региона [58].

Многие полезные компоненты, имеющиеся в казахстанской нефти, являясь отходами производства, становятся агрессивными загрязнителями окружающей среды. К ним относят пятиокись ванадия, никель и их окислы. Около 3,5 миллион тонн сухой серы хранится под открытым небом и при



взаимодействии с водой образует кислоту, а с солнечным излучением — канцерогенные вещества. На полуострове Бузачи наблюдается большое количество выбросов вредных веществ в воздушный и водный бассейны, особенно ванадий-порфиринового комплекса [52, с. 140].

Источником большой экологической опасности являются поля испарения и попадающие на поверхность земли пластовые воды после бурения, без биологической очистки. Объем сброса сточных вод СП «Тенгизшевройл» составлял 534,7 тысяч кубометров в год. Кроме того, отмечаются нагонные затопления прибрежных территорий. Техногенная нагрузка на побережье Каспийского моря приводит к загрязнению грунтовых вод, это связано с прорывами трубопроводов, по которым пластовая жидкость поступает от скважин на сборные пункты и установки первичной подготовки нефти. Пластовые воды по своему химическому составу чаще всего представляют собой высокоминерализованные рассолы (до 50 г/л) с большим содержанием растворенных хлоридных солей, карбонатов щелочных металлов и бикарбонатов щелочей, щелочноземельных элементов и высоким содержанием йода, брома, железа, сероводорода, увеличением плотности (до 1,2 г/см<sup>3</sup>) и вязкости (до 1,9 мПа/с). Отсутствие на нефтепромыслах эффективной системы утилизации сточных вод приводило к образованию на территории промыслов обширных безжизненных водоемов, содержащих рассольные воды и токсичные химические соединения, в том числе тяжелые металлы. На месторождениях Доссор, Байшонас, Каратон и многих других образованы водоемы, площадью в несколько гектар [59].

Сама нефть в своем составе имеет широкий спектр тяжелых металлов: свинец, цинк, медь, железо. При проведении исследования Тыныбаевым (2006) было отмечено, что наиболее высокие показатели концентрации металлов наблюдались на территории Кульсаринского месторождения, и составили Pb-1,87 ПДК, Zn - 0,95 ПДК, а в почве Тенгизского месторождения - 0,96 и 0,74 ПДК. Несколько меньше содержится данных металлов в почве п.п. Вахта и Бесикты, расположенных на расстоянии 1-22 км: Pb - от 0,5 до 0,7, Zn - от 0,54 до 0,6 ПДК. В контрольном поселке Жалгансай содержание металлов (свинца, цинка, меди) было наименьшим (0,47-0,5 ПДК) [53, с. 20]. В кормовой растительности и в почвах региона обнаружены высокие концентрации кадмия, превышающие ПДК в несколько раз [60]. На территории области обнаруживаются такие загрязняющие вещества, связанные с нефтехимией – фенолы, аммиак, канцерогенные полициклические углеводороды (нафталаны, аценафталаны, флюорены, пирены, и т.д.).

На состояние здоровья населения Западного региона Республики Казахстан оказывают действие и другие антропогенные факторы. К ним относят воздействие ионизирующей радиации. На территории Атырауской области такие районы как Азгир, Тайсоган, загрязнены веществами, связанными с деятельностью военных полигонов. В качестве основного местного загрязнения в районе Азгир служат радиоактивные вещества (Ra226, Cs137, Sr90) источниками которых явились подземные ядерные взрывы,

производимые ранее с 22.01.1966 г. по 19.10.1994 г., и период полураспада их еще не закончился. Наблюдается превышения над нормативными значениями: никеля в 33, свинца в 4, цинка в 200, хрома в 80 раз; радионуклида Ra226 в 4-15 раз, также Cs137, Sr90. Кроме этого, вблизи пп. Сарыкамыс и Кульсары выявлены радиоактивные аномалии, где уровень радиации превышает нормы до 5-10 раз. При проведении геофизических работ на нефтяных, газовых и газоконденсатных месторождениях применяются радиоактивные изотопы. Такое комбинированное воздействие нефтехимических факторов и ионизирующей радиации представляется особенно опасным [61]. В исследованиях отечественных ученых (Мусагалиев Т.С., 2006, Калмуханова А.К., 2010), проведенных на территории Атырауской области, показаны негативные последствия деятельности нефтедобывающих и нефтеперерабатывающих предприятий для здоровья населения. В результате химической нагрузки выявлен рост заболеваемости детского населения [62, 63].

В результате длительного воздействия антропогенных источников на окружающую среду в Мангистауской области также наблюдается напряженная экологическая ситуация. Негативное воздействие на окружающую среду оказывают предприятия нефтегазового комплекса (ПФ «Узеньмунайгаз», АО «Мангистаумунайгаз», ЗФ МНУ «Казтрансойл», ОАО «Каражанбасмунай» и др.), энергетики (ТОО «МАЭК–Казатомпром») и автотранспорт. В области действуют 7910 нефтедобывающих скважин. В нефтяных амбарах области содержится 98,6 тысяч тонн нефти. Общая площадь замазученной нефтью земли, которая требует рекультивации, составила 1968,84 га (в 2007 г. – 2008,7 га). Пластовыми водами залито 445,18 кв.км. Содержание химических элементов в пластовых водах на месторождении Озен-Жетыбайского комплекса Мангистауской провинции колеблется от 20 до 135 мг/л, местами – до 300 мг/л. На месторождении «Карамандыбас» минерализация достигает значения 193,1 мг/л с превышением содержания никеля – в 2 раза, бора – в 18 раз, бария – в 96 раз [64, 65].

Экологическую угрозу для Мангистауской области представляет проблема радиационного загрязнения. Негативное влияние на радиационную обстановку на территории области оказывают бывшие предприятия по добыче и переработке ураносодержащей руды (месторождения Карагие, Ак-гау, Меловое) и бывший атомный реактор на быстрых нейтронах БН–350, а также предприятия нефтедобывающей промышленности, использующие в технологических целях закрытые источники ионизирующих излучений, предприятия, занимающиеся геофизическими исследованиями скважин, предприятия по добыче и переработке камня – карьеры. Остро стоит проблема пересыхания хвостохранилища Кошкар-Ата, где хранятся отходы переработки ураносодержащих и редкоземельных руд. В хвостохранилище сброшено 355 790 тысяч тонн отходов активностью 11 242 кюри. Кроме того, в хранилище радиоактивных отходов РПГ «МАЭК» захоронено 6 031 тонн твердых и 4 857 тонн жидких отходов с активностью 14 466 кюри [66].

В ландшафтах Мангистауской провинции показана опасность вовлечения в техногенные потоки атмосферного аэрозоля таких элементов как молибден, ванадий, уран, селен, никель, хром, свинец, кадмий [67].

Загрязнение территории Мангистауской области связано с испарением в атмосфере нефти из амбаров, сжиганием попутных нефтяных газов на факелах и повышенной запыленностью воздуха вследствие вторичного пыления отходов хвостохранилища и отвалов карьерного хозяйства, пыле-солевыми бурями с Приаралья. В области наблюдается деградация и опустынивание земель из-за нерационального использования; сокращение биологического разнообразия и загрязнение экосистемы Каспийского моря; негативное влияние периодического колебания уровня Каспийского моря на природную среду. С началом работ по добыче и транспортировке нефти на шельфе Каспийского моря (месторождение Кашаган) существует вероятность возникновения новых экологических проблем при производстве [64, с.109-110].

Результаты исследования Утесинова Б.Б. (2008) свидетельствовали о сложной медико-демографической ситуации в Мангистауской области, обусловленной комплексом факторов, обусловленных деятельностью нефтедобывающих и нефтеперерабатывающих предприятий. Наблюдался рост заболеваемости по обращаемости за период с 2001 по 2005 гг. увеличилась с 70723,0 в 2001 г до 80192,6 - в 2005 г, то есть на 11,8%, тогда как в г. Жанаозен она увеличилась на 31,5%, в Тупкараганском районе - на 45,5%, в Мангистауском районе - на 48,5% [68].

Актюбинская область и город Актобе является одним из развитых промышленных центров республики. Вследствие разработки и переработки залежей хромовых и борных соединений в регионе сформировалась устойчивая природно-техногенная борно-хромовая геохимическая провинция. В области функционируют три хромдобывающих и перерабатывающих многопрофильных промышленных предприятия (АО «Актюбинский завод хромовых соединений», ОАО «Казхром», Донской горно-обогатительный комбинат). АО «Актюбинский завод хромовых соединений» и ОАО «Казхром» загрязняют окружающую среду комплексом токсичных элементов, являясь основными источниками загрязнения реки Илек хромом и бором [69]. Загрязнение хромом и бором продолжает распространяться вниз по течению далее в реку Урал, что влечет за собой экологические последствия в трансграничном масштабе [70].

На территории Актюбинской области сосредоточено около 10% разведенных запасов и 30% прогнозных ресурсов углеводородного сырья Казахстана. Добыча нефти и газа развита в центральной части и юге области (нефтегазо-конденсатное месторождение Жанажол, нефтегазовое месторождение Кенкияк-подсолевой, нефтяное месторождение Кенкияк-надсолевой и т.д.). Интенсивная добыча полезных ископаемых оказывает антропо-техногенную нагрузку на окружающую среду и негативно влияет на здоровье проживающего населения области. Согласно Экологическому Атласу РК территория Актюбинской области определена как «неблагополучная», районы нефтегазодобычи - Мугалджарский, Темирский и Байганинский

характеризуются как критические [71, 72]. Объемы сжигаемого газа в 2015 году составили 388,504 миллион кубических метров, что больше на 43,39 миллион кубических метров по сравнению с 2014 годом. 99,1% всех выбросов загрязняющих веществ от факельных установок приходится на 4 нефтегазодобывающие и перерабатывающие предприятия – АО «СНПС-Актобемунайгаз», ТОО «КазахойлАктобе», ТОО «Аман Мунай» и ТОО «Каспий Нефть ТМЕ». Из общего объема выбросов загрязняющих веществ в атмосферу от стационарных источников (168,05 тысяч тонн) на долю сжигания попутного газа на факелах приходится 35,12 тысяч тонн или 20,8%. Основными загрязняющими веществами являлись следующие техногенные факторы: сероводород, диоксид серы, диоксид азота, сажа, взвешенные вещества, окись углерода, углеводороды [73, 74].

Мониторинг загрязнения атмосферного воздуха в г. Актобе показал, что наибольший вклад в общий уровень загрязнения атмосферного воздуха города вносили: формальдегид, диоксид азота, сероводород, взвешенные вещества. В целом по городу наблюдалось превышение среднегодовых концентраций формальдегида – в 4 раза. Максимальные разовые концентрации превышали ПДК по 5 веществам до 1,6 раз (диоксид азота, диоксид серы, сероводород, взвешенные вещества). Значение комплексного показателя индекса загрязнения атмосферы возросло в 1,2 раза и характеризуется как высокое загрязнение, неблагоприятное для здоровья. По структуре выбросов промышленных предприятий значительными загрязнителями атмосферного воздуха г. Актобе являются газообразные вещества, составляющие до 91,9% по массе, включая сернистый ангидрид (54,6%), окислы азота (7,3%), оксид углерода (27,2%), прочие газообразные вещества (7,5%). На твердые вещества, выбрасываемые в атмосферу, приходится до 8,1%. Большую часть твердых выбросов составляют металлы и их соединения (марганец, свинец, хром, никель, медь и т.д.), свидетельствующее о неблагоприятной экологической обстановке в городе. Также, от стационарных источников в атмосферу города поступают: сероводород, метилмеркаптаны, хлор, цианиды, хром шестивалентный, фенол, серная, азотная, уксусная, соляная, фосфоновая кислоты, свинец, бенз(а)пирен, бора трифторид и др. [75].

Кроме того, территория области претерпела ряд ядерных взрывов. Часть подземных ядерных взрывов прогремела на военном полигоне Эмба-5. С целью сейсмо-зондирования в Байганинском районе в с. Калдайбек, примерно в 45 км от села Жаркамыс, был произведен ядерный взрыв («Батолит-2») мощностью 8,5 кт, на глубине 1002 м. Последующими исследованиями было показано, что заболеваемость и смертность на территории Байганинского района Актюбинской области, подвергшегося ядерному взрыву, выше, чем в среднем по области [61, с. 54].

Изучению негативного влияния антропо-техногенных факторов на здоровье населения Актюбинской области посвящено немало работ (Айбасова Ж.А., 2006, Каримова И.Т., 2009, Молдаязова Л.Т., 2009) [76-78]. В исследовании Жумалиной А.К. (2006) у детей, длительно проживающих в

хромдобывающих и нефтеперерабатывающих регионах (гг. Актобе, Хромтау, п. Жанажол), обнаружено повышенное содержание токсических соединений хрома, марганца, свинца и никеля в крови. Выявлено, что проживание в экологически неблагоприятных регионах приводит к дисбалансу гормонального статуса, проявляющимся изменением концентрации тиреотропных гормонов, гонадотропинов, низким уровнем секреции соматотропного гормона и снижением ИРФ-1 в пре- и пубертатном периодах и способствуют развитию низкорослости [79]. Повышенное содержание хрома, никеля, свинца в крови у школьников регионов хромдобывающей и хромперерабатывающей индустрии коррелирует с показателями частоты соматических заболеваний [80].

Ермагамбетова А.П. (2010) изучив состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при воздействии экологически неблагоприятных факторов у населения, проживающего на территории нефтегазовых месторождений Актобинской области, пришла к выводу, что метаболические изменения характеризуются активацией процессов свободнорадикального окисления и угнетением антиоксидантной защиты [81]. Аналогичные результаты наблюдаются в исследовании Сакиевой К.Ж. (2003). В данной работе основными маркерами экологического неблагополучия региона, вызванного загрязнением окружающей среды продуктами переработки нефти и газа, названы экотоксины (сульфиды и ванадий). Установлено, что неблагоприятное воздействие экотоксинов на здоровье беременных женщин связано с полиорганным мембраноповреждающим действием и эндогенной интоксикацией, в основе которой лежит активация процессов перекисного окисления липидов. Что несомненно приводит к губительным последствиям для здоровья как матерей, так их детей [82].

Особенности природных условий Западно-Казахстанской области обуславливают высокую степень уязвимости экосистем к техногенным воздействиям и длительные периоды ее восстановления. Интенсивное антропогенное воздействие проявляется в городах Уральск, Аксай и в окрестностях Карачаганакского нефтегазоконденсатного месторождения. Местными основными источниками загрязнения воздуха, почв являются промышленные предприятия (в основном нефтегазовой подотрасли), транспорт, котельные, элеваторы. Наиболее высокий показатель плотности выбросов вредных соединений в воздушный бассейн характерен для Бурлинского района, где сосредоточены предприятия нефтегазовой отрасли и другие промышленные объекты. Загрязнение водной среды связано с физическим износом очистных сооружений, локализующихся в основном Бурлинском районе и на территории Уральской городской администрации. Загрязнение земельных ресурсов связано с наличием отходов промышленности и военных полигонов, наблюдается деградация почв, неэффективное хранение и утилизация, непригодных к использованию пестицидов и минеральных удобрений, загрязняющих прилегающие земли; накопление твердо бытовых отходов во всех районах. Кроме того, на территории ЗКО имеется два военных

полигона «Капустин Яр» и «Азгир» (Бокейординский и Жангалинский районы) с повышенным радиационным фоном [83]. В Уральске расположено около сорока промышленных предприятий: машиностроительный завод «Зенит», приборостроительный – «Омега», заводы «Металлист», «Агрореммаш», «Металлоизделий». Из-за отсутствия специализированного полигона более 200 тонн токсичных отходов повышенной концентрации с 1985 г. временно хранятся на территории предприятий на специально оборудованных площадках в металлических емкостях, которые по мере износа меняются на новые, и фактически представляют собой «мину замедленного действия». В случае разгерметизации контейнеров создается угроза загрязнения в первую очередь водных ресурсов, так как практически весь город расположен в водоохраных зонах рек Урал, Чаган и Деркул. В городе отсутствует система приема и утилизации водонефтяных смесей, что также является дополнительным источником загрязнения [84].

В исследованиях отмечается, Западно-Казахстанская область относится к территориям с избыточным содержанием молибдена с повышенной минерализацией вод [85].

Ряд исследований, проведенных в Западно-Казахстанской области, доказывают, что население области, в том числе детское, испытывают химическую нагрузку на организм (Кенесариев У.И., 1993, Анамбаева А.И., 1999, Курмангалиев О.М., 2008) [86-88]. В диссертационном исследовании Курмангалиева О.М., 2008, определено повышенное содержание тяжелых металлов (свинец, кадмий, кобальт, ванадий) в ряде пищевых продуктах, питьевой воде, способствующее повышенной нагрузке на организм населения (особенно детей). В работе Анамбаевой А.И., 1999, при комплексной оценке заболеваемости детского населения региона Карашыганакского нефтегазоконденсатного месторождения выявлено, что показатели заболеваемости в поселках Жарсуат, Успенровка, Дмитрово, Карачаганак, расположенных в полосе преобладающих ветров от источника загрязнения, в 1,7 раза выше, чем на контрольной территории. Показано загрязнение территорий тяжелыми металлами (цинком, кобальтом, кадмием, никелем, медью, свинцом). Ведущие позиции по распространенности в регионе занимали болезни органов пищеварения и дыхания вследствие загрязнения воздушной среды соединениями серы, почвы, воды, продуктов питания - тяжелыми металлами. Питьевая вода характеризовалась повышенной минерализацией с превышением гигиенических нормативов в 1,5-2 раза, сульфатов, хлоридов, кадмия, железа до 10 ПДК. Результаты исследования Шкуринского Б.В. (2014) свидетельствуют о возможном влиянии минерализации подземных вод на течение болезней эндокринной системы. В исследовании выявлена значительная зависимость между возникновением эндокринных заболеваний и соленостью подземных вод ( $r=0,7$ ), жесткостью поверхностных вод ( $r=0,6$ ), а также индексом загрязнения воды ( $r=0,5$ ). Показатель индекса загрязнения вод представляет собой интегральный показатель, показывающий концентрацию загрязняющих веществ (нитратов, нитритов, аммонийного азота, тяжелых

металлов, нефтепродуктов) в водоемах области. По мнению исследователей, также это может быть связано с повышенным уровнем загрязнения реки Илек бором и хромом, избыток в организме которых приводит к нарушению функций почек и печени [89].

Таким образом, в Западном Казахстане сложилась неблагоприятная экологическая обстановка в связи с интенсивным загрязнением окружающей среды разливами нефти и веществами, связанными с нефтехимией – фенолами, аммиаком, канцерогенными полициклическими углеводородами; окисью углерода, углеводородов, сернистого ангидрида, оксида азота, высокими объемами выбросов ванадий-порфиринового комплекса, пятиокисью ванадия, никеля и их окислов, тяжелыми металлами, соединениями свинца, цинка, меди, железа, никеля, хрома, бора, различными радионуклидами. По мнению Орловой Л.Ф., множество химических веществ окружающей среды способны влиять на состояние тиреоидной функции, вызывая нарушения всех стадий продукции и метаболизма тиреоидных гормонов [90].

Общеизвестно, высокие риски распространения заболеваний ЩЖ в зонах экологического напряжения региона связаны с дисбалансом микроэлементов в объектах окружающей среды [91]. Учитывая степень экологического неблагополучия в Западном Казахстане, можно предположить, антропогенное загрязнение обуславливает сдвиги в элементном балансе популяции региона. Ведущая роль микро- и макро- элементного дисбаланса в формировании зобной эндемии доказана по данным анализа причинно-следственных связей в системе «окружающая среда – диффузный нетоксический зоб». По результатам исследования, проведенном на прилегающей к Западному Казахстану территории России – в Оренбуржье, показано, что у больных с диффузным нетоксическим зобом в биосредах выявлен дисбаланс эссенциальных микроэлементов и повышенный уровень токсичных микроэлементов [92].

### **1.3 Влияние биоэлементов на структурно-функциональное состояние щитовидной железы**

Макроэлементами называют группу важнейших биоэлементов, концентрация которых в организме составляет более 0,01%. Макроэлемент магний, являясь кофактором около 720 белков, выполняет важнейшие метаболические функции. Ионы магния и производные пиридоксина в составе многочисленных ферментов участвуют в обмене жиров и углеводов, а также в сигнальных каскадах инсулина. В организме магний – это фактор роста, физиологический гомеостаз магния является обязательным условием здоровья человека [93, 94].

Известно, калий и магний являются ключевыми внутриклеточными катионами, определяющими мембранный потенциал и активность многих ферментов, их обмен тесно взаимосвязан. При этом дефицит магния влечет за собой дефицит калия [95]. Механизм тесной взаимосвязи гомеостаза магния с калием объясним. Магний внутри клетки регулирует два вида мембранных калиевых каналов, которые необходимы для создания потенциала покоя,

нормальной реполяризации и проводимости. При этом коррекция гипокалиемии требует коррекции гипомагниемии. Предположительно, основные механизмы развития дефицита калия на фоне дефицита магния обусловлены работой  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы,  $\text{Na}$ ,  $\text{K}-\text{Cl}$  котранспортом. Взаимодействие магния и кальция также имеет важные особенности. Гипомагниемия зачастую сопровождается гипокальциемией. Даже небольшое снижение уровня магния в плазме крови может вызвать значительное снижение концентрации кальция. Гипокальциемию, обусловленную дефицитом магния, невозможно откорректировать назначением препаратов кальция и витамина D, но можно исправить дополнительным приемом магния. Магний контролирует три вида мембранных клеточных кальциевых каналов. Установлен антагонизм между действием магния и кальция в отношении гладкой мускулатуры сосудов и миокарда [96]

Кальций важнейший макроэлемент в организме человека. В костной ткани содержится около 98% всего кальция организма. Магний, фосфор, железо улучшают усвоение кальция. Кальций жизненно необходим, его содержание в крови определено жестко детерминированной константой (норма – 2,3-2,8 ммоль/л). Кальций в организме выполняет широкий спектр функций: регулирует нервную и нервно-мышечную проводимость, антистрессорные механизмы, сосудистый тонус, ритмичность сердечных сокращений, проницаемость стенок сосудов, активирует ряд ферментов и некоторые эндокринные железы, противодействует депонированию в организме токсинов, тяжелых металлов, радиоактивных элементов, обеспечивает функционирование иммунной системы. Он входит в состав многочисленных кальций-содержащих соединений: белков, ферментов, витаминов, гормонов, комплексов с аминокислотами и др. Поддержание должной концентрации кальция в цитоплазме клеток осуществляется за счет работы мембранных ферментов –  $\text{Ca}$ -АТФаз или  $\text{Ca}^{2+}$ -насосов плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума, которые способны переносить через мембрану два иона  $\text{Ca}^{2+}$  против градиента его концентрации за счет энергии гидролиза одной молекулы АТФ, а также работой системного  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена [97].

Следует отметить, что макроэлементы могут влиять на обмен йода в организме. Для нормального метаболизма йода и проявления его биологических эффектов необходимо достаточное количество кальция и магния. Это обусловлено тем, что кальций является кофактором тиреопероксидазы и двойной оксидазы 2. Магний же участвует в передаче сигнала от рецепторов тиролиберина. Также отмечается, что у населения, проживающего в районах с высоким содержанием кальция и магния в почве, эндемический зоб почти не наблюдается. А в регионах с низким содержанием кальция в питьевой воде высока распространенность эндемического зоба [98].

В работе Кубасова Р.В., 2007, у исследованной группы детей наблюдалось сниженное содержание магния и преддефицитный уровень кальция, который находился на нижней границе биологически допустимого уровня. Распространенность пониженного содержания магния среди детей



составила 88,6 %, а кальция – 40,9. Сниженное содержание магния и кальция объяснялось биогеохимической спецификой исследуемой территории и употреблением мягкой питьевой воды с пониженной концентрацией солей этих элементов [99]. Показатели содержания общего кальция в сыворотке крови подростков были сниженными в группах с первой и со второй степенью диффузного зоба. По результатам исследования прослеживалась тенденция к снижению средних значений кальция сыворотки крови в группах с более выраженным увеличением щитовидной железы [100].

Более ранними исследованиями было обнаружено, что в регионе зобной эндемии наблюдалось повышенное содержание магния в питьевой воде [101, 102]. Роль магния в метаболизме щитовидной железы изучалась Shibutani Y. et al., 1989, он обнаружил, что уровень магния в плазме и эритроцитах был значительно выше при гипотиреозе, чем у гипертиреозидных или эутиреоидных лиц [103].

Роль железа, универсального компонента живой клетки, участвующим во многих метаболических процессах в организме, заключается в обеспечении важнейших процессов деления клетки, биосинтеза, метаболизма биологически активных соединений (катехоламинов, коллагена, тирозина и др.), энергетического обмена. Железосодержащие ферменты, участвуют в синтезе гормонов щитовидной железы, поддержании высокого уровня иммунной устойчивости организма. Наиболее значимая функция железа в организме человека определяется участием в связывании, транспортировке и депонировании кислорода гемоглобином и миоглобином [104].

Дисмикрoэлементoзы при зoбной эндемии в настоящее время изучаются многими исследователями, причем дисбаланс определяется как в сторону понижения, так и повышения содержания железа [105]. Экспериментальными исследованиями убедительно доказано, что дефицит железа в антенатальный и неонатальный период развития значительно усугубляет тиреоидную недостаточность и нарушает экспрессию генов белков головного мозга, участвующих в тиреоидной регуляции (Pvalb, Dio2, Nr, Mbp, Pvalb) [106]. При дефиците железа значительно снижается эффективность проводимой йодной профилактики [107].

Отечественными учеными был сделан вывод о патогенетической роли ослабления тиреоидной активности в развитии железodefицитной анемии у женщин молодого возраста в зоне йодного дефицита. При исследовании тиреоидного статуса отмечалась отчетливая тенденция к повышению уровня ТТГ у женщин с эндемическим зобом и анемией, сочетающаяся с уменьшением концентрации свободных тиреоидных гормонов [108].

В исследовании, проведенном среди 351 девушек 13-17 лет 2010-2011 годах, было показано, что после групповой профилактики латентного дефицита железа в процессе наблюдения через 24 недели снижается частота зоба по критериям УЗИ [109].

В исследовании Li S. с соавторами (2016) 2581 беременных женщин в соответствии с уровнем сывороточного ферритина и гемоглобина были

разделены на три группы: с легким дефицитом железа, с выраженной железodefицитной анемией и контрольная группы. Результаты показали, что у беременных женщин в группах с дефицитом железа наблюдается более высокий уровень ТТГ и более низкий уровень свТ4, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ), а разница между группой с легким дефицитом и выраженным значительна. Дефицит железа связан с функцией щитовидной железы и может привести к гипотиреозу во время ранней беременности [110].

Биологическая роль кобальта связана с его участием в процессе кроветворения и обмена веществ, в образовании витамина В<sub>12</sub> (гидроксикобаламин). В доступной литературе описывается связь распространенности эндемического зоба с кобальтом. Показано, что в районах с дефицитом кобальта и недостатком йода в природных объектах наблюдалась более выраженная частота встречаемости зоба [111].

В исследовании, проведенном в Иране среди школьников в возрасте от 9 до 11 лет, было показано, что уровень кобальта в сыворотке крови ( $4,4 \pm 2,9$  мкг/л) был ниже у пациентов с зобом, чем у детей с нормальными размерами щитовидной железы ( $6,4 \pm 2,7$  мкг/л). Показатели содержания йода в моче также были ниже у пациентов с зобом, чем в группе без зоба ( $198,3 \pm 108,3$  мкг/л и  $270,2 \pm 91,1$  мкг/л соответственно). Регрессионный анализ показал, что только дефицит кобальта, а не дефицит йода, значительно способствовал развитию зоба (отношение шансов 0,78, 95% ДИ: 0,61-0,99,  $P=0,042$ ). Авторы пришли к выводу, что дефицит кобальта может быть важным независимым предикатором развития зоба в эндемичных регионах, особенно в районах, в которых эндемия сохраняется, несмотря на программы йодирования соли [112].

В то же время чрезмерное введение этого микроэлемента вызывает зоб и снижает активность щитовидной железы [113]. При проведении поперечного исследования среди 82 рабочих на предприятии по переработке Со, подвергшихся воздействию соединений кобальта в течение 8 лет наблюдалось снижение Т3, Т4 и повышение ТТГ [114].

По данным Lantin A.C., 2011 при оценке возможного долгосрочного профессионального воздействия кобальта на функцию щитовидной железы и эритроцитов у 249 мужчин – работников предприятия по переработке кобальта на севере Бельгии не наблюдалось влияния воздействия кобальта на показатели щитовидной железы [115].

Марганец выполняет важные биологические функции в организме: являясь компонентом гуанилциклазы, обеспечивает процессы тканевого роста, клеточной пролиферации, обладает гипогликемическим действием, усиливает гемопоэз и эффекты цинка, меди, кобальта. Является кофактором супероксиддисмутаза, обеспечивающих антиоксидантную защиту. Как и недостаток, так и избыток марганца может тормозить синтез тиреоидных гормонов [116]. Будучи физиологическим антагонистом меди, кобальта, селена, магния, при избытке может привести к гиперплазии щитовидной железы, как это наблюдается при дефиците меди, кобальта, магния. Возможно, высокие концентрации марганца могут вызывать функциональное напряжение

тиреоидной ткани и быть самостоятельным пусковым механизмом гиперплазии ЩЖ [117].

По последним данным в экспериментальной работе было обнаружено, что мутация в гене, ответственном за синтез белка-транспортера марганца (SLC30A10) приводит к тяжелому гипотиреозу у мышей. Выключение гена приводило к нарушению транспорта марганца и накоплению его в клетке. Токсическое действие марганца проявлялось в том, что мыши не могли набрать вес и рано погибали, при этом уровни гормона тироксина были снижены, а ТТГ повышены почти в 1000 раз [118].

Ряд исследований подтвердили причастность марганца к развитию тиреоидной патологии. В работе Фархутдиновой Л., описывается негативное влияние дефицита марганца, железа, хрома, селена, меди на морфофункциональное состояние ЩЖ [119]. В популяционном исследовании в США, при оценке взаимосвязи уровней микроэлементов с функцией щитовидной железы у мужчин и женщин повышение уровней Mn и Fe сопровождалось увеличением уровня свТ3 [120].

В Алжире оценивали микроэлементный профиль антиоксидантных микроэлементов при оксидативном стрессе. У больных страдающих субклиническим гипотиреозом, гипотиреозом, болезнью Грейвса наблюдались повышенные уровни марганца в плазме. Авторы пришли к выводу, что антиоксидантная защита фолликулов щитовидной железы сохраняется в цитозоле за счет Cu/Zn-содержащей супероксиддисмутазы, в то время как в митохондриях (Mn-содержащая супероксиддисмутаза) она изменена [121].

Медь необходима для нормальной жизнедеятельности человека. Участие меди в тиреоидном синтезе обеспечивается, прежде всего, тем, что она принимает участие в процессе перевода неорганического йода в органические соединения. Отмечается, что при дефиците меди снижается активность йодиназы, катализирующей присоединение йода к тирозину, кроме того, падает активность цитохромоксидазы, церулоплазмينا, в совокупности приводящее к увеличению объема щитовидной железы [122].

В экспериментальных исследованиях на крысах установлено, что в щитовидной железе после 1-, 2-, 3- и 4-кратных введений наночастиц меди происходит увеличение числа крупных кистоподобных фолликулов, уменьшаются средняя высота тироцитов и объем их ядер, что свидетельствует о снижении выработки ими гормонов. После 12 введений наночастиц меди в гиперплазированной щитовидной железе обнаруживаются мелкие фолликулы, выстланные столбчатым эпителием, в которых коллоид отсутствует или содержится в небольшом количестве, увеличивается число митотически делящихся тироцитов. Морфологические данные свидетельствуют о зобогенном эффекте многократных введений наночастиц меди, а также показывают модулирующее влияние меди на апоптоз [123].

Исследования зарубежных ученых доказывают влияние меди на функцию щитовидной железы. Поперечное исследование среди 84 детей с врожденным гипотиреозом показало высокие уровни положительной корреляции между

медью и тиреоидными гормонами в сыворотке крови. Показатель ранговой корреляции Спирмена между медью и Т4 составлял  $r=0,5$  ( $P=0,0003$ ), между медью и Т3  $r=0,6$  ( $P=0,0006$ ). Эти данные свидетельствуют о значительной степени взаимосвязи между сывороточной медью и гормонами щитовидной железы, особенно в раннем послеродовом периоде и необходимости коррекции питания добавлением меди [124].

По данным Национального обследования в США при оценке взаимосвязи уровней селена, цинка и меди с функцией щитовидной железы, было обнаружено, что у мужчин уровни цинка были связаны с уменьшенными уровнями свТ4 и Т4, а уровни меди были связаны с повышенными уровнями свТ4 и Т4. Для женщин содержание меди было связано с повышенными уровнями Т3 и Т4. Мужчины имели примерно на 5-10% более высокие уровни селена и цинка, но на 20% ниже содержание меди, чем у женщин [125].

При сравнении уровня меди в сыворотке крови в группах контроля, с доброкачественно измененной и злокачественной патологией щитовидной железы до и после операции, наиболее высокие показатели были в группе со злокачественной, а самые низкие в группе с доброкачественной патологией щитовидной железы [126].

Dragutinović V.V. et al. в ретроспективном исследовании 118 пациентов с предоперационно диагностированным доброкачественным заболеванием щитовидной железы и 12 больных с папиллярной карциномой щитовидной железы, которые были прооперированы, оценивали концентрацию меди и цинка в сыворотке в качестве возможных маркеров прогноза малигнизации. Концентрации ионов меди в сыворотке крови пациентов с папиллярной карциномой и микрокарциномой были значительно выше, чем в сыворотке пациентов с доброкачественной патологией ( $p<0,05$ ). Ученые предполагают, определение меди в сыворотке пациентов с доброкачественным образованием может служить недорогим инструментом для прогнозирования озлокачествления [127].

В последнее время в современных научных работах повышенное внимание уделяется исследованию роли эссенциального микроэлемента селена. В организме человека содержится 10-20 мг селена, причем максимальное его количество локализуется в щитовидной железе (0,2-2 мг/г) [128, 129].

Он обладает целым спектром важнейших функций. Селен участвует в окислительно-восстановительных реакциях, реакциях дыхательной цепи, пентозофосфатном цикле, цикле лимонной кислоты и перекисном окислении липидов, регуляции клеточного роста и апоптоза, секреции и метаболизме тиреоидных гормонов, иммунных процессах. Биологическая активность селена связана с селенозависимыми протеинами: оксидоредуктазами (дейодиназы D1, D2, D3), глутатионпероксидазами (семь изоформ GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx5, GPx6, GPx7), тиоредоксин редуктазами (цитоплазматическая (TRx1), митохондриальная (TRx2) и TRx яичек (TRx TRx3)), селенопротеинами P, W, T, M [130, 131].

Значение селена в синтезе и метаболизме тиреоидных гормонов велико. Селен - основной молекулярный синергист йода. Он в составе селензависимых ферментов участвует в регуляции окислительного стресса, индуцированного синтезом тиреоидных гормонов. Для синтеза гормонов необходимо окисление йодида до активной формы с последующим йодированием тирозильных остатков тиреоглобулина под действием окисляющего агента  $H_2O_2$ . Недостаток селена может потенцировать дефицит йода, приводить к повышенной выработке ТТГ, который стимулирует йодирование тиреоглобулина и продукцию  $H_2O_2$ . Недостаток селена способствует снижению активности глутатионпероксидазы и накоплению  $H_2O_2$  в тиреоцитах. Механизмы антиоксидантной защиты ослабевают, и вследствие этого развивается некроз с последующим фиброзом и атрофией щитовидной железы [132]. Данные, полученные украинскими учеными, констатируют негативное влияние селенодефицита на повышение распространенности тиреопатологии, в том числе, с очаговыми изменениями [133].

В масштабном исследовании китайских ученых было доказано, что при дефиците селена наблюдается высокая распространенность тиреоидной патологии (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, зоб). Исследуемые из двух провинций Китая с различным уровнем обеспеченности селена, были разделены на группу с адекватным селеновым статусом ( $n=3038$ ) и низким ( $n=3114$ ), с разницей в концентрации селена в моче в 2 раза. По результатам исследования было показано, что распространенность тиреоидной патологии выше в группе с низким статусом селена (30,5%) по сравнению со второй группой (18%) ( $p<0,001$ ) [134].

Rasmussen L.V. et al. (2011) провели в Дании поперечное исследование по оценке взаимосвязи между содержанием селена в сыворотке крови и объемом щитовидной железы, кроме того, они изучили связь между концентрацией селена с риском развития тиреомегалии в йоддефицитных районах до и после введения фортификации йодом продуктов. Авторы пришли к выводу, что низкая концентрация селена в сыворотке обратно коррелирует с объемом щитовидной железы и связана с более высоким риском развития увеличенной щитовидной железы [135].

В исследовании Cinaz P. (2004) у детей с зобом концентрация йода в моче и уровень селена в сыворотке были значительно ниже по сравнению с детьми без зоба, подтверждая факт участия недостатка селена в развитии тиреомегалии [136].

Только в единичных исследованиях отмечается, что в йодадекватных районах показатели содержания селена в сыворотке крови не связаны с объемом щитовидной железы [137].

Таким образом, большинство исследований демонстрируют, что дефицит селена связан с более высокой распространенностью заболеваний щитовидной железы. Поддержание физиологической концентрации селена является предпосылкой для предотвращения заболевания щитовидной железы и сохранения общего состояния здоровья.

Цинк является одним из важных микроэлементов, необходимых человеку с начала внутриутробного развития до глубокой старости. Цинк является компонентом более двух тысяч различных белков. Входит в состав таких ферментов как: трансферазы, гидролазы, лиазы, оксидоредуктазы (алкогольдегидрогеназы, супероксиддисмутазы, и т.д.), лигазы и изомеразы. Цинк участвует в обмене белков, жиров, углеводов. Обеспечивает клеточное деление, иммуногенез, опосредованно влияет на синтез Т-лимфоцитов, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов и т.д. Микроэлемент ответственен за активность, стабилизацию и депонирование большинства гормонов в организме (гормоны нейрогипофиза, поджелудочной, щитовидной, половых желез, надпочечников). В организме человека содержится 1,5-3 г цинка [138]. Выявленные корреляции были обнаружены между содержанием цинка и гормонами щитовидной железы, особенно между цинком и Т3/Т4, а также между цинком и ТТГ [139].

Дефицит цинка может усугублять дефицит йода. Проведенные экспериментальные исследования на животных показали, что на фоне йодного дефицита, вызванного введением подопытным животным тиреостатика тирозола, поступление в организм животных цинка и йода приводило к восстановлению уровня тиреотропных гормонов, снижению параметров окислительного стресса, повышению уровня антиоксидантной защиты [140]. В Турции в йоддефицитном регионе оценивалось содержание йода, селена, цинка, меди и молибдена в моче у детей в возрасте 6-12 лет в двух школах провинции Хатай. Дефицит селена и цинка был выраженнее в эндемичном районе [141].

В исследовании Kandhro G.A., 2009 было отмечено, что применение добавок цинка в течение шести месяцев повышало уровень цинка и тиреоидных гормонов у пациентов с увеличенной щитовидной железой [142].

Имеются противоречивые данные о роли дефицита цинка в этиологии эндемического зоба. В исследовании Keshteli A.H., 2010 было показано, что цинковый статус не оказывает влияния на уровень распространенности зоба. Содержание цинка в плазме у детей с зобом и без зоба составляло  $100,81 \pm 22,33$  и  $96,00 \pm 25,79$  мкг/дл соответственно ( $P=0,08$ ) [143].

Аналогичные результаты были получены и в исследовании Sanjari M., 2012. У иранских детей школьного возраста уровень цинка в сыворотке крови в группе с увеличенной щитовидной железой не отличался от группы с нормальными размерами железы. Учеными был сделан вывод, что в данной популяции дефицит цинка не следует рассматривать как фактор риска развития эндемического зоба [144].

Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что уровни цинка снижались при гипотиреозе и увеличивались при гипертиреозе [145].

Токсичными и потенциально токсичными называют микроэлементы, которые в результате воздействия на организм вызывают синдром интоксикации. К «токсичным» микроэлементам относят Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Bi, Tl, а к «потенциально токсичным» Ag, Au, In, Ge, Rb, Ti, Te, U, W, Sn, Zr [146].

Известно, что при избыточном поступлении эти экологически значимые металлы, такие как свинец, ртуть, кадмий, медь, мышьяк и никель и другие обладают тиреотоксичностью у человека и животных. Кинетика гормонов щитовидной железы зависит от ряда соединений металлов [147].

К примеру, свинец приводит к нарушению захвата йода щитовидной железой, хлорид кадмия вызывает блокаду тиреоидной пероксидазы, а оба эти микроэлемента оказывают тормозящее влияние на катаболизм 5' – дейодиназы I и II типов. Кроме того, свинец и кадмий являются элементами – антагонистами йода, цинка, селена, кальция, магния, необходимых для нормального созревания и функционирования гипофиз-тиреоидной системы [90, с. 144]. В ходе Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) в США была изучена взаимосвязь содержания уровней кадмия и свинца в цельной крови с концентрацией тиреоидных гормонов в сыворотке крови 6 231 человек в возрасте 20 лет и старше. Были получены результаты свидетельствующие, что в общей популяции функция щитовидной железы может быть нарушена как кадмиевыми, так и свинцовыми экспозициями [148].

В популяционном исследовании среди беременных женщин в Югославии было доказано, что длительное воздействие свинца может способствовать дисфункции щитовидной железы у матери, стимулируя аутоиммунитет к щитовидной железе [149].

В исследовании Dundar B., 2006, показано, что долгосрочное низкоуровневое воздействие свинца может привести к снижению уровня свТ4 без значительных изменений уровней ТТГ и Т3 у подростков. Уровни свТ3 и ТТГ в группах исследования и контроля не различались ( $P > 0,05$ ). Объем щитовидной железы в исследуемых и контрольных группах не выявили существенных различий ( $P > 0,05$ ). Было обнаружено, что содержание свинца в крови отрицательно коррелирует с уровнями свТ4 ( $r = -0,20$ ,  $P = 0,044$ ) [150].

Результаты исследования Байдаулет И.О. и др. свидетельствуют, что в условиях длительного воздействия свинца в третьем поколении наблюдались накопление свинца в крови до уровней, вызывающих начальные изменения индекса интеллекта (IQ) у детей, значительное снижение неспецифической резистентности, дефицит йода в организме. Наблюдающееся высокое содержание свинца, влияющее на обмен йода, вызывает изменение гормональной деятельности по принципу обратной связи, воздействует на активность преимущественно симпатического отдела центральной нервной системы, повышая уровень напряженности адаптационных реакций, что ведет к возникновению изменений в обмене веществ [151].

Экспериментальное исследование по изучению морфогенеза щитовидной железы у 3-месячных мышей-самцов линии BALB/c в стандартных условиях окружающей среды и на 60-е сутки кумуляции соединений свинца в организме животных второго поколения показало усиление внутриклеточной регенерации тиреоцитов, сопровождающееся ускоренным приростом размеров тиреоцитов и их ядер и развитием стадии относительной резистентности [152].

Кадмий может накапливаться не только в печени, почках и поджелудочной железе, но и в щитовидной железе. Установлено, что концентрация кадмия в крови положительно коррелирует с накоплением в щитовидной железе. Женщины фертильного возраста имеют более высокую концентрацию кадмия в моче, чем мужчины. Кадмий способен вызывать окислительный стресс и повреждение ткани щитовидной железы. Основными внутриклеточными мишенями кадмия считаются митохондрии. Хроническое воздействие кадмия часто приводит к коллоидному кистозному зобу, аденоматоидной фолликулярной гиперплазии с дисплазией, к снижению и прекращению секреции тиреоглобулина, диффузии парафолликулярных клеток, узловой гиперплазии и гипертрофии [153].

Nie X et al. (2017) по результатам анализа полученных моделей линейной и логистической регрессии констатировали, что у женщин уровни свинца и кадмия были связаны с более высоким уровнем ТТГ и гипотиреозом, соответственно, а также предположили, что свинец и кадмий индуцируют аутоиммунные процессы в щитовидной железе. Среди мужчин корреляции не обнаружено [154].

При экспериментальной интоксикации соединениями кадмия самцов крыс-альбиносов наблюдалось снижение уровня сывороточного кальция, железа и связанного железа и гормонов Т3 и Т4 по сравнению с контрольной группой [155].

Luca E et al. (2017) оценивали комбинированный эффект бора, кадмия и молибдена у самок крыс породы Wistar, подвергшихся воздействию препарата метимазола и диете с низким уровнем йода. Наблюдалось значительное увеличение трансформированных фолликулярных клеток щитовидной железы. Это исследование свидетельствует о том, что незначительно повышенные концентрации в окружающей среде бора, кадмия и молибдена могут ускорить появление маркеров трансформации в щитовидной железе крыс с гипотиреозом [156].

По данным Vuha A et al. 2013 в экспериментах на животных было доказано негативное влияние кадмия на уровень гормонов щитовидной железы, причем наиболее выраженный эффект наблюдался у трийодтиронина. Вычисленные контрольные дозы для Cd-эффектов на гормоны щитовидной железы указывают на Т3 как наиболее чувствительный, который можно использовать в качестве основы для оценки риска. Кроме того, ученые в результате исследования совместного воздействия кадмия и полихлорированных бифенилов на функцию щитовидной железы пришли к выводу об их возможном синергизме [157].

При проведении Национального обследования состояния здоровья и питания в США (NHANES) у 4 409 взрослых в (2007-2008) отмечалась обратная связь между воздействием ртути и гормонами щитовидной железы, а также положительная между кадмием и гормонами щитовидной железы. В экспериментальной работе на крысах было доказано, что комбинированное



воздействие кадмия и дезабромированного дифенилового эфира (BDE209) наиболее деструктивно влияют на функцию щитовидной железы [158].

Результаты исследования Rosati M.V. et al. (2016) указывают на то, что профессиональное воздействие низких концентраций кадмия, присутствующих в городском воздухе, влияет на уровень гормонов щитовидной железы. Статистические тесты в исследовании показали отрицательную корреляцию между уровнями кадмия в моче и свТ3 и свТ4 и положительную корреляцию между уровнями кадмия и ТТГ [159].

В популяционном исследовании США оценивалась связь между биомаркерами воздействия металлов и гормонами щитовидной железы у взрослых. Содержание ртути в крови ассоциировалась с уменьшением Т3 и Т4, кадмия с уменьшением ТТГ. Кадмий в моче был связан с увеличением как Т3, так и Т4. Уменьшение Т4 было связано с содержанием таллия и бария в моче, а Т3 только с барием. Для ТТГ, цезий ассоциировался со сниженным, а вольфрам с повышенным уровнем [160].

В экспериментальной работе было показано, что в присутствии в среде молибдата аммония наблюдалось снижение связывающей активности с рецептором Т3 клеток печени. При этом, на связывающую активность Т4 молибдат аммония не влиял [161].

Изучалось влияние сульфата никеля на концентрации Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови крыс. Крысы были разделены на четыре группы, которым в различных дозировках вводили раствор NiSO<sub>4</sub>: 0,005 моль/л, 0,01 моль/л, 0,02 моль/л и контроль. Спустя сорок дней концентрации Т3 и Т4 в сыворотке групп 0,01 моль/л NiSO<sub>4</sub> и 0,02 моль/л NiSO<sub>4</sub> были значительно уменьшены (P<0,05 или P<0,01). Концентрации Т4 в сыворотке 0,005 моль/л NiSO<sub>4</sub>-группы также уменьшались по сравнению с контрольной группой. Однако по содержанию ТТГ группы не различались. Наблюдалась пролиферация эпителиальных клеток щитовидной железы, с трансформацией структуры ядра и эндоплазматического ретикулума. Результаты этого исследования убедительно доказали деструктивную роль Ni по отношению к щитовидной железе [162, 163].

При проведении исследования элементного статуса населения г. Челябинска (начиная с 18-летнего возраста) с целью выявления рисков развития гипо- и гиперэлементозов техногенной природы, было установлено во всех возрастных группах превышение на 32,0–38,0% верхней границы допустимого уровня содержания никеля. Начиная с 30-летнего возраста и на протяжении всей жизни, большинство горожан испытывают повышенную нагрузку со стороны таких токсичных элементов как кадмий, свинец, ртуть и хром. При этом с возрастом риск развития гиперэлементозов значительно возрастает [164].

В обзоре Sun H.J. et al. (2016) обсуждаются механизмы токсичности мышьяка на эндокринную систему, включая тиреоидный обмен. Основываясь на последних исследованиях, исследователи предположили, что соединения мышьяка, включая арсенат (As(V)) и арсенид (As(III)), являются эндокринными разрушителями. Мышьяк индуцирует метилирование и окислительный стресс,

при этом, высокая степень связывания As (III) с тиолами играет важное значение. Доказано наличие взаимосвязи между воздействием мышьяка и маркерами щитовидной железы [165]. Мышьяк может негативно влиять на тиреоидный синтез. Это связано с воздействием на ТПО, участвующую в синтезе гормонов щитовидной железы. Триоксид мышьяка ( $As_2O_3$ ) ингибирует активность ТПО *in vitro*. Считается, что ингибирование происходит, когда  $As_2O_3$  связывается со свободными сульфгидрильными группами ТПО. Исследованиями Palazzolo D.L. с соавторами (2012) доказано, что триоксид мышьяка и пониженный глутатион действуют синергично, повышая степень ингибирования активности пероксидазы щитовидной железы *in vitro* [166].

В исследовании на животных было доказано, что арсенит натрия и триоксид мышьяка оказывали одинаковое неблагоприятное воздействие на биохимические показатели крови, антиоксидантный статус и уровень гормонов щитовидной железы у морских свинок. После диеты с добавлением соединений мышьяка в течение 11 недель активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке была значительно повышена, уровень гемоглобина в крови снижен. Уровень эритроцитарных антиоксидантов (каталаза, супероксиддисмутаза, восстановленный глутатион, глутатион-S-трансфераза и глутатионредуктаза) уменьшался, и активность перекисного окисления липидов повышалась при воздействии мышьяка. Уровень гормонов щитовидной железы был снижен, а содержание мышьяка в тканях увеличилось [167].

Анализ взаимосвязи соединений мышьяка в моче с содержанием гормонов щитовидной железы показал наличие положительной связи между ТТГ и диметиларсиновой кислотой ( $p < 0,01$ ) и отрицательной связью между уровнями Т4 и диметиларсиновой кислотой ( $p < 0,01$ ) у мужчин с дефицитом йода. Уровни арсенобетаина были обратно связаны с уровнями Т4 у женщин как с дефицитом йода ( $p = 0,054$ ), так и у йодобеспеченных ( $p < 0,01$ ). Токсичность мышьяка обусловлена главным образом активацией перекисного окисления липидов и окислительным стрессом [168].

Воздействие соединений лития может вызвать нарушение функции щитовидной железы. Поступление лития в организм с питьевой водой негативно влияло на функцию щитовидной железы у беременных женщин [169].

Исследован эффект острого воздействия метилртутистого хлорида и хлорида ртути на функции щитовидной железы. Было продемонстрировано значительное снижение количества меченых йодтиронинов, свидетельствующее о том, что ртуть нарушает синтез йодтиронинов. Под действием соединений ртути наблюдалось ингибирование йодтирозиндейодиназы в ЩЖ *in vitro* и *in vivo*. Отмечалось снижение уровня тироксина [170]. В исследовании среди беременных женщин, получавших добавки йода показано, что пренатальное воздействие ртути было обратно связано с уровнями Т3. Содержание ртути в пуповинной крови было негативно связано с Т3 (-0,08; 95% ДИ: -0,15, -0,02,  $p = 0,07$ ) [171].

В экспериментальной работе по исследованию долгосрочных эффектов соединений бора на морских свинках было выявлено, что концентрация Т3 в сыворотке крови снижалась ( $P < 0,07$ ) у растущих свинок, но Т4 сыворотки не изменялся ( $P = 0,46$ ). По завершении фазы роста у животных добавки бора в диету уменьшали концентрацию Т3 и Т4 в сыворотке ( $P < 0,05$ ) [172].

При анализе влияния солей тяжелых металлов (цинка, меди, свинца, кадмия, сурьмы и др.) на морфологическую структуру и функцию ЩЖ у 152 жителей Прикамья, умерших от случайных травм в 1960-е, в 1990-е и в 2000-е годы, было установлено, что ЩЖ обладает способностью депонировать ксенобиотики, в частности соли тяжелых металлов. Являясь протоплазматическими ядами, соли тяжелых металлов, попадая в тиреоидную паренхиму, связываются с белками и вызывают иммунную реакцию. У всех обследованных в 2000-е годы в ткани ЩЖ при гистологическом исследовании обнаружено накопление иммунокомпетентных клеток - лимфоидная и плазматическая инфильтрация ЩЖ. В 1960-е годы, когда экологическая ситуация была значительно лучше, подобные патоморфологические изменения в ЩЖ не наблюдались [173].

При дисфункции щитовидной железы меняется биохимическая регуляция депонирования микроэлементов в волосах. Показано достоверное различие в содержании кадмия, марганца и фосфора в группе с гипофункцией щитовидной железы по сравнению с нормальной функцией щитовидной железы. Изменения в балансе микроэлементов при гиперфункции щитовидной железы в сравнении с нормой выражаются в увеличении количества магния, фосфора и молибдена [174].

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Дизайн исследования**

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).

Дизайн исследования – одномоментное поперечное исследование. Работа одобрена локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол №11 от 30.11.2015). Исследовательская работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и последующих поправок. От родителей/законных представителей детей были получены информированные согласия.

Научное исследование проводилось на территории Западного Казахстана в рамках кластерного анализа по изучению йоддефицитных заболеваний и мониторингу их устранения. В соответствии с рекомендациями ВОЗ проведен выбор мест обследования с использованием выборки, пропорциональной генеральной совокупности (ПГС метод) и простой случайной выборки [175]. Методом систематической выборки выбраны 30 кластеров из генеральной совокупности. Генеральная совокупность каждой области делилась на 30, при этом получали интервал выборки ( $k$ ). Выбиралась начальная точка обследования выбором случайного числа в диапазоне от 1 до  $k$ . Выбор школ внутри кластера проведен с использованием таблицы случайных чисел. Дети общеобразовательных школ, постоянно проживающие в данной местности и соответствующие критериям включения, были обследованы сплошным методом. Пилотное исследование показало предполагаемую частоту распространенности зоба как 50%, что позволило рассчитать выборку равную 83 школьника из каждой школы (статистически достоверную, для 95% доверительного интервала).

Материалы, методы и структура исследования представлены на рисунке 1.

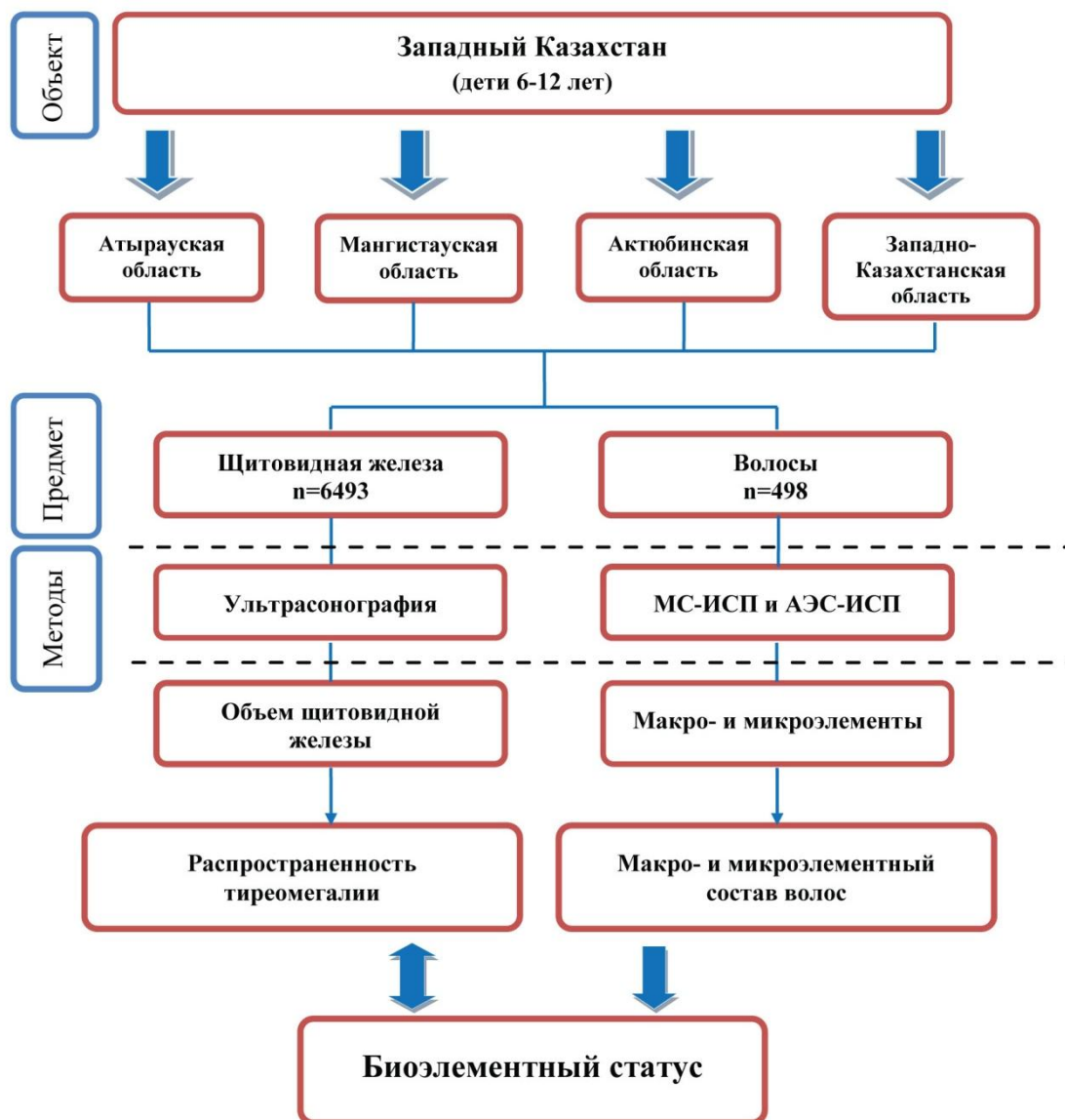


Рисунок 1 – Структура, объекты, предметы, методы исследования

## 2.2 Характеристика обследованного региона

Настоящее исследование проводилось на территории Западного региона Республики Казахстан. Обширный регион включает четыре области: Мангистауская, Западно-Казахстанская, Атырауская, Актюбинская области общей площадью 737,10 тысяч кв. км. Каждая область отличается своими климато-географическими биогеохимическими экологическими особенностями.

Актюбинская область расположена в северо-западной части Казахстана и занимает 300,6 тысяч кв. км. Климат резко континентальный с холодной зимой и жарким и засушливым летом. Летом наблюдаются суховеи и пыльные бури, зимой часты метели. Годовое количество осадков на северо-западе 300, на остальной территории – 125-200 мм в год. Актюбинская область является крупным промышленным регионом Казахстана. Основные промышленные

отрасли – горнодобывающая и химическая промышленность, чёрная металлургия. Недра богаты запасами полезных ископаемых: газа, нефти, нефтегазоконденсата, никеле-кобальтовых руд, фосфорита, титана, цинка, меди, алюминия, калийных солей. Напряженная экологическая ситуация в регионе связана с деятельностью хромдобывающих и перерабатывающих, нефтегазодобывающих предприятий. В области сформировалась устойчивая природно-техногенная борно-хромовая геохимическая провинция [176, 177].

Территория Атырауской области расположена на Прикаспийской низменности, имеет площадь равную 112,6 тысяч кв. км. Климат резко континентальный, засушливый. Лето сухое, продолжительное, жаркое; зима малоснежная, холодная. Годовое количество осадков 100-200 мм. Крупными реками, протекающими по территории области, являются – Урал (впадает в Каспийское море), Эмба, Сагыз, Ойыл. Крупное озеро области – Индер [178]. Регион богат полезными ископаемыми: нефть, газ, боратовые руды, калиевая соль, кальций, бром, гипс, известь, пищевая соль и др. Область находится в зоне с крайне неблагоприятной экологической ситуацией. Тяжесть экологического напряжения связана с интенсивно развитой нефтегазодобывающей промышленностью, радиоактивным загрязнением в результате деятельности испытательных военных полигонов [179].

Западно-Казахстанская область находится на северо-западе Республики и занимает 151,34 тысяч кв. км. Климат резко континентальный. В течение всего года дуют сильные ветры. На юге годовое количество осадков составляет 250 мм, на севере до 400 мм. В области открыты месторождения газа и газового конденсата, нефти, боратовых руд, горючих сланцев, калийно-магниевых солей, цементного сырья керамзитовых глин, строительного и аллювиального песка. Экономика региона представляет индустриально-аграрный характер. Негативное воздействие на окружающую среду оказывают предприятия нефтегазодобывающей промышленности (Карачаганакское и Чинаревское нефтегазоконденсатные месторождения), предприятия машиностроения [180, 181].

Мангистауская область занимает 165,64 тысяч кв.км. Расположена на юго-западе Казахстана, к востоку от Каспийского моря на плато Мангышлак. Территория области находится в полынно-солончаковой пустыне. Климат резко-континентальный, крайне засушливый. Осадков выпадает около 100-150 мм в год. Мангистауская область – развитой промышленный регион, где добывается 25% нефти Казахстана. В недрах Мангистау были обнаружены богатейшие залежи урана, редкоземельных элементов, фосфоритов, железных руд, марганца, меди, поваренной соли, минеральных солей (мирабилит, тенардит), мела. Регион занимает ведущее место в мире по распространению стронция. Основными неблагоприятными факторами являются дефицит пресной воды, малопродуктивные почвы, постоянное колебание уровня Каспийского моря [182, 183].

### 2.3 Характеристика обследованных групп

Критерии включения: возраст детей (6-12 лет); письменное информированное согласие перед включением в исследование.

Критерии исключения: дети с тяжелыми соматическими заболеваниями; заболевания щитовидной железы в анамнезе. Критерии исключения определялись по доступным медицинским записям, бесед с родителями, учителями, обследуемыми.

Обследовались дети 6-12 летнего возраста в связи с их высокой подверженностью йододефициту и доступностью для изучения [175, р. 35].

Все данные (пол, возраст, масса тела, длина тела) были зафиксированы в анкете и представлены в таблице 1. Длина тела и масса тела детей определялись по стандартной методике [184, 185].

Таблица – 1 Исходные характеристики обследованных детей 6-12 лет в Западном регионе Республики Казахстан, (M(SD))

Область исследования	Пол (мальчики/девочки), n (%)	Возраст, лет (M (SD))	Длина тела, см (M (SD))	Масса тела, кг (M (SD))
Актюбинская (n=2257)	1093 (48,4%)/ 1164 (51,6%)	9,0(1,05)	132,22(8,04)	29,04(6,48)
Атырауская (n=1271)	618 (48,6%)/ 653 (51,4%)	9,38(0,71)	134,91(6,98)	31,19(6,97)
Западно-Казахстанская (n=1968)	983 (49,95%)/ 985 (50,05%)	9,26(0,82)	134,57(7,08)	30,55(6,92)
Мангистауская (n=997)	487 (48,8%)/ 510 (51,2%)	9,15(0,79)	135,19(7,2)	30,82(7,04)
Примечание – M (SD) – среднее значение, стандартное отклонение				

### 2.4 Методы исследования

*Определение размеров щитовидной железы методом ультрасонографии*

Тиреоидная сонография осуществлялась с использованием портативного сканера ALOKA SSD-500 с датчиком 7,5 МГц (производство Япония). Измерения проводились в продольной и поперечной плоскости для правой и левой доли. Объем каждой доли щитовидной железы рассчитывался по формуле (1), предложенной Brunn J., 1981 [175, р. 65; 186]:

$$V \text{ (ml)} = 0.479 \times d \times w \times l \text{ (cm)} \quad (1)$$

где V (ml) – объем доли щитовидной железы (мл);

d – толщина доли щитовидной железы (см);

w – ширина доли щитовидной железы (см);

l – длина доли щитовидной железы (см);

0,479 - коэффициент поправки на эллипсоидность.

Тиреоидный объем включал объем двух ее долей: правой и левой, без учета объема перешейка.

Площадь поверхности тела (ППТ) определялась по номограмме (по Графорду, Терри и Рурку от Fanconi G., Walgren A.: *Lehbuch der Padiatrie*, 3 aufl. Basel, Shwabe, 1954) (Приложение В). Полученные данные оценивались относительно ППТ и пола согласно протоколам, рекомендованным ВОЗ (2007) [175, p. 38; 187] (Приложение Г).

За частоту тиреомегалии в популяции принимали все случаи превышения фактического объема щитовидной железы над верхней границей нормы (97 перцентиль).

#### *Исследование биоэлементного состава волос*

С целью оценки биоэлементного статуса проводился макро- и микроэлементный анализ волос у 498 детей. Для микроэлементного анализа волос методом простой случайной выборки обследованные дети были отобраны в две группы: с тиреомегалией и без тиреомегалии. Оценивалось содержание двадцати пяти химических элементов: Al, As, B, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, I, K, Li, Mn, Mg, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Hg, Zn. Согласно Green S.B. (1991), для проведения регрессионного анализа выборка должна составлять 10-20 кратное увеличенное количество анализируемых переменных [188]. В нашем случае выборка обследуемых должна составлять 250-500 человек.

Предметом исследования в нашей работе являлись волосы. Обладая рядом преимуществ, как биологический субстрат, волосы отличаются прочностью, не подвергаются биологическим изменениям. Наружная оболочка волоса, состоящая из кератина, препятствует потере внутренних компонентов и проникновению внутрь внешних загрязнений. Волосы дают возможность получения информации обо всех элементах, содержащихся в организме за достаточно продолжительный период времени, содержат более высокую концентрацию микроэлементов по сравнению с другими биосубстратами. В составе волос входит большое количество цистеина, обладающего, благодаря наличию тиоловой группы, хелатирующими свойствами по отношению к элементам переходных металлов. Поэтому концентрация микроэлементов в волосах примерно в пятьдесят раз выше, чем в крови и моче. Волосы, в отличие от крови или мочи, гораздо меньше зависят от систем, регулирующих гомеостаз. Проба волос может быть получена без травмирования пациента, а хранение и транспортировка материала не требуют специального оборудования: волосы не портятся и сохраняются без ограничения времени [189].

Образцы волос получали путем состригания чистыми ножницами из нержавеющей стали с 3-5 участков затылочной части головы в количестве не менее 0,1 г. Для элементного анализа волос использовали проксимальные части прядей длиной 3-4 см. Пробы помещали в конверты с идентификационными записями. Одновременно в направлении указывали возраст, пол, цвет волос, место постоянного проживания. Пробы волос, полученные у детей,



отправлялись для анализа в лабораторию АНО «Центр Биотической Медицины» (Москва). АНО «Центр Биотической Медицины» является сертифицированной лабораторией по стандартам ISO Europe; сертифицирован по Системе менеджмента качества, соответствующей требованиям международного стандарта ISO 9001:2008 (Сведения о регистрации: ОГРН 1027700072157 от 29.07.2002).

Аналитические исследования элементного состава волос проводили методами масс спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (МС-ИСП) и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП). Анализ образцов проводили на атомно-эмиссионном спектрометре Optima 2000 DV (Perkin Elmer, США) и квадрупольном масс-спектрометре Nexion 300D (Perkin Elmer, США).

Все образцы волос подвергали лабораторной пробоподготовке согласно требованиям МАГАТЭ. Образцы волос обрабатывали ацетоном (ОсЧ) для обезжиривания и удаления посторонних включений в течение 10-15 минут и трижды промывали дистиллированной водой. Затем образцы высушивали в сушильном шкафу при температуре 60°C до воздушно-сухого состояния. На аналитических весах брали навеску высушенных и измельченных волос массой 0,1 г. Полученную навеску волос помещали в пластиковую градуированную пробирку, и добавляли 1 мл азотной кислоты. Образец выдерживали в пробирке на водяной бане в течение 1 часа. Затем пробирку охлаждали до комнатной температуры, и объем раствора доводили бидистиллированной водой до 10 мл. Контрольная проба готовилась без волос, но с соблюдением всех вышеуказанных этапов. В качестве стандартного образца использовался сертифицированный стандартный образец волос человека GBW09101 «Human hair», выпущенный Шанхайским институтом ядерных исследований (Shanghai Institute of Nuclear Research, PR China). Калибровка системы проведено с использованием набора стандартов Universal Data Acquisition Standards Kit (PerkinElmer Inc., США). Внутренняя онлайн стандартизация выполнялась с использованием раствора изотопа Иттрий-89, полученного из Yttrium (Y) Pure Single-Element Standard (PerkinElmer Inc., США).

Метод ИСП-МС комбинирует использование индуктивно-связанной плазмы в качестве источника ионов с квадрупольным масс-спектрометром, выступающим в роли масс-анализатора (фильтра) и дискретно-диодным детектором, который используется для регистрации отдельных ионов и их потоков. Индуктивно-связанная плазма, поддерживаемая в специальной горелке, способна эффективно возбуждать однозарядные ионы из атомов вводимого образца. Далее ионы фокусируются ионно-оптической системой (и отделяются от полиатомных и изобарных ионов в специальных моделях приборов) и попадают в анализатор масс-спектрометра, где разделяются по отношению массы к заряду ( $m/z$ ). Соответствующий ионный поток регистрируется детектором. Через масс-спектрометр в каждый момент времени пропускаются ионы со строго определенным ( $m/z$ ), которые затем попадают в детектор для количественной регистрации. Число соударений за единицу

времени пропорционально количеству атомов каждого определяемого изотопа в исходном образце. Линейный диапазон зависимости интенсивности сигнала от концентрации на современных приборах превышает шесть-восемь десятичных порядков, позволяя в одном цикле сканирования масс-спектра регистрировать и единичные импульсы от малых концентраций, и ионные токи от высоких концентраций элементов. Для достижения такого широкого динамического диапазона в современных ИСП-МС приборах применяется двойная регистрация сигналов: импульсный режим одного сегмента детектора используется для подсчета отдельных ионов и аналоговый режим другого - для регистрации ионных токов. Таким образом, современные приборы ИСП-МС позволяют определять концентрации элементов и отдельных изотопов на уровне от сотых долей наногаммов до сотен миллиграммов на литр. Достижимые пределы обнаружения, высокая чувствительность и избирательность метода ИСП-МС позволяет количественно определять во многих биологических и медицинских объектах и материалах до 40-50 элементов в течение 2-3 мин [190].

Методика атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой основана на окислительно-кислотной "мокрой" минерализации проб исследуемых биосубстратов. Далее проводится анализ на требуемые химические элементы методом атомно-эмиссионной спектрометрии с использованием в качестве источника возбуждения высокочастотной индуктивно связанной аргоновой плазмы. Цель пробоподготовки состоит в переведении пробы в растворенную форму, удобную для ввода в спектрометр. Переведение в раствор достигается обработкой проб концентрированной азотной кислотой при открытом и автоклавном разложении. Полного предварительного разрушения органической матрицы не требуется, поскольку это не сказывается на протекающей в плазме при высокой температуре атомизации пробы и на процессах возбуждения эмиссионных спектров атомов определяемых элементов. Применение схемы последовательного сканирования позволяет задавать необходимый список требуемых спектральных линий, отвечающих определяемым элементам. Интенсивность спектральной линии элемента определенным образом связана с его концентрацией в пробе, что позволяет с использованием сопровождающего спектрометр программного обеспечения получать надежные градуировочные характеристики, прямо пропорциональные в интервале пяти-шести порядков. Гарантируемая величина пределов обнаружения, достигаемых на спектрометрах такого класса, составляет доли мкг/л. Сочетание высокой избирательности и последовательного по длинам волн способа измерений позволяет определять до 20-30 элементов из одной подготовленной пробы в течение 4-5 мин [191].

Определение содержания химических элементов в волосах с помощью методов ИСП-АЭС и ИСП-МС позволяет комплексно оценивать воздействие эколого-гигиенических и физиологических факторов на организм у детей. Методика характеризуется высокой чувствительностью, информативностью, производительностью [192].

### *Статистический анализ*

Полученные данные были обработаны с использованием программного обеспечения SPSS 25 (SPSS Inc, Chicago, IL, США), Statistica10 (StatSoftInc., США). Распределение данных оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова. Для описательной статистики количественных переменных использованы среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), и в случае распределения, отличного от нормального медиана (Me) и 25 и 75 процентиля (Me (q25–q75)). Для описания качественных данных использованы частоты (в %) с 95 % доверительными интервалами.

Для оценки статистической значимости различий величин с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента. В случае неподчинения данных закону нормального распределения для оценки различий применялся в двух группах - тест Манна-Уитни U, в трех и более – H-критерий Краскела-Уоллиса. Категориальные данные анализировали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена ранговой корреляции.

Связь между объемом щитовидной железы и содержанием биоэлементов в волосах исследуемых оценивали с помощью многомерного линейного регрессионного анализа, в котором общий тиреоидный объем использовался в виде зависимой переменной. Независимыми переменными явились концентрации биоэлементов. Ввод независимых переменных осуществляли методом форсированного ввода. В качестве потенциальных конфаундинг-факторов в модели также вводили ИМТ и возраст. Регрессионные коэффициенты представлены с 95% доверительными интервалами с уровнем их статистической значимости (p) [193].

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

### 3 ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТИРЕОМЕГАЛИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

В соответствии с эпидемиологическими критериями ВОЗ, распространенность зоба среди детей школьного возраста 6-12 лет более чем 5% следует расценивать как йоддефицитные заболевания слабой степени, 20-29,9% – умеренной, а более 30% как тяжелой степени тяжести. Ультразвуковое исследование щитовидной железы дает точную информацию о размерах и структуре щитовидной железы и в настоящее время считается наиболее надежным и предпочтительным методом определения объема щитовидной железы [194, 195].

*Распространенность тиреомегалии по результатам УЗИ щитовидной железы детей Актюбинской области*

В исследование были включены 2257 детей школьного возраста в возрасте 6-12 лет. Антропометрические данные детей, вовлеченных в исследование, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Антропометрическая характеристика обследованных детей 6-12 лет в Актюбинской области Республики Казахстан

Антропометрические характеристики	Мальчики n=1093 (48,4%)		Девочки n=1164 (51,6%)		Всего n= 2257	
	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)
Возраст, лет	9,0(1,07)	9,00 (8,0-10,0)	9,0(1,03)	9,0(8,0-9,0)	9,0(1,05)	9,0 (8,0-9,0)
Длина тела, см	132,28 (7,77)	132,0 (127,0-137,0)	132,17 (8,30)	131,00 (127,0-136,0)	132,22 (8,04)	132,0 (127,0-137,0)
Масса тела, кг	29,15 (6,0)	28,0 (25,0-31,60)	28,93 (6,90)	27,00 (24,85-31,10)	29,04 (6,48)	27,8 (25,0-31,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	16,55 (2,33)	16,19 (15,15-17,48)	16,39 (2,38)	16,05 (14,87-17,43)	16,47 (2,36)	16,12 (15,02-17,43)
ППТ, м <sup>2</sup>	1,04 (0,13)	1,0(0,9-1,1)	1,03 (0,14)	1,0(0,9-1,1)	1,03 (0,14)	1,0(0,9-1,1)
Примечания						
1 ИМТ – индекс массы тела;						
2 ППТ – площадь поверхности тела;						
3 М (SD) – среднее значение, стандартное отклонение;						
4 Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль						

Основным критерием зобной эндемии в исследовании является распространенность зоба. Распространенность тиреомегалии у детей школьного возраста Актюбинской области Республики Казахстан согласно проведенного 30-кластерного анализа с использованием 97-го перцентиля объема, рекомендованного ВОЗ/МСКЙДЗ (2007), составила 42,7% (95% ДИ:40,67-44,75) и соответствует зобной эндемии тяжелой степени [196]. При этом частота зоба отмечается у 503 девочек (52,2% (95% ДИ:49,0-55,3)) и у 461 мальчиков (47,8% (95% ДИ:44,7-50,9)).

Результаты анализа распространенности зоба по полу и возрасту отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Распространенность тиреомегалии и общий тиреоидный объем с учетом пола и возраста у обследованных детей Актюбинской области Республики Казахстан

Возраст	пол	Общий тиреоидный объем		Распространенность тиреомегалии, %
		Ме (мл)	q25–q75 (мл)	
7	М	3,38	2,5-4,88	45,5
	Ж	3,20	2,6-4,31	43,9
8	М	3,13	2,54-4,20	37,42
	Ж	3,20	2,46-4,20	38,74
9	М	3,19	2,55-4,24	31,2
	Ж	3,24	2,62-4,32	32,25
10	М	4,30	3,41-5,64	57,5
	Ж	4,73	3,13-5,99	61,0
11	М	5,47	4,12-7,12	71,1
	Ж	6,0	5,02-8,21	78,1
12	М	7,75	6,60-9,24	91,9
	Ж	8,96	7,6-10,57	86,2
Всего	М	3,51	2,71-4,76	42,2
	Ж	3,52	2,70-5,0	43,21

Примечания  
1 Ж - женский, М – мужской;  
2 Ме – медиана;  
3 q25–q75 – интерквартильный размах

Наиболее высокая распространенность тиреомегалии, соответствующая эндемии тяжелой степени, наблюдается в городе Актобе - 60,7% (95% ДИ:57,9-63,8), Темирском - 54,8% (95% ДИ:49,37-60,23), Мугалжарском - 43,91% (95% ДИ:37,5-50,33), Алгинском районах - 50,0% (95% ДИ:41,83-58,17). Зобная эндемия легкой степени определяется в Шалкарском - 7,52% (95% ДИ:4,08-10,9), Хобдинском 12,96% (95% ДИ:6,6-19,3), Уилском 15,0% (95% ДИ:8,0-22,0), Каргалинском 12,6% (95% ДИ:8,1-17,1), Мартукском 12,22% (95% ДИ:7,9-16,53), Иргизском - 11,49% (95% ДИ:4,79-18,20), Байганинском - 14,63%

(95% ДИ:6,98-22,28) и Айтекебийском районах - 10,68% (95% ДИ:4,71-16,64). Спорадические случаи тиреомегалии наблюдались в Хромтауском районе 2,88% (95% ДИ:0-6,1). Наиболее полно ситуация отражена в картограмме (рисунок 2).

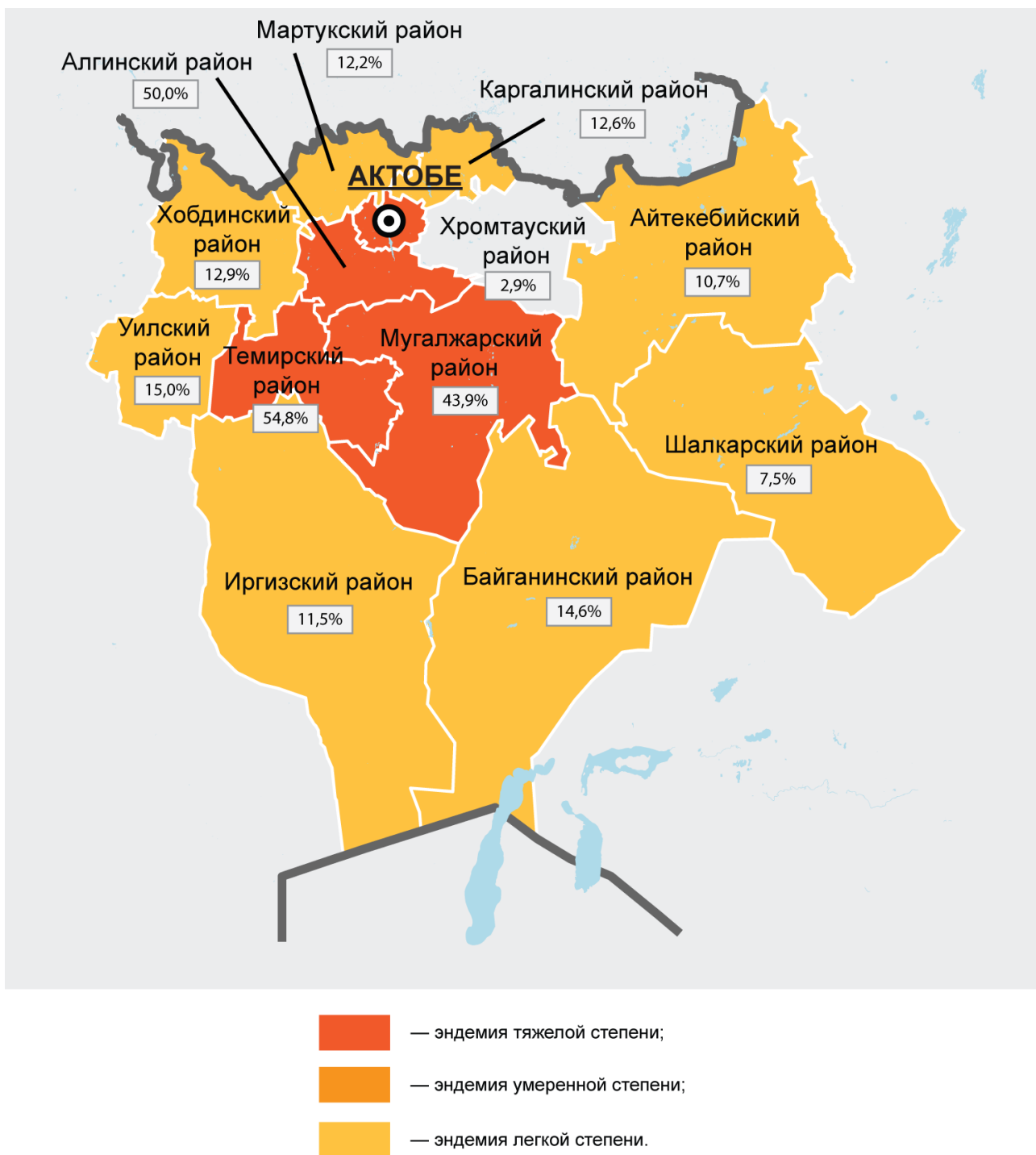


Рисунок 2 – Картограмма распространенности тиреомегалии в Актюбинской области по данным ультразвукового исследования детей 6-12 лет

Анализ распространенности тиреомегалии в регионе показал самые высокие показатели в зонах наиболее сильного антропогенного влияния. Тяжелая эндемическая ситуация в Темирском, Мугалжарском районах связана с развитой нефтегазодобывающей промышленностью. Кошмагамбетова Г.К. (2016) в своем диссертационном исследовании, проведенном на территории Актюбинской области, убедительно доказала, что в регионе добычи нефти и газа наблюдается напряженная зобная эндемия, при этом распространенность зоба среди школьников, проживающих в нефтегазоносных районах в 5,4 раза выше, чем у детей из экологически благополучных районов [197]. Город Актобе и Алгинский район представляют собой индустриальные территории по переработке хромитовых руд с развитой горной металлургией. Тем не менее, интересным является факт низкой частоты тиреомегалии в Хромтауском районе. По данным многочисленных исследований, г. Хромтау относится к зоне техногенного загрязнения хромитовыми рудами. В данном регионе отмечается высокая заболеваемость среди детей соматическими заболеваниями (болезни органов дыхания, пищеварительной системы, анемии и др.) [196, с. 39; 198].

При сравнении распространенности тиреомегалии по гендерному признаку значимой разницы не наблюдается ( $\chi^2=0,25$  df=1;  $p>0,05$ ): у мальчиков – 42,2% (95% ДИ:39,25-45,11), у девочек – 43,2% (95% ДИ:40,37-46,06) в соответствии с рисунком 3.

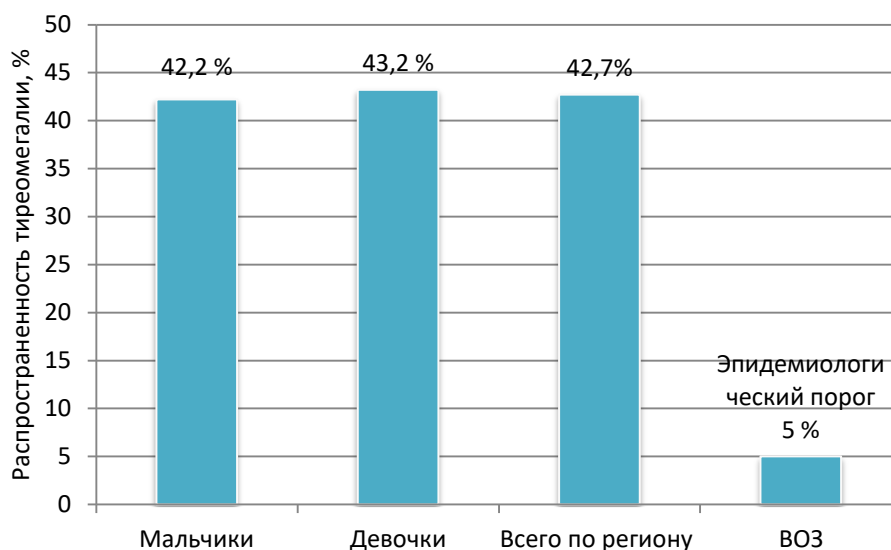


Рисунок 3 – Относительная распространенность тиреомегалии по данным ультрасонографии щитовидной железы, (%)

При анализе распространенности зоба по полу и возрасту, начиная с 9 лет, наблюдается нарастание частоты зоба с возрастом (рисунок 4). Наиболее высокие показатели выявлены у 12 летних детей ( $\chi^2=21,04$  df=1;  $p<0,001$ ). По-видимому, сказывается наступление пубертатного периода. В начале полового созревания наблюдается напряжение гипоталамо-гипофизарной системы,

проявляющееся в повышении уровня ТТГ с последующим повышением уровня Т4. Эти изменения являются физиологическими и направлены на поддержание высокого уровня обмена веществ в растущем организме [199]. Кроме того, в подростковом периоде повышенная потребность в тиреоидных гормонах способствует развитию относительной недостаточности йода даже при адекватном его потреблении с пищей. В условиях йододефицита относительный дефицит тиреоидных гормонов может стать причиной формирования зоба у подростков, причем у девочек пубертатного периода встречается в несколько раз чаще, чем у мальчиков [200].

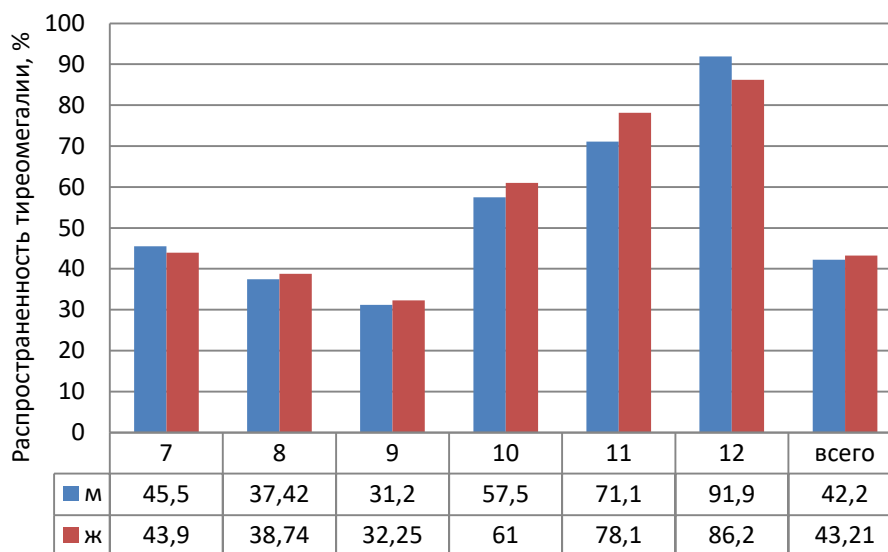


Рисунок 4 – Распространенность тиреомегалии в Актюбинской области с учетом пола и возраста, (%)

При оценке тяжести зубной эндемии по индексу Ленца-Бауэра, определяемого отношением числа субъектов мужского пола к числу субъектов женского с увеличенной щитовидной железой, было определено соотношение 1:1,1, что свидетельствует о том, что Актюбинская область относится к тяжелому эндемическому очагу. Данный факт подтверждается данными анализа значений тиреоидного объема. Детальное изучение распределения значений объемов щитовидной железы в зависимости от ППТ детей показало, что 97-й перцентиль ОТО девочек и мальчиков области значительно превышает значения 97-го перцентиля, предложенного ВОЗ. Причем наибольшая разница 97-го перцентиля изучаемой популяции с данными ВОЗ наблюдается при показателях ППТ 1,3; 1,4; 1,5 у мальчиков и 1,2; 1,4; 1,5 и 1,6 у девочек (рисунок 5 и 6). Наши результаты согласуются с проведенными исследованиями Abd E. Naser Yamamah G. et al., 2013, которые также констатировали превышение 97-го перцентиля объема щитовидной железы над нормативами ВОЗ [201].



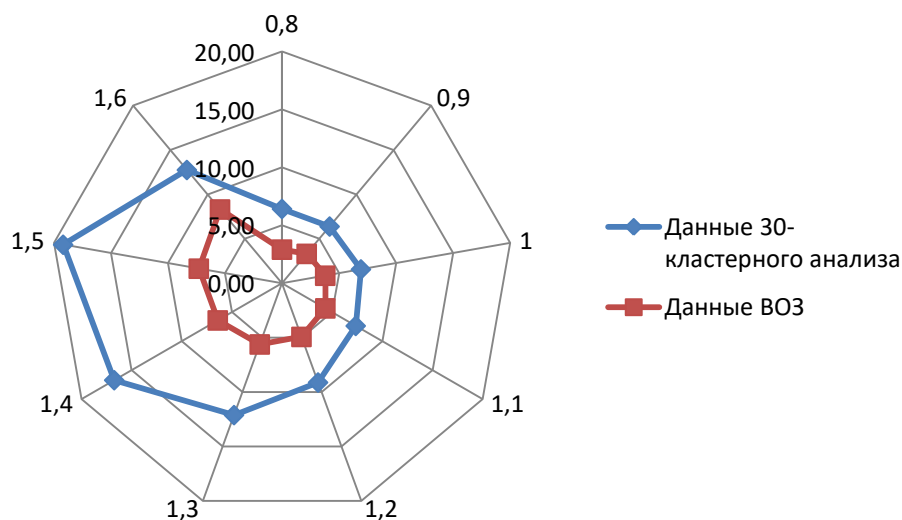


Рисунок 5 – Сравнение 97 перцентиля общего тиреоидного объема (мл) у мальчиков Актюбинской области с нормативами ВОЗ/МСКЙДЗ (97-й перцентиль) с учетом ПИТ

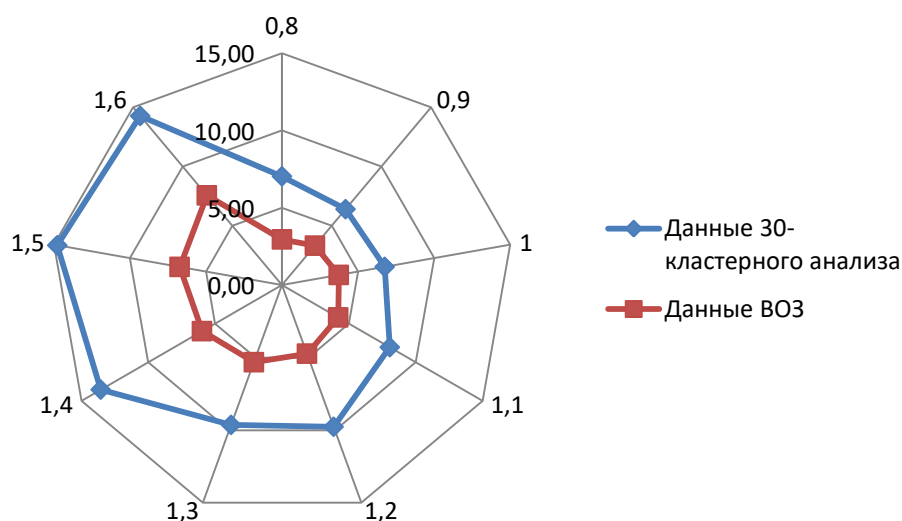


Рисунок 6 – Сравнение 97 перцентиля общего тиреоидного объема (мл) у девочек Актюбинской области с нормативами ВОЗ/МСКЙДЗ (97-й перцентиль) с учетом ПИТ

Анализ взаимосвязей ОТО с антропометрическими данными и возрастом детей показал, что имеется средняя положительная связь с длиной тела ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ), массой тела ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ) и возрастом ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ). Корреляция с индексом массы тела незначительна ( $r=0,16$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, в Актюбинской области Республики Казахстан отмечается зубная эндемия тяжелой степени 42,7% (95% ДИ:40,67-44,75). Наиболее напряженная эндемическая обстановка отмечается в городе Актобе, Темирском, Мугалжарском, Алгинском районах.

*Распространенность тиреомегалии по результатам УЗИ щитовидной железы детей Атырауской области*

В исследование были включены 1271 детей – школьников в возрасте 6-12 лет. Антропометрические данные детей, вовлеченных в исследование, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Антропометрическая характеристика обследованных детей 6-12 лет в Атырауской области Республики Казахстан

Антропометрические характеристики	Мальчики n=618 (48,6%)		Девочки n=653 (51,4%)		Всего n=1271	
	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)
Возраст, лет	9,28(0,78)	9,0 (9,0-10,0)	9,23(0,85)	9,0 (9,0-10,0)	9,38(0,71)	9,0 (9,0-10,0)
Длина тела, см	135,47 (6,99)	135,0 (131,0-140,0)	134,39(6,94)	135,0(130,0-139,0)	134,91 (6,98)	135,0(130,0-140,0)
Масса тела, кг	32,07 (7,38)	30,0 (27,0-35,0)	30,34 (6,45)	29,0(26,0-34,0)	31,19 (6,97)	30,0 (26,0-35,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,34 (2,88)	16,63 (15,50-18,51)	16,68 (2,53)	16,32 (14,88-17,98)	17,0(2,73)	16,46(15,31-18,33)
ППТ, м <sup>2</sup>	1,10(0,14)	1,1(1,0-1,2)	1,07(0,13)	1,1(1,0-1,2)	1,09(0,13)	1,1 (1,0-1,2)
Примечания: 1 ИМТ – индекс массы тела; 2 ППТ – площадь поверхности тела; 3 М (SD) – среднее значение, стандартное отклонение; 4 Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль						

Распространенность зоба у детей школьного возраста Атырауской области Республики Казахстан согласно проведенного 30-кластерного анализа составила 33,52% (95% ДИ:30,92-36,11) и соответствует зубной эндемии тяжелой степени. При этом тиреомегалия отмечается у 211 девочек (49,5% (95% ДИ:44,8-54,3)) и у 215 мальчиков (50,5% (95% ДИ:45,7-55,2)).

Результаты анализа распространенности зоба по полу и возрасту отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Распространенность тиреомегалии и общий тиреоидный объем с учетом пола и возраста у обследованных детей Атырауской области Республики Казахстан

Возраст	Пол	Общий тиреоидный объем		Распространенность тиреомегалии, %
		Ме (мл)	q25–q75 (мл)	
7	М	0,84	0,84-0,84	-
	Ж	1,55	0,64-2,45	-
8	М	3,42	2,35-4,32	34,9
	Ж	3,58	2,60-4,51	38,46
9	М	3,36	2,42-4,36	31,19
	Ж	3,18	2,30-4,22	27,0
10	М	3,88	2,63-5,07	38,26
	Ж	3,81	2,79-5,09	38,36
11	М	4,22	3,10-5,73	45,45
	Ж	4,16	2,86-4,82	36,67
Всего	М	3,59	2,48-4,67	34,8
	Ж	3,52	2,45-4,52	32,3

Примечания:  
 1 Ж – женский, М – мужской;  
 2 Ме – медиана;  
 3 q25–q75 – интерквартильный размах

Наиболее высокая распространенность тиреомегалии, соответствующая эндемии тяжелой степени, наблюдается в Кзылкогинском - 83,1% (95% ДИ:76,93-89,26), Жылыойском - 60,84% (95% ДИ:52,84-68,84), Макатском - 53,38% (95% ДИ:44,8-54,3), Индерборском районах - 44,68% (95% ДИ:36,47-52,89). Зобная эндемия умеренной степени определяется в Махамбетском районе - 20,13% (95% ДИ:13,89-26,36). Эндемия легкой степени тяжести в Исатайском - 11,4% (95% ДИ:5,57-17,24) и Курмангазинском районах - 5,71% (95% ДИ:1,98-13,4). Критическая ситуация отмечается в Кзылкогинском, Жылыойском и Макатском районах, где более 81%, 60% и 53% соответственно популяции детей 6-12 лет имеет увеличенную щитовидную железу.

Проведенный анализ распространенности зоба в районах Атырауской области позволил отразить основные результаты в картограмме (рисунок 7).



Рисунок 7 – Картограмма распространенности тиреомегалии в Атырауской области по данным ультразвукового исследования детей 6-12 лет

При сравнении распространенности тиреомегалии по гендерному признаку частота зоба не отличается ( $\chi^2=0,87$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ): у мальчиков - 34,79% (95% ДИ:31,03-38,54), у девочек 32,31% (95% ДИ:28,73-35,90) (рисунок 8).



Рисунок 8 – Относительная распространенность тиреомегалии по данным ультрасонографии щитовидной железы, (%)

При анализе распространенности зоба по полу и возрасту выявлено его равномерное распределение, но наиболее высокий ее уровень наблюдался среди 11-летних мальчиков ( $\chi^2=1,56$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ) (рисунок 9).

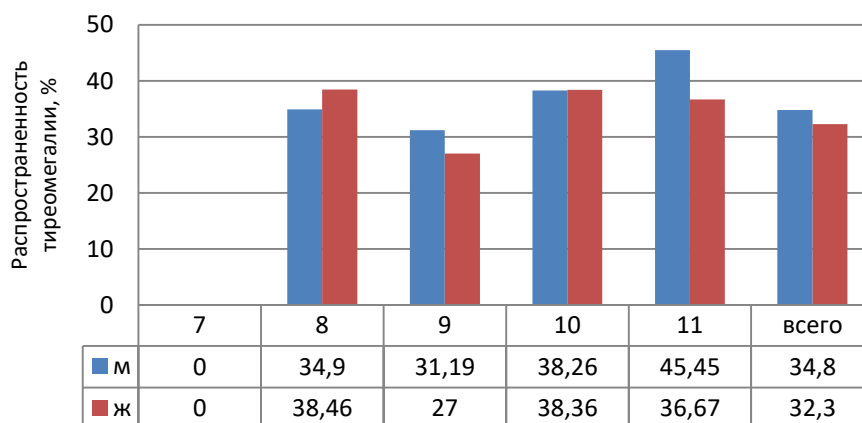


Рисунок 9 – Распространенность тиреомегалии в Атырауской области с учетом пола и возраста, (%)

Еще одним критерием тяжести зубной эндемии является индекс Ленца-Бауэра, определяемый как отношение числа мужчин к числу женщин среди больных эндемическим зобом. В Атырауской области он составляет 1:1, что свидетельствует о том, что регион относится к тяжелому эндемическому очагу.

Далее нами проведен анализ значений объема ЩЖ. При рассмотрении полученных данных разница в медиане ОТО между мальчиками и девочками не отмечалась. При анализе распределения значений объемов щитовидной железы в зависимости от ППТ детей было выявлено, 97-й перцентиль общего тиреоидного объема детей области обоего пола превышает 97-й перцентиль ВОЗ, предложенный в качестве норматива (рисунок 10 и 11).

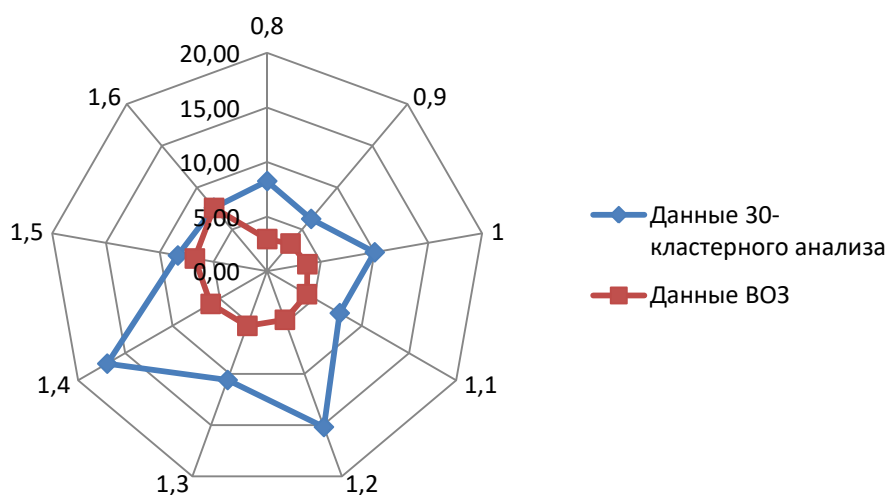


Рисунок 10 – Сравнение 97 перцентилья общего тиреоидного объема (мл) у мальчиков Атырауской области с нормативами ВОЗ/МСКЙДЗ (97-й перцентиль) с учетом ППТ

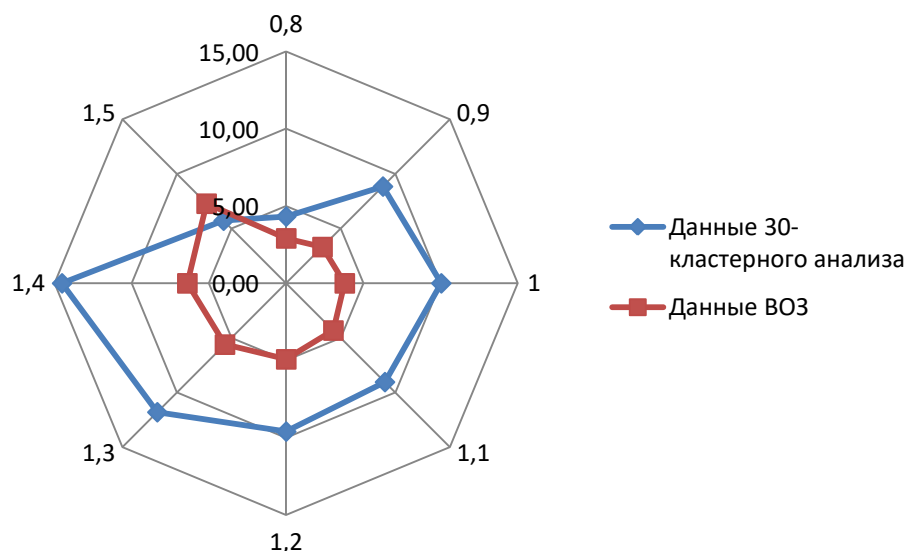


Рисунок 11 – Сравнение 97 перцентиля общего тиреоидного объема (мл) у девочек Атырауской области с нормативами ВОЗ/МСКЙДЗ (97-й перцентиль) с учетом ППТ

Анализ взаимосвязей ОТО с антропометрическими данными и возрастом детей показал, что имеется средняя положительная связь с длиной тела ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ), массой тела ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ) и с индексом массы тела ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ). Наблюдается слабая корреляция с возрастом ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ).

Территория Атырауской области на протяжении нескольких десятилетий подвергалась широкомасштабному загрязнению высокотоксичными отходами [202]. Исследованиями Zaccarelli-Marino M.A. et al., 2016, показано, что проживание в регионе развитой нефте-химической промышленности сопровождается риском развития тиреоидной патологии как у взрослых, так и у детей [203].

Таким образом, в Атырауской области Республики Казахстан отмечается зубная эндемия тяжелой степени 33,52% (95% ДИ:30,92-36,11). Наиболее высокая распространенность зубной эндемии наблюдается в Кзылкогинском, Жылыойском, Макатском, Индерборском районах.

*Распространенность тиреомегалии по результатам УЗИ щитовидной железы детей Западно-Казахстанской области*

В исследование были включены 1968 детей – школьников в возрасте 6-12 лет. Количество мальчиков было равным 983, девочек 985. Средний возраст испытуемых составил  $9,26 \pm 0,82$  лет. Антропометрические данные детей, вовлеченных в исследование, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Антропометрическая характеристика обследованных детей 6-12 лет Западно-Казахстанской области Республики Казахстан

Антропометрические характеристики	Мальчики n=983 (49,95%)		Девочки n=985 (50,05%)		Всего n= 1968	
	M (SD)	Me (q25–q75)	M (SD)	Me (q25–q75)	M (SD)	Me (q25–q75)
Возраст, лет	9,28 (0,78)	9,0 (9,0-10,0)	9,24 (0,85)	9,0 (9,0-10,0)	9,26 (0,82)	9,0 (9,0-10,0)
Длина тела, см	134,60 (6,91)	134,0 (130,0-139,0)	134,56 (7,26)	134,0 (130,0-139,0)	134,57 (7,08)	134,0 (130,0-139,0)
Масса тела, кг	30,97 (6,59)	30,0 (26,0-34,0)	30,08 (6,94)	29,0 (25,0-33,0)	30,55 (6,92)	29,0 (26,0-34,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	16,96 (2,49)	16,4(15,38-17,84)	16,46 (2,62)	15,87(14,70-17,58)	1,08(0,14)	16,1 5 (15,02-17,79)
ППТ, м <sup>2</sup>	1,09 (0,13)	1,1(1,0-1,2)	1,08 (0,14)	1,1 (1,0-1,2)	3,97 (1,49)	1,1 (1,0-1,2)
Примечания: 1 ИМТ – индекс массы тела; 2 ППТ – площадь поверхности тела; 3 M (SD) – среднее значение, стандартное отклонение; 4 Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль						

Распространенность зоба у детей школьного возраста Западно-Казахстанской области Республики Казахстан, согласно нормативов ВОЗ, составила 32,5% (95% ДИ:30,4-34,5) (52,6% (95% ДИ:48,7-56,5) у девочек и 47,4% (95% ДИ:43,6-51,3) у мальчиков).

Результаты анализа распространенности зоба по полу и возрасту отражены в таблице 7.

Таблица 7 – Распространенность тиреомегалии и общий тиреоидный объем с учетом пола и возраста у обследованных детей Западно-Казахстанской области Республики Казахстан

Возраст	Пол	Общий тиреоидный объем		Распространенность тиреомегалии, %
		Me (мл)	q25–q75 (мл)	
1	2	3	4	5
6	Ж	5,41	4,25-6,57	100
7	М	2,83	2,10-4,00	16,7
	Ж	4,39	3,21-7,71	66,7

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
8	М	3,25	2,69-3,76	24,8
	Ж	3,29	2,54-3,97	28,8
9	М	3,63	2,93-4,38	32,1
	Ж	3,70	2,92-4,49	35,3
10	М	4,00	3,35-4,80	31,4
	Ж	4,17	3,29-5,24	35,7
11	М	4,31	3,34-5,61	33,3
	Ж	4,29	3,57-5,31	31,7
12	М	4,05	3,89-4,20	-
	Ж	4,76	4,03-5,48	-
Всего	М	3,72	3,01-4,51	30,8
	Ж	3,76	3,05-4,65	34,1
<p>Примечания:                      1 Ж – женский, М – мужской;                      2 Me – медиана;                      3 q25–q75 – интерквартильный размах</p>				

Сравнительная оценка результатов УЗИ с нормативами ВОЗ позволила выявить ряд особенностей распространенности тиреомегалии в районах Западно-Казахстанской области. Наиболее высокие частоты тиреомегалии отмечены в г. Уральск - 42,87% (95% ДИ:39,62-46,12) и Акжайыкском районе - 42,1% (95% ДИ:32,18-52,03), что соответствовало наличию высоких показателей объема ЩЖ. Тяжелая степень зобной эндемии выявлена также в Зеленовском, Таскалинском, Сырымском районах, где частота тиреомегалии была 34,21% (95% ДИ:19,13-49,29), 34,65% (95% ДИ:25,37-43,93), 32,84% (95% ДИ:21,59-44,08) соответственно. В Казталовском 20,4% (95% ДИ:9,12-31,69), Каратобенском 21,43% (95% ДИ:13,83-29,03), Букейординском 22,11% (95% ДИ:13,76-30,45), Бурлинском 22,99% (95% ДИ:14,15-31,83), Теректинском районах 23,81% (95% ДИ:10,93-36,69) отмечена средняя степень тяжести зобной эндемии. В других районах области – Чингирлауском, Жангалинском, Жанибекском – частота тиреомегалии составляла 14,78% (95% ДИ:8,3-21,27), 15,7% (95% ДИ:8,3-21,27), 16,77% (95% ДИ:10,89-22,66), что соответствовало легкой степени зобной эндемии. На основании данных о частоте тиреомегалии была составлена картограмма (рисунок 12).



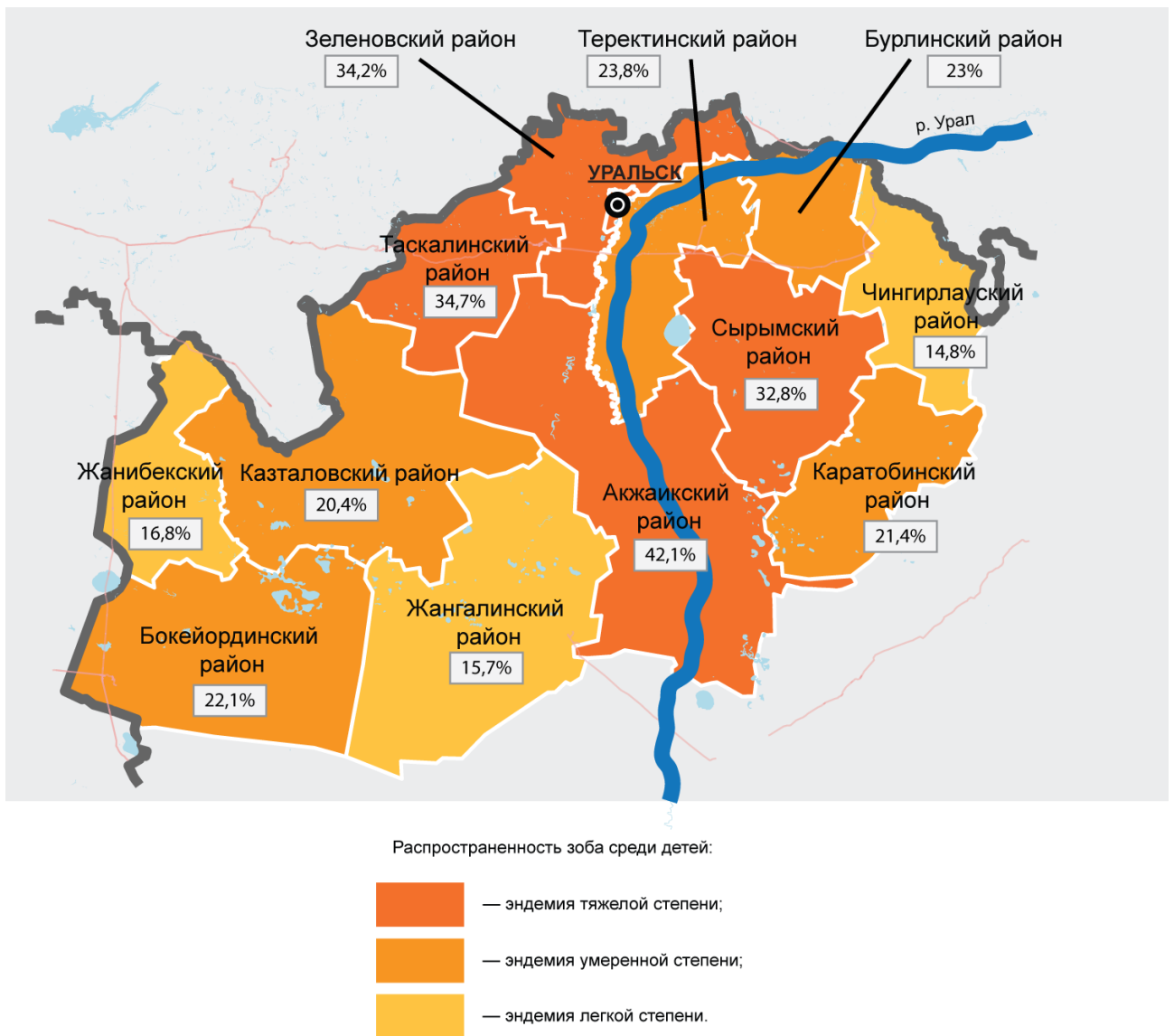


Рисунок 12 – Картограмма распространенности тиреомегалии в Западно-Казахстанской области по данным ультразвукового исследования детей 6-12 лет

Анализ полученных данных показал, что высокий уровень распространенности тиреомегалии отмечается в долине реки Урал. По-видимому, в регионе не исключается возможность формирования эндемии, связанной с проживанием в долине реки Урал и за счет повышенного содержания ксенобиотиков в окружающей среде, в том числе и в воде. Сложная экологическая ситуация, связанная с интенсивным загрязнением реки Урал хромом, бором и фтором, тяжелыми металлами, нитратами, нитритами, аммонием, нефтепродуктами, метанолом, без сомнения, оказывает негативное влияние на здоровье населения, проживающего в регионе. Известно, что одним из решающих факторов расселения населения в Западно-Казахстанской области является освоение бассейна реки Урал. Урал – самая «металлургическая река» в мире, в его бассейне расположены Магнитогорский и Орско-Халиловский

металлургические комбинаты, комбинаты по добыче и переработке медной руды – Гайский, Сибайский, Медногорский, Баймакский, Бурибайский, а также Орский Никелькомбинат и предприятия по добыче хрома в Актюбинской области. Здесь, в самом центре бассейна Урала, осуществляют свою производственную деятельность Оренбургский и Карачаганакский газопромышленные комплексы. В зоне действия этих гигантов индустрии в последние годы активизировалась не только газо-, но и нефтедобыча. Особый экологический риск представляют скопления трубопроводных коммуникаций в долине Урала [204].

В научной литературе описывается влияние источников воды вдоль рек на тиреоидную патологию. Было обнаружено, что источники питьевой воды из нижнего течения реки Янцзы вызывают нарушение влияния гормонов щитовидной железы [205]. В водных источниках были обнаружены химические вещества, разрушающие тиреоидные гормоны, такие как хлорорганические пестициды и фталат эфиры. Кроме того, анализы показали, что вода из реки Янцзы, реки Хуайхэ, озера Тайху и грунтовых вод в районе дельты реки Янцзы обладают антагонистическим действием к тиреоидным рецепторам [206]. Эти исследования доказывают, что проживание в долине реки и уровень ее загрязненности могут оказывать негативное влияние на функцию щитовидной железы.

При сравнении распространенности тиреомегалии по гендерному признаку значимой разницы не наблюдается ( $\chi^2=2,43$   $df=1$ ;  $p>0,05$ ): у мальчиков 30,8% (95% ДИ:27,9-33,7), у девочек – 34,1 (95% ДИ:31,1-37,1) (рисунок 13).

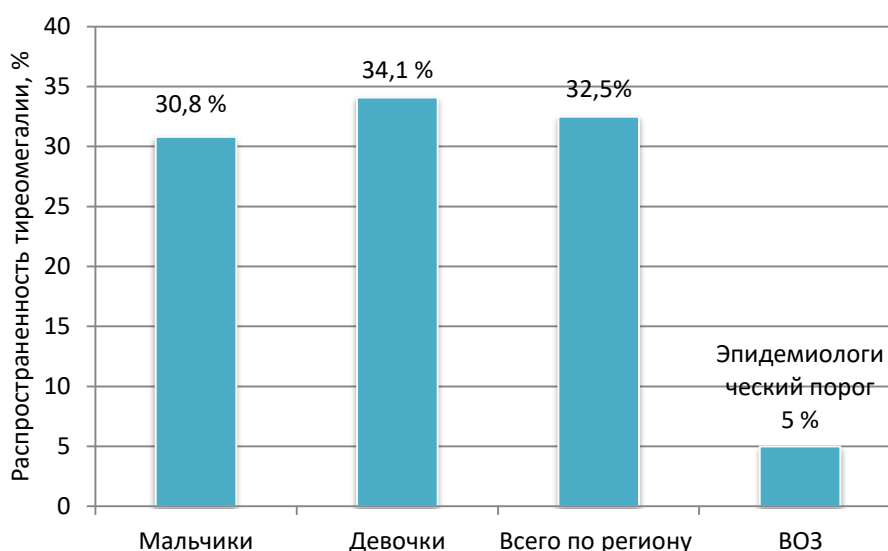


Рисунок 13 – Относительная распространенность тиреомегалии по данным ультрасонографии щитовидной железы, (%)

При анализе распространенности зоба по полу и возрасту наблюдается ее равномерное распределение, за исключением 7-летних девочек (рисунок 14).

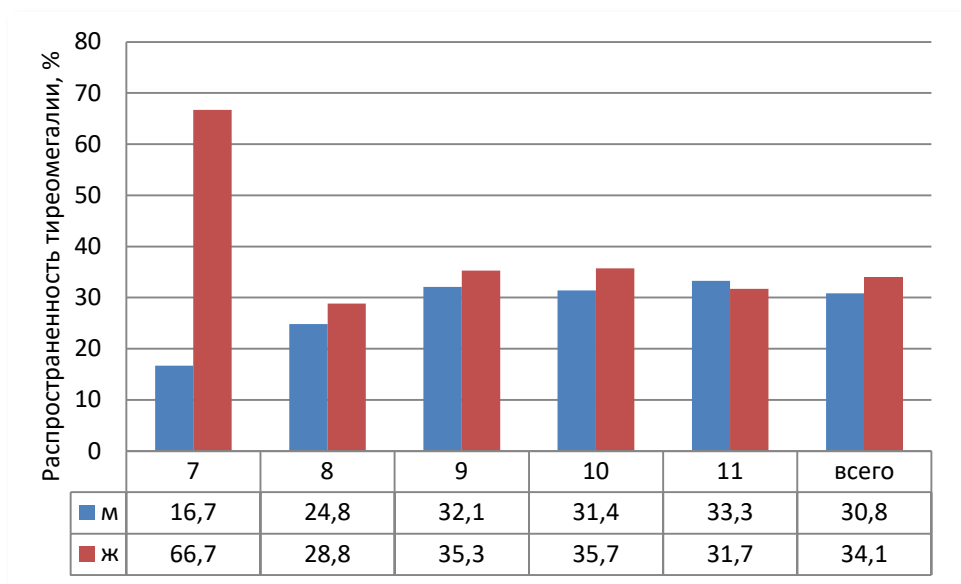


Рисунок 14 – Распространенность тиреомегалии в Западно-Казахстанской области с учетом пола и возраста, (%)

При анализе объема щитовидной железы в зависимости от ППТ детей нами выявлено, что 97-й перцентиль ОТО у мальчиков и девочек области, независимо от места проживания, существенно превышает эталонные значения, предложенные ВОЗ (рисунок 15 и 16).

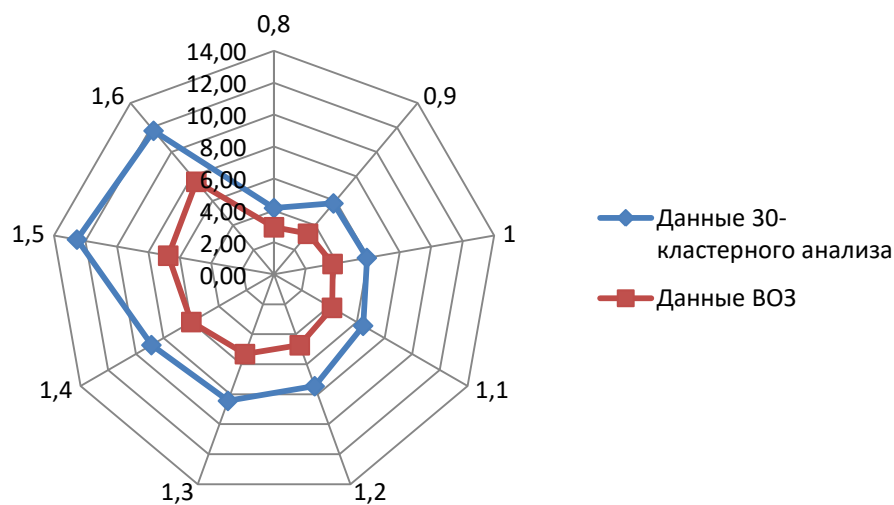


Рисунок 15 – Сравнение 97-го перцентеля общего тиреоидного объема (мл) у мальчиков Западно-Казахстанской области с нормативами ВОЗ/МСКЙДЗ (97-й перцентиль) с учетом ППТ

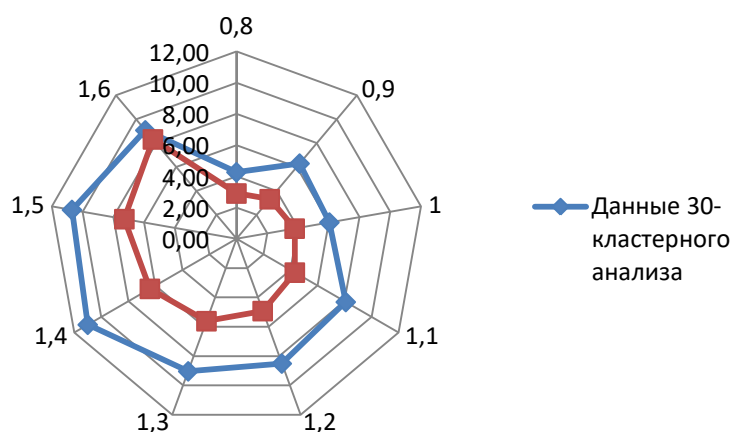


Рисунок 16 – Сравнение 97 перцентиля общего тиреоидного объема (мл) у девочек Западно-Казахстанской области с нормативами ВОЗ/МСКІДЗ (97-й перцентиль) с учетом ППТ

При оценке тяжести зубной эндемии по индексу Ленца-Бауэра, определяемому отношением числа мальчиков к числу девочек с тиреомегалией, было определено соотношение 1:1,1, что свидетельствует о том, что Западно-Казахстанская область относится к тяжелому эндемическому очагу.

Анализ взаимосвязей ОТО с антропометрическими данными и возрастом детей показал, что имеется средняя положительная связь с длиной тела ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), массой тела ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), индексом массы тела ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ). Корреляция незначительна с возрастом ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, в Западно-Казахстанской области Республики Казахстан отмечается зубная эндемия тяжелой степени 32,5% (95% ДИ:30,4-34,5) с наиболее высокими наблюдающимися частотами в г. Уральск, Акжайкском, Зеленовском, Таскалинском, Сырымском районах.

*Распространенность тиреомегалии по результатам УЗИ щитовидной железы детей Мангистауской области*

Антропометрические данные детей, вовлеченных в исследование, приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Антропометрическая характеристика обследованных детей 6-12 лет Мангистауской области Республики Казахстан

Антропометрические характеристики	Мальчики n=487 (48,8%)		Девочки n=510 (51,2%)		Всего n=997	
	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	9,20(0,80)	9,0 (9,0-10,0)	9,10(0,77)	9,0 (9,0-10,0)	9,15(0,79)	9,0 (9,0-10,0)
Длина тела, см	135,76 (7,23)	135,0(131,0-140,0)	134,64 (7,15)	135,0(130,0-139,0)	135,19(7,2)	135,0(131,0-140,0)

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7
Масса тела, кг	31,48 (7,16)	30,0(27,0-35,0)	30,19 (6,87)	29,0(26,0-33,0)	30,82(7,04)	30,0 (26,0-34,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	16,94 (2,66)	16,33(15,23-17,95)	16,52 (2,71)	16,06(14,67-17,82)	16,72(2,69)	16,22 (14,88-17,85)
ППТ, м <sup>2</sup>	1,09(0,14)	1,1(1,0-1,2)	1,07(0,13)	1,1(1,0-1,2)	1,07(0,14)	1,1 (1,0-1,2)
<p>Примечания:                      1 ИМТ – индекс массы тела;                      2 ППТ – площадь поверхности тела;                      3 М (SD) – среднее значение, стандартное отклонение;                      4 Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль</p>						

Результаты анализа распространенности зоба по полу и возрасту отражены в таблице 9.

Таблица 9 - Распространенность тиреомегалии и общий тиреоидный объем с учетом пола и возраста у обследованных детей Мангистауской области Республики Казахстан

Возраст	пол	Общий тиреоидный объем		Распространенность тиреомегалии, %
		Me (мл)	q25–q75 (мл)	
6	Ж	2,35	1,74-2,85	-
7	М	1,23	1,23-1,23	-
	Ж	3,79	3,79-3,79	-
8	М	2,98	2,40-3,71	17,39
	Ж	2,6	1,95-3,26	7,37
9	М	3,12	2,50-3,87	20,0
	Ж	3,14	2,48-3,97	18,94
10	М	3,37	2,76-3,99	18,47
	Ж	3,38	2,62-4,80	22,06
11	М	4,41	2,79-5,08	26,67
	Ж	4,05	2,90-4,64	27,27
12	М	5,44	4,87-6,01	-
Всего	М	3,20	2,57-3,98	19,10
	Ж	3,08	2,43-3,98	17,65
<p>Примечания:                      1 Ж – женский, М – мужской;                      2 Me – медиана;                      3 q25–q75 – интерквартильный размах</p>				

В современных исследованиях установленным критерием зобной эндемии является распространенность тиреомегалии. У детей школьного возраста Мангистауской области Республики Казахстан она составляет 18,36% (95% ДИ:15,95-20,76) и соответствует эндемии легкой степени. При этом распространенность зоба отмечается у 90 девочек (49,18% (95% ДИ:41,94-56,42)) и у 93 мальчиков (50,82% (95% ДИ:43,58-58,06)).

Распространенность тиреомегалии на территории Мангистауской области распределилась следующим образом: в городе Актау - 14,62% (95% ДИ:10,88-18,36), в Тупкараганском - 6,41% (95% ДИ:2,57-10,25), Мунайлинском районах - 12,75% (95% ДИ:7,40-18,11) и оценивается как эндемия легкой степени тяжести. В Каракиянском районе напряженность зобной эндемии умеренная - 25,53% (95% ДИ: 18,33-32,73). Сложнее обстоит дело в Мангистауском и Бейнеуском районах, где распространенность соответствует 30,86% (95% ДИ: 20,80-40,92) и 33,59% (95% ДИ: 25,41-41,78) и определяется как регион с тяжелой степенью эндемии. Наглядно эпидемиологическую ситуацию по распространенности тиреомегалии иллюстрирует составленная нами картограмма (рисунок 17).

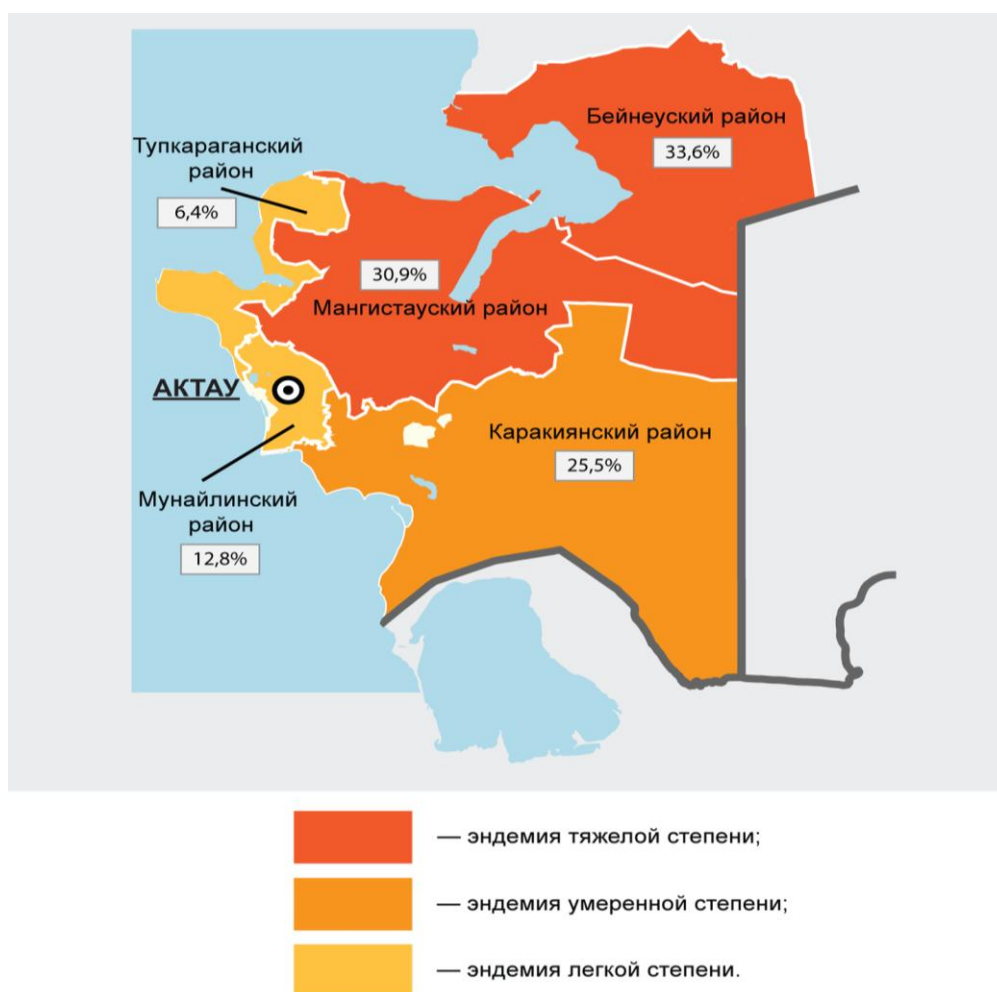


Рисунок 17 – Картограмма распространенности тиреомегалии в Мангистауской области по данным ультразвукового исследования детей 6-12 лет

Распространенность зоба среди мальчиков 19,10% (95% ДИ: 15,61-22,59) и девочек 17,65% (95% ДИ: 14,34-20,96) в регионе статистически достоверных различий не имеет ( $\chi^2=0,98$  df=1;  $p>0,05$ ) и превышает 5% пороговый уровень, определяя тяжесть эндемии как легкую (рисунок 18).

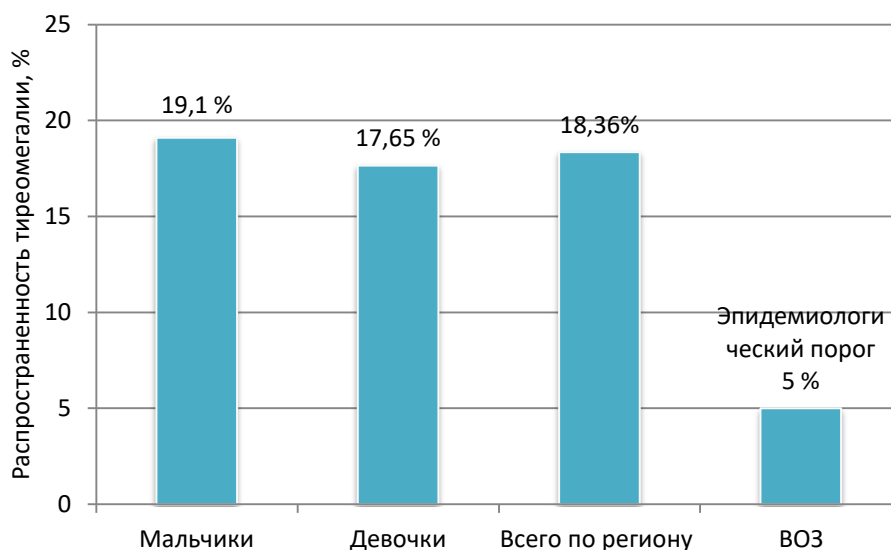


Рисунок 18 – Относительная распространенность тиреомегалии по данным ультразвукографии щитовидной железы, (%)

Анализ распространенности тиреомегалии по полу и возрасту выявил наиболее высокий ее уровень у 11-летних девочек и мальчиков ( $\chi^2=1,31$  df=1;  $p<0,05$ ). Частота увеличенной ЩЖ среди 8-летних детей у мальчиков превышает более, чем вдвое, чем у девочек ( $\chi^2=4,33$  df=1;  $p<0,05$ ) (рисунок 19).

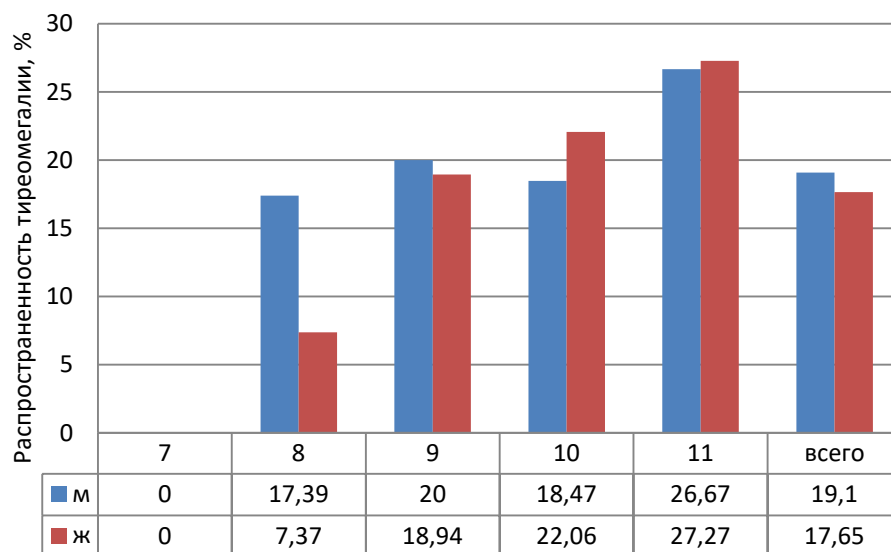


Рисунок 19 - Распространенность тиреомегалии в Мангистауской области с учетом пола и возраста, (%)

Индекс Ленца-Бауэра, определяющий тяжесть зубной эндемии, в регионе составил 1:1 и подтвердил, что регион также относится к тяжелому эндемическому очагу.

При анализе объема щитовидной железы в зависимости от ППТ детей нами выявлено, что 97-й перцентиль ОТО у мальчиков при значениях ППТ 1,0; 1,1; 1,2; 1,5 и 1,6 значительно превышает нормативные значения ВОЗ (рисунок 20). У девочек области по ППТ, равным 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3, наблюдается превышение 97-го перцентиля, рекомендованного ВОЗ как максимальный допустимый объем ЩЖ (рисунок 21).

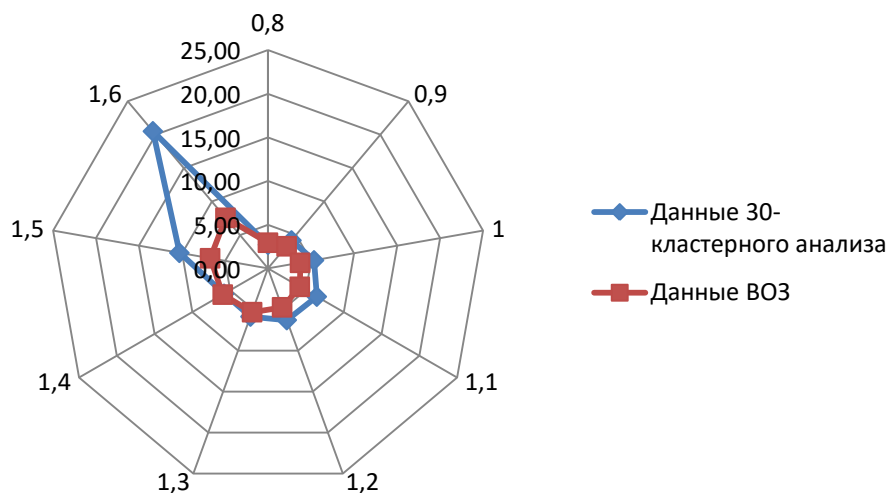


Рисунок 20 – Сравнение 97 перцентиля общего тиреоидного объема (мл) у мальчиков Мангистауской области с нормативами ВОЗ/МСКЙДЗ (97-й перцентиль) с учетом ППТ

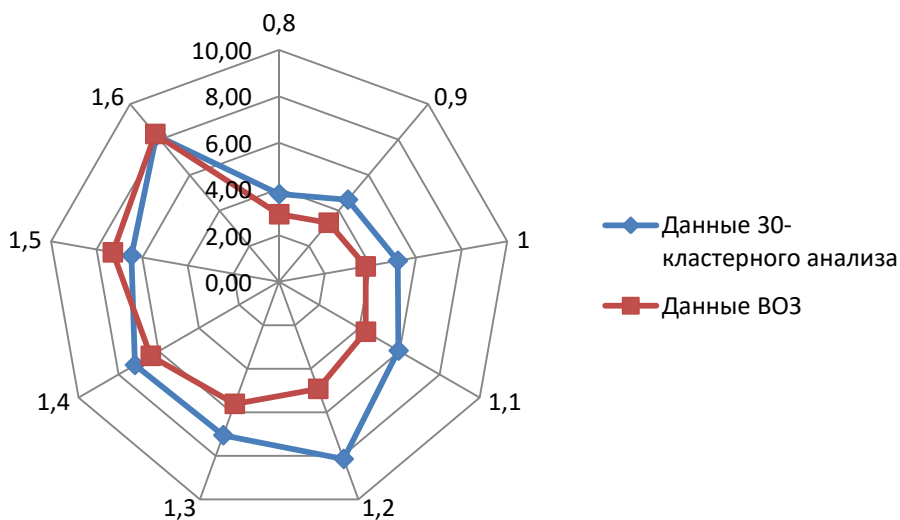


Рисунок 21 – Сравнение 97 перцентиля общего тиреоидного объема (мл) у девочек Мангистауской области с нормативами ВОЗ/МСКЙДЗ (97-й перцентиль) с учетом ППТ



Анализ взаимосвязей ОТО с антропометрическими данными и возрастом детей показал, что имеется средняя положительная связь с длиной тела и массой тела ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) и ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$ ), с индексом массы тела ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ), а также слабая корреляция с возрастом ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ).

Fuge R., Johnson C.C. (2015) показали, что в геохимии йода преобладает его способность улетучиваться в виде органических соединений и элементарного йода из биологических и небιологических источников из морской воды. Прибрежные почвы сильно обогащены йодом, при этом зона морского влияния йода, как правило, простирается 50-80 км вглубь [207]. Основываясь на данных Fuge R., Johnson C.C. (2015), можно полагать, что обследованные территории являются йоднаполненными. Общепринятым считается мнение, что население, проживающее в прибрежных районах, имеет более высокий йодный статус, по сравнению с населением, проживающим внутри страны [208].

Однако, в последние годы растет количество исследований в которых описываются высокие показатели йоддефицитных заболеваний в йоднаполненных прибрежных территориях [209, 210]. Примером такой ситуации является и наше исследование. Распространенность зоба в изучаемом регионе у детей школьного возраста составила 18,36% (95% ДИ:15,96-20,76). Несмотря на то, что Мангистауская область расположена в Прикаспийской зоне, и географически близкое расположение к морю определяет йоднаполненность биосферы региона, все же, мы наблюдаем зобную эндемию легкой степени тяжести. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями, проведенными в Приморском крае РФ, где характер распространения заболеваний ЩЖ не совпадает с йоддефицитными зонами и районами прибрежной зоны, наиболее благополучными в отношении содержания йода в объектах окружающей среды. В континентальной и прибрежной биозонах Приморского края отмечается высокий уровень патологии щитовидной железы у подростков и взрослых. По мнению Кику П.Ф., насыщенность окружающей среды Приморья органическим йодом нивелируется особенностями характера питания и снижением уровня жизни людей, негативными изменениями экологической ситуации, что также влияет на состояние здоровья населения. Поэтому в течение последних лет отмечается рост патологии ЩЖ и, в частности, диффузного эндемического зоба [211].

Итак, в Мангистауской области определяется эндемия легкой степени тяжести 18,36% (95% ДИ:15,95-20,76). При этом в Мангистауском и Бейнеуском районах области распространенность тиреомегалии соответствует 30,86% (95% ДИ:20,80-40,92) и 33,59% (95% ДИ:25,41-41,78) и определяются как районы с тяжелой степенью эндемии.

Таким образом, в обследованных районах степень выраженности зобной эндемии по распространенности тиреомегалии варьировала от легкой до тяжелой. Результаты нашего исследования по Западному Казахстану отражены в картограмме (рисунок 22).

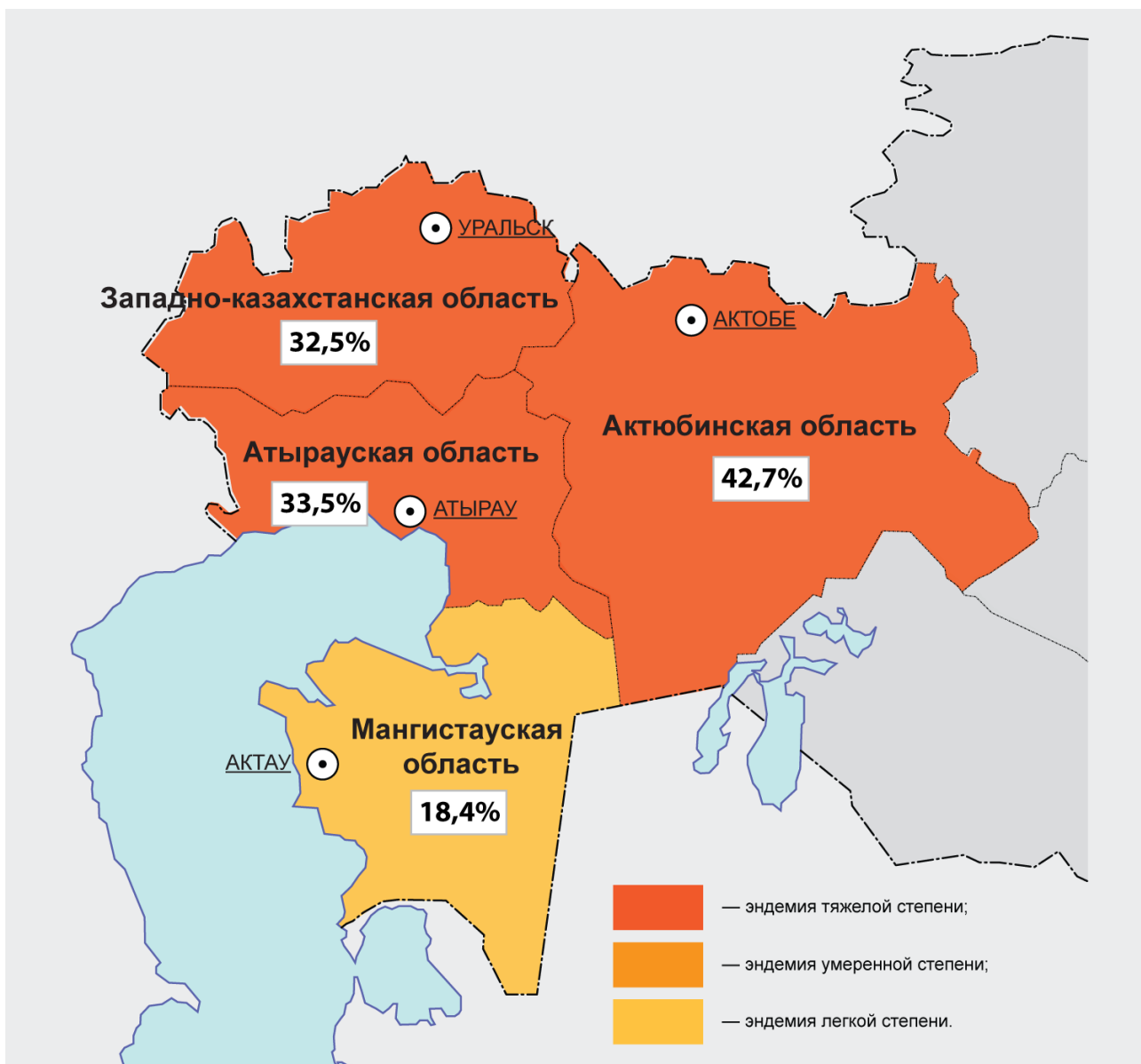


Рисунок 22 – Картограмма распространенности тиреомегалии в Западном Казахстане по данным ультразвукового исследования детей 6-12 лет

В целом по Западному Казахстану распространенность тиреомегалии у детей школьного возраста согласно проведенного 30-кластерного анализа с использованием 97-го перцентиля объема, рекомендованного ВОЗ/МСКЙДЗ (2007), составила 34,1% (95% ДИ:32,9-35,2), что соответствует эндемии тяжелой степени. Наиболее напряженная эндемическая обстановка отмечается в Актюбинской области - 42,7% (95% ДИ:40,67-44,75), где зубной эндемией сильнее всего поражены в городе Актобе, Темирском, Мугалжарском, Алгинском районах. Тяжелая степень зубной эндемии наблюдается также в Атырауской (33,52% (95% ДИ:30,92-36,11)) и Западно-Казахстанской областях (32,5% (95% ДИ:30,4-34,5)). В Атырауской области критическая ситуация наблюдается Кзылкогинском, Жылыойском, Макатском, Индерборском районах. Наиболее высокие частоты тиреомегалии ЗКО отмечены в г. Уральск, Акжайкском, Зеленовском, Таскалинском, Сырымском районах. В

Мангистауской области определяется эндемия легкой степени тяжести 18,36% (95% ДИ:15,95-20,76). При этом в Мангистауском и Бейнеуском районах области распространенность тиреомегалии соответствует тяжелой степени эндемии. Кроме того, по результатам нашего исследования отмечается увеличение количества лиц мужского пола с эндемическим зобом. Эта тенденция наблюдается во всех областях Западного Казахстана и подтверждается индексом Ленца-Бауэра. Как известно, половые различия зобной эндемии сглаживаются на фоне длительного химического загрязнения окружающей среды [212-214].

При анализе объема щитовидной железы в зависимости от ППТ детей было выявлено, 97-й перцентиль общего тиреоидного объема детей области обоего пола превышает 97-й перцентиль ВОЗ, предложенный в качестве норматива.

В результате масштабного исследования по изучению распространенности тиреомегалии на территории Западного Казахстана нами была выявлена зобная эндемия тяжелой степени. По данным современной литературы формированию зобной эндемии, может способствовать сочетанное воздействие струмогенных факторов различного генеза: природного и эндогенного йододефицита, дисбаланса биоэлементов [99, с. 13; 215, 216]. По выявлению струмогенной роли дисбаланса биоэлементов нами проведены дальнейшие исследования.

## 4 ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ

### 4.1 Эколого-геохимические особенности биоэлементного статуса популяции Западного Казахстана

На сегодняшний день, представление о влиянии биогеохимических особенностей территории на организм человека усложняется необходимостью рассмотрения проблемы в аспекте геохимической и экологической мозаичности среды. Среда характеризуется значительными изменениями химического состава в зависимости от экологической и геохимической обстановки: одни территории обогащены определенными химическими элементами, другие, наоборот, бедны [217].

Современное развитие промышленности вносит ощутимый вклад в изменение среды обитания человека, крупные промышленные предприятия формируют химические аномалии. Изменение содержания химических элементов в объектах окружающей среды ведет к их изменениям в биосубстратах человека. Неблагоприятные изменения могут отражаться на состоянии здоровья и проявляться снижением естественной сопротивляемости организма, функциональными изменениями в различных физиологических системах вплоть до развития болезни [218].

В связи с тем, что Западный регион Республики Казахстан обширен и характеризуется разнообразием климато-географических биогеохимических зон, нами проведен анализ содержания биоэлементов с учетом эколого-геохимических особенностей каждого региона. Оценка биоэлементного статуса проводилась у 498 детей.

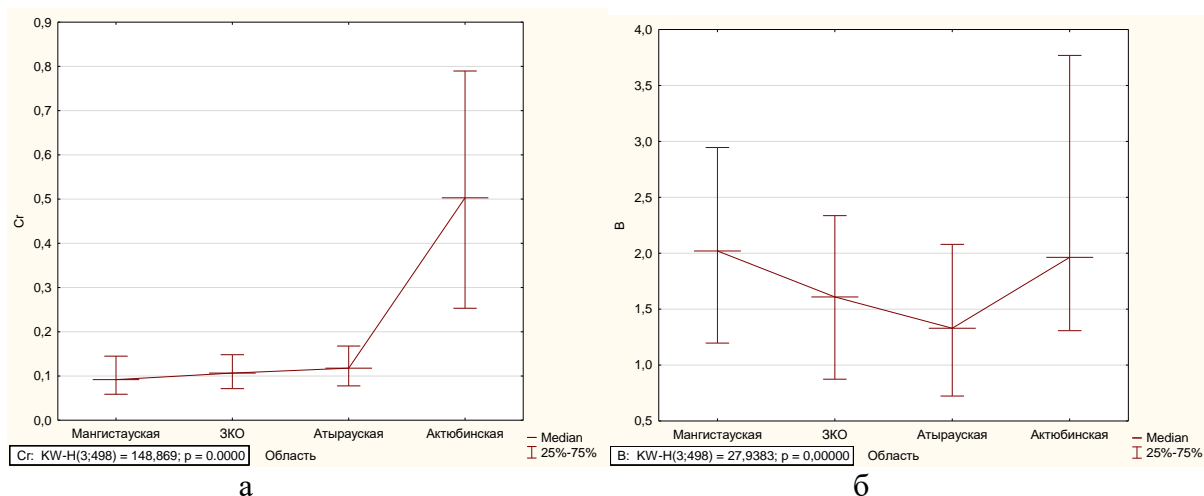
При сравнительной оценке элементных статусов детей 4 областей региона с применением критерия Краскела-Уоллиса, выявлены различия по содержанию Al, As, B, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Fe, I, K, Mn, Mg, Na, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Hg, Zn. Дальнейший анализ путем попарных сравнений между содержанием элементов по областям проводился с учетом нового критического уровня статистической значимости 0,0085 (Приложение Д).

Следует отметить, наиболее выраженные различия обнаружены с высокими значениями по Cr, Fe, I, Si в Актыбинской области; с самыми низкими значениями Pb, Al, Mn в Мангистауской области; с самыми низкими показателями Se и самыми высокими показателями Hg в Атырауской области; с самым высоким содержанием Se в ЗКО.

По содержанию Cr резко выделяется Актыбинская область (рисунок 23). Медиана концентрации Cr почти в 5 раз выше, чем в других областях ( $p < 0,001$ ). Характерное высокое содержание Cr в Актыбинской области обусловлено развитой хромдобывающей и хром-перерабатывающей промышленностью. Известно, что Актыбинская область является природно-техногенной борно-хромовой геохимической провинцией [69, с. 6].

Содержание B в Мангистауской и Актыбинской области не отличается существенно выше чем у детей других областей РК ( $p < 0,0085$ ). Высокое содержание B в волосах детей Мангистауской области вероятно связано с

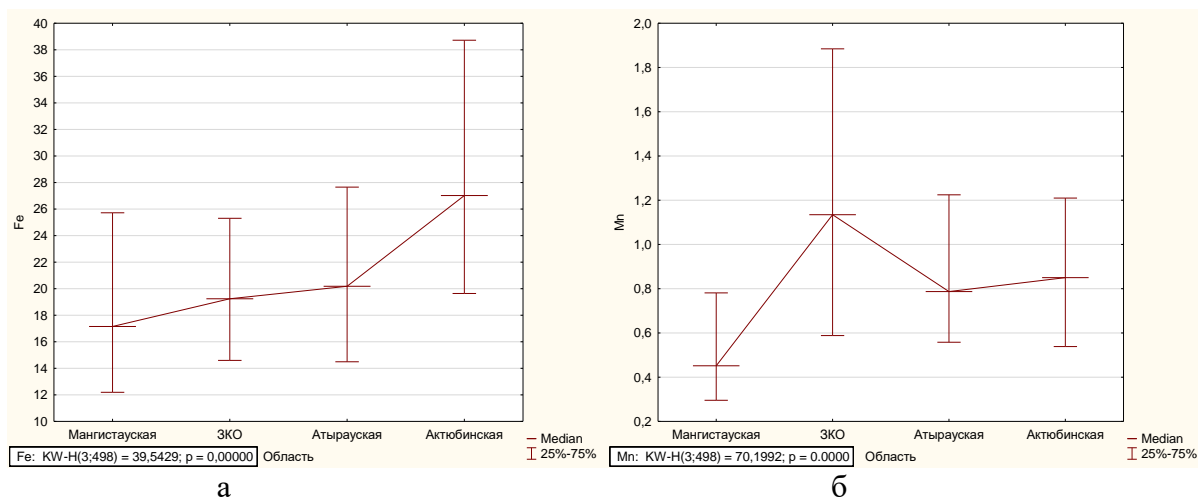
активной нефтегазо-добывающей деятельностью, так как пластовые воды характеризуются значительной минерализацией с содержанием В в количестве 9 мг/л [219, 220].



а – содержание Cr; б - содержание В

Рисунок 23 – Сравнительный анализ содержания Cr, В в волосах с учетом области проживания

Медиана содержания Fe выше у детей Актюбинской области ( $p < 0,001$ ). При сравнении Fe в остальных трех областях между собой они не различаются. Содержание Mn в 2 раза ниже в Мангистауской области ( $p < 0,001$ ) (рисунок 24).

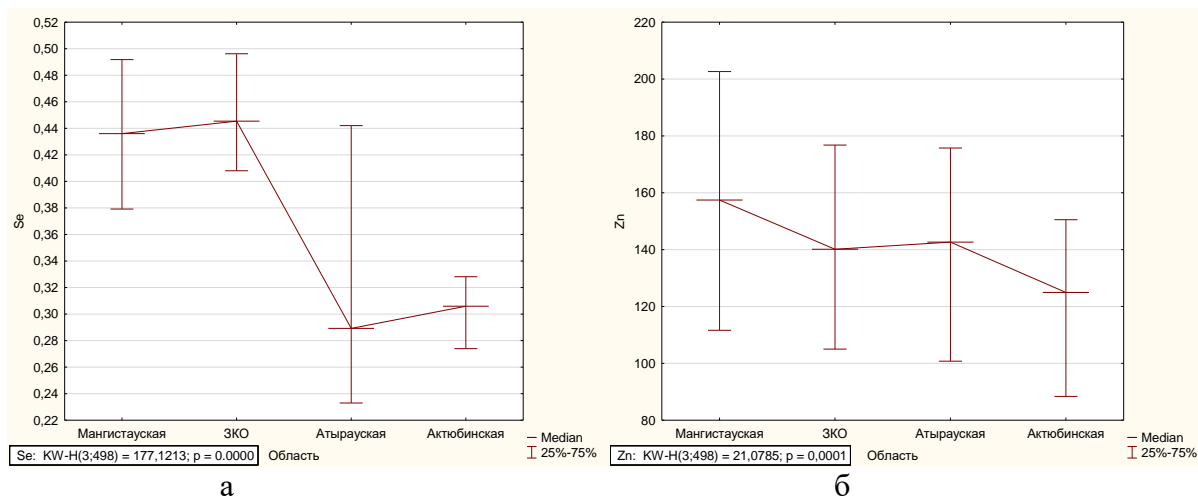


а - содержание Fe; б - содержание Mn

Рисунок 24 – Сравнительный анализ содержания Fe, Mn в волосах с учетом области проживания

Se в самых высоких концентрациях содержится в Мангистауской области и ЗКО ( $p < 0,001$ ). На территории Актюбинской и Атырауской областей концентрации заметно ниже. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [221].

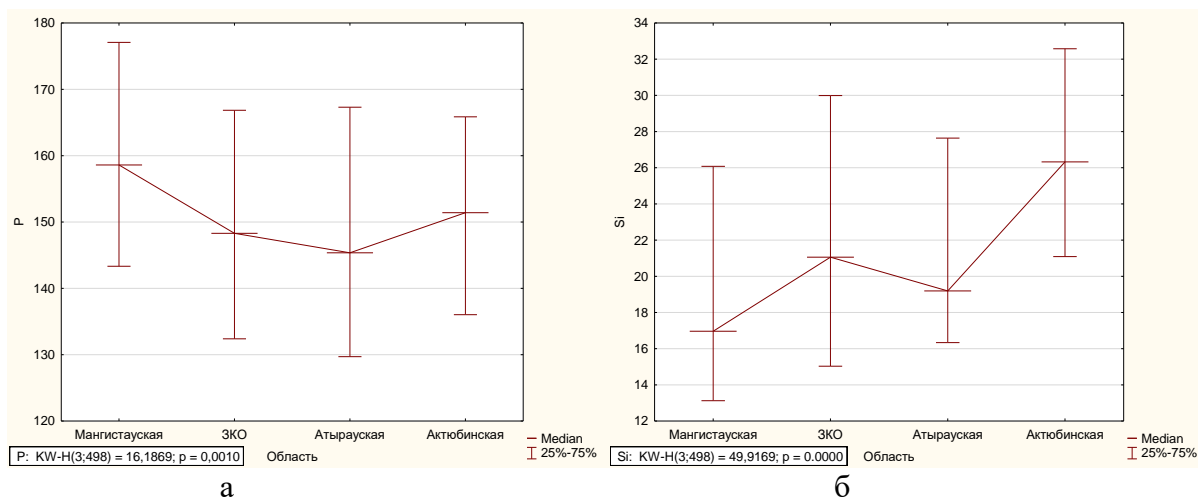
По содержанию Zn различия определяются между регионами Актобе и Мангистау ( $p < 0,001$ ), со значительно низкими концентрациями в Актюбинской области (рисунок 25).



а - содержание Se; б - содержание Zn

Рисунок 25 – Сравнительный анализ содержания Se, Zn в волосах с учетом области проживания

Недра Мангистауской и Актюбинской областей богаты фосфаритами. В связи с этим, вероятно, максимальные значения концентрации P характерны для детей из этих областей ( $p < 0,008$ ). Концентрации Si высоки в Актюбинской области и ЗКО ( $p < 0,008$ ) (рисунок 26).

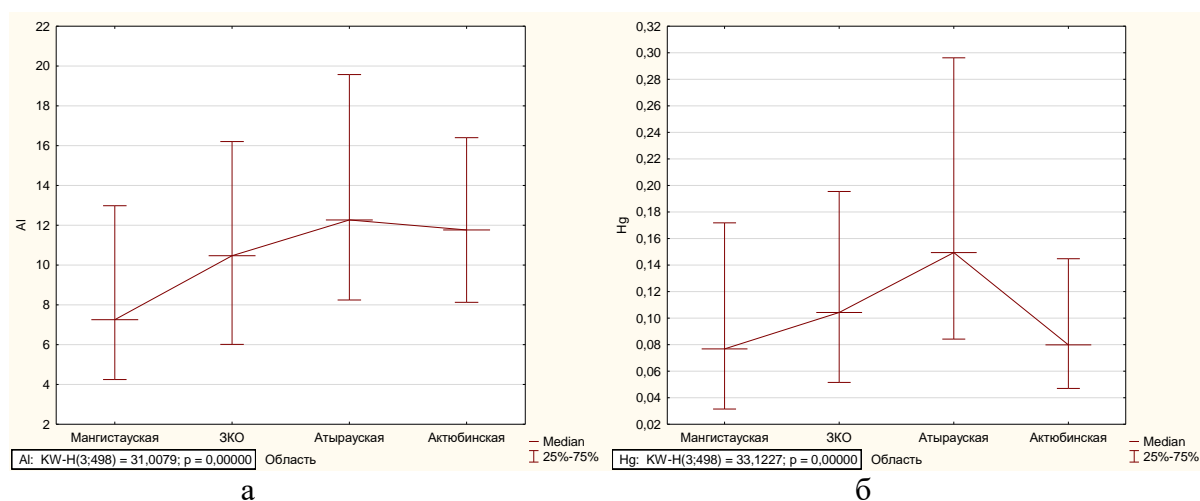


а - содержание P; б - содержание Si

Рисунок 26 – Сравнительный анализ содержания P, Si в волосах с учетом области проживания

Среди токсичных элементов различия выявлены по содержанию Hg, его повышенное содержание достигается за счет Атырауской области ( $p < 0,008$ ). По

Al различия выявлены между Атырауской и Мангистауской областью ( $p < 0,001$ ), с высокими показателями в Атырауской области (рисунок 27).



а – содержание Al; б - содержание Hg

Рисунок 27 – Сравнительный анализ содержания Al, Hg в волосах с учетом области проживания

Таким образом, по биоэлементному составу волос, обследованные дети Западного Казахстана, однородной группы не образуют. Содержание таких элементов как Al, B, Cr, Fe, Mn, P, Pb, Se, Si, Hg, Zn, проявляет наиболее ярко выраженную зависимость от места проживания, то есть находится под влиянием эколого-геохимических особенностей среды обитания. Характерные для территории Западного Казахстана суровые климатогеографические условия, экологически неблагоприятная обстановка, недостаток или избыток в среде элементов, формирование техногенных биогеохимических зон способствуют развитию дисбалансов биоэлементов у детей изучаемого региона.

В связи с тем, что на организм ребенка практически не оказывают влияние производственные факторы, в меньшей степени влияют социальные и экономические, элементный статус детского населения характеризует эколого-геохимические особенности территории [217, с. 49]. Действительно, дисбалансы биоэлементов, наблюдаемые у обследованных детей, отражают эколого-геохимические условия их проживания.

Одним из важных параметров, характеризующих состояние элементного гомеостаза отдельного региона, является частота отклонений содержания химических элементов в волосах обследованного контингента от границ нормы [221, с. 82]. С целью выявления дисбалансов содержания элементов мы провели сравнительный анализ содержания биоэлементов в волосах детей с референсными значениями (Скальный А.В., 2003, 2004; Iyengar V., Woittiez J., 1988) [222-224]. При этом учитывались элементы, частота отклонений, в содержании которых превышает 25% [221, с. 86].

Анализ частот распространения дефицита и избытка содержания макро- и микроэлементов в волосах обследованных детей показал, что для всех областей

Западного Казахстана характерен дефицит Se (у 98% детей) и Co (у 65% детей). Такая ситуация отмечается в каждой области Западного Казахстана. Кроме того, наблюдается выраженный избыток Li, Mg, Mn, Na, P, Si. Полученные результаты согласуются с данными, полученными в Оренбургской области Российской Федерации, граничащим с Западным Казахстаном, когда у 97% обследованных жителей отмечался недостаток Se и у 81% Co, Cr. У большого количества обследованных жителей Оренбургской области наблюдался избыток Mg (45,5%), Si (47,0%) и Li (60,0%) [225]. Результатами комплексного эколого-физиологического исследования Нотовой С.В. (2005), определена эндемичность Оренбургской области по гипоселенозу и гиперэлементозам магния, лития, кремния, марганца, железа, никеля у населения [226].

Полученные результаты согласуются с выводами, полученными при анализе данных по регионам, рассмотренными нами в предыдущем разделе.

В Актюбинской области у более 28% детей наблюдается избыток Cr. Тогда как, в Мангистауской, Западно-Казахстанской и Атырауской областях наблюдается его выраженный дефицит. У половины детского населения Актюбинской области содержание Fe выше нормы. У 26% детей избыток B в волосах. В Актюбинской области наблюдаются высокие частоты избытка Li, Mn, Si, P, Na и K. Как и во всех областях, наблюдается дефицит Co – у 61%, Se – у 100% школьников. Дефицит Zn у четверти детского населения области (рисунок 28).

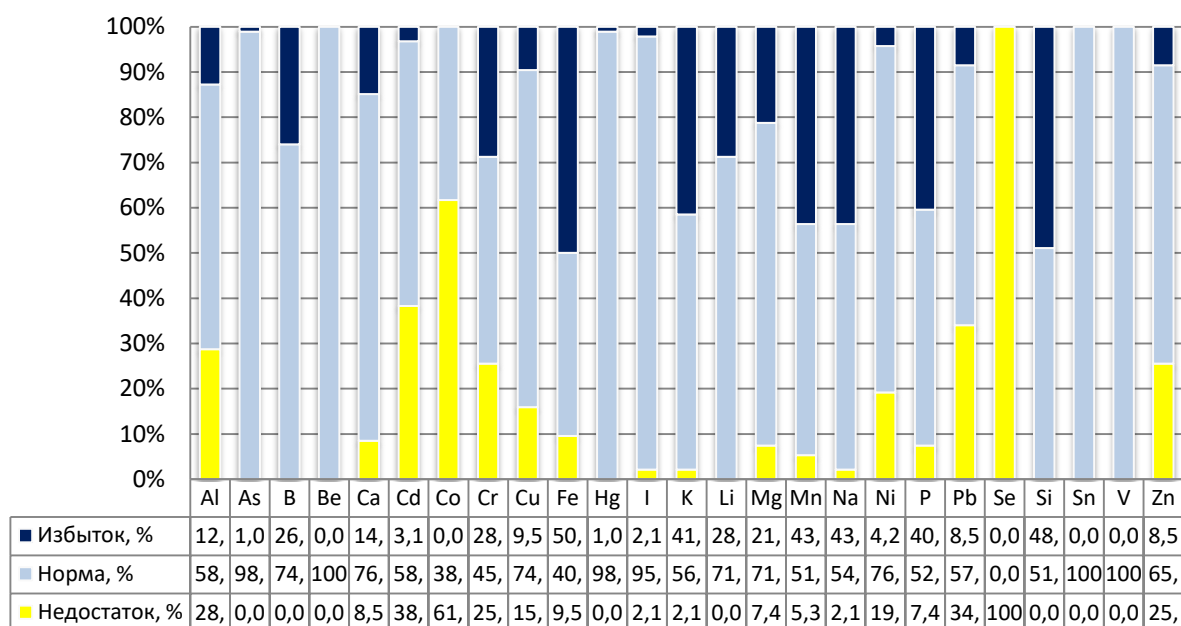


Рисунок 28 – Распространённость отклонений содержания химических элементов в волосах детского населения Актюбинской области по сравнению с референтными значениями концентраций химических элементов

Примечание – Составлено по источнику [222, с. 55-56; 223, с. 153; 224, р. 476]



Частота избытка В сильнее выражена в Актыобинской и Мангистауской областях. Около трети детей Мангистауской области по данным анализа волос испытывают дефицит Fe, у 35% Ni, у 30% - Cu, у 28% - Mn, у 70% - Co, у 95% - Cr, у 97% -Se. Дефицит Fe у детей других областей выражен намного слабее. У 52% детей в волосах избыточно содержится P, также у 32% - Zn, K – у 32%, у 26% Si, у 35% Li, у 28% B. Дефицит I также выражен в Мангистауской области - у 28%, в остальных областях намного слабее: в ЗКО - 10%, Атырауской области – 9%, в Актыобинской - 1,2% (рисунок 29). Спектр дефицитных и избыточных элементов у детей Мангистауской области вызывает серьезную озабоченность и требует дальнейших исследований.

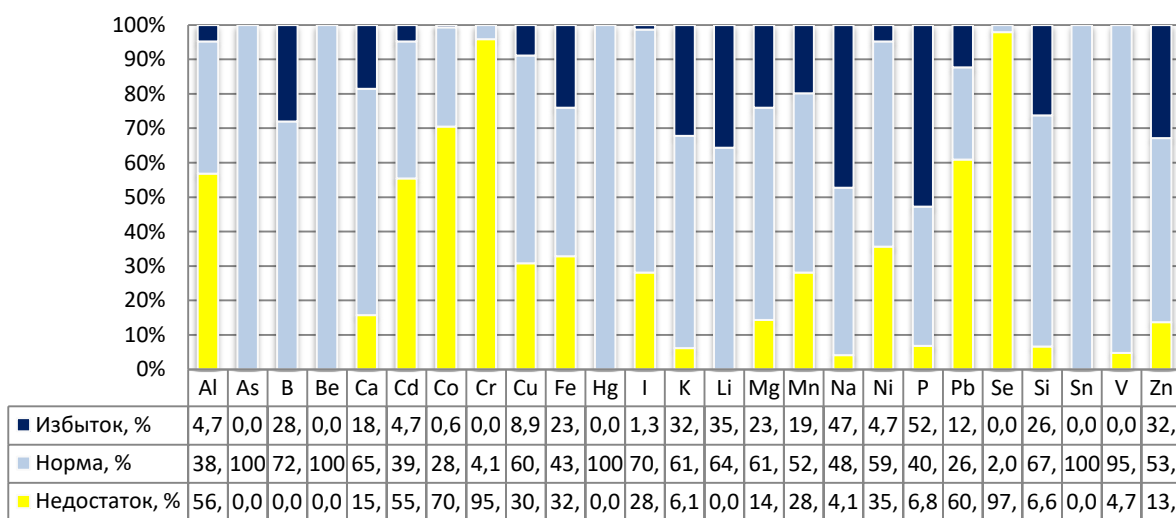


Рисунок 29 – Распространённость отклонений содержания химических элементов в волосах детского населения Мангистауской области по сравнению с референтными значениями концентраций химических элементов

Примечание – Составлено по источнику [222, с. 55-56; 223, с. 153; 224, р. 476]

Анализ частот распространения дефицита и избытка содержания макро- и микроэлементов в волосах обследованных детей Атырауской области показал, что наблюдается выраженный дефицит Se у 98%, Cr у 95% и Co у 64% детей. Кроме того, для 30% детей характерен избыток Li, для 34% Mg, для 35% Mn, для 26% Fe, для 62% Na, для 54% K, для 34% P, для 26% Si (рисунок 30).

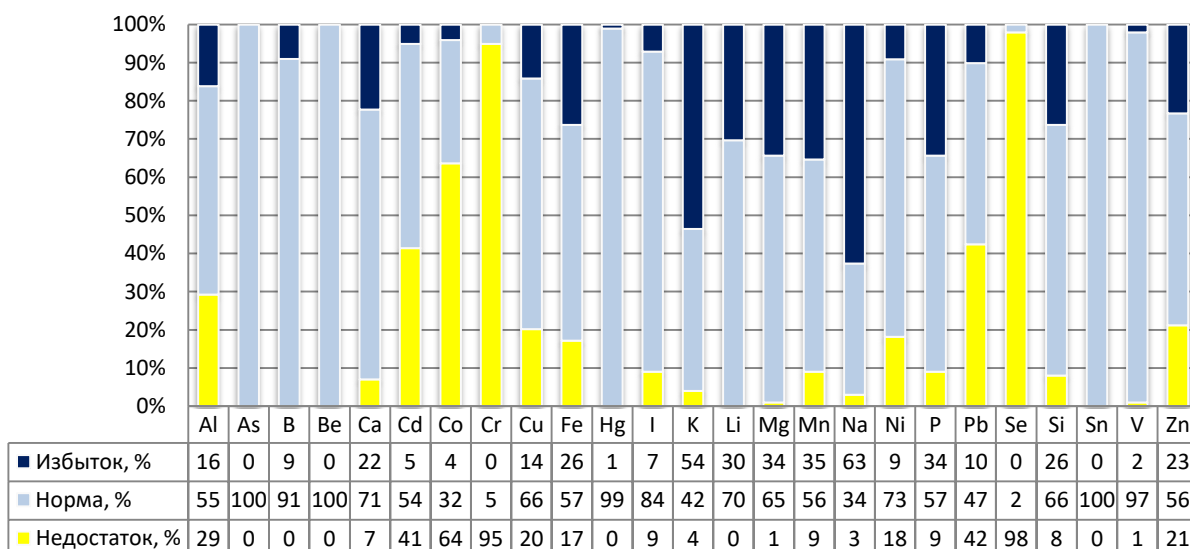


Рисунок 30 – Распространённость отклонений содержания химических элементов в волосах детского населения Атырауской области по сравнению с референтными значениями концентраций химических элементов

Примечание – Составлено по источнику [222, с. 55-56; 223, с. 153; 224, р. 476]

Для детей Западно-Казахстанской области характерны высокая частота избытка Mn (54%), Mg (41%), Na (44%), P (34%), Si (26%), Li (35%). Недостаток Se у 98,5%, Co у 66%, Cr у 93% (рисунок 31).

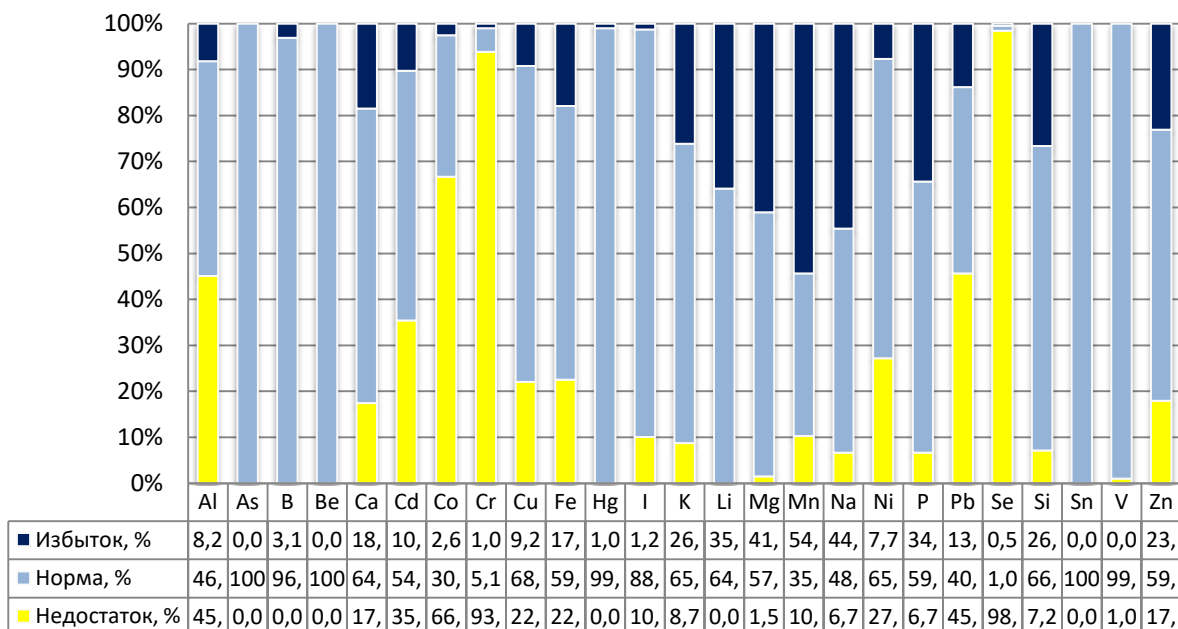


Рисунок 31 – Распространённость отклонений содержания химических элементов в волосах детского населения Западно-Казахстанской области по сравнению с референтными значениями концентраций химических элементов

Примечание – Составлено по источнику [222, с. 55-56; 223, с. 153; 224, р. 476]

Сниженное содержание эссенциальных микроэлементов в организме детей вероятно, обусловлено эколого-геохимическими особенностями региона проживания. К примеру, к недостатку селена может привести влияние антагонистов этого элемента – свинца и серы. Как известно, серосодержащие вещества и тяжелые металлы в большом количестве входят в состав выбросов металлургических, нефтегазоперерабатывающих и добывающих производств, развитых на территории ЗК [217, с. 54].

В свою очередь, недостаток эссенциальных элементов снижает биодоступность других эссенциальных биоэлементов. В частности, при дефиците селена, кобальта организм может испытывать эндогенный дефицит йода даже при его достаточном поступлении с продуктами питания [99, с. 11]. А избытки лития, фосфора, бора, как показано, нарушают функцию щитовидной железы [227].

Наши результаты по Актюбинской области согласуются с исследованиями Мамырбаева А.А. (2012), в которых было установлено наличие в биосредах детей Актюбинской области высоких концентраций хрома, марганца и низких цинка [228].

Таким образом, по биоэлементному составу волос, обследованные дети Западного Казахстана, однородной группы не образуют. Содержание таких элементов как Al, B, Cr, Fe, Mn, P, Pb, Se, Si, Hg, Zn проявляет ярко выраженную зависимость от места проживания, то есть находится под влиянием эколого-геохимических особенностей среды обитания. По результатам оценки распространённости отклонений содержания химических элементов в волосах детского населения, проживающего в Западном Казахстане, во всех областях ЗК наблюдается выраженный дефицит Se, Co, Cr (за исключением дефицита Cr в Актюбинской), а также выраженный избыток Li, P, Si. В Актюбинской области определяется избыток Cr, Fe, B, Mn, P, Na, K, Si, Li и дефицит Se, Co, Zn. Дети Мангистауской области по данным анализа волос испытывают дефицит Se, Co, Cr, Fe, I, Mn, Ni, Cu, избыток P, Zn, K, Si, Li, B. В Атырауской области часто повышены содержания Mn, Fe, Mg, P, Na, K, Si, Li, понижены Se, Co, Cr. Для детей Западно-Казахстанской области характерны высокая частота избытка Mn, Mg, Na, Si, P, Li и недостатка Se, Co, Cr. Результаты суммированы в картограмме (рисунок 32). Выявленные дисбалансы элементов у детей могут быть результатом характерных для территории Западного Казахстана суровых климатогеографических условий, экологически неблагоприятной обстановки, недостатка или избытка в среде элементов, формирования техногенных биогеохимических зон. Изменения концентраций биоэлементов в биологических субстратах человека могут оказывать общетоксический эффект и нарушать естественный обмен макро- и микроэлементов. Дефицит и избыток поступления многих жизненно важных микроэлементов в организм из окружающей среды может существенно повышать риск развития экологозависимых заболеваний, в том числе эндемического зоба.

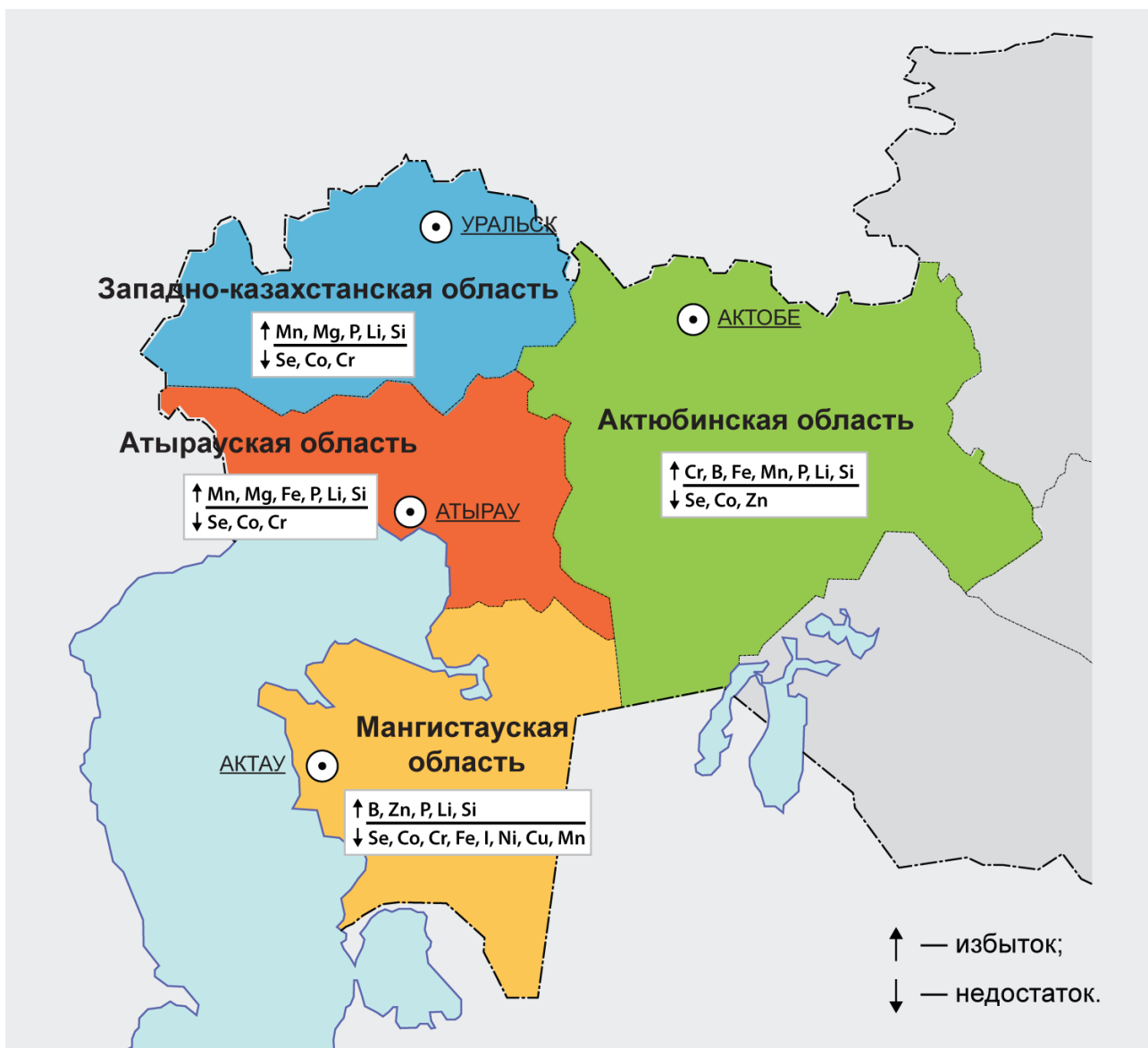


Рисунок 32 – Картограмма распространности дисбалансов биоэлементов в Западном Казахстане по данным спектрального анализа волос детей 6-12 лет

#### 4.2 Биоэлементный статус детей с тиреомегалией

Интенсивное антропогенное воздействие химических факторов приводит к дисбалансу микроэлементов, вызывая широкий спектр нарушений в организме. Наиболее чувствительным контингентом к негативным условиям геохимической среды являются дети [229].

Формирование зубной эндемии связано с дисбалансом взаимосвязанных с ним макро- и микроэлементов. На основании современных данных литературы, можно полагать, что в деятельности щитовидной железы и в регуляции ее гормональной функции определенная роль принадлежит таким химическим элементам, как селен, медь, марганец, цинк, кобальт, железо, многим токсическим элементам, обуславливающих специфику йодного обмена и его изменения в различных геохимических условиях.

Основной задачей нашего исследования является определение роли дисбаланса биоэлементов в развитии тиреомегалии у детей школьного возраста Западного Казахстана.

#### 4.2.1 Особенности биоэлементного статуса детей с тиреомегалией в Актюбинской области

Средний возраст детей (n=94), вовлеченных в исследование, составляет  $8,67 \pm 1,13$  лет, длина тела  $130,63 \pm 6,7$  см, масса тела  $28,62 \pm 5,62$  кг, общий тиреоидный объем  $3,79 \pm 1,94$  мл. Для сравнительного анализа дети были разделены на две группы: без зоба (n=58) и с зобом (n=36). Антропометрические характеристики изучаемых групп представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Антропометрическая характеристика детей Актюбинской области

Антропометрическая характеристика	Дети без тиреомегалии (n=58) 61,7%		Дети с тиреомегалией (n=36) 38,3%	
	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)
Возраст, лет	8,58(0,91)	9,0 (8,0-9,0)	8,80(1,41)	8,5 (8,0-9,5)
Длина тела, см	130,82 (6,21)	131,5 (126,0-136,0)	130,3(7,52)	130,0 (125,0-136,0)
Масса тела, кг	28,48(4,06)	28,0 (26,0-30,0)	28,86(7,57)	25,0 (24,0-34,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	16,65(2,20)	16,25 (15,04-17,95)	16,79(2,99)	15,93 (14,81-18,96)
ППТ, м <sup>2</sup>	1,01(0,09)	1,0 (0,97-1,08)	1,00(0,15)	1,0 (0,9-1,14)
ОТО, мл	2,7(0,59)	2,6 (2,36-3,05)	5,55(2,06)	5,26 (4,10-6,30)
Примечания: 1 ИМТ – индекс массы тела; 2 ППТ – площадь поверхности тела; 3 ОТО – общий тиреоидный объем; 4 М (SD) – среднее значение, стандартное отклонение; 5 Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль				

При сравнении содержания биоэлементов у детей с увеличенной щитовидной железой с группой детей с нормальными размерами ЩЖ, обнаружили значимую разницу по содержанию микроэлементов: увеличение содержания В на 40,9%, и снижение Se на 9,3%, Со на 29,8%, Сг на 37%, Fe на 26,7% (таблица 11).

Таблица 11 – Концентрации химических элементов (мкг/г) в волосах обследуемых детей Актюбинской области с учетом наличия тиреомегалии

Химический элемент	Дети с тиреомегалией (n=36)	Дети без тиреомегалии (n=58)	U	Z	p
	Me (q25–q75)	Me (q25–q75)			
<b>Макроэлементы</b>					
Ca	425,608 (344,184-476,779)	389,564(321,260-534,135)	1033	-0,082	0,935
K	519,528 (196,309-872,926)	514,319(137,956-983,833)	985	-0,455	0,649
Mg	36,630 (26,339-45,726)	33,010(26,977-60,975)	956	0,681	0,496
Na	453,392(211,701-1136,237)	432,271(140,010-979,407)	1010	-0,261	0,794
P	151,886 (139,637-164,208)	150,333(134,273-165,866)	998	-0,354	0,723
<b>Условно-эссенциальные микроэлементы</b>					
B	2,030 (1,246-4,050)	1,441(0,924-2,414)	691	-2,742	0,006
Li	0,029 (0,018-0,055)	0,030(0,020-0,042)	1011	-0,253	0,800
Ni	0,178 (0,150-0,256)	0,242(0,173-0,301)	807	1,839	0,066
Si	27,848 (24,112-34,065)	25,421(20,812-31,675)	880	-1,272	0,203
V	0,053 (0,032-0,088)	0,050(0,036-0,077)	1040,5	-0,023	0,981
<b>Эссенциальные микроэлементы</b>					
Co	0,013 (0,011-0,020)	0,019(0,013-0,026)	693	2,726	0,006
Cr	0,357 (0,180-0,571)	0,568(0,358-0,874)	666	2,936	0,003
Cu	9,037 (8,168-10,576)	9,191(8,449-10,162)	978	0,509	0,610
Fe	22,504 (17,089-31,224)	30,704(22,057-40,706)	701	2,664	0,008
Se	0,295(0,272-0,316)	0,323 (0,275-0,352)	780	-2,049	0,040
I	1,244 (0,749-2,256)	1,268(0,845-1,805)	1021	-0,175	0,861
Mn	0,815 (0,449-1,230)	0,858(0,602-1,166)	955	0,688	0,491
Zn	115,908 (86,575-146,187)	130,212(96,713-153,012)	927	0,906	0,365
<b>Токсичные и потенциально токсичные микроэлементы</b>					
Al	11,738 (6,086-15,474)	12,822 (9,259-20,416)	785	1,011	0,054
As	0,063 (0,025-0,092)	0,051 (0,021-0,071)	888	-1,209	0,226
Be	0,002 (0,001-0,002)	0,002(0,002-0,002)	887	1,217	0,224
Cd	0,036 (0,018-0,073)	0,038(0,026-0,066)	921	0,953	0,341
Hg	0,078 (0,050-0,146)	0,080(0,038-0,145)	975	-0,533	0,594
Pb	1,005 (0,454-1,560)	0,944(0,674-1,666)	910	1,038	0,299
Sn	0,141 (0,097-0,239)	0,126(0,100-0,192)	975	-0,533	0,594
Примечание – Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль					

Далее нами проведена корреляционная оценка взаимосвязи между содержанием химических элементов волосах и объемом щитовидной железы. Анализ ранговой корреляции по Спирмену показал слабые отрицательные связи концентрации Be, Co, Cr, Fe, и положительные слабой силы В и средней силы Si с общим тиреоидным объемом. Хотя при отдельном корреляционном анализе у девочек выраженная обратная связь наблюдается с Cr, у мальчиков с повышением содержания As и В в волосах увеличивается объем щитовидной железы (таблица 12).

Таблица 12 – Взаимосвязи общего тиреоидного объема (мл) с содержанием макро- и микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Актюбинской области

Химический элемент	Все дети (n=94)		Девочки (n=59)		Мальчики (n=35)	
	r	p	r	p	r	p
Al	0,278	0,070	0,071	0,121	-0,158	0,365
As	0,167	0,109	-0,039	0,767	0,516	0,001**
B	0,232	0,025*	0,079	0,553	0,415	0,013*
Be	-0,223	0,031*	-0,244	0,062	-0,223	0,198
Ca	0,083	0,428	0,078	0,556	0,065	0,711
Cd	-0,039	0,710	-0,146	0,268	0,004	0,981
Co	-0,209	0,043*	-0,241	0,066	-0,130	0,457
Cr	-0,297	0,004**	-0,409	0,001**	-0,198	0,254
Cu	0,078	0,454	0,223	0,090	-0,144	0,410
Fe	-0,258	0,012*	-0,201	0,020*	-0,227	0,189
Hg	0,060	0,567	0,045	0,736	0,041	0,813
I	0,071	0,495	0,106	0,424	0,073	0,677
K	0,018	0,863	0,109	0,411	-0,303	0,077
Li	-0,081	0,436	-0,183	0,165	-0,064	0,713
Mg	-0,023	0,828	0,038	0,777	-0,114	0,514
Mn	0,030	0,771	-0,040	0,766	0,104	0,551
Na	-0,008	0,939	-0,022	0,868	-0,093	0,594
Ni	-0,109	0,295	-0,088	0,508	-0,110	0,530
P	0,044	0,672	-0,009	0,943	-0,048	0,782
Pb	0,022	0,833	-0,127	0,339	0,226	0,192
Se	-0,025	0,810	0,001	0,992	-0,112	0,522
Si	0,346	0,001**	0,356	0,006**	0,363	0,032*
Sn	0,081	0,438	-0,118	0,375	0,353	0,037*
V	-0,019	0,857	-0,039	0,771	-0,017	0,922
Zn	-0,074	0,480	0,027	0,841	-0,372	0,028*
*p<0,05; **p<0,01						

С целью оценки влияния элементов-предикторов на объем щитовидной железы проведен множественный регрессионный анализ. Зависимой переменной являлся общий тиреоидный объем. Анализ показал, что на объем положительно влияет В и отрицательно Сг. По результатам анализа определяется, что при увеличении на 1 мкг/г В наблюдается увеличение объема щитовидной железы на 0,290 мл, увеличение на 1 мкг/г Сг приводит к снижению общего тиреоидного объема на 0,834 мл (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты множественного линейного регрессионного анализа содержания микроэлементов волос и объем щитовидной железы в качестве зависимой переменной

Предиктор	b*	95% ДИ для b*	β (стандарт. b)	p
Сг	-0,834	-1,546; -0,122	-0,199	0,022
В	0,290	0,189; 0,391	0,494	0,000
$R^2 = 0,358$ ( $p < 0,001$ ); скорр. $R^2 = 0,329$				
*скорректированные регрессионные коэффициенты с 95% доверительными интервалами рассчитывались с коррекцией на ИМТ и возраст				

Далее нами изучено содержание I в волосах обследованных детей. В нашем исследовании достоверных различий по содержанию I в волосах в группе с тиреомегалией и контроля мы не обнаружили. Данные представлены на рисунке 33.

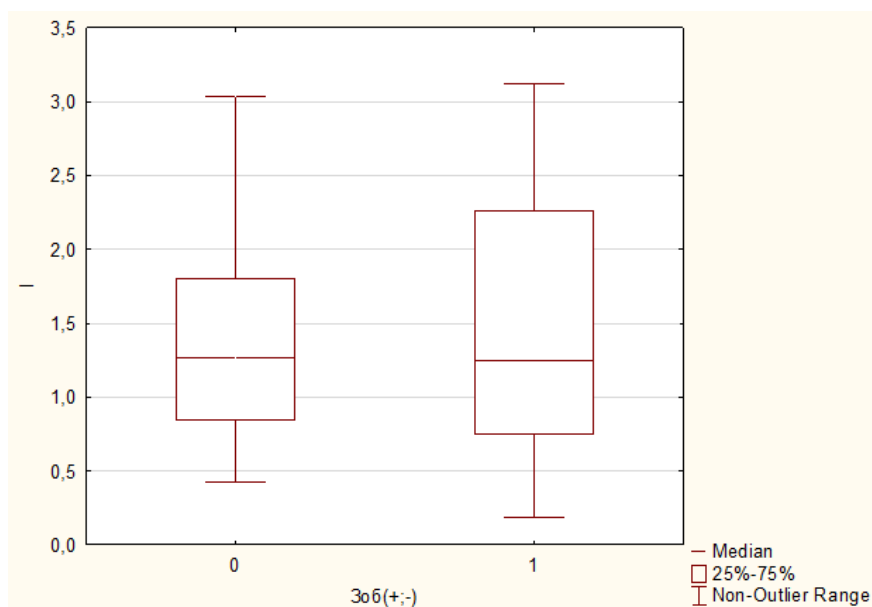


Рисунок 33 – Содержание йода в волосах детей Актюбинской области с тиреомегалией и без тиреомегалии (мкг/г)

Мы проанализировали содержание I в волосах по нормативам, предложенным Momčilović B. et al. (2014) [230]. Дефицит I, наблюдающийся



при концентрации I в волосах менее 0,15 мкг/г, в нашем исследовании у детей не обнаружен. Избыток I отмечается у 24,5% детей. Данные свидетельствуют об отсутствии проблемы йоддефицита в регионе (таблица 14).

Таблица 14 – Йодный статус детей Актюбинской области по данным анализа волос по нормативам Momčilović B. et al. (2014), (мкг/г).

Группа	Дефицит йода	Адекватный статус			Избыток йода
	менее 0,15	0,151-0,564	0,565-0,739	0,740-1,999	Более 2,0
Дети без тиреомегалии, n (%)	0	6 (10,3%)	6 (10,3%)	47 (60,4%)	11 (19,0%)
Дети с тиреомегалией, n (%)	0	5 (13,9%)	4 (11,1%)	15 (41,6%)	12 (33,3%)
Все дети, n (%)	0	11 (11,7%)	10 (10,6%)	50 (53,2%)	23 (24,5%)

В таблице 15 показаны значимые результаты корреляционного анализа: значимые слабые прямые связи между содержанием I и Cr, прямые связи средней силы с Co, Fe и Zn.

Таблица 15 – Взаимосвязи содержания йода в волосах с содержанием макро- и микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Актюбинской области

Химический элемент	Co	Cr	Fe	Zn
r	0,375	0,226	0,346	0,357
p	0,007**	0,028*	0,001**	0,000**
*p<0,05; **p<0,01				

Как известно, Актюбинская область является территорией природно-техногенного загрязнения хрома и бора, отходами предприятий нефтегазодобывающей промышленности [69, с. 6]. Антропобиогеохимические особенности среды Актюбинской области отчетливо демонстрируют зобогенные эффекты присутствующего дисбаланса биоэлементов. Мы наблюдаем выраженные высокие показатели содержания бора у детей с зобом. Кроме того, бор является предиктором увеличения общего тиреоидного объема в регрессионной модели. Согласно последним литературным данным, бор может рассматриваться как потенциальный гойтроген. Повышенные дозы бора могут негативно влиять на физиологию щитовидной железы и способствовать образованию зоба. Предполагается, что основной механизм связан с

конкуренцией частиц йода и бора за лиганд и дальнейшим опосредованным «вытеснением» йода в бор-содержащих системах [231].

В исследовании выявлен избыток бора у мальчиков с тиреомегалией. Корреляционный анализ у мальчиков показал прямую зависимость между содержанием бора и ОТО ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ). В экспериментальных исследованиях на собаках мужского и женского пола введение до 1750 м.д. буры или борной кислоты собакам мужского пола приводило к увеличению количества твердых эпителиальных гнезд и мельчайшие фолликулы щитовидной железы, тогда как у собак женского пола этого не наблюдалось [232].

На большей части территории города Актобе и области отмечаются высокие уровни загрязненности почвы, воды и воздуха шестивалентным хромом [198, с. 125]. Хром (VI) способен проникать через клеточные мембраны и накапливаться в клетках, тканях и органах в течение многих лет, оказывая свои токсические эффекты. Предполагается, что молекулярные механизмы, с помощью которых хром (VI) оказывает токсическое действие, связаны с его превращением в хром (III) в клетках и активацией окислительного стресса [233, 234]. Экспериментальными исследованиями показано, что хром (VI) индуцировал гиперплазию щитовидной железы. Внутривнутрибрюшинное парентеральное введение шестивалентного хрома в виде  $K_2Cr_2O_7$  (60 мг/кг массы тела) приводило к снижению концентрации хрома в щитовидной железе, вызывало гипертрофию клеток переднего отдела гипофиза с повышенной секрецией ТТГ. В щитовидной железе наблюдалась дезорганизация структуры и увеличение количества фолликулов, снижение концентрации Т4 и Т3 [235].

Несмотря на избыточное содержание в среде соединений хрома, мы в своем исследовании обнаружили снижение его содержания у детей с тиреомегалией. Данные результаты согласуются с результатами, полученными Кошмагамбетовой Г.К., 2016 [197, с. 91]. Согласно последним представлениям, при увеличении дозы и длительности воздействия соединений хрома он проявляет струмогенные свойства. Возможно, это связано с конкурентными отношениями токсичных соединений шестивалентного хрома с трехвалентным эссенциальным хромом. При избыточном накоплении в среде региона хрома (VI) развивается дефицит эссенциального хрома (III), который влияет на функцию ЩЖ и способствует развитию зоба [236]. Как известно, недостаточное содержание хрома может нарушать процессы тиреоидного гормоногенеза [237].

В то же время, активность самой щитовидной железы может прямо или косвенно повлиять на обмен хрома. Низкая активность щитовидной железы может привести к повышенной секреции инсулина, приводящей к потере хрома. Установлено, что трехвалентный хром является активным компонентом пищевого фактора, необходимым для нормального обмена глюкозы – «фактора толерантности к глюкозе». В составе тройного комплекса: инсулин + хром + митохондрия, хром запускает реакцию присоединения фосфорсодержащих молекул к инсулиновым рецепторам, которая способствует тканевой утилизации глюкозы [198, с. 76; 238]. Кроме того, было показано, что

измененное состояние щитовидной железы нарушает сохранение Cr (III) у крыс. При гипотиреозе скорость элиминации Cr (III) из крови крыс была примерно в два раза выше, чем у контролей [239].

Таким образом, биоэлементный статус детей Актюбинской области характеризуется увеличенным содержанием бора, сниженным селена, кобальта, хрома, железа у детей с тиреомегалией. С учетом эколого-геохимических особенностей среды, выражающихся популяционным дефицитом селена, кобальта, при отсутствии дефицита йода, можно предположить, что тиреомегалия в зоне избытка в окружающей среде хрома и бора обусловлена дисбалансом этих элементов. Подтверждением служат результаты многомерного регрессионного анализа, доказывающие влияние бора и хрома на объем щитовидной железы. Механизм зобогенного эффекта бора и хрома в нашем регионе требует дальнейших исследований на молекулярно-генетическом уровне с использованием современных достижений геномной медицины.

#### 4.2.2 Особенности биоэлементного статуса детей с тиреомегалией в Атырауской области

Средний возраст детей (n=99), вовлеченных в исследование, составляет  $9,28 \pm 1,21$  лет, длина тела  $135,57 \pm 9,28$  см, масса тела  $32,22 \pm 10,68$  кг, общий тиреоидный объем  $4,14 \pm 1,77$  мл. Дети были разделены на две группы: без зоба (n=57) и с зобом (n=42). Антропометрические характеристики изучаемых групп представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Антропометрическая характеристика детей Атырауской области

Антропометрическая характеристика	Дети без тиреомегалии (n=57) 57,6%		Дети с тиреомегалией (n=42) 42,4%	
	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)
Возраст, лет	9,23(1,45)	9,0 (9,0-10,0)	9,36(0,79)	9,0 (9,0-10,0)
Длина тела, см	136,53 (10,08)	135,5 (131,0-142,0)	134,26(8,02)	133,0(128,0-139,0)
Масса тела, кг	32,21(10,96)	30,0(25,0-37,0)	32,24(10,42)	28,0(24,0-40,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	16,92(3,83)	15,75(14,08-18,37)	17,54(3,97)	16,52(14,31-19,46)
ППТ, м <sup>2</sup>	1,10(0,21)	1,09(0,97-1,20)	1,08(0,19)	1,0(0,93-1,2)
ОТО, мл	3,24(1,38)	3,13(2,31-4,30)	5,37(1,50)	4,82(4,44-5,80)

**Примечания:**

- 1 ИМТ – индекс массы тела;
- 2 ППТ – площадь поверхности тела;
- 3 ОТО – общий тиреоидный объем;
- 4 М (SD) – среднее значение, стандартное отклонение;
- 5 Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль

Как следует из таблицы 17, сравнительный анализ содержания биоэлементов в группах с увеличенной щитовидной железой и с нормальными размерами ЩЖ показал значимую разницу. Наблюдалось увеличение содержания Si на 22,6%, V на 35,1 % и уменьшение Cu на 10%, Pb на 40,6% по сравнению с группой без тиреомегалии.

Таблица 17 – Концентрации химических элементов (мкг/г) в волосах обследуемых детей Атырауской области с учетом наличия тиреомегалии

Химический элемент	Дети с тиреомегалией (n=42)	Дети без тиреомегалии (n=57)	U	Z	p
	Me (q25–q75)	Me (q25–q75)			
1	2	3	4	5	6
<b>Макроэлементы</b>					
Ca	413,046 (329,651-483,026)	485,954 (363,361-625,241)	947	-1,766	0,077
K	755,934 (200,702-1593,868)	744,234(221,280-1271,225)	1110	0,612	0,540
Mg	45,469 (29,220-54,051)	51,122(34,553-76,221)	950	-1,745	0,081
Na	730,480 (228,102-1737,981)	765,554(323,604-1465,911)	1182	-0,103	0,918
P	150,881 (139,049-171,739)	141,048(128,339-158,127)	932	1,873	0,061
<b>Условно-эссенциальные микроэлементы</b>					
B	1,353 (0,658-2,274)	1,241 (0,884-1,986)	1184	0,089	0,929
Li	0,027 (0,019-0,054)	0,027(0,019-0,045)	1181	0,110	0,913
Ni	0,193 (0,147-0,285)	0,217(0,165-0,311)	998	-1,405	0,160
Si	22,738(14,732-30,860)	18,5453 (13,685-24,245)	2456	-2,263	0,020
V	0,05(0,039-0,070)	0,037(0,023-0,048)	994	-1,434	0,04
<b>Эссенциальные микроэлементы</b>					
Co	0,015(0,011-0,027)	0,019(0,014-0,023)	1011	-1,317	0,188
Cr	0,117 (0,075-0,168)	0,121(0,078-0,161)	1163	-0,237	0,813
Cu	8,888 (7,618-11,134)	9,878(8,592-11,577)	872	-2,297	0,022
Fe	19,286 (13,499-26,977)	20,651(16,325-28,213)	1086	-0,782	0,434
Se	0,709 (0,344-1,201)	0,615(0,417-1,214)	1141	-0,393	0,694
I	0,681 (0,532-1,140)	0,835(0,623-1,276)	1053	-1,016	0,310
Mn	0,280 (0,228-0,432)	0,303(0,241-0,442)	1034	-1,150	0,250
Zn	144,965 (109,490-169,302)	139,905(99,456-175,750)	1179	0,124	0,901
<b>Токсичные и потенциально токсичные микроэлементы</b>					
Al	10,729 (7,989-17,907)	13,243 (9,106-19,938)	1032	-1,165	0,244

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6
As	0,065 (0,046-0,086)	0,054 (0,037-0,066)	963	1,653	0,098
Be	0,0007 (0,0005-0,0010)	0,0009 (0,0007-0,0010)	936	-1,848	0,065
Cd	0,030 (0,017-0,055)	0,043 (0,021-0,057)	1037	-1,129	0,259
Hg	0,140 (0,078-0,235)	0,218(0,092-0,302)	982	-1,519	0,129
Pb	0,634 (0,469-1,273)	1,068(0,572-2,117)	859	-2,389	0,017
Sn	0,125 (0,081-0,174)	0,157(0,088-0,246)	1041	-1,101	0,271
Примечание – Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль					

Корреляционный анализ показал у всех детей региона наличие положительной связи средней силы между общим тиреоидным объемом и V, слабой с Pb, и отрицательной связи средней силы с Fe, слабой силы с Be. Причем у мальчиков обнаруженные взаимосвязи сильнее, а также отмечается отрицательная средняя связь с Mn (таблица 18).

Таблица 18 – Взаимосвязи общего тиреоидного объема (мл) с содержанием макро- и микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Атырауской области

Химический элемент	Все дети (n=99)		Девочки (n=68)		Мальчики (n=31)	
	r	p	r	p	r	p
1	2	3	4	5	6	7
Al	0,218	0,060	0,276	0,073	0,134	0,075
As	-0,107	0,293	-0,110	0,374	-0,270	0,141
B	0,060	0,554	0,045	0,714	-0,032	0,863
Be	-0,209	0,002**	-0,241	0,047*	-0,237	0,014*
Ca	-0,033	0,749	-0,053	0,669	0,100	0,592
Cd	-0,075	0,463	-0,044	0,722	-0,182	0,328
Co	-0,127	0,209	-0,035	0,775	-0,216	0,244
Cr	-0,017	0,868	-0,125	0,312	-0,053	0,779
Cu	-0,143	0,159	-0,195	0,111	0,018	0,922
Fe	-0,311	0,002**	-0,264	0,030*	-0,409	0,022*
Hg	-0,064	0,530	0,022	0,858	-0,052	0,782
I	-0,063	0,538	-0,076	0,538	0,132	0,478
K	0,025	0,807	-0,087	0,479	0,049	0,795
Li	-0,009	0,926	-0,061	0,624	-0,156	0,401
Mg	-0,114	0,259	-0,100	0,417	-0,060	0,749
Mn	-0,175	0,084	-0,126	0,306	-0,375	0,038*
Na	-0,060	0,558	-0,186	0,128	-0,079	0,674
Ni	-0,030	0,767	-0,175	0,153	0,296	0,105
P	0,143	0,158	0,131	0,288	-0,009	0,963

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6	7
Pb	0,243	0,015*	0,204	0,095	0,289	0,115
Se	-0,029	0,773	0,007	0,955	-0,178	0,337
Si	-0,104	0,304	-0,139	0,258	-0,127	0,497
Sn	-0,081	0,426	0,055	0,655	-0,228	0,216
V	0,308	0,002**	0,209	0,088	0,439	0,014*
Zn	0,032	0,757	0,028	0,821	-0,035	0,851

\*p<0,05;  
\*\*p<0,01

Множественный регрессионный анализ показал положительное влияние V и Si на объем щитовидной железы и отражен в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты множественного линейного регрессионного анализа содержания микроэлементов волос и объем щитовидной железы в качестве зависимой переменной

Предиктор	b	95% ДИ для b	$\beta$ (стандарт. b)	P
V	0,328	0,000; 0,656	0,145	0,040
Si	0,027	0,008; 0,046	0,209	0,006

$R^2=0,529$  ( $p<0,001$ ); скор.  $R^2=0,493$

\*скорректированные регрессионные коэффициенты с 95% доверительными интервалами рассчитывались с коррекцией на ИМТ и возраст

В нашем исследовании достоверных различий по медиане содержания I в волосах в группе с тиреомегалией и контроля мы не обнаружили (рисунок 34).

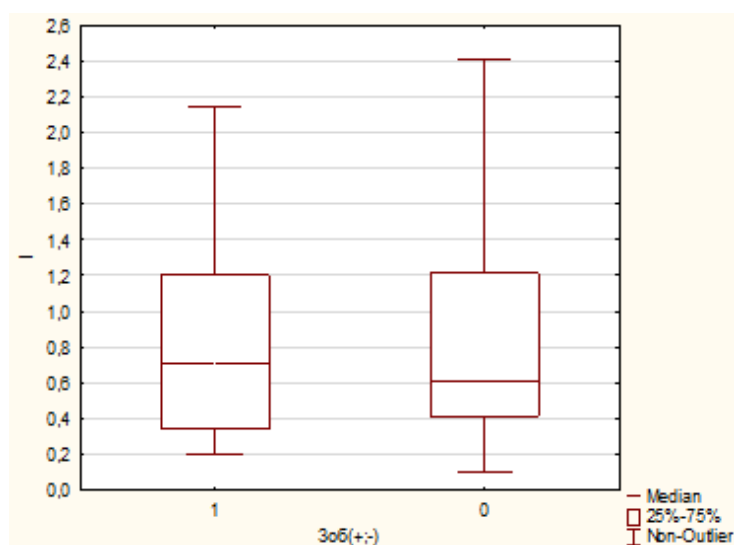


Рисунок 34 – Содержание йода в волосах детей Атырауской области с тиреомегалией и без тиреомегалии (мкг/г)

Анализ концентрации I в волосах в соответствии с нормативами Momčilović B. et al. (2014) показал, что только у 1% детей наблюдается дефицит I. Избыток I наблюдается у 15% детей. Йоддефицит в регионе не наблюдается (таблица 20).

Таблица 20 – Йодный статус детей Атырауской области по данным анализа волос по нормативам Momčilović B. et al. (2014), (мкг/г)

Группа	Дефицит йода	Адекватный статус			Избыток йода
	менее 0,15	0,151-0,564	0,565-0,739	0,740-1,999	более 2,0
Дети без тиреомегалии, n (%)	-	25 (43,9)	6 (10,5)	18 (31,6)	8 (14,0)
Дети с тиреомегалией, n (%)	1 (2,4)	17 (40,5)	3 (7,1)	14 (33,3)	7 (16,7)
Все дети, n (%)	1 (1,0)	42 (42,4)	9 (9,1)	32 (32,3)	15 (15,2)

По результатам корреляционного анализа выявлены значимые связи содержания I с содержанием макро- и микроэлементов в волосах: положительная связь средней силы с Cu, Na, Se; отрицательные связи средней силы с Li, Pb (таблица 21).

Таблица 21 – Взаимосвязи содержания йода в волосах с содержанием макро- и микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Атырауской области

Химический элемент	Cu	Se	Na	Li	Pb
r	0,397	0,323	0,335	-0,362	-0,462
p	0,000**	0,001**	0,001**	0,009**	0,000**
*p<0,05; **p<0,01					

Население Атырауской области в последние годы испытывает высокую антропогенную нагрузку в виде предприятий по добыче и переработке нефтегазового сырья, с их ежегодным выбросом в окружающую среду загрязняющих веществ. Накопление экотоксикантов приводит к дисбалансу элементов со струмогенным действием [240]. Известно, что нефть, добываемая в регионе относится к тяжелым с высоким содержанием ванадия, никеля.

В полученных результатах отмечается избыточное содержание ванадия и кремния в волосах детей с тиреомегалией, показаны прямые корреляционные отношения с объемом щитовидной железы.

Особую опасность для человеческого здоровья представляет собой ванадий. Избыточные количества ванадия снижают уровень коферментов А и Q и стимулируют активность моноаминоксидазы [241].

Усугубляющее воздействие длительного воздействия экотоксикантов на формирование вторичной йодной недостаточности подтверждается результатами эксперимента с определением массовых коэффициентов щитовидной железы. Так, при воздействии на крыс-самцов пятиокисью ванадия наблюдалось диффузное увеличение щитовидной железы [242].

По литературным данным, токсическое действие ванадия на щитовидную железу связано с его накоплением в щитовидной железе и нарушением синтеза тиреоидных гормонов за счет торможения перемещения йода внутрь тиреоидных клеток, способствуя развитию зоба. Последними исследованиями подтверждается негативное влияние ванадия на функцию ЩЖ индукцией секреции CXCL8 и CXCL11, которая может привести к появлению и сохранению воспалительной реакции в щитовидной железе [243].

Полученные данные свидетельствуют о влиянии на увеличение объема щитовидной железы избытка кремния. Этот результат согласуется с изучением микроэлементного статуса детей, проживающих на йодадекатной территории (Gorbachev A. et al., 2007) [244]. У детей с зобом мы обнаружили уровень свинца на 40% ниже, чем у здоровых. Низкие концентрации свинца у детей можно объяснить феноменом антагонизма, выполняющего защитную роль, когда эссенциальные микроэлементы смягчают токсические эффекты тяжелых металлов. Известны антагонистические эффекты свинца и цинка, магния и кальция, селена и кадмия, железа и марганца, мышьяка и йода, меди и свинца [245]. Полученные нами результаты согласуются с последними данных ученых, когда было показано, что у пациентов с гипотиреозом в сыворотке крови наблюдалась отрицательная корреляция Pb с ТТГ и положительная с свТ3, свТ4 [246].

Таким образом, биоэлементный статус детей с тиреомегалией характеризовался избыточным содержанием ванадия и кремния в волосах, показаны прямые корреляционные отношения с объемом щитовидной железы. По-видимому, в условиях высокой антропогенной нагрузки, на фоне дефицита эссенциальных для щитовидной железы элементов хрома, кобальта, селена, струмогенный эффект дисбаланса этих элементов проявлялся в полной мере.

#### 4.2.3 Особенности биоэлементного статуса детей с тиреомегалией в Западно-Казахстанской области

В исследование включено 52,8% мальчиков и 47,2 % девочек. Средний возраст составил  $9,3 \pm 0,9$  лет, длина тела –  $133,26 \pm 6,6$  см, масса тела –  $28,6 \pm 4,5$  кг. Элементный состав волос сравнивался в двух группах: у детей с зобом ( $n=70$ ) и у детей без зоба ( $n=89$ ) (таблица 22).



Таблица 22 – Антропометрическая характеристика детей Западно-Казахстанской области

Антропометрическая характеристика	Дети с тиреомегалией (n=70) 44%		Дети без тиреомегалии (n=89) 56%	
	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)
Возраст, лет	9,1(0,90)	9,0 (9,0-10,0)	9,5(1,00)	9,0 (9,0-10,0)
Длина тела, см	131,4(6,49)	131,0(128,0-134,0)	134,73(6,44)	134,0 (130,0-140,0)
Масса тела, кг	27,51(4,32)	27,0(25,0-30,0)	29,52(4,56)	29,0(26,0-32,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	15,84(1,33)	15,71(14,79-16,64)	16,19(1,53)	16,12(14,88-17,12)
ППТ, м <sup>2</sup>	1,02(0,09)	1,0(1,0-1,10)	1,07(0,11)	1,0 (1,0-1,1)
ОТО, мл	5,79(2,51)	4,79(4,40-6,28)	3,21(0,81)	3,36(2,79-3,69)
Примечания: 1 ИМТ – индекс массы тела; 2 ППТ – площадь поверхности тела; 3 ОТО – общий тиреоидный объем; 4 М (SD) – среднее значение, стандартное отклонение; 5 Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль				

Спектральный микроэлементный анализ волос детей показал, что содержание химических элементов у детей с тиреомегалией и с нормальным размером щитовидной железы (контрольной) значительно отличается (таблица 23). У детей с зобом наблюдалось повышение концентрации В на 32,27% и Si на 17,66%, а так же снижение содержания Cd на 37,38%, Mn на 26,48%, Pb на 47%, V на 15,5% по сравнению с показателями детей с нормальным объемом щитовидной железы.

Таблица 23 – Концентрации химических элементов (мкг/г) в волосах обследуемых детей Западно-Казахстанской области с учетом наличия тиреомегалии

Химический элемент	Дети с тиреомегалией (n=70)	Дети без тиреомегалии (n=89)	U	Z	p
	Me (q25–q75)	Me (q25–q75)			
1	2	3	4	5	6
Макроэлементы					
Ca	354,708 (279,517-529,085)	359,255 (271,88-485,7)	3072	-0,147	0,883
K	347,1838 (81,076-564,869)	446,878 (199,248-897,723)	2164	-1,298	0,061

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5	6
Mg	51,308 (34,138-88,933)	40,649 (27,936-70,657)	2563	1,914	0,056
Na	496,9750 (130,6810-732,4052)	608,4594(268,6154-1148,036)	2225	1,086	0,074
P	145,0614 (131,8681-158,4167)	151,4603 (133,1091-169,209)	2690	1,473	0,141
Условно-эссенциальные микроэлементы					
B	1,975 (1,071-2,526)	1,337 (0,774- 1,820)	2213	-3,128	0,002
Li	0,025 (0,013-0,046)	0,034 (0,018-0,054)	2675	1,525	0,127
Ni	0,191 (0,138-0,285)	0,207 (0,150-0,289)	2870	0,848	0,396
Si	23,737 (15,740-31,871)	19,545 (14,684-25,346)	2458	-2,278	0,023
V	0,045 (0,029- 0,068)	0,054 (0,036-0,085)	2532	2,021	0,043
Эссенциальные микроэлементы					
Co	0,015 (0,010-0,021)	0,017 (0,011-0,025)	2717	1,379	0,168
Cr	0,102 (0,069-0,133)	0,110 (0,076-0,173)	2717	1,379	0,168
Cu	9,076 (8,277- 10,177)	9,028 (8,136-10,426)	3042	-0,252	0,801
Fe	17,761 (13,869-22,515)	19,880 (14,833-26,525)	2698	1,445	0,148
Se	0,434 (0,385-0,480)	0,449 (0,414-0,507)	2556	1,938	0,053
I	0,569 (0,381-0,916)	0,549 ( 0,386-1,039)	3105	0,033	0,974
Mn	0,921 (0,502-1,475)	1,252 (0,661-2,047)	2502	2,125	0,034
Zn	141,776 (113,249-176,807)	137,987 (100,688-175,465)	2959	-0,540	0,590
Токсичные и потенциально токсичные микроэлементы					
Al	9,306 (6,038-12,607)	12,638 (6,013-17,720)	2628	1,688	0,091
As	0,045 (0,034-0,064)	0,052 (0,036-0,075)	2652	1,605	0,109
Be	0,0009 (0,0006-0,0012)	0,0010 (0,0007-0,001)	2717	1,379	0,168
Cd	0,038 (0,017-0,071)	0,061 (0,031-0,135)	2213	3,128	0,002
Hg	0,091 (0,046-0,172)	0,119 (0,0731- 0,196)	2653	1,601	0,109
Pb	0,681 (0,369-1,359)	1,285 (0,619-2,455)	2223	3,093	0,002
Sn	0,137 (0,089-0,193)	0,159 (0,101-0,213)	2756	1,244	0,214
Примечание – Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль					

Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную положительную связь между объемом ЩЖ и содержанием элементов в волосах Cu и Si. Итоги анализа представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Взаимосвязи общего тиреоидного объема (мл) с содержанием макро- и микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Западно-Казахстанской области

Химический элемент	Все дети (n=159)		Девочки (n=75)		Мальчики (n=84)	
	r	p	r	p	r	p
Al	-0,182	0,022*	-0,092	0,434	-0,026	0,812
As	-0,098	0,218	0,240	0,038*	-0,281	0,010*
B	-0,238	0,002**	-0,035	0,767	-0,194	0,077
Be	-0,157	0,047*	-0,034	0,769	-0,109	0,324
Ca	0,133	0,093	0,060	0,611	0,231	0,034*
Cd	-0,146	0,067	-0,027	0,816	0,027	0,806
Co	-0,064	0,424	-0,010	0,930	0,011	0,920
Cr	-0,077	0,337	0,108	0,359	0,015	0,893
Cu	0,423	0,000**	0,203	0,040*	-0,063	0,572
Fe	-0,134	0,093	-0,116	0,322	-0,002	0,983
Hg	-0,066	0,407	-0,142	0,224	-0,071	0,520
I	0,042	0,599	0,058	0,621	0,119	0,281
K	-0,234	0,003**	-0,076	0,518	-0,254	0,020*
Li	-0,128	0,107	0,031	0,790	0,026	0,811
Mg	0,224	0,005**	0,150	0,198	0,258	0,018*
Mn	-0,031	0,696	0,042	0,720	0,080	0,468
Na	-0,165	0,038*	-0,052	0,655	-0,149	0,177
Ni	0,019	0,810	-0,041	0,729	0,056	0,614
P	-0,103	0,198	0,222	0,055	-0,201	0,067
Pb	-0,154	0,052	0,005	0,964	-0,128	0,246
Se	-0,166	0,037*	0,026	0,827	-0,205	0,061
Si	0,203	0,010*	0,223	0,054	0,129	0,242
Sn	0,007	0,934	0,033	0,781	-0,002	0,985
V	-0,171	0,031*	-0,045	0,701	-0,131	0,237
Zn	0,069	0,385	0,042	0,721	0,138	0,210

\*p<0,05;  
\*\*p<0,01

Данные множественного регрессионного анализа (таблица 25) показали, что на объем щитовидной железы (зависимый параметр) положительно влияют микроэлементы: Cu, Si и отрицательно - V при достоверной значимости p<0,05.

Таблица 25 – Множественный линейный регрессионный анализ содержания микроэлементов волос и объема щитовидной железы в качестве зависимой переменной

Предиктор	b	95% ДИ для b	$\beta$ (стандарт. b)	p
Cu	0,203	0,134; 0,272	0,410	0,000
V	-11,727	-19,576; -3,879	-0,206	0,004
Si	0,024	0,002; 0,046	0,151	0,033
$R^2=0,246$ ( $p<0,000$ ); скор. $R^2=0,231$				
*скорректированные регрессионные коэффициенты с 95% доверительными интервалами рассчитывались с коррекцией на ИМТ и возраст				

При анализе содержания I в волосах в нашем исследовании статистически значимых различий в группе с тиреомегалией и контроля мы не обнаружили (рисунок 35).

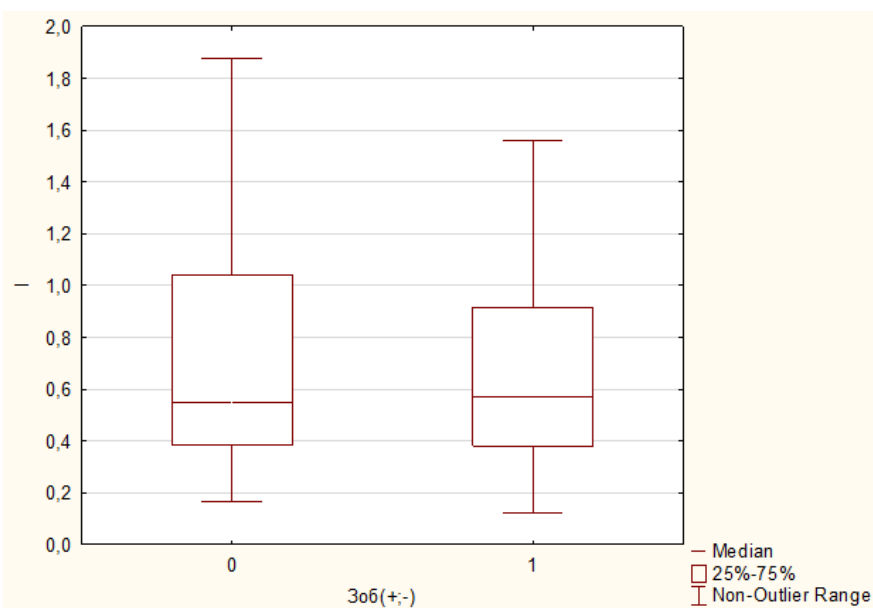


Рисунок 35 – Содержание йода в волосах детей Западно-Казахстанской области с тиреомегалией и без тиреомегалии (мкг/г)

При изучении содержания I в волосах в соответствии с данными Momčilović B. et al.(2014), выявлен йододефицит у 1 (0,6%) ребенка, а избыток наблюдался у 12 (7,5%). Можем предположить, что дефицита в регионе не отмечается (таблица 26).

Таблица 26 – Йодный статус детей Западно-Казахстанской области по данным анализа волос по нормативам Momčilović B. et al. (2014), (мкг/г)

Группа	Дефицит йода	Адекватный статус			Избыток йода
	менее 0,15	0,151-0,564	0,565-0,739	0,740-1,999	более 2,0
Дети без тиреомегалии, n (%)	0	45 (50,6)	12 (13,5)	25 (28,1)	7 (7,9)
Дети с тиреомегалией, n (%)	1 (1,4)	34 (47,1)	6 (8,6)	25 (35,7)	5 (7,1)
Все дети, n (%)	1(0,6)	78 (49,0)	18 (11,3)	50 (31,4)	12 (7,5)

Результаты корреляционного анализа показали значимые прямые связи между содержанием I в волосах и Cr, K, Se, а также обратные с B, Li (таблица 27).

Таблица 27 – Значимые взаимосвязи содержания йода в волосах с содержанием макро- и микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Западно-Казахстанской области

Химический элемент	B	Cr	K	Li	Se
r	-0,357	0,330	0,422	-0,400	0,376
p	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**
*p<0,05; **p<0,01					

Одним из экологических факторов, который необходимо учитывать в области, то, что почти половина населения области проживает в долине реки Урал. Река Урал начинается с истоков в Башкортостане, протяженность ее в пределах Западно-Казахстанской области – 761 км. По ходу русла реки Урал и его притоков находятся крупные промышленные предприятия: Карашыганакское нефтегазоконденсатное месторождение, Оренбургский газопромышленный комплекс, металлургические предприятия по добыче и переработке меди и хрома [247]. По данным Государственного доклада «О состоянии и об охране окружающей среды Оренбургской области в 2014 году» степень загрязнения реки Урал и ее левого притока реки Илек указывается как «очень загрязненная» и «грязная». При этом содержание токсичных элементов превышает предельно допустимые концентрации (ПДК) в несколько раз. Среднегодовые концентрации основных загрязняющих веществ на участках забора проб р. Илек – п. Веселый и р. Урал – с.Илек. составляли по меди 6,5 и 3,6 ПДК, нефтепродуктам 1,4 и 1,2 ПДК, азоту нитритному 4,8 и 1,7 ПДК, азоту

аммонийному 2,3 ПДК, по легкоокисляемым органическим веществам по БПК<sub>5</sub> (биохимическому потреблению кислорода) 1,1 ПДК, органических веществ по ХПК (химическому потреблению кислорода) 1,8 ПДК. Максимальная концентрация хлорорганических пестицидов достигала 0,3 ПДК [248]. Негативные экологические факторы могут привести к природно-антропогенно обусловленным дефицитам и избыткам биоэлементов у детского населения, способствуя возникновению экологозависимых заболеваний, к которым можно отнести зоб [249].

По результатам множественного регрессионного анализа мы выяснили, что содержание меди в волосах положительно влияет на объем щитовидной железы, кроме того обнаружена достоверно значимая корреляция между ними. Действительно, медь, являясь составной частью фермента цитохромоксидазы, необходимой для процесса окисления йода внутри тиреоцита и образования АТФ, участвует в синтезе гормонов ЩЖ. В исследованиях по данным регрессионного анализа было определено, что уровни меди связаны с повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови [125, р. 87]. В исследовании Kazi et al. (2010), в сыворотке и образцах мочи у лиц с зобом наблюдались значительно более высокие показатели содержания меди, более низкие значения железа и йода в сравнении с контрольной группой [250].

Полученные нами данные свидетельствуют о влиянии на увеличение объема ЩЖ избытка кремния. В литературе описывается, что метаболизм кремния связан со стероидными и тиреоидными гормонами, и снижение активности ЩЖ может уменьшить поглощение кремния [251]. Возможно, изучение влияния кремния на увеличенный объем щитовидной железы требует в дальнейшем более детального исследования.

Мы обнаружили избыточное содержание бора в волосах детей, в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что добавление бора способствует снижению гормона трийодтиронина в сыворотке крови экспериментальных животных [252]. В других же исследованиях при анализе сыворотки крови содержание бора не было связано с маркерами ЩЖ [253]. Результаты нашего исследования согласуются с данными исследования марокканских детей [254]. В нашем исследовании мы обнаружили пониженные концентрации марганца, кадмия, свинца, ванадия в волосах детей с зобом. В исследовании Włazewicz A et al. (2010) было доказано, что концентрации ионов меди, марганца, железа и цинка в ЩЖ были значительно ниже у пациентов с узловым зобом, чем у здоровых людей [255]. Было показано, что существует положительная связь между воздействием кадмия и концентрацией тиреоидных гормонов у взрослых, свидетельствующая о том, что кадмий повышает уровень гормонов щитовидной железы [256].

Таким образом, можно предположить, что факторами увеличения объема щитовидной железы у детей с зобом в ЗКО являются дисбаланс микроэлементов, связанный с избытком кремния, бора и дефицитом ванадия, марганца, свинца и кадмия. Кроме того, в условиях нехватки у большинства

детей селена, кобальта, хрома и избытка лития, кремния, фосфора на увеличение объема ЩЖ позитивно влияет кремний и медь.

#### 4.2.4 Особенности биоэлементного статуса детей с тиреомегалией в Мангистауской области

Данные статистического анализа антропометрических характеристик, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий у детей с увеличенной щитовидной железой и контрольной группы. При сравнении показателей общего тиреоидного объема двух групп размеры щитовидной железы у детей с тиреомегалией превышали в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) (таблица 28).

Таблица 28 – Антропометрическая характеристика детей Мангистауской области

Антропометрическая характеристика	Дети без тиреомегалии (n=59) 40,4%		Дети с тиреомегалией (n=87) 59,6%	
	М (SD)	Me (q25–q75)	М (SD)	Me (q25–q75)
Возраст, лет	9,3(1,00)	9,0 (9,0-10,0)	9,32(0,74)	9,0 (9,0-10,0)
Длина тела, см	135,59(8,44)	134,0 (131,0-139,0)	134,3(7,05)	136,0 (131,0-140,0)
Масса тела, кг	31,83(7,31)	30,0 (27,0-34,0)	31,03(6,63)	30,0 (27,0-35,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,15(2,53)	16,71(15,5-18,11)	17,07(2,42)	16,71 (15,31-18,20)
ППТ, м <sup>2</sup>	1,09(0,15)	1,05 (1,0-1,15)	1,07(0,13)	1,05 (1,0-1,2)
ОТО, мл	3,18(0,83)	5,17(4,32-5,99)	5,66(2,33)	3,03 (2,72-3,58)
Примечания: 1 ИМТ – индекс массы тела; 2 ППТ – площадь поверхности тела; 3 ОТО – общий тиреоидный объем; 4 М (SD) – среднее значение, стандартное отклонение; 5 Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль				

Сравнение содержания условно-эссенциальных и эссенциальных микроэлементов показало статистически значимую разницу со снижением показателей у детей с зобом (таблица 29). Концентрация микроэлементов у детей с зобом повышена: В на 38,5%, V на 41,5% и снижена: Se на 7,4%, Fe на 33,9%, Cr на 31,6%, Co на 41,6%, Mn на 43,2%, Ni на 37,4%, в сравнении с детьми без зоба. По содержанию Si, Zn, Cu достоверных различий в группах детей с зобом и без зоба не обнаружено. По макроэлементам значимые различия связаны со снижением Ca на 16,9% и Mg на 19,6% у детей с увеличенной щитовидной железой. Концентрация токсичных и потенциально токсичных микроэлементов значительно снижена у детей с увеличенной щитовидной железой: Al на 32,5%, Be на 37,5%, Cd на 36,9%, Pb на 49,7%, Sn на 41,5%.

Таблица 29 – Концентрации химических элементов (мкг/г) в волосах обследуемых детей Мангистауской области с учетом наличия тиреомегалии

Химический элемент	Дети с тиреомегалией (n=87)	Дети без тиреомегалии (n=59)	U	Z	p
	Me (q25–q75)	Me (q25–q75)			
<b>Макроэлементы</b>					
Ca	367,219(268,138-481,048)	441,975(326,339-701,241)	1878	-2,744	0,050
K	379,076(168,440-840,982)	465,139(186,308-898,421)	2398	-0,670	0,503
Mg	33,459(24,021-45,464)	41,627(29,784-71,656)	1658	-3,621	0,009
Na	618,841(198,972-1107,433)	704,045(287,777-1523,048)	1914	-2,600	0,112
P	163,099 (146,021-177,963)	152,413(134,476-172,056)	1367	-2,782	0,098
<b>Условно-эссенциальные микроэлементы</b>					
B	2,501(1,266-4,019)	1,539(0,913- 2,551)	1639	-3,697	0,000
Li	0,034(0,015- 0,061)	0,038(0,023-0,075)	1549,5	-4,054	0,081
Ni	0,154(0,108- 0,221)	0,246(0,172-0,343)	1878	-2,744	0,000
Si	16,792(13,624-25,393)	17,159 (11,949-26,091)	2534	0,128	0,898
V	0,041(0,020-0,066)	0,024(0,011- 0,036)	1649	-3,657	0,000
<b>Эссенциальные микроэлементы</b>					
Co	0,010(0,007- 0,018)	0,017(0,011-0,029)	1712	-3,406	0,001
Cr	0,078(0,057- 0,117)	0,114(0,070-0,165)	1830	-2,935	0,003
Cu	8,615(7,493- 9,963)	9,107(8,318-10,648)	2083	-1,926	0,054
Fe	14,935(10,580-19,596)	22,607(15,776-33,589)	1439	-4,494	0,000
Se	0,426 (0,367- 0,477)	0,460 (0,397-0,510)	2049	-2,062	0,039
I	0,486(0,312- 0,801)	0,516(0,352-0,886)	2398	-0,670	0,061
Mn	0,393(0,263- 0,530)	0,692(0,414-1,408)	1367	-4,782	0,000
Zn	157,567(118,696-189,287)	155,325(100,897-218,396)	2481	-0,339	0,735
<b>Токсичные и потенциально токсичные микроэлементы</b>					
Al	6,738(3,224- 11,071)	9,987(5,766 -16,556)	1735	-3,314	0,001
As	0,042(0,032- 0,060)	0,046(0,029-0,080)	2352	-0,853	0,393
Be	0,001(0,000- 0,001)	0,001(0,001-0,001)	1549,5	-4,054	0,000
Cd	0,020(0,009- 0,047)	0,031(0,013-0,084)	1878	-2,744	0,014
Hg	0,077(0,030- 0,165)	0,076(0,033-0,182)	2491	-0,299	0,765
Pb	0,426 (0,218- 0,854)	0,846(0,443-1,971)	1929	-2,540	0,000
Sn	0,091(0,051- 0,150)	0,155(0,074-0,309)	1649	-3,657	0,000
Примечание – Me (q25–q75) – медиана, 25-75-й перцентиль					



Далее нами проведена корреляционная оценка взаимосвязи между содержанием химических элементов волосах и объемом щитовидной железы. Анализ ранговой корреляции по Спирмену показал слабые отрицательные связи концентрации Al, Be, Co, Cr, Fe, I, Li, Mn, Ni, Pb, и слабые положительные V, В с общим тиреоидным объемом. У мальчиков наиболее выраженная положительная связь объема ЩЖ наблюдается с V и отрицательная с Fe, Ni. При этом связи у девочек не прослеживаются. Анализ представлен в таблице 30.

Таблица 30 – Взаимосвязи общего тиреоидного объема (мл) с содержанием макро- и микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Мангистауской области

Химический элемент	Все дети (n=146)		Девочки (n=75)		Мальчики (n=71)	
	r	p	r	p	r	p
Al	-0,204	0,014*	-0,004	0,975	-0,339	0,004**
As	-0,127	0,125	-0,091	0,439	-0,100	0,408
B	0,278	0,001**	0,182	0,118	0,364	0,002**
Be	-0,224	0,007**	-0,152	0,193	-0,254	0,032*
Ca	-0,106	0,201	-0,009	0,937	-0,164	0,171
Cd	-0,162	0,051	0,006	0,959	-0,197	0,099
Co	-0,206	0,013*	-0,025	0,828	-0,337	0,004**
Cr	-0,227	0,006**	-0,014	0,906	-0,351	0,003**
Cu	-0,146	0,078	-0,027	0,818	-0,244	0,040*
Fe	-0,267	0,001**	-0,013	0,909	-0,447	0,000**
Hg	0,102	0,221	-0,007	0,951	0,187	0,119
I	-0,204	0,014*	-0,113	0,336	-0,278	0,019*
K	-0,069	0,411	0,063	0,594	-0,124	0,303
Li	-0,281	0,001**	-0,157	0,178	-0,345	0,003**
Mg	-0,081	0,332	-0,041	0,728	-0,104	0,388
Mn	-0,271	0,001**	-0,016	0,892	-0,424	0,000**
Na	-0,147	0,077	0,074	0,528	-0,290	0,014*
Ni	-0,221	0,007**	-0,064	0,586	-0,404	0,000**
P	0,055	0,510	0,146	0,212	0,131	0,277
Pb	-0,177	0,033*	0,002	0,989	-0,296	0,012*
Se	-0,041	0,623	0,053	0,652	-0,063	0,600
Si	0,054	0,518	-0,066	0,571	0,194	0,106
Sn	-0,153	0,065	0,014	0,902	-0,340	0,004**
V	0,247	0,003**	0,003	0,983	0,471	0,000**
Zn	0,000	0,997	0,130	0,265	-0,079	0,510
*p<0,05; **p<0,01						

Следующим этапом нашей работы было проведение регрессионного анализа с целью анализа влияния биоэлементов на объем щитовидной железы. Обнаружены значимые положительные зависимости объема ЩЖ от содержания В и отрицательные от Fe (таблица 31).

Таблица 31 – Множественный линейный регрессионный анализ содержания микроэлементов волос и объем щитовидной железы в качестве зависимой переменной

Предиктор	b *	95% ДИ для b*	$\beta$ (стандарт. b)	P
В	0,104	0,020;0,188	0,193	0,016
Fe	-0,022	-0,046; ,002	-0,183	0,019
$R^2=0,142$ ( $p<0,001$ ); скор. $R^2=0,124$				
*скорректированные регрессионные коэффициенты с 95% доверительными интервалами рассчитывались с коррекцией на ИМТ и возраст				

Содержание I в волосах в группе с тиреомегалией и контроля статистически значимо не отличалось (рисунок 36).

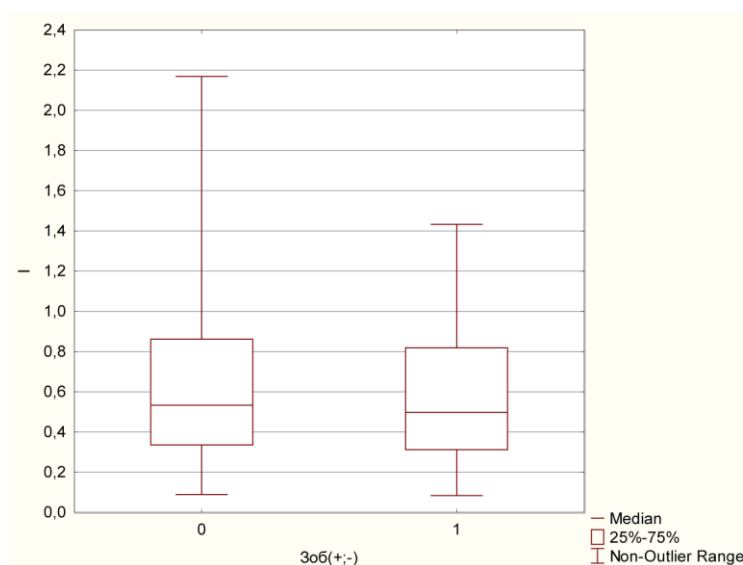


Рисунок 36 – Содержание йода в волосах детей Мангистауской области с тиреомегалией и без тиреомегалии (мкг/г)

Последними исследованиями было доказано, что содержание I в волосах является долгосрочным личным биоиндикатором йодного статуса человека. В соответствии с исследованиями Momčilović V. et al., 2014, считается, что дефицит I наблюдается при концентрации йода в волосах менее 0,15 мкг/г, а при 2,0 мкг/г и выше - его избыток. Мы в своей работе предприняли попытку

анализа содержания по нормативам, предложенным Momčilović B. et al.(2014) и опубликованным в журнале Thyroid. У 8,2% обследованных наблюдается дефицит I. Избыточное содержание определено у 13% детей (таблица 32).

Таблица 32 – Йодный статус детей Мангистауской области по данным анализа волос по нормативам Momčilović B. et al. (2014), (мкг/г)

Группа	Дефицит йода	Адекватный статус			Избыток йода
	менее 0,15	0,151-0,564	0,565-0,739	0,740-1,999	более 2,0
Дети без тиреомегалии, n (%)	5 (8,5)	22 (37,2)	8 (13,6%)	17 (28,8)	7 (11,9)
Дети с тиреомегалией, n (%)	7 (8,0)	47 (54,0)	11 (12,6)	17 (19,5)	5 (5,7)
Все дети, n (%)	12 (8,2%)	69 (47,3%)	19 (13%)	34 (23,3%)	12 (8,2%)

Результаты корреляционного анализа показали значимые прямые связи средней силы между содержанием I и Cr, Co, Fe, Mn, Se (таблица 33).

Таблица 33 – Значимые взаимосвязи содержания йода в волосах с содержанием макро- и микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Мангистауской области

Химический элемент	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Se
r	0,304	0,446	0,305	0,380	0,470	0,432
p	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**	0,016*
*p<0,05; **p<0,01						

Геохимические особенности региона, близость к Каспийскому морю определяют особенности биоэлементного статуса детей. Особенно следует отметить влияние этих факторов на поступление йода в организм детей. Известно, что геохимия йода связана с улетучиванием органических соединений йода и элементарного йода из биологических и небологических источников из морской воды. Поступление йода в организм человека осуществляется в основном за счет морепродуктов, йодированной соли, молочных продуктов, питьевой воды. Йодом обычно сильно обогащены прибрежные почвы, основная зона морского влияния, как правило, простирается только 50-80 км вглубь [207, p. 289].

При сравнении содержания биоэлементов в волосах у обследованных детей в группе детей с увеличенной и нормальной щитовидной железой

показатели существенно отличались. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [257].

Наши данные свидетельствуют, что в группе с зобом наблюдается дефицит марганца. Роль марганца в функционировании щитовидной железы была исследована при сравнении уровня марганца в сыворотке пациентов с гипотиреозом, гипертиреозом и референтными лицами, были установлены значительные снижения концентрации марганца у лиц с гипотиреозом [258]. Эффекты никеля на функцию щитовидной железы сообщили Lestrovoi и др. (1974). Хлорид никеля, вводимый перорально (0,5-5,0 мг/кг в сутки, в течение 2-4 недель) или путем ингаляции (0,05-0,5 мг/м<sup>3</sup>) вызывал значительное уменьшение поглощения йода щитовидной железой у крыс [259]. Наблюдающийся в нашем исследовании дефицит кобальта в приморском районе согласуется с исследованием Mojgan Sanjari (2014) [112, p. 307].

Как и в Атырауской, Западно-Казахстанской областях, у детей с зобом мы обнаружили сниженное содержание хрома. Эти данные согласуются с результатами, полученными Кубасовым Р.В. и др., 2008. Недостаточное содержание хрома может нарушать процессы тиреоидного гормоногенеза, связанное с перераспределением хрома в организме [237, с. 28].

Основными источниками загрязнения Каспийского моря считаются морская добыча нефти и естественные природные нефтяные просачивания на морском дне. Количество нефти, попадающее в море, может варьироваться от 100 до 500 тонн в сутки, а по некоторым данным, около одного миллиона тонн нефти в год утекает в Каспийское море [260]. Исследование прибрежных отложений Каспийского моря показало петрогенное загрязнение алифатическими и полициклическими ароматическими углеводородами [261].

Экологическая обстановка в Мангистауской области усугубляется еще и тем, что на ее территории находится опасный объект - хранилище для токсичных и радиоактивных отходов «Кошкар-Ата». Оно расположено в 5 км к северу от города Актау, представляет собой бессточное озеро для оседания токсичных, радиоактивных и промышленных химических отходов. В настоящее время реальная масса из них составляет 360 миллион тонн, а общая активность составляет около 11 000 Кюри. Жидкие отходы имеют тенденцию к распространению по подземным водам и к Каспийскому морю [262]. Кроме того, жители Актау в качестве питьевой используют дистиллированную воду Каспийского моря, для которой характерно повышенное содержание бора [263].

Выявленные избыточные содержания бора и ванадия, прямые корреляционные отношения с ОТО свидетельствуют о том, что эти элементы могут способствовать развитию тиреомегалии. В экспериментальных исследованиях также демонстрируются влияние В на щитовидную железу. В частности, хроническая пероральная интоксикация соединениями бора (117 и 250 м.д. буры или борной кислоты в течение 2 лет) у крыс вызывали значительное увеличение отношения щитовидной железы/массы тела по сравнению с контролем [232, p. 351].

Кроме того, по результатам регрессионного анализа на объем щитовидной железы значимо влияют железо и бор. Как известно, дефицит железа вызывает снижение уровней свободного трийодтиронина и тироксина и способствует развитию зоба.

Таким образом, гойтрогенный эффект дисбаланса элементов бора, ванадия проявлялся интенсивнее на фоне более выраженного популяционного дефицита ряда элементов. В предыдущем разделе мы обозначили, что в Мангистауской области помимо дефицита селена, кобальта, хрома, определены недостатки йода, железа, никеля, марганца, меди. Сочетанные дефициты биоэлементов могут усиливать негативные эффекты друг друга [264]. Являясь молекулярными синергистами йода (селен, железо, цинк, медь), при недостаточном поступлении эти элементы затрудняют осуществление биологических эффектов йода [98, с. 58]. Ситуация по выявленным дисэлементозам требует пристального внимания со стороны практического здравоохранения и дальнейшего всестороннего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стабильность элементного состава организма человека является одним из условий его нормального функционирования. Биоэлементный фон среды проживания отражается в биоэлементном статусе организма человека. Дисбаланс биоэлементов, дефицит или их избыток в организме приводит к формированию эндемических заболеваний [265, 266]. Одним из наиболее распространенных состояний, связанных с нарушением микроэлементного баланса является изменение функции щитовидной железы. Дефицит йода является ведущим этиологическим фактором развития тиреомегалии. Вместе с тем формированию зобной эндемии могут способствовать и другие причины. Возможно сочетанное воздействие струмогенных факторов различного генеза: природного йододефицита, веществ техногенного происхождения, дисбаланса микроэлементов [267, 268]. Экспериментально и клинически доказано, что в возникновении функциональных изменений щитовидной железы играет роль дисбаланса других микроэлементов [254, р. 288; 269, 270]. Изучению важной научной и практической проблемы роли химических элементов в развитии зобной эндемии посвящена настоящая работа.

Масштабное клинико-эпидемиологическое научное исследование проводилось на территории Западного Казахстана в рамках кластерного анализа по изучению йоддефицитных заболеваний и мониторингу их устранения. 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).

На территории четырех областей – Актюбинской, Мангистауской, Атырауской и Западно-Казахстанской у 6493 детей 6-12 лет нами была проведена оценка тяжести зобной эндемии с применением современных критериев ВОЗ. Выбор мест обследования осуществлялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ с использованием выборки, пропорциональной генеральной совокупности и простой случайной выборки. Методом систематической выборки были выбраны 30 кластеров из генеральной совокупности. Распространенность тиреомегалии определялась по результатам ультрасонографии щитовидной железы. До настоящего времени, как нам известно, масштабного изучения объема щитовидной железы с помощью ультразвукового исследования на территории Западного Казахстана не проводилось. Тиреоидная сонография осуществлялась с использованием портативного сканера ALOKA SSD-500 с датчиком 7,5 МГц (производство Япония). За частоту тиреомегалии в популяции принимали все случаи превышения фактического объема щитовидной железы над верхней границей нормы (97-го перцентиля объема, рекомендованного ВОЗ/МСКЙДЗ (2007)).

Проведенный нами анализ объема щитовидной железы в зависимости от ППТ и пола детей показал, что 97-й перцентиль ОТО у мальчиков и девочек региона, независимо от места проживания, существенно превышал 97-й

перцентиль ВОЗ. Кроме того, по результатам нашего исследования отмечается увеличение количества лиц мужского пола с эндемическим зобом. Эта тенденция наблюдается во всех областях Западного Казахстана и подтверждается индексом Ленца-Бауэра. Как известно, половые различия зобной эндемии сглаживаются при экологическом неблагополучии среды проживания.

Мы выявили зобную эндемию различной степени тяжести в Прикаспийской зоне Мангистауской и Атырауской областей, несмотря на географически близкое расположение к морю и йоднаполненность биосферы региона. Действительно, в последние годы растет количество исследований, в которых описываются высокие показатели йоддефицитных заболеваний в йоднаполненных прибрежных территориях. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями, проведенными в Приморском крае РФ, где характер распространения заболеваний ЩЖ не совпадает с йоддефицитными зонами и районами прибрежной зоны, наиболее благополучными в отношении содержания йода в объектах окружающей среды. В континентальной и прибрежной биозонах Приморского края отмечается высокий уровень патологии щитовидной железы у подростков и взрослых. По мнению Кику П.Ф. и др., насыщенность окружающей среды Приморья органическим йодом нивелируется особенностями характера питания и снижением уровня жизни людей, негативными изменениями экологической ситуации, что также влияет на состояние здоровья населения. Поэтому в течение последних лет отмечается рост патологии ЩЖ и, в частности, диффузного эндемического зоба [211, с. 111; 271].

Анализ полученных данных показал высокий уровень распространенности тиреомегалии в долине реки Урал. По-видимому, в регионе не исключается возможность формирования эндемии, связанной с проживанием в долине реки Урал и за счет повышенного содержания ксенобиотиков в окружающей среде, в том числе и в воде. Сложная экологическая ситуация, связанная с интенсивным загрязнением реки Урал хромом, бором, фтором, тяжелыми металлами, нитратами, нитритами, аммонием, нефтепродуктами, метанолом, без сомнения, оказывает негативное влияние на здоровье населения, проживающего в регионе. Урал – самая «металлургическая река» в мире, в его бассейне расположены Магнитогорский и Орско-Халиловский металлургические комбинаты, комбинаты по добыче и переработке медной руды – Гайский, Сибайский, Медногорский, Баймакский, Бурибайский, а также Орский Никелькомбинат и предприятия по добыче хрома в Актюбинской области. Здесь, в самом центре бассейна Урала, осуществляют свою производственную деятельность Оренбургский и Карачаганакский газопромышленные комплексы. В зоне действия этих гигантов индустрии в последние годы активизировалась не только газо-, но и нефтедобыча. Особый экологический риск представляют скопления трубопроводных коммуникаций в долине Урала [204, с. 101]. В научной литературе описывается влияние источников воды вдоль рек на тиреоидную патологию. Было обнаружено, что

источники питьевой воды из нижнего течения реки Янцзы вызывают нарушение влияния гормонов щитовидной железы [205, р. 210]. В водных источниках были обнаружены химические вещества, разрушающие тиреоидные гормоны, такие как хлорорганические пестициды и фталат эфиры. Кроме того, анализы показали, что вода из реки Янцзы, реки Хуайхэ, озера Тайху и грунтовых вод в районе дельты реки Янцзы обладают антагонистическим действием к тиреоидным рецепторам [206, р. 117]. Эти исследования доказывают, что проживание в долине реки и уровень ее загрязненности могут оказывать негативное влияние на функцию щитовидной железы.

Таким образом, важнейшим результатом проведенных эпидемиологических исследований было выявление выраженной зобной эндемии в Западном Казахстане. В целом по Западному Казахстану распространенность тиреомегалии у детей школьного возраста согласно проведенного 30-кластерного анализа с использованием 97-го перцентиля объема, рекомендованного ВОЗ/МСКЙДЗ (2007), составила 34,1% (95% ДИ:32,9-35,2), что соответствует эндемии тяжелой степени. В обследованных областях напряженность зобной эндемии по частоте тиреомегалии варьировала от легкой до тяжелой. Наиболее напряженная эндемическая обстановка отмечается в Актюбинской области - 42,7% (95% ДИ:40,67-44,75), где зобной эндемией сильнее всего поражены школьники в городе Актобе, Темирском, Мугалжарском, Алгинском районах. Тяжелая степень зобной эндемии наблюдается также в Атырауской - 33,52% (95% ДИ:30,92-36,11) и Западно-Казахстанской областях - 32,5% (95% ДИ:30,4-34,5). В Атырауской области критическая ситуация наблюдается в Кзылкогинском, Жылыойском, Макатском, Индерборском районах. Наиболее высокие частоты тиреомегалии в ЗКО отмечены в г.Уральск, Акжайкском, Зеленовском, Таскалинском, Сырымском районах. В Мангистауской области определяется эндемия легкой степени тяжести 18,36% (95% ДИ:15,95-20,76). При этом в Мангистауском и Бейнеуском районах области распространенность тиреомегалии соответствует тяжелой степени эндемии. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями [272, 273].

Как известно, ведущей этиологической ролью в формировании зобной эндемии является йоддефицит. Большая часть территории Казахстана относится к зобэндемичной, с установленным недостатком йода в почве, воде и пищевых продуктах. Это связано с географическими и природно-климатическими особенностями страны: расположением внутри материка вдалеке от морей и океанов, постоянным вымыванием йода из почвы выпадающими осадками и тающим снегом. Исследования, проведенные во второй половине прошлого столетия, констатировали, что территория Западного Казахстана относится к региону с умеренным и легким дефицитом йода [274-276].

Данные национального медико-демографического исследования в 1999 году, проведенные Казахской академией питания по оценке уринарной экскреции йода у женщин репродуктивного возраста свидетельствовали о



высоком уровне дефицита йода на национальном уровне. Среднее значение концентрации йода в моче среди взрослых женщин в 1999 году было равным 95  $\mu\text{g/L}$ , 53% показателей йодурии было ниже 100  $\mu\text{g/L}$  (контрольный уровень для детей школьного возраста) и 24 - ниже 50  $\mu\text{g/L}$ . Йодированную соль употребляли 29% исследованных домашних хозяйств. При этом в Западном регионе Республики концентрация йода в моче у женщин детородного возраста определялась как 76%, а процент домовладений с йодированной солью составлял 25,5 [277].

С целью решения этой проблемы Правительством РК была разработана и внедрена Программа «О профилактике йододефицитных расстройств среди населения Республики Казахстан на 2001-2005годы» [278]. Государственная политика по предотвращению йододефицитных состояний в настоящее время в стране регламентируется Законом Республики Казахстан «О профилактике йододефицитных заболеваний» от 14.10.2003 г. №489–ПЗРК. В соответствии с Законом в стране осуществляется универсальное йодирование пищевой и кормовой соли, а также запрещается ввоз и реализация нейодированной соли [279].

Более поздние исследования, проведенные Казахской академией питания при поддержке ЮНИСЕФ, показали эффективность программы универсального йодирования соли в Республике. По данным Оспановой Ф.Е., 2007, частота распространения низкой концентрации йода в моче ( $<100$  мкг/л) среди женщин репродуктивного возраста в Казахстане заметно снизилась и составила 15,9%. При этом потребление йодированной соли в домовладениях республики повысилось до 83% в 2004 году и до 91,4% в 2006 году. Ситуация в Западном регионе Казахстана также заметно улучшилась. Частота значений концентрации йода в моче у женщин детородного возраста ниже 100 мкг/л составила 15%, ниже 50 мкг/л составила 1,7%, ниже 20 мкг/л не встречалась вообще. Тогда как в 1999 году частоты низких значений экскреции йода с мочой женщин показывали ниже 100 мкг/л - 61,2%, 29,9% - ниже 50 мкг/л, 4,7% - ниже 20 мкг/л [280].

Результаты национального эпидемиологического исследования йодной обеспеченности населения Республики Казахстан в начале 2006 года также показали, что медиана концентрации йода в моче у женщин репродуктивного возраста составляла 235,9 мкг/л. Данные явились подтверждением того, что стратегия всеобщего йодирования соли, практикуемая в стране, приводит к сокращению масштабов йодного дефицита в популяции [281, 282].

Учитывая законодательные и практические мероприятия, проводимые в Республике Казахстан по предотвращению йододефицитных состояний, по соглашению с международными организациями (CDC, UNICEF, WHO, MI, ICCIDD) в 2010 году Сетью устойчивого устранения дефицита йода Республика Казахстан была сертифицирована, как страна, достигшая устранения дефицита йода путем универсального йодирования соли [283, 284].

На сегодняшний день современными исследованиями отмечается адекватная йодная обеспеченность населения РК. Согласно исследованиям

уринарной экскреции йода, йодный статус популяции страны соответствует адекватному [285]. Биомониторинг, проведенный Беисбековой А.К. и др., также указывал об адекватной йодной беспечности. У детей 6-59 месяцев медиана уровня йода в моче составила 271 мкг/л, при этом распространенность йододефицита составила  $18,4 \pm 1,41\%$ , а у значительной части обследованного населения выявлено избыточное содержание йода в моче ( $>300$  мкг/л) [286].

Оценка йодурии свидетельствовала о достаточном йодобеспечении популяции Западного Казахстана [287, 288, 289]. Показатели экскреции неорганического йода с мочой у детей Западного региона показала оптимальное выделение йода у 62,67% школьников, что указывало на адекватную йодобеспеченность популяции Западного Казахстана. Кроме того, выявлялся высокий процент (20,7%) детей с избыточной экскрецией неорганического йода [290]. Высокая уринарная экскреция йода может быть обусловлена тем, что в Казахстане кроме йодирования соли, фортификации подвергаются другие продукты, такие как вода, хлебные дрожжи, молоко и другие. Кроме того, это возможно связано с тем, что у населения есть привычка повышенного потребления соли [291].

Однако, в результате исследования распространенности тиреомегалии в Западном Казахстане на фоне достаточного йодобеспечения была выявлена зубная эндемия тяжелой степени. Основываясь на данных современной литературы можно предположить, что зубная эндемия в регионе вызвана воздействием на организм зобогенных факторов. В качестве таковых могут выступать недостаток, избыток или дисбаланс определенных биоэлементов, отвечающих за поддержание функции щитовидной железы.

Мы провели полиэлементный анализ волос детей с целью изучения особенностей биоэлементного статуса детей. Макро- и микроэлементный анализ волос проводился у 498 детей, выбранных случайным образом. Оценивалось содержание двадцати пяти химических элементов: Al, As, B, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, I, K, Li, Mn, Mg, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Hg, Zn. Пробы волос, полученные у детей, отправлялись для анализа в лабораторию АНО «Центр Биотической Медицины» (г. Москва, Россия). АНО «Центр Биотической Медицины» является сертифицированной лабораторией по стандартам ISO Еuroре; сертифицирован по Системе менеджмента качества, соответствующей требованиям международного стандарта ISO 9001:2008. (Сведения о регистрации: ОГРН 1027700072157 от 29.07.2002). Аналитические исследования элементного состава волос проводили методами масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Анализ образцов проводили на атомно-эмиссионном спектрометре Optima 2000 DV (Perkin Elmer, США) и квадрупольном масс-спектрометре Nexion 300D (Perkin Elmer, США).

Содержание элементов в волосах отражает элементный статус организма в целом и его биогеохимическое окружение. Пробы волос являются интегральным показателем минерального обмена организма человека и позволяют оценивать элементный статус популяции [292, 293]. Учитывая

простоту метода сбора и хранения волос, а также возможность одновременного с йодом определения в волосах спектра тиреоспецифических биоэлементов, мы отметили ряд преимуществ, заключающихся в высокой концентрации элементов в волосах, неинвазивности, высокоинформативности о длительности и характере поступления элементов в организм [294].

На первом этапе нашего исследования нами проведен анализ содержания биоэлементов с учетом эколого-геохимических особенностей каждого региона. В связи с тем, что Западный регион Республики Казахстан обширен и характеризуется разнообразием климато-географических биогеохимических зон, нам было важно определить особенности биоэлементного статуса каждого региона. Установлено, что по биоэлементному составу волос, обследованные дети Западного Казахстана, однородной группы не образуют. Содержание таких элементов как алюминий, бор, хром, железо, марганец, фосфор, свинец, селен, кремний, ртуть цинк проявляет ярко выраженную зависимость от места проживания, то есть, находится под влиянием эколого-геохимических особенностей среды обитания.

Далее нами проведен сравнительный анализ содержания биоэлементов в волосах детей относительно референсных значений (Скальный А.В., 2003, 2004; Iyengar V., Woittiez J., 1988). По результатам оценки распространённости отклонений содержания химических элементов в волосах детского населения, проживающего в Западном Казахстане, во всех областях ЗК наблюдается выраженный дефицит селена, кобальта, хрома (за исключением дефицита хрома в Актюбинской), а также выраженный избыток лития, фосфора, кремния. В Актюбинской области определяется избыток хрома, бора, железа, марганца, кремния, фосфора, натрия, калия, лития и дефицит селена, кобальта, цинка. Дети Мангистауской области по данным анализа волос испытывают дефицит селена, кобальта, хрома, железа, йода, никеля, меди, марганца и избыток фосфора, цинка, калия, кремния, лития, бора. В Атырауской области понижены содержания селена, кобальта, хрома и повышены лития, марганца, магния, железа, фосфора, натрия, калия, кремния. Для детей Западно-Казахстанской области характерна высокая частота дефицита селена, кобальта, хрома и избытка лития, марганца, магния, натрия, кремния, фосфора. Выявленные дисбалансы элементов у детей могут быть результатом характерных для территории Западного Казахстана суровых климатогеографических условий, экологически неблагоприятной обстановки, недостатка или избытка в среде элементов, формирования техногенных биогеохимических зон. Дефицит и избыток поступления многих жизненно важных микроэлементов в организм из окружающей среды может существенно повышать риск развития экологозависимых заболеваний, в том числе эндемического зоба.

На втором этапе нашего исследования нами был оценен биоэлементный статус детей с увеличенной щитовидной железой в сравнении с контролем и его связь с развитием тиреомегалии. Сравнительный анализ содержания биоэлементов показал превышение концентраций бора, кремния, ванадия у детей с тиреомегалией. Снижение концентраций у детей зобом наблюдались по

таким элементам как селен, кобальт, хром, железо, марганец, магний, свинец, никель, ванадий.

В первую очередь мы провели анализ содержания йода, так как его дефицит является ведущим в патогенезе развития тиреомегалии. Только при условии достаточного поступления йода в организм человека возможна нормальная продукция тиреоидных гормонов [295]. В нашем исследовании достоверных различий по содержанию йода в волосах детей всех областей Западного Казахстана в группе с тиреомегалией и контроля мы не обнаружили. Последними исследованиями было доказано, что содержание йода в волосах является долгосрочным личным биоиндикатором йодного статуса человека. В соответствии с исследованиями Momčilović V. et al., 2014, считается, что дефицит йода наблюдается при концентрации йода в волосах менее 0,15 мкг/г, а при 2,0 мкг/г и выше - его избыток. Мы в своей работе предприняли попытку анализа содержания по нормативам, предложенным Momčilović V. et al. (2014) и опубликованным в журнале «Thyroid». Йоддефицит в регионе не наблюдается, так как зафиксированы только единичные случаи йоддефицита по данным анализа йода в волосах. Наблюдающуюся в Мангистауской области, высокую распространенность пониженных показателей содержания йода, мы связываем, по-видимому, с эндогенным дефицитом йода вследствие нивелирования насыщенности окружающей среды органическим йодом негативными изменениями экологической ситуации с одной стороны. И выраженным популяционным дефицитом элементов, необходимых для нормального метаболизма йода: селена, кобальта, хрома, железа, никеля, марганца, меди, с другой стороны. В тоже время, по мнению Горбачева А.Л., 2015, содержание йода в волосах отражает его аккумуляцию вследствие экскреторной функции волос и расчет йодного дефицита по анализу йода в волосах в приморских регионах может привести к гипердиагностике [296].

Результатами многочисленных современных исследований доказано, что метаболизм йода напрямую зависит не только от количества поступающего в организм йода, но и неразрывно сопряжен с обеспеченностью другими элементами, из которых образуются кофакторы, принципиально необходимые для метаболизма йода [98, с. 58; 215 р. 266]. Это побудило нас провести оценку влияния других биоэлементов на содержание йода с помощью корреляционного анализа (таблицы 15, 21, 27, 33).

Нами выявлены значимые корреляционные связи I с Se ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,32$ ,  $p<0,01$ ;  $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ). Селен является основным молекулярным синергистом йода [132, с. 35]. Он участвует в регуляции окислительного стресса, индуцированного синтезом тиреоидных гормонов. Глутатионпероксидаза, тиоредоксин и каталаза участвуют в инактивации внутриклеточной и излишней внеклеточной  $H_2O_2$ . При дефиците селена снижается активность глутатионпероксидазы, вследствие чего накапливается избыточное количество  $H_2O_2$  и увеличивается активность ТПО. Селенодейодиназы (D1, D2и D3) катализируют последовательное отщепление атомов йода (дейодирование) T4 с образованием активного T3. В активном

центре дейодиназ находится селеноцистеин. По-видимому, селен, в составе селеноцистеина, является акцептором йода при дейодировании [297, 298]. Кроме того, доказана роль селена в активации экспрессии Nis в клетках ЩЖ. Экспрессия Nis контролируется Tbx/Are1 через Se-зависимый механизм [299].

Селензависимые ферменты связаны с функционированием иммунной системы, поэтому снижение их активности может отрицательно повлиять на локальные воспалительные реакции в ЩЖ. Установлено, что дефицит селена может усиливать действие йодного дефицита [132, с. 37].

Важная роль селена в функционировании ЩЖ подтверждена многочисленными экспериментальными, клиническими и эпидемиологическими исследованиями. Установлено участие селенопротеинов в механизмах, обеспечивающих антиоксидантную защиту, тиреоидный метаболизм и иммунологическую толерантность [300, 301].

По данным корреляционного анализа выявлена положительная связь между содержанием йода и кобальта в волосах ( $r=0,38$ ,  $p<0,01$ ;  $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ). Известно, что дефицит кобальта тормозит ферментативные реакции синтеза тироксина. В частности, недостаток кобальта приводит к снижению активности тирозинйодиназы, регулирующей йодирование тирозина, а также цитохромоксидазы, участвующей в окислении йодида в йодат. Вследствие сниженного содержания кобальта может наступить функциональная недостаточность щитовидной железы [2, с. 86]. Наблюдающийся в нашем исследовании дефицит кобальта согласуется с исследованием Sanjari M. et al. (2014). Авторы считают, что недостаток кобальта может быть важным независимым предиктором зоба в эндемических районах, особенно в районах, где несмотря на программы йодирования соли, высокая распространенность зоба все же сохраняется [112, р. 307].

Выявлены значимые корреляции содержания йода и цинка в волосах детей Актюбинской области ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ). Это можно объяснить особенностями молекулярных механизмов воздействия цинка на ЩЖ. Особенно важно отметить, что цинк входит в структуру рецептора к трийодтиронины. В составе этого рецептора выявлены специализированные фрагменты белка, хелатирующие цинк, называемые цинковыми пальцами. Цинк, являясь кофактором супероксиддисмутазы, защищает ЩЖ от окислительного стресса. При снижении активности этого фермента увеличивается риск гиперплазии эндокринного органа [98, с. 54]. Известно, что недостаток цинка влияет на функцию ЩЖ и наоборот, гормоны ЩЖ оказывают влияние на метаболизм цинка, модулируя всасывание и выведение этого микроэлемента [302].

Литий обладает антагонистическими свойствами с йодом ( $r=-0,36$ ,  $p<0,01$ ;  $r=-0,40$ ,  $p<0,001$ ) [146, с. 128]. Механизм такого влияния связан с тем, что он действует как стабилизатор мембран, уменьшая чувствительность тиреоцитов к стимулирующему влиянию тиреотропина и тиреоидстимулирующих антител, снижает высвобождение из щитовидной железы в кровь Т3 и Т4 [303]. Литий

снижает периферическое дейодинирование тироксина, уменьшая активность фермента I 5' – дейодиназы [304].

По результатам корреляционного анализа содержания биоэлементов в волосах выявлена обратная связь йода с бором ( $r=-0,36$ ,  $p<0,001$ ). Предполагается, что в основной механизм взаимодействия с йодом связан с конкуренцией частиц йода и бора за лиганд и дальнейшим опосредованным «вытеснением» йода в бор-содержащих системах. Согласно последним литературным данным, бор может рассматриваться как потенциальный гойтроген [231, р. 63]. Повышенные дозы бора могут негативно влиять на физиологию щитовидной железы и способствовать образованию зоба.

Негативное действие свинца ( $r=-0,46$ ,  $p<0,001$ ) связано с нарушением функционирования дейодиназы I и II типов [90, с. 144]. В исследовании Барышевой Е.С., 2008, связь продукции тиреоидных гормонов с накоплением токсичных элементов (ртути, свинца и кадмия) в волосах обследуемых была отрицательной во всех группах [305].

Полученные нами данные свидетельствовали о синергизме йода и селена, кобальта, цинка. Выявлен антагонизм йода и лития, бора, свинца. Следовательно, тотальный гипоселеноз (у 98,6%), недостаток кобальта (у 65%), избыток лития (у 33,5%), обнаруженный у детей Западного Казахстана могут оказывать негативное влияние на метаболизм йода и тиреоидный гормоногенез. Дисбаланс элементов, выявленный у детей Западного Казахстана, на популяционном уровне может способствовать напряжению тиреоидной системы и формированию тиреомегалии.

На следующем этапе нашего исследования для доказательства влияния микро- и макроэлементов на объем щитовидной железы нами проведен множественный регрессионный анализ. В качестве зависимого параметра определен объем щитовидной железы, а факторов, оказывающих значимое влияние на зависимый показатель - уровень биоэлементов в волосах исследованных детей. Обнаружены значимые положительные зависимости объема щитовидной железы от содержания бора (в Актюбинской и Мангистауской областях), ванадия (в Атырауской), кремния (в Атырауской и Западно-Казахстанской областях), меди (в Западно-Казахстанской области). Следовательно, увеличение объема щитовидной железы может являться следствием повышенного содержания в организме этих элементов. Кроме того, в волосах обнаружено значимое отрицательное влияние содержания железа (в Мангистауской области). Соответственно, можно полагать, что увеличение объема щитовидной железы связано с недостатком в организме этого элемента.

Сравнительный анализ содержания биоэлементов в группах с увеличенной и нормальной щитовидной железой также показал превышение концентраций бора (на 40,9% в Актюбинской, на 38,5% в Мангистауской, 32,3% в ЗКО), кремния (на 17,7% в ЗКО, на 22,6% в Атырауской), ванадия (на 41,5% в Мангистауской, на 35,1% в Атырауской) у детей с тиреомегалией (таблицы 11, 17, 23, 29).

Население Западного Казахстана в последние годы испытывает экологический прессинг в связи с активной деятельностью предприятий по добыче и переработке нефтегазового сырья, с их ежегодным выбросом в окружающую среду загрязняющих веществ. Накопление экотоксикантов приводит к дисбалансу элементов со струмогенным действием [240, с. 179]. Известно, что нефть, добываемая в регионе относится к тяжелым, с высоким содержанием ванадия, никеля. Токсическое действие ванадия на щитовидную железу связано с его накоплением в щитовидной железе и нарушением синтеза тиреоидных гормонов за счет торможения перемещения йода внутрь тиреоидных клеток, способствуя развитию зоба. Последними исследованиями подтверждается негативное влияние ванадия на функцию ЩЖ индукцией секреции CXCL8 и CXCL11, которая может привести к появлению и сохранению воспалительной реакции в щитовидной железе [243, р. 7415]. Усугубляющее воздействие на формирование вторичной йодной недостаточности длительного воздействия экотоксикантов подтверждается результатами эксперимента с определением массовых коэффициентов щитовидной железы. Так, при воздействии на крыс-самцов пятиокисью ванадия наблюдалось диффузное увеличение щитовидной железы [242, с. 39].

Полученные данные свидетельствуют о влиянии на увеличение объема щитовидной железы избытка кремния. Формирующийся под воздействием избытка кремния дисбаланс микроэлементов может приводить к напряжению функции щитовидной железы и пролиферации тиреоидной паренхимы. Помимо этого, в районах с дефицитом йода кремний оказывает влияние на морфофункциональные свойства мембран тироцитов и способствует прогрессированию процессов гиперплазии. На этом основании можно заключить, что повышенное содержание кремния у детей, является одним из зобогенных факторов, провоцирующих изменение функциональной активности щитовидной железы [2, с. 89]. Этот результат согласуется с изучением микроэлементного статуса детей, проживающих на йодадеватной территории [244, р. 56].

Бор является предиктором увеличения общего тиреоидного объема в регрессионной модели. К тому же, мы наблюдаем выраженные высокие показатели содержания бора у детей с зобом в Актюбинской, ЗКО и Мангистауской области. Антропобиогеохимические особенности среды региона отчетливо демонстрируют зобогенные эффекты присутствующего дисбаланса биоэлементов. Как известно, Актюбинская область является территорией природно-техногенного загрязнения хромом и бором, отходами предприятий нефте-газодобывающей промышленности [69, с. 6]. Высокое содержание бора в волосах детей Мангистауской области вероятно связано с активной нефтегазо-добывающей деятельностью, так как пластовые воды характеризуются значительной минерализацией с содержанием бора в количестве 9 мг/л [219, 220]. Повышенные дозы бора могут негативно влиять на функцию щитовидной железы и способствовать образованию зоба. В экспериментальных исследованиях также демонстрируются влияние бора на

щитовидную железу. В частности, хроническая пероральная интоксикация соединениями бора (117 и 250 м.д. буры или борной кислоты в течение 2 лет) у крыс вызывали значительное увеличение отношения щитовидной железы/массы тела по сравнению с контролем [231, p. 66].

В Мангистауской области по результатам исследований определена роль нехватки железа как предиктора увеличения объема ЩЖ в регрессионной модели ( $\beta=-0,18$ ,  $p=0,02$ ), при этом выявлен дефицит железа у большинства детей (у 32,5% детей). Тиреопероксидаза, содержащая в своей структуре гемовое железо, прочно связана с мембранами эндоплазматической сети тироцитов. Дефицит железа может приводить к снижению активности тиреопероксидазы, участвующей в биосинтезе йодтиронинов. По данным Туровиной Е. Ф. (2007) в Западно-Сибирском регионе России на фоне зубной эндемии во всех обследованных группах детей препубертатного возраста выявлена широкая распространенность латентного дефицита железа. Анализ латентного дефицита железа в качестве потенциального зобогенного фактора выявил высокую частоту проб сывороточного ферритина менее 15 мкг/л со значительным превышением порогового популяционного показателя. Следовательно, у детей региона наблюдается синдром взаимного отягощения зубной эндемии и латентного дефицита железа [306].

Последние данные свидетельствуют, что нормальному функционированию щитовидной железы способствует оптимальное поступление йода, селена и железа [307]. В нашем исследовании мы выявили недостаток железа в группе с зобом ( $p>0,05$ ). Дефицит железа вызывает снижение уровней свободного трийодтиронина и трийодтироксина и способствует развитию зоба. Наше исследование согласуется с данными Brzozowska M. et al., 2006, где в сыворотке детей с зобом наблюдается низкая концентрация железа в сочетании с дефицитом селена [257, p. 672].

По результатам множественного регрессионного анализа мы выяснили, что содержание меди в волосах детей ЗКО положительно влияет на объем щитовидной железы, кроме того обнаружена достоверно значимая корреляция между ними. Действительно, медь, являясь составной частью фермента цитохромоксидазы, необходимой для процесса окисления йода внутри тироцита и образования АТФ, участвует в синтезе гормонов ЩЖ. В исследованиях по данным регрессионного анализа было определено, что уровни меди связаны с повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови [125, p. 87]. В исследовании Kazi et al. (2010), в сыворотке и образцах мочи у лиц с зобом наблюдались значительно более высокие показатели содержания меди, более низкие значения железа и йода в сравнении с контрольной группой [250, p. 265].

Несмотря на избыточное содержание в среде соединений хрома, мы в своем исследовании обнаружили значимое влияние в регрессионной модели и снижение его содержания у детей с тиреомегалией. Данные результаты согласуются с результатами, полученными Кошмагамбетовой Г.К. (2016). Согласно последним представлениям, при увеличении дозы и длительности



воздействия соединений хрома он проявляет струмогенные свойства. Возможно, это связано с конкурентными отношениями токсичных соединений шестивалентного хрома с трехвалентным эссенциальным хромом [197, с. 91]. При избыточном накоплении в среде региона хрома (VI) развивается дефицит эссенциального хрома (III), который влияет на функцию ЩЖ и способствует развитию зоба [236, с. 88]. Как известно, недостаточное содержание хрома может нарушать процессы тиреоидного гормоногенеза [237, с. 28].

В то же время, активность самой щитовидной железы может прямо или косвенно повлиять на обмен хрома. Низкая активность щитовидной железы может привести к повышенной секреции инсулина, приводящей к потере хрома. Установлено, что трехвалентный хром является активным компонентом пищевого фактора, необходимым для нормального обмена глюкозы – «фактора толерантности к глюкозе». В составе тройного комплекса: инсулин + хром + митохондрия, хром запускает реакцию присоединения фосфорсодержащих молекул к инсулиновым рецепторам, которая способствует тканевой утилизации глюкозы [198, с. 76; 238, р. 2]. Кроме того, было показано, что измененное состояние щитовидной железы нарушает сохранение хрома (III) у крыс. При гипотиреозе скорость элиминации хрома (III) из крови крысы были примерно в два раза выше, чем у контролей [239, р. 85].

Сниженные показатели марганца у обследуемых с зобом, наблюдавшиеся в нашем исследовании согласуются с исследованием Мemon N.S. et al. (2015), в котором более низкие значения марганца наблюдались в образцах сыворотки пациентов с гипотиреозом [258, р. 165]. Недостаток марганца, как один из механизмов развития зоба, по-видимому, связан с его участием в тиреоидном гормоногенезе в составе Mn – супероксиддисмутазы.

Низкие концентрации свинца у детей с тиреомегалией можно объяснить феноменом антагонизма, выполняющего защитную роль, когда эссенциальные микроэлементы смягчают токсические эффекты тяжелых металлов. Известны антагонистические эффекты свинца и цинка, магния и кальция, селена и кадмия, железа и марганца, мышьяка и йода, меди и свинца [245, с. 59]. Полученные нами результаты согласуются с последними данными ученых, когда было показано, что у пациентов с гипотиреозом в сыворотке крови наблюдалась отрицательная корреляция свинца с ТТГ и положительная с свТ3 и свТ4 [246, р. 878].

Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую распространенность тиреомегалии у детей Западного Казахстана. Эндемия тяжелой степени выявлена в Актюбинской (42,7% (95% ДИ:40,67-44,75), Атырауской (33,52% (95% ДИ:30,92-36,11)) и Западно-Казахстанской областях (32,5% (95% ДИ:30,4-34,5)). В Мангистауской области эндемия составила 18,36% (95% ДИ:15,95-20,76) и соответствовала легкой степени тяжести. Анализ биоэлементного статуса показал, что увеличение объема щитовидной железы может быть результатом дисбаланса микроэлементов, которому способствовала сложившаяся неблагоприятная экологическая ситуация в регионе. Повышенная концентрация в окружающей среде химических

поллютантов может привести к нарушению биоэлементного обмена, и в дальнейшем, формированию зубной эндемии.

Проанализировав связь содержания биоэлементов в волосах с объемом щитовидной железы, мы можем констатировать значимое влияние бора (в Актюбинской и Мангистауской областях), ванадия (в Атырауской и Западно-Казахстанской областях), кремния (в Атырауской и Западно-Казахстанской областях), хрома (в Актюбинской области), меди (в Западно-Казахстанской области) и железа (в Мангистауской области) в формировании тиреомегалии.

Учитывая факт, что в настоящее время наряду с биогеохимическими эндемиями природного происхождения, распространены эндемические болезни, являющиеся реакцией на аномальный состав природной среды, измененной техногенной деятельностью человека [308], мы пришли к выводу, что высокая распространенность тиреомегалии в регионе может иметь антропобиогеохимическую природу, и тиреомегалию следует рассматривать как проявление выраженного дисбаланса биоэлементов, обусловленную природно-техногенным влиянием окружающей среды.

Оценка биоэлементного статуса с учетом климато-географических и эколого-геохимических особенностей каждого региона Западного Казахстана свидетельствовала о неравномерных изменениях элементного гомеостаза. Помимо наблюдающейся во всех областях высокой распространенности дефицита селена, кобальта и избытка лития, фосфора, кремния, в каждом регионе определялись свойственные для него дисбалансы биоэлементов. Характерные дисбалансы с избытком хрома, бора, железа, марганца, натрия, калия и дефицитом цинка в Актюбинской; с избытком марганца, магния, железа, натрия, калия и дефицитом хрома в Атырауской области; с избытком марганца, магния, натрия и дефицитом хрома в Западно-Казахстанской; с избытком бора, цинка, калия и дефицитом хрома, железа, йода, никеля, меди, марганца в Мангистауской областях могут оказывать существенное влияние на здоровье населения региона и требуют дальнейшего углубленного изучения.

По данным проведенного исследования следует отметить о необходимости комплексного подхода к охране здоровья детей в регионе с высокой экологической нагрузкой. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости проведения мер по профилактике и ранней диагностики нарушений биоэлементного баланса у детей Западного Казахстана. С целью предотвращения развития тиреомегалии у детей региона необходимо осуществлять своевременную диагностику дисбаланса биоэлементов и в программе коррекционных мероприятий учитывать выявленные изменения элементного гомеостаза. По результатам выполненного исследования нами предложен алгоритм диагностики и коррекции дисбаланса тиреоспецифичных элементов селена и кобальта у детей с увеличенной щитовидной железой (Приложение Е). Представленный нами научно обоснованный разработанный алгоритм позволит проводить у детей региона раннюю диагностику, эффективную коррекцию струмогенного эффекта пониженного содержания селена и кобальта.

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

1. Распространенность тиреомегалии у детей школьного возраста в регионе, согласно критериев ВОЗ, составила 34,1% (95% ДИ:32,9-35,2), что соответствует эндемии тяжелой степени. В обследованных областях напряженность зубной эндемии по частоте тиреомегалии варьировала от легкой до тяжелой. Наиболее напряженная эндемическая обстановка отмечается в Актюбинской области - 42,7% (95% ДИ:40,67-44,75), в Атырауской 33,52% (95% ДИ:30,92-36,11) и Западно-Казахстанской областях 32,5% (95% ДИ:30,4-34,5). В Мангистауской области определяется эндемия легкой степени тяжести 18,36% (95% ДИ:15,95-20,76).

2. Общим показателем дисбаланса элементного профиля детей, проживающих в Западном Казахстане, является дефицит селена и кобальта, избыток кремния и лития. Отличительной особенностью элементного статуса обследованных детей Актюбинской области был избыток хрома, бора, железа, марганца и дефицит цинка, в Мангистауской области избыток бора, цинка и дефицит хрома, железа, йода, никеля, меди, марганца, в Атырауской - избыток марганца, магния, железа и дефицит хрома и в Западно-Казахстанской области – дефицит хрома с избытком марганца, магния.

3. Напряженной зубной эндемией в Западном Казахстане способствует дисбаланс биоэлементов, проявляющийся популяционным дефицитом селена (у 98,6% детей), кобальта (у 65% детей), избытком лития (у 33,5% детей), кремния (у 30% детей). Увеличение объема щитовидной железы в Западном Казахстане обусловлено значимым влиянием бора ( $\beta=0,494$ ,  $p=0,00$  в Актюбинской;  $\beta=0,193$ ,  $p=0,016$  в Мангистауской областях), ванадия ( $\beta=0,145$ ,  $p=0,04$  в Атырауской;  $\beta = -0,206$ ,  $p=0,004$  в ЗКО), кремния ( $\beta=0,209$ ,  $p=0,01$  в Атырауской;  $\beta=0,151$ ,  $p=0,033$  в ЗКО).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В процессе мониторинга состояния зубной эндемии в регионе с целью выявления струмогенных факторов необходимо проводить оценку биоэлементного статуса детей 6-12 лет.

Врачам общей практики, педиатрам, эндокринологам, в связи с наличием в регионе тяжелой зубной эндемии при выявлении патологии щитовидной железы наряду с использованием широкого лабораторного инструментария, проводить оценку биоэлементного статуса. При выявлении дисбаланса биоэлементов осуществить комплексные мероприятия по групповой и индивидуальной коррекции отклонений в биоэлементном статусе на фоне массовой профилактики дефицита йода. Рекомендуется устранять выявленный популяционный дефицит эссенциальных элементов (селена и кобальта).

Областному управлению здравоохранения разработать региональные мероприятия по профилактике зубной эндемии вызванным струмогенным эффектом дисбаланса биоэлементов путем коррекции отклонений в биоэлементном статусе адекватным восполнением дефицита микро- и макроэлементов пищевым способом (обогащение пищевых рационов продуктами с высоким содержанием недостающих элементов, использование продуктов лечебно-профилактического назначения).

С целью своевременной диагностики и профилактики развития тиреомегалии у детей региона целесообразно использовать алгоритм диагностики и коррекции гипоелементозов Se, Co.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Авцын А.П., Жаворонков А.А. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
- 2 Кубасова Е.Д. Физиологическая характеристика биоэлементного статуса и его влияние на состояние щитовидной железы детей Архангельской области: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. – Архангельск, 2007. – 120 с.
- 3 Bailey R.L., West K.P.Jr, Black R.E. The epidemiology of global micronutrient Deficiencies // *Ann Nutr Metab.* – 2015. – Vol. 66, Suppl. 2. – P. 22-33.
- 4 Zimmermann M.B. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013 // *EndocrPract.* – 2013. – Vol. 19, №5. – P. 839-846.
- 5 Pearce E.N. Iodine deficiency in children // *Endocr Dev.* – 2014. – Vol. 26. – P. 130-138.
- 6 Obican S.G., Jahnke G.D., Soldin O.P., Scialli A.R. Teratology public affairs committee position paper: iodine deficiency in pregnancy // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2012. – Vol. 94, №9. – P. 677-682.
- 7 Kazakhstan triumphs over iodine deficiency // [http://www.ign.org/newsletter/idd\\_aug11\\_kazakhstan.pdf](http://www.ign.org/newsletter/idd_aug11_kazakhstan.pdf). 15.04.2016.
- 8 Кудабаева Х.И., Базаргалиев Е.Ш., Кошмаганбетова Г.К. Анализ заболеваемости патологией щитовидной железы в Западном регионе Республики Казахстан // *Астраханский медицинский журнал.* – 2013. – Т. 8, №4. – С. 103-108.
- 9 Горбачев А.Л. Йодный дефицит как медико-социальная проблема (Обзор литературы) // *Северо-Восточный научный журнал.* – 2013. – №1. – С. 32-37.
- 10 Кубасова Е.Д., Кубасов Р.В. Современные представления о роли факторов внешней среды и дисбаланса биоэлементов в формировании эндемического зоба // *Успехи современной биологии.* – 2009. – Т. 129, №2. – С. 181-190.
- 11 Кудабаева Х.И., Батырова Г.А., Базаргалиев Е.Ш. Роль зобогенных факторов в развитии эндемического зоба (обзор литературы) // *Астана медициналық журналы.* – 2016. – №3(89). – С. 63-71.
- 12 Джаугашева К.К., Скальная М.Г. Региональные особенности элементного состава волос детей дошкольного возраста, проживающих в городах Западного Казахстана // *Микроэлементы в медицине.* – 2004. – №5(3). – С. 41-44.
- 13 Курганов В.Е., Поляков А.Я., Романова И.П. Особенности содержания микроэлементов в волосах младших школьников в различных условиях антропогенной нагрузки // *Гигиена и санитария.* – 2015. – №2. – С. 79-82.
- 14 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.

- 15 Dahl C., Kuralbayeva K. Energy and the environment in Kazakhstan // *Energy Policy*. – 2001. – Vol. 29, №6. – P. 429-440.
- 16 Kaiser M.J., Pulsipher A.G. A review of the oil and gas sector in Kazakhstan // *Energy Policy*. – 2007. – Vol. 35, №2. – P. 1300-1314.
- 17 Ганиева Г.М., Шадлинский В.Б., Гогиашвили Л.Е. и др. Параметры функциональных единиц щитовидной железы при диффузно-токсическом и узловом эутиреоидном зобе у населения приграничных районов Азербайджана и Грузии // *Медицинские новости Грузии*. – 2013. – №5(218). – С. 67-72.
- 18 Lazarus J.H. The importance of iodine in public health // *Environ Geochem Health*. – 2015. – Vol. 37, №4. – P. 605-618.
- 19 Zimmermann M.B. Iodine deficiency // *Endocr Rev*. – 2009. – Vol. 30, №4. – P. 376-408.
- 20 Niwattisaiwong S., Burman K.D., Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical Implications // *Cleve Clin J. Med*. – 2017. – Vol. 84, №3. – P. 236-244.
- 21 Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. – 2015. – Т. 11, №1. – С. 12-21.
22. Трошина Е.А. Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода в группах высокого риска их развития: современные подходы // *Педиатрическая фармакология*. – 2010. – №3. – С. 46-50.
- 23 Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство)*. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
- 24 Трошина Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода. Лекция // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – Т. 60, №5. – С. 49-56.
- 25 Галкина Н.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. Генетические факторы в развитии диффузного эутиреоидного зоба // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. – 2008. – Т. 4, №3. – С. 36-43.
- 26 Qiu Y.L., Ma S.G., Liu H. et al. Two novel TSHR gene mutations (p.R528C and c.392+4del4) associated with congenital hypothyroidism // *Endocr Res*. – 2016. – №11. – P. 1-5.
- 27 Grasberger H., Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to Dyshormonogenesis // *Curr Opin Pediatr*. – 2011. – Vol. 23, №4. – P. 421-428.
- 28 Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters // *J Endocrinol Invest*. – 2016. – Vol. 39, №4. – P. 357-373.
- 29 Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А. и др. Зобогенные вещества и факторы (Обзор литературы) // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. – 2006. – Т. 2, №1. – С. 21-32.
- 30 Felker P., Bunch R., Leung A.M. Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma, their precursor concentrations in brassica vegetables, and associated potential risk for hypothyroidism // *Nutr Rev*. – 2016. – Vol. 74, №4. – P. 248-258.

- 31 Lazarus J.H. Iodine and thiocyanate in goiter-house of bamboo // *Endocr Pract.* – 2013. – Vol. 19, №1. – P. 7-8.
- 32 Lee J., Kwon H. In vitro metabolic conversion of the organic breakdown products of glucosinolate to goitrogenic thiocyanate anion // *J Sci Food Agric.* – 2015. – Vol. 95, №11. – P. 2244-2251.
- 33 Rogan W.J., Paulson J.A., Baum C. et al. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem // *Pediatric.* – 2014. – Vol. 133, №6. – P. 1163-1166.
- 34 Pesce L., Kopp P. Iodide transport: implications for health and disease // *Int J Pediatr Endocrinol.* – 2014. – №2014(1). – P. 8-20.
- 35 Gotardo A.T., Hueza I.M., Manzano H. et al. Intoxication by Cyanide in Pregnant Sows: Prenatal and Postnatal Evaluation // *J Toxicol.* – 2015. – №2015. – P. 1-9.
- 36 Chandra A.K., De N. Catechin induced modulation in the activities of thyroid hormone synthesizing enzymes leading to hypothyroidism // *Mol Cell Biochem.* – 2013. – Vol. 374, №1-2. – P. 37-48.
- 37 Chandra A.K., Mondal C., Sinha S. et al. Synergic actions of polyphenols and cyanogens of peanut seed coat (*Arachis hypogaea*) on cytological, biochemical and functional changes in thyroid // *Indian J Exp Biol.* – 2015. – Vol. 53, №3. – P. 143-151.
- 38 Lewandowski T.A., Peterson M.K., Charnley G. Iodine supplementation and drinking-water perchlorate mitigation // *Food and Chemical Toxicology.* – 2015. – №80. – P. 261-270.
- 39 Desailoud R., Wemeau J.L. Should we fear the perchlorate ion in the environment? // *Presse Med.* – 2016. – Vol. 45, №1. – P. 107-116.
- 40 Valdes-Socin H., Vroonen L., Latta A.I. et al. The endocrine effects of smoking // *Rev Med Liege.* – 2010. – Vol. 65, №9. – P. 498-501.
- 41 Wiersinga W.M. Smoking and thyroid // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2013. – Vol. 79, №2. – P. 145-151.
- 42 Gierach M., Gierach J., Junik R. Comparison of thyroid volume and goiter measured by means of ultrasonography and SPECT with use of <sup>131</sup>I and <sup>99m</sup>Tc in smokers and non-smokers // *Endokrynol Pol.* – 2009. – Vol. 60, №6. – P. 437-442.
- 43 Sarne D. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285560/>. Дата обращения: 24.04.2017.
- 44 Терпугова О.В., Аметов А.С. Патофизиологическая сущность зобной трансформации с точки зрения теории адаптации: учебное пособие. – М.: РМАПО, 1997. – 25 с.
- 45 Шин Н.С. Оценка риска нарушений щитовидной железы при совместном действии дефицита йода и техногенного фтора: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.01. – Иркутск, 2014. – 112 с.
- 46 Pearce E.N., Braverman L.E. Environmental pollutants and the thyroid // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 23, №6. – P. 801-813.

47 Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы-новое направление исследований в эндокринологии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №67(3). – С. 56-61.

48 Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Палагина и др. Особенности заболеваний эндокринной системы у детей, проживающих на территориях с загрязнением атмосферного воздуха бензолом, фенолом, бенз (а) пиреном // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7-4. – С. 732-735.

49 Gabersčcek S., Zaletel K. Epidemiological trends of iodine-related thyroid disorders: an example from Slovenia // Arh Hig Rada Toksikol. – 2016. – Vol. 67, №2. – P. 93-98.

50 Payenok O.S., Payenok A.V., Zadorozhnyj A.M. The influence of goitrogens and environmental factors on the reproductive system of women with endemic thyroid diseases // Мир медицины и биологии. – 2017. – Т. 13, №4 (62). – С. 66-71.

51 Космынина Н.С., Гнатейко О.З., Печеник С.О. и др. Влияние экологически неблагоприятной окружающей среды на формирование тиреоидной патологии у детей на фоне йодного дефицита // Здоровье ребенка. – 2014. – №1 (52). – С. 45-48.

52 Жакишева А.А. Экологические последствия добычи нефтегазовых ресурсов // Вестник Челябинского государственного университета. – 2011. – №31 (246). – С. 137–141.

53 Тыныбаев Б.Г. Комплексная гигиеническая оценка влияния освоения северо-восточного Прикаспийского нефтегазового месторождения на качество окружающей среды и здоровье населения : автореф. ... док. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 2006. – 53 с.

54 Панасенко Д.Н. Экологическая безопасность Каспийского моря в условиях нефтегазодобывающей деятельности // Вестник АГТУ. – 2004. – №2. – С. 136-144.

55 Лаптева Н.Г. Некоторые аспекты экологических проблем связанных с разработкой каспийского шельфа // Journal of actual problems of jurisprudence. – 2016. – №5. – С. 6-9.

56 Кенесариев У.И., Жакашов Н.Ж., Балмахаева Р.М. и др. Реабилитационные меры по восстановлению биоценоза в нефтегазовых регионах // International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 145-146.

57 Жаров С.В., Жарова С.С., Нугужинов Ж.С., Фесенко А.А. Экологические аспекты промышленного развития объектов нефтегазового комплекса Западного Казахстана // Тр. университета. – 2003. – №1. – С. 83-85.

58 Кенесариев У.И., Ержанова А.Е., Аликеева Г.М., Айбасова Ж.А. Гигиеническая оценка загрязнения почв промышленными и бытовыми отходами // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №2. – С. 376-379.

59 Ахметжанова З.Х. Миграционные потоки загрязнений в эколого-ландшафтных геохимических системах Казахстанского Прикаспия //



Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2013. – №5. – С. 11-17.

60 Хусайнова К.Н. Загрязнение объектов окружающей среды территории крупных предприятий // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №1. – С. 451-453.

61 Ургушбаева Г.М., Кибатаев К.М., Мамырбаев А.А. Экологические последствия ядерных взрывов в Западном Казахстане (обзор) // Международный медицинский журнал «MEDICUS». – 2015. – №2. – С. 52-54.

62 Мусагалиев Т.С. Гигиеническая оценка воздействия Атырауского нефтеперерабатывающего завода на окружающую среду и здоровье населения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 2006. – 178 с.

63 Калмуханова А.К. Экологические и медико-демографические аспекты здоровья работающих и населения в регионе размещения предприятий по добыче нефти и газа: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 2010. – 135 с.

64 Кадыргалиева Н.Г. Анализ состояния окружающей среды и экологических проблем Мангистауской области // Вестник университета Туран. – 2010. – №3. – С. 106-110.

65 Ахметжанова З.Х. Миграционные потоки загрязнений в эколого-ландшафтных геохимических системах Казахстанского Прикаспия // Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2013. – №5. – С. 11-17.

66 Панасенко Д.Н. Экологическая безопасность Каспийского моря в условиях нефтегазодобывающей деятельности // Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2004. – №2. – С. 136-144.

67 Ахметжанова З.Х., Дуйсебаева К.Д., Киргизбаева М.М. Процессы миграции тяжелых металлов в ландшафтах Мангистауской области Казахстанского Прикаспия // Актуальные вопросы современной науки. – 2014. – №36. – С. 27-38.

68 Утесинов Б.Б. Гигиеническая оценка состояния окружающей среды и здоровья населения региона нефтегазового комплекса Мангистауской области: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 2008. – 186 с.

69 Бекмухамбетов Е.Ж., Мамырбаев А.А., Джаркенов Т.А., Узбеков В.А. Медико-экологический атлас. Здоровье населения Западного Казахстана. – Актобе, 2016. – 84 с.

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

71 Алпиев М.М. Влияние нефтегазового комплекса на формирование эколого-экономической ситуации в Актюбинской области // Альманах мировой науки. – 2015. – №2-1. – С. 87-91.

72 Каримов Т.К., Ниязалина Л.У. Эколого-гигиеническая оценка влияния факторов нефтегазовых производств на окружающую среду Актюбинской области // Тр. экология и здоровье народа: матер. республ. науч.-практ. конф. с

междунар. участием / под. ред. И.А. Аманжоло. – Караганда: НЦГТиПЗ МЗ РК, 2013. – С. 177-180.

73 Национальный доклад о состоянии окружающей среды и об использовании природных ресурсов за 2015 год // <http://doklad.ecogofond.kz/>. Дата обращения: 24.12.2017.

74 Божбанов А.Ж., Джакупова И.Б. Загрязнения воздушного бассейна нефтедобывающими предприятиями Западного Казахстана // Евразийский союз ученых. – 2014. – №8-3. – С. 27-30.

75 Шакирзянова Р.А., Засорин Б.В., Нурфаизов Г.Т. и др. Характеристика загрязнения атмосферного воздуха города Актобе // Гигиена труда и медицинская экология. – 2009. – №3(24). – С.71-77.

76 Айбасова Ж.А. Гигиеническая оценка и прогнозирование санитарно-демографических процессов в регионе хромовой биогеохимической провинции: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 2006. – 27 с.

77 Каримова И.Т. Гигиенические и медикосоциальные аспекты здоровья, инвалидизации населения региона хромовой и нефтегазодобывающей промышленности (на примере Актюбинской области): автореф... канд. мед. наук: 14.00.07. – Актобе, 2009. – 24 с.

78 Молдаязова Л.Т. Особенности заболеваемости и физического развития детей сельских районов Актюбинской области: автореф... канд. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 2009. – 27 с.

79 Жумалина А.К. Клинико-патогенетические особенности низкорослости у детей при загрязнении окружающей среды соединениями хрома и продуктами нефтегазопереработки: дис. ... док. мед. наук: 14.00.09 – Алматы, 2006. – 232 с.

80 Тусупкалиев Б.Т., Бермагамбетова С.К., Тусупкалиев А.Б. Заболеваемость и содержание микроэлементов в крови у школьников, проживающих вблизи хромовых предприятий // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, №7. – С. 655-658.

81 Ермагамбетова А.П. Клиника неврологических проявлений и состояние окислительного метаболизма у населения, проживающего в условиях экологического неблагополучия в регионе нефтегазовых месторождений Актюбинской области: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13. – Астана, 2010. – 109 с.

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

83 Имашев Э.Ж. Индустриальное пространственное развитие Западно-Казахстанской области: тенденции и перспективы // Экономика. Предпринимательство. Окружающая среда. – 2011. – Т. 2, №46. – С. 27-36.

84 Кадиргалиева Ж.Б., Байжиенова С.М., Обезьянова С.Н. Экологические проблемы Западно-Казахстанской области // [http://www.rusnauka.com/7\\_NITSB\\_2013/Ecologia/2\\_130737.doc.htm](http://www.rusnauka.com/7_NITSB_2013/Ecologia/2_130737.doc.htm). Дата обращения: 18.12.2017

85 Шкуринский Б.В. Территориальная дифференциация рейтинга здоровья населения в Западно-Казахстанской области // <https://articlekz.com/article/8555>. Дата обращения: 18.12.2017.

86 Кенесариев У.И. Гигиенические основы прогнозирования и разработки оценочных показателей в системе «Окружающая среда-здоровье населения» в зоне Карачаганакского нефтегазоконденсатного месторождения (КНГКМ): дис. ... док. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 1993. – 321 с.

87 Анамбаева А.И. Гигиеническая оценка и прогнозирование здоровья детского населения региона КНГКМ: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 1999. – 117 с.

88 Курмангалиев О.М. Эколого-гигиенические аспекты формирования патологии мочеполовой системы в нефтегазоконденсатных регионах Республики Казахстан (на примере Карашыганакского нефтегазоконденсатного месторождения): автореф. ... док. мед. наук: 14.00.07, 14.00.40. – Алматы, 2008. – 50 с.

89 Шкуринский Б.В. Медико-географическая ситуация в Западно-Казахстанской области: дис. ... канд. геогр. наук: 25.00.24. – Пермь, 2014. – 162 с.

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

91 Андрюков Б.Г., Кику П.Ф., Горборукова Т.В. Эколого-гигиеническая оценка распространения заболеваний щитовидной железы среди населения Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – №36 (1). – С. 8-12.

92 Утенина В.В., Боев В.М., Плигина Е.В. Современные особенности зубной эндемии в Оренбуржье // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. – №4S(29). – С. 92-95.

93 Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков // Педиатрическая фармакология. – 2014. – №11 (1). – С. 20-30.

94 Святова Н.В., Ситдииков Ф.Г., Егерев Е.С. и др. Влияние магния на организм детей // Фундаментальные исследования. – 2013. – №8-5. – С. 1092-1096.

95 Спасов А.А., Иежица И.Н., Харитоновна М.В. и др. Нарушение обмена магния и калия и его фармакологическая коррекция // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – №15(134). – С. 131-135.

96 Янковская Л.В. Риск развития и возможности коррекции ряда заболеваний при дефиците микроэлементов: акцент на магний и калий // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – №6 (18). – С. 23-36.

97 Кожевникова Е.Н., Николаева С.В. Значение кальция в питании детей // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, №5. – С. 95-98.

- 98 Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных // РМЖ. – 2011. – Т. 19, №1. – С. 51-58.
- 99 Кубасов Р.В., Горбачев А.Л., Кубасова Е.Д. Роль биоэлементов в увеличении объема щитовидной железы у детей, проживающих в приморском регионе // Экология человека. – 2007. – №6. – С. 9-14.
- 100 Маклакова Т.П., Аппельганс Т.В., Подхомутникова О.В. и др. Показатели минерального обмена у подростков с патологией щитовидной железы в Горном Алтае // Acta Biomedica Scientifica. – 2005. – №2. – С. 193-195.
- 101 Das S.C., Isichei U.P., Egbuta J.O. et al. Cations and anions in drinking water as putative contributory factors to endemic goitre in Plateau State, Nigeria // Trop Geogr Med. – 1989. – Vol. 41, №4. – P. 346-352.
- 102 Gaur D.R., Sood A.K., Gupta V.P. Goitre in school girls of the Mewat area of Haryana // Indian Pediatr. – 1989. – Vol. 26, №3. – P. 223-227.
- 103 Shibutani Y., Yokota T., Iijima S. et al. Plasma and erythrocyte magnesium concentrations in thyroid disease: relation to thyroid function and the duration of illness // Jpn J Med. – 1989. – Vol. 28, №4. – P. 496-502.
- 104 Третьякова О.С. Физиологическая роль железа в организме человека // Дитячий лікар. – 2013. – Т. 1, №22. – С. 14-18.
- 105 Суплотова Л.А., Туровина Е.Ф., Шарухо Г.В. и др. Эпидемиология дефицита микроэлементов йода и железа на фоне йодной профилактики в условиях легкой зубной эндемии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2005. – №1. – С. 32-35.
- 106 Bastian T.W., Prohaska J.R., Georgieff M.K. et al. Fetal and neonatal iron deficiency exacerbates mild thyroid hormone insufficiency effects on male thyroid hormone levels and brain thyroid hormone-responsive gene expression // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155, №3. – P. 1157-1167.
- 107 Zimmermann M.B. Methods to assess iron and iodine status // British Journal of Nutrition. – 2008. – Vol. 99, Suppl 3. – P. 2-9.
- 108 Шагиева Г.А., Саугабаева С.К. Взаимосвязь состояния щитовидной железы и системы красной крови у молодых женщин // International Scientific and Practical Conference world science. – 2016. – Т. 3, №2. – С. 60-63.
- 109 Туровина Е.Ф., Перетягина Н.Р., Ербактанова Т.А. Показатели структурно-функционального состояния щитовидной железы и репродуктивной системы девушек подростков в условиях латентного дефицита железа // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, №2. – С. 49-53.
- 110 Li S., Gao X., Wei Y. et al. The Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function in Chinese Women during Early Pregnancy // J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). – 2016. – Vol. 62, №6. – P. 397-401.
- 111 Денисова О.А., Барановская Н.В., Рихванов Л.П. и др. Микроэлементы и патология щитовидной железы в Томской области. – Томск: СТТ, 2011. – 190 с.

112 Sanjari M., Gholamhoseinian A., Nakhaee A. The Association between Cobalt Deficiency and Endemic Goiter in School-Aged Children // *Endocrinol Metab (Seoul)*. – 2014. – Vol. 29, №3. – P. 307-311.

113 Sheikh I. Cobalt Poisoning: A Comprehensive Review of the Literature // *Med Toxicol Clin Forens Med*. – 2016. – Vol. 2. – P. 2.

114 Swennen B., Buchet J.P., Stănescu D. et al. Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal // *Br J Ind Med*. – 1993. – Vol. 50, №9. – P. 835-842.

115 Lantin A.C., Mallants A., Vermeulen J. et al. Absence of adverse effect on thyroid function and red blood cells in a population of workers exposed to cobalt compounds // *Toxicol Lett*. – 2011. – Vol. 201, №1. – P. 42-46.

116 Рустембекова С.А., Аметов А.С., Тлиашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // *РМЖ*. – 2008. – Т. 16, №16. – С. 1078-1081.

117 Ефимова А.В. Экологически обусловленные морфологические особенности щитовидной железы у жителей Магадана: автореф. ... канд. биол. наук: 03.00.16. – М., 2000. – 25 с.

118 Hutchens S., Liu C., Jursa T. et al. Deficiency in the manganese efflux transporter SLC30A10 induces severe hypothyroidism in mice // *J Biol Chem*. – 2017. – Vol. 292, №23. – P. 9760-9773.

119 Фархутдинова Л. Роль микроэлементов в развитии патологии щитовидной железы // *Врач*. – 2006. – №3. – С. 43-44.

120 Jain R.B., Choi Y.S. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function // *Int J Environ Health Res*. – 2016. – Vol. 26, №1. – P. 75-91.

121 Maouche N., Meskine D., Alamir B. et al. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism // *J Trace Elem Med Biol*. – 2015. – №32. – P. 112-121.

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

123 Полякова В.С., Сизова Е.А., Мирошников С.А. и др. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы при введении наночастиц меди // *Морфология*. – 2015. – Т. 148, №6. – С. 54-58.

124 Blasig S., Kühnen P., Schuette A. et al. Positive correlation of thyroid hormones and serum copper in children with congenital hypothyroidism // *J Trace Elem Med Biol*. – 2016. – №37. – P. 90-95.

125 Jain R.B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population // *Biol Trace Elem Res*. – 2014. – Vol. 159, №1-3. – P. 87-98.

126 Kosova F., Cetin B., Akinci M. et al. Serum copper levels in benign and malignant thyroid diseases // *Bratisl Lek Listy*. – 2012. – Vol. 113, №12. – P. 718-720.

127 Dragutinović V.V., Tatić S.B., Nikolić-Mandić S.D. et al. Copper as ancillary diagnostic tool in preoperative evaluation of possible papillary thyroid carcinoma in patients with benign thyroid disease // *Biol Trace Elem Res.* – 2014. – Vol. 160, №3. – P. 311-315.

128 Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment // <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/1297658/>. Дата обращения: 12.02.2018

129 Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А., Кушлинский Н.Е., Соколов Я.А. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. – М.: Изд-во РАМН, 2002. – 224 с.

130 Duntas L.H., Benvenga S. Selenium: an element for life // *Endocrine.* – 2015. – Vol. 48, №3. – P. 756-775.

131 Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований) // *Эндокринология.* – 2014. – Т. 19, №2. – С. 149-155.

132 Бирюкова Е.В. Современный взгляд на роль селена в физиологии и патологии щитовидной железы // *Эффективная фармакотерапия.* – 2017. – №8. – С. 34-41.

133 Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований) // *Эндокринология.* – 2014. – Т. 19, №2. – С. 149-155.

134 Wu Q., Rayman M.P., Lv H. et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100(11). – P. 4037-4047.

135 Rasmussen L.B., Schomburg L., Köhrle J. et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency // *Eur J Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164, №4. – P. 585-590.

136 Cinaz P., Karakasü D.S., Camurdan M.O. et al. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey // *Biol Trace Elem Res.* – 2004. – Vol. 100, №3. – P. 185-193.

137 Liu Y., Huang H., Zeng J., Sun C. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study // *BMC Public Health.* – 2013. – №13. – P. 1153.

138 Халиуллина С.В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы) // *Вестник современной клинической медицины.* – 2013. – Т. 6, №3. – С. 72-78.

139 Liu N., Liu P., Xu Q. et al. Elements in erythrocytes of population with different thyroid hormone status // *Biol Trace Elem Res.* – 2001. – Vol. 84, Issue 1. – P. 37-43.

140 Басаева А.Г., Сордонова Е.В. Изучение про-и антиоксидантного статуса в условиях экспериментального гипотиреоза // *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире.* – 2017. – №18-1. – С. 162-166.

141 Çelik T., Savaş N., Kurtoğlu S. et al. Iodine, copper, zinc, selenium and molybdenum levels in children aged between 6 and 12 years in the rural area with iodine deficiency and in the city center without iodine deficiency in Hatay // *Turk Pediatri Ars.* – 2014. – Vol. 49, №2. – P. 111-116.

142 Kandhro G.A., Kazi T.G., Afridi H.I. et al. Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients // *Clinical Nutrition.* – 2009. – Vol. 28, №2. – P. 162-168.

143 Keshteli A.H., Hashemipour M., Siavash M. et al. High prevalence of goiter in schoolchildren in Isfahan; zinc deficiency does not play a role // *Endokrynol Pol.* – 2010. – Vol. 61, №3. – P. 287-290.

144 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.

145 Baltacı A.K., Mogulkoc R. Leptin, NPY, Melatonin and Zinc Levels in Experimental Hypothyroidism and Hyperthyroidism: The Relation to Zinc // *Biochem Genet.* – 2017. – Vol. 55, №3. – P. 223-233.

146 Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век»; Мир, 2004. – 272 с.

147 Rana S.V. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals-a review // *Biol Trace Elem Res.* – 2014. – Vol. 160, №1. – P.1-14.

148 Luo J., Hendryx M. Relationship between blood cadmium, lead, and serum thyroid measures in US adults-the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010 // *Int J Environ Health Res.* – 2014. – Vol. 24, №2. – P. 125-136.

149 Kahn L.G., Liu X., Rajovic B. et al. Blood lead concentration and thyroid function during pregnancy: results from the Yugoslavia Prospective Study of Environmental Lead Exposure // *Environ Health Perspect.* – 2014. – Vol. 122, №10. – P. 1134-1140.

150 Dundar B., Oktem F., Arslan M.K. et al. The effect of long-term low-dose lead exposure on thyroid function in adolescents // *Environ Res.* – 2006. – Vol. 101, №1. – P. 140-145.

151 Байдаулет И.О., Намазбаева З.И., Досыбаева Г.Н. и др. Факторы риска для здоровья детского населения в напряженных экологических условиях загрязнения свинцом // *Гигиена и санитария.* – 2013. – №6. – С. 64-69.

152 Каширина Н.К., Королев В.А., Цыганков К.Ю. Морфогенез щитовидной железы в стандартных условиях окружающей среды и при кумуляции соединений свинца в организме нескольких поколений // *Мир медицины и биологии.* – 2009. – Т. 5, №3-2. – С. 85-89.

153 Jancic S.A., Stosic B.Z. Cadmium effects on the thyroid gland // *Vitam Horm.* – 2014. – №94. – P. 391-425.

154 Nie X., Chen Y., Chen Y. et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women // *Environ Pollut.* – 2017. – №230. – P. 320-328.

155 Mohamed T.M., Salama A.F., El Nimr T.M. et al. Effects of phytate on thyroid gland of rats intoxicated with cadmium // *Toxicol Ind Health*. – 2015. – Vol. 31, №12. – P. 1258-1268.

156 Luca E., Fici L., Ronchi A. et al. Intake of Boron, Cadmium, and Molybdenum enhances rat thyroid cell transformation // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2017. – Vol. 36, №1. – P. 73.

157 Buha A., Antonijević B., Bulat Z. et al. The impact of prolonged cadmium exposure and co-exposure with polychlorinated biphenyls on thyroid function in rats // *Toxicol Lett*. – 2013. – Vol. 221, №2. – P. 83-90.

158 Chen A., Kim S.S., Chung E. et al. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008 // *Environ Health Perspect*. – 2013. – Vol. 121, №2. – P. 181-186.

159 Rosati M.V., Montuori L., Caciari T. et al. Correlation between urinary cadmium and thyroid hormones in outdoor workers exposed to urban stressors // *Toxicol Ind Health*. – 2016. – Vol. 32, №12. – P. 1978-1986.

160 Christensen Yorita KL. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008 // *Int J Hyg Environ Health*. – 2013. – Vol. 216, №6. – P. 624-632.

161 Faure R., Dussault J.H. Interaction of sodium molybdate with the thyroid hormone receptor // *Biochem Cell Biol*. – 1990. – Vol. 68, №3. – P. 630-634.

162 Cheng W., Zhou Z., Yang Y. et al. Effect of nickel sulfate on the concentrations of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH in serum of rat // *Wei Sheng Yan Jiu*. – 1997. – Vol. 26, №1. – P. 53-59.

163 Lestrovoi A.P., Itskova A.I., Eliseev I.N. Effect of nickel on the iodine-fixing function of the thyroid gland via peroral intake and inhalation // *Gig Sanit*. – 1974. – №10. – P. 105-106.

164 Тупиков В.А., Наумова Н.Л., Ребезов М.Б. Элементный состав волос как отражение экологической ситуации // *Человек. Спорт. Медицина*. – 2012. – №21 (280). – С. 119-122.

165 Sun H.J., Xiang P., Luo J. et al. Mechanisms of arsenic disruption on gonadal, adrenal and thyroid endocrine systems in humans: A review // *Environ Int*. – 2016. – №95. – P. 61-68.

166 Palazzolo D.L., Ely E.A. Arsenic trioxide and reduced glutathione act synergistically to augment inhibition of thyroid peroxidase activity in vitro // *Biol Trace Elem Res*. – 2015. – Vol. 165, №1. – P. 110-117.

167 Mohanta R.K., Garg A.K., Dass R.S. et al. Blood biochemistry, thyroid hormones, and oxidant/antioxidant status of guinea pigs challenged with sodium arsenite or arsenic trioxide // *Biol Trace Elem Res*. – 2014. – Vol. 160, №2. – P. 238-244.

168 Jain R.B. Association between arsenic exposure and thyroid function: data from NHANES 2007-2010 // *Int J Environ Health Res*. – 2016. – Vol. 26, №1. – P. 101-129.



169 Harari F., Bottai M., Casimiro E. et al. Exposure to Lithium and Cesium Through Drinking Water and Thyroid Function During Pregnancy: A Prospective Cohort Study // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25, №11. – P. 1199-1208.

170 Kawada J., Nishida M., Yoshimura Y. et al. Effects of organic and inorganic mercurials on thyroidal functions // *J Pharmacobiodyn*. – 1980. – Vol. 3, №3. – P. 149-159.

171 Llop S., Lopez-Espinosa M.J., Murcia M. et al. Synergism between exposure to mercury and use of iodine supplements on thyroidhormones in pregnant women // *Environ Res*. – 2015. – №138. – P. 298-305.

172 Armstrong T.A., Spears J.W., Lloyd K.E. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts // *J Anim Sci*. – 2001. – Vol. 79, №6. – P. 1549-1556.

173 Терещенко И.В., Голдырева Т.П., Бронников В.И. Микроэлементы и эндемический зоб // *Клиническая медицина*. – 2004. – Т. 82, №1. – С. 62-69.

174 Рустембекова С.А., Протасова О.В. Микроэлементный баланс и дисфункция щитовидной железы // *Известия Южного федерального университета. Технические науки*. – 2001. – Т. 22, №4. – С. 368-369.

175 Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. – Ed. 3 rd. / World Health Organization – Geneva, 2007. – 98 p.

176 Об области: справочная информация об экономическом положении Актюбинской области // <http://aktobe.gov.kz>. Дата обращения: 13.06.2018.

177 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.

178 Природно-климатические условия // [http://atyrau.gov.kz/page/read/Prirodnoklimaticheskie\\_usloviya.html](http://atyrau.gov.kz/page/read/Prirodnoklimaticheskie_usloviya.html). Дата обращения: 13.06.2018.

179 Полезные ископаемые // [http://atyrau.gov.kz/page/read/Poleznye\\_iskopaemye.html](http://atyrau.gov.kz/page/read/Poleznye_iskopaemye.html). Дата обращения: 13.06.2018.

180 О регионе. Общие сведения // <http://bko.gov.kz>. Дата обращения: 13.06.2018.

181 Западно-Казахстанская область // [https://ru.wikipedia.org/wiki/Западно-Казахстанская\\_область](https://ru.wikipedia.org/wiki/Западно-Казахстанская_область). Дата обращения: 13.06.2018.

182 Социально-экономический паспорт // <http://mangystau.gov.kz>. Дата обращения: 15.06.2018.

183 Ермуханова Г.Т., Амрин М.К., Нурлы Р.Б., Камиева З.Р. и др. Состояние окружающей среды и уровень стоматологического статуса детей Мангистауской области // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2013. – №1. – С. 135-141.

184 Кульнязова Г.М. Комплексная оценка состояния здоровья и развития детей: учебное пособие. – Актобе, 2009. – 67 с.

185 Петеркова В.А., Нагаева Е.В, Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков: метод. реком. / Российская ассоциация эндокринологов. – М., 2017. – 93 с.

186 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.

187 Zimmermann M.B., Hess S.Y., Molinari L. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren // *Am J Clin Nutr.* – 2004. – Vol. 79, №2. – P. 231-237.

188 Green S.B. How many subjects does it take to do a regression analysis // *Multivariate behavioral research.* – 1991. – Vol. 26, №3. – P. 499-510.

189 Кускова И.С. Оптимизация условий проведения элементного анализа биологических объектов методами дуговой и пламенной атомно-эмиссионной спектроскопии: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.02. – Томск, 2017. – 116 с.

190 Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах масс-спектрометрией с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС) // <https://www.lawmix.ru/expertlaw/153637>. Дата обращения: 12.02.2017.

191 Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: метод. указания / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 56 с.

192 Грабеклис А.Р. Половые, возрастные и эколого-географические различия в элементном составе волос у детей 7–14 лет, проживающих в различных регионах России: автореф. ... канд. биол. наук: 14.00.46. – СПб., 2009. – 24 с.

193 Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и др. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // *Наука и Здравоохранение.* – 2017. – №3. – С. 5-31.

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

195 Dunn J.T. Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1996. – Vol. 81, №4. – P. 1332-1335.

196 Космуратова Р.Н. Эпидемиология эндемического зоба в Актыбинской области: дис... магистра мед. наук. – Актобе, 2015. – 64 с.

197 Кошмагамбетова Г.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика эндемического зоба в нефтегазоносных районах Западного региона Казахстана: дис... док. философ. наук. – Актобе, 2016. – 116 с.

198 Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений: монография. – Актобе, 2012. – 284 с.

- 199 Трошина Е.А., Платонова Н.М. Метаболизм йода и профилактика йододефицитных заболеваний у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, №3. – С. 66-75.
- 200 Курмачева Н.А. Профилактика йододефицитных заболеваний у детей разных возрастных групп: роль педиатра // Медицинский совет. – 2014. – №6. – С. 14-21.
- 201 Abd El Naser Yamamah G., Kamel A.F., Abd-El Dayem S. et al. Thyroid volumes and iodine status in Egyptian South Sinai schoolchildren // Archives of Medical Science. – 2013. – Vol. 9, №3. – P. 548-554.
- 202 Исмаилов Ч.Н. Основные геоэкологические проблемы Прикаспия // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2009. – №4. – С. 92-96.
- 203 Zaccarelli-Marino M.A., Saldiva André C. D., Singer J.M. Overt primary hypothyroidism in an industrial area in São Paulo, Brazil: the impact of public disclosure // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2016. – Vol. 13, №11. – P. 1161.
- 204 Винокуров Ю.И., Чибилёв А.А., Красноярова Б.А. и др. Региональные экологические проблемы в трансграничных бассейнах рек Урал и Иртыш // Известия РАН. Серия «Географическая». – 2010. – №3. – С. 95-104.
- 205 Hu X., Shi W., Zhang F. et al. In vitro assessment of thyroid hormone disrupting activities in drinking water sources along the Yangtze River // Environ Pollut. – 2013. – №173. – P. 210-215.
- 206 Shi W., Zhang F.X., Hu G.J. et al. Thyroid hormone disrupting activities associated with phthalate esters in water sources from Yangtze River Delta // Environ Int. – 2012. – №42. – P. 117-123.
- 207 Fuge R., Johnson C.C. Iodine and human health, the role of environmental geochemistry and diet, a review // Applied Geochemistry. – 2015. – №63. – P. 282-302.
- 208 Coccaro C., Tuccilli C., Prinzi N. et al. Consumption of iodized salt may not represent a reliable indicator of iodine adequacy: Evidence from a cross-sectional study on schoolchildren living in an urban area of central Italy // Nutrition. – 2015. – Vol. 32, №6. – P. 662-666.
- 209 Андрюков Б.Г. Эколого-гигиеническая оценка распространения йододефицитных заболеваний на территории Приморского края // Сибирский научный медицинский журнал. – 2010. – №30 (1). – С. 36-42.
- 210 Шапкина А.А., Аучанинова В.Н. Заболеваемость эндемическим зобом детей и подростков Приморского края // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – Т. 82, №4. – С. 61-62.
- 211 Кику П.Ф., Нагирная Л.Н. Проблемы йододефицитных заболеваний у населения Дальневосточного региона (аналитический обзор) // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 110-115.
- 212 Долгушина Н.А. Антропометрические, функциональные, психологические изменения у детей 5-7 лет с эндемическим зобом в условиях промышленного города: автореф. ... канд. мед. наук. 14.00.07. – Оренбург, 2008. – 23 с.

213 Долгушина Н.А., Кувшинова И.А. Оценка йодного дефицита у детей на территории Челябинской области и в городе Магнитогорске // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №4. – С. 39-39.

214 Затолокина Е.Н., Квиткова Л.В., Зинчук В.Г. Оценка йодной недостаточности и патологии щитовидной железы у школьников Тисульского района Кемеровской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 91, №8. – С. 109-111.

215 Kudabayeva K.I., Koshmaganbetova G.K., Mickuviene N. et al. Hair trace elements are associated with increased thyroid volume in schoolchildren with goiter // Biological trace element research. – 2016. – Vol. 174, №2. – P. 261-266.

216 Рослякова Е.В., Чубирко М.И., Пичужкина Н.М. и др. Роль факторов среды обитания в формировании риска йоддефицитных заболеваний // Здравоохранение Российской Федерации. – 2009. – №3. – С. 48-50.

217 Бурцева Т.И., Нотова С.В., Фролова О.О. и др. Элементный статус детей как отражение эколого-геохимических особенностей территории Оренбургского региона // Микроэлементы в медицине. – 2009. – Т. 10, №3-4. – С. 49-54.

218 Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Березкина Е.С. и др. Референтные значения содержания химических элементов в волосах взрослых жителей Республики Татарстан // Экология человека. – 2016. – №4. – С. 38-44.

219 Жетыбайское месторождение. Портал National Digital History // <http://e-history.kz/ru/contents/view/3899>. 12.05.2018.

220 Нефтегазовые месторождения Республики Казахстан // <http://info.geology.gov.kz/ru/informatsiya/spravochnik-mestorozhdenij-kazahstana/neftegazovye-mestorozhdeniya>. 12.05.2018.

221 Джаугашева К.К. Особенности микронутриентной обеспеченности и элементного статуса детей в городах Западного Казахстана: влияние эколого-физиологических факторов. – Актобе, 2009. – 155 с.

222 Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр биотической медицины) // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4, №1. – С. 55-56.

223 Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Мир, 2004. – 216 с.

224 Iyengar V., Woittiez J. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values // Clinical chemistry. – 1988. – Vol. 34, №3. – P. 474-481.

225 Скальный А.В., Мирошников С.А., Нотова С.В. и др. Региональные особенности элементного гомеостаза как показатель эколого-физиологической адаптации // Экология человека. – 2014. – №9. – С. 14-17.

226 Нотова С.В. Эколого-физиологическое обоснование методов коррекции элементного статуса и функциональных резервов организма человека: автореф. ... док. мед. наук: 03.00.13. – М., 2005. – 40 с.

227 Toplan S., Dariyerli N., Ozdemir S. et al. Lithium-induced hypothyroidism: oxidative stress and osmotic fragility status in rats // *Biol Trace Elem Res.* – 2013. – Vol. 152, №3. – P. 373-378.

228 Мамырбаев А.А., Бекмухамбетов Е.Ж., Засорин Б.В. и др. Содержание металлов в волосах и крови детского населения городов Актыбинской области // *Гигиена и санитария.* – 2012. – №3. – С. 61-62.

229 Курганов В.Е., Поляков А.Я., Романова И.П. Особенности содержания микроэлементов в волосах младших школьников в различных условиях антропогенной нагрузки // *Гигиена и санитария.* – 2015. – №2. – С. 79-82.

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

231 Popova E.V., Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P. et al. Boron-a potential goiterogen? // *Medical Hypotheses.* – 2017. – №104. – P. 63-67.

232 Weir R.J., Fisher R.S. Toxicologic studies on borax and boric acid // *Toxicology and applied pharmacology.* – 1972. – Vol. 23, №3. – P. 351-364.

233 Изтлеуов М.К. Патогенез нарушений гомеостаза, вызванных избыточным поступлением хрома в организм, и пути их коррекции: дис. ... док. мед. наук: 14.00.16. – М., 2004. – 361 с.

234 Díaz M.J., Pino J.D., Frejo M.T. Metals and Thyroid Toxicity // *Thyroid Toxicity.* – 2016. – P. 97-121. DOI: 10.2174/97816810822191160101.

235 Mahmood T., Qureshi I.Z., Nadeem M.S. et al. Hexavalent chromium toxicity in pituitary and thyroid glands // *Pakistan J. Zool.* – 2008. – Vol. 40, №2. – P. 91-97.

236 Михалева О.Г. Мониторинг йодного дефицита и микроэлементные дисбалансы при эндемическом зобе у детей города Иркутска: дис. ... канд. хим. наук: 14.00.07., 14.00.09. – Иркутск, 2009. – 151 с.

237 Кубасов Р.В., Кубасова Е.Д., Горбачев А.Л. Элементный профиль у детей различных зобноэндемичных районов Архангельской области // *Гигиена и санитария.* – 2008. – №1. – С. 27-28.

238 Hasan H.G., Mahmood T.J., Ismael P.A. Studies on the Relationship Between Chromium (III) ion and Thyroid Peroxidase Activity in Sera of Patients with Thyroid Dysfunction // *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science.* – 2017. – Vol. 24, №2. – P. 2.

239 Zerr R.M., Kessler W.V., Shaw S.M. et al. Effect of altered thyroid states on chromium uptake in rat blood // *В Environ Contam Tox.* – 1979. – №21. – P. 85–88.

240 Вавилина А., Рыбкин В.С. Гигиеническая оценка содержания йода в окружающей среде (Обзор) // *Астраханский вестник экологического образования.* – 2013. – №1(23). – С. 177-181.

241 Гамбашидзе К.Г., Кубалова Л.М. Биологическая роль ванадия // *Международный студенческий научный вестник.* – 2016. – №3-3. – С. 448-448.

- 242 Сазонова О.В., Бородина Л.М., Галицкая А.В. и др. Зависимость йододефицитных состояний от антропогенного загрязнения среды обитания // Профилактическая медицина. – 2015. – №18(1). – С. 36-39.
- 243 Fallahi P., Foddis R., Elia G. et al. Differential modulation by vanadium pentoxide of the secretion of CXCL8 and CXCL11 chemokines in thyroid cells // Molecular Medicine Reports. – 2018. – Vol. 17, №5. – P. 7415-7420.
- 244 Gorbachev A.L., Skalny A.V., Koubassov R.V. Bioelement effects on thyroid gland in children living in iodine-adequate territory // J Trace Elem Med Biol. – 2007. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 56-58.
- 245 Кожин А.А., Владимирский Б.М. Микроэлементозы в патологии человека экологической этиологии. Обзор литературы // Экология человека. – 2013. – №9. – С. 56-64.
- 246 Memon N.S., Kazi T.G., Afridi H.I. et al. Evaluation of calcium and lead interaction, in addition to their impact on thyroid functions in hyper and hypothyroid patients // Environ Sci Pollut Res Int. – 2016. – Vol. 23, №1. – P. 878-886.
- 247 Sivokhip Z.T., Chibilev A.A. The ecologo-hydrological problems of the transboundary basin of the Ural river, and the prospects for institutional collaboration // Geogr. Nat. Resour. – 2014. – №35. – P. 27-34.
- 248 О состоянии и об охране окружающей среды Оренбургской области в 2014 году: гос. докл. // <http://www.orenburg-gov.ru/>. 29.07.2016.
- 249 Нотова С.В., Киреева Г.Н., Жуковская Е.В. и др. Влияние антропогенных и геохимических факторов среды обитания на элементный статус детей Челябинской области // Экология человека. – 2017. – №11. – С. 23-28.
- 250 Kazi T.G., Kandhro G.A., Afridi H.I. et al. Interaction of copper with iron, iodine, and thyroid hormone status in goitrous patients // Biol Trace Elem Res. – 2010. – Vol. 134, №3. – P. 265-279.
- 251 Charnot Y., Pérès G. Change in the absorption and tissue metabolism of silicon in relation to age, sex and various endocrine glands // Lyon médical. – 1971. – Vol. 226, №13. – P. 85.
- 252 Armstrong T.A., Spears J.W., Lloyd K.E. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts // J Anim Sci. – 2001. – Vol. 79, №6. – P. 1549-1556.
- 253 Harari F., Bottai M., Casimiro E. et al. Exposure to Lithium and Cesium Through Drinking Water and Thyroid Function During Pregnancy: A Prospective Cohort Study // Thyroid. – 2015. – Vol. 25, №11. – P. 1199-1208.
- 254 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. – 2016. – Vol. 170, №2. – P. 288-293.
- 255 Błazewicz A., Dolliver W., Sivsammie S. et al. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. – 2010. – Vol. 878, №1. – P. 34-38.

256 Chen A., Kim S.S., Chung E. et al. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008 // *Environ Health Perspect.* – 2013. – Vol. 121, №2. – P. 181-186.

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

258 Memon N.S., Kazi T.G., Afridi H.I. et al. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders // *Biol Trace Elem Res.* – 2015. – Vol. 167, №2. – P. 165-171.

259 Lestrovoy A.P., Itskova A.I., Eliseev I.N. Effect of nickel on the iodine fixation of the thyroid gland when administered perorally and by inhalation // *Gig. i Sanit.* (in Russian). – 1974. – №10. – P. 105-106.

260 Mityagina M., Lavrova O. Satellite survey of inner seas: Oil pollution in the Black and Caspian Seas // *Remote Sensing.* – 2016. – Vol. 8, №10. – P. 875.

261 Tolosa I., de Mora S., Sheikholeslami M.R. et al. Aliphatic and aromatic hydrocarbons in coastal Caspian Sea sediments // *Mar Pollut Bull.* – 2004. – Vol. 48, №1-2. – P. 44-60.

262 Kadyrzhanov K.K., Kuterbekov K.A., Lukashenko S.N. et al. Overall examination of the ecological situation in the toxic and radioactive wastes storage «Koshkar-Ata» and development of rehabilitation actions // *Radiation legacy of the 20th century: Environmental restoration: proceed. of an internat. conf.* – Vienna, 2002. – P. 273-277.

263 Сарсенов А. Рекуперация и кондиционирование вод при переработке хромитов и боратов Западного Казахстана: автореф. ... док. тех. наук: 11.00.11. – Тараз, 2001. – 50 с.

264 Zimmermann M.B., Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12, №10. – P. 867-878.

265 Кубасова Е.Д. Физиологическая характеристика биоэлементного статуса и его влияние на состояние щитовидной железы детей архангельской области: автореф. ... канд. биол. наук: 03.00.13. – Архангельск, 2007. – 18 с.

266 Горбачев А.Л., Добродеева Л.К., Теддер Ю.Р. и др. Биогеохимическая характеристика северных регионов. Микроэлементный статус населения Архангельской области и прогноз развития эндемических заболеваний // *Экология человека.* – 2007. – №1. – С. 4-11.

267 Kudabayeva K.I., Batyrova G.A., Bazargaliyev Y.Sh. et al. Hair trace element composition in 6- to 12-year-old children with goiter in West Kazakhstan, a province of the Republic of Kazakhstan // *J. Elem.* – 2018. – Vol. 23, №2. – P. 647-657.

268 Денисова О.А., Барановская Н.В., Рихванов Л.П. и др. Микроэлементы и патология щитовидной железы в Томской области. – Томск: СТТ, 2011. – 190 с.

269 Воронич-Семченко Н.М., Гуранич Т.В. Изменения процессов свободнорадикального окисления липидов и белков, антиоксидантной защиты у крыс с гипофункцией щитовидной железы на фоне дефицита йода и меди // *Фізіологічний журнал*. – 2014. – Т. 60, №4. – С. 30-39.

270 Barysheva E.S. Experimental Simulation of the Effects of Essential and Toxic Trace Elements on Thyroid Function // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2018. – Vol. 164, №4. – P. 439-441.

271 Кику П.Ф., Андрюков Б.Г. Распространение йоддефицитных заболеваний в Приморском регионе в зависимости от геохимической ситуации // *Гигиена и санитария*. – 2014. – Т. 93, №5. – С. 97-104.

272 Лужецкий К.П. Йоддефицитные заболевания природно-обусловленного происхождения у детей Пермского края // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2010. – №5. – С. 28-32.

273 Кудабаева Х.И., Кошмаганбетова Г.К., Базаргалиев Е.Ш., Космуратова Р.Н. Ультразвуковая оценка объема щитовидной железы у 7-11-летних детей в нефтегазоносных районах Западного Казахстана // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. – 2014. – №2. – С. 10-15.

274 Зельцер М.Е. Эпидемиология и профилактика эндемического зоба в Казахстане // *Алма-Ата: Наука*, 1979. – 162 с.

275 Зельцер М.Е., Койфман М.З. Эндемическое увеличение щитовидной железы у детей // *Алма-Ата: Изд-во Казахстан*, 1983. – 165 с.

276 Зельцер М.Е., Базарбекова Р.Б. Мать и дитя в очаге йодного дефицита. – Алматы, 1999. – 179 с.

277 Оценка адекватности йодирования соли и её потребления в Казахстане / UNICEF. – Алматы, 2005. – 81 с.

278 Постановление Правительства Республики Казахстан. О профилактике йододефицитных расстройств среди населения Республики Казахстан на 2001-2005 годы: утв. 5 октября 2001 года, №1283.

279 Закон Республики Казахстан. О профилактике йододефицитных заболеваний: принят 14 октября 2003 года, №489-ІІ (с изменениями и дополнениями по состоянию на 29.12.2014 г.).

280 Оспанова Ф.Е. Профилактика и контроль йододефицитных состояний в Казахстане: автореф. ... док. биол. наук: 14.00.07. – Алматы, 2007. – 43 с.

281 Оспанова Ф.Е., Нусибалиева М.Е., Тажибаев Ш.С. Опыт достижения устойчивости профилактики йододефицитных заболеваний в Казахстане // *Здоровье и болезнь*. – 2007. – №4 (60). – С. 68-69.

282 Тиммер А., Герасимов Г.А. Прогресс в устойчивом устранении ЙДЗ в странах региона центральной и восточной Европы и содружества независимых государств // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. – 2008. – Т. 4, №2. – С. 4-7.

283 Kazakhstan triumphs over iodine deficiency // [http://www.kan-kaz.org/english/files/IDD\\_NL\\_aug11.pdf](http://www.kan-kaz.org/english/files/IDD_NL_aug11.pdf). Дата обращения: 15.04.2016.



284 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.

285 Ospanova F., Beisbekova A., Tolysbayeva Z. et al. Evaluation of the iodine situation after the introduction of the universal salt iodization programme in Kazakhstan // Eur J Public Health. – 2013. – Vol. 23, Suppl 1. – P. 214-215.

286 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. 405-409.

287 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. 251-254.

288 Батырова Г.А., Кудабаева Х.И., Агзамова Р.Т. и др. Оценка экскреции неорганического йода у детей 6-12 лет Западно-Казахстанской области Республики Казахстан // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2016. – №3 (51). – С. 4-7.

289 Нуфтиева А.И., Базаргалиев Е.Ш., Жаманкулова Д.Г. и др. Оценка йодообеспечения населения Атырауской области по данным экскреции неорганического йода в моче // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №3. – С. 379-382.

290 Bazargaliyev Y., Batyrova G., Zhamankulova D. et al. Assessment of adequate iodine availability to the population of West Kazakhstan based on the data of inorganic iodine in urinary excretion // Georgian Med News. – 2018. – №278. – P. 103-107.

291 Беисбекова А.К., Оспанова Ф.Е., Аимбетова Г.Е. и др. Распространенность йододефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста и детей 6–59 месяцев в трех областях Казахстана // Экология человека. – 2015. – №4. – С. 14–21.

292 Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: КМК, 2001. – 226 с.

293 Скальный А.В. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. – М.: Эксмо, 2010. – 288 с.

294 Горбачёв А.Л. Методологические подходы к исследованию йодного дефицита населения // Вестник Северо-Восточного государственного университета. – 2015. – №3. – С. 48-50.

295 Вавилина А.В., Рыбкин В.С. Гигиенические проблемы йоддефицита в Астраханском регионе // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, №2. – С. 10-14.

296 Горбачев А.Л., Скальный А.В. Содержание йода в волосах как показатель йодного статуса на индивидуальном и популяционном уровнях // Микроэлементы в медицине. – 2015. – Т. 16, №4. – С. 41–44.

297 Drutel A., Archambeaud F., Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2013. – Vol. 78, №2. – P. 155–164.

298 Schomburg L., Kohrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008. – Vol. 52, №11. – P. 1235–1246.

299 Leoni S.G., Sastre-Perona A., De la Vieja A. et al. Selenium increases thyroid-stimulating hormone-induced sodium/iodide symporter expression through thioredoxin/apurinic/apurimidinic endonuclease 1-dependent regulation of paired box 8 binding activity // *Antioxid Redox Signal.* – 2016. – Vol. 24, №15. – P. 855-866.

300 Гончарова О.А. Обоснование необходимости выявления селенодефицитных территорий в Украине и организации корригирующих мероприятий (Обзор литературы и данные собственных исследований) // *Проблеми ендокринної патології*. – 2016. – №1. – С. 63-70.

301 Stuss M., Michalska-Kasiczak M., Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology // *Endokrynol Pol.* – 2017. – Vol. 68, №4. – P. 440-465.

302 Kalinin M., Bibi H. Interdependency between zinc and thyroid gland: the discussion is to be continued // *Narefuah.* – 2016. – Vol. 155, №8. – P. 495-497.

303 Боднар П.Н., Михальчишин Г.П., Комиссаренко Ю.И. и др. Эндокринология: учебник. – Изд. 2-е, перер. и доп. – Винница: Нова Книга, 2015. – 496 с.

304 Kibirige D., Luzinda K., Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective // *Thyroid research.* – 2013. – Vol. 6, №1. – P. 3.

305 Барышева Е.С. Функциональное состояние щитовидной железы и особенности обмена токсичных микроэлементов в организме человека // *Современные наукоемкие технологии*. – 2008. – №2. – С. 47.

306 Туровина Е.Ф. Профилактика и мониторинг зобной эндемии в Западно-Сибирском регионе: дис. ... док. мед. наук: 14.00.09, 14.00.03. – Тюмень, 2007. – 258 с.

307 Köhrle J. Selenium and the thyroid // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2015. – Vol. 22, №5. – P. 392-401.

308 Велданова М.В. Эколого-физиологическое обоснование системной профилактики коррекции микроэлементозной зобной эндемии у детей в различных регионах России: автореф. ... док. мед. наук: 03.00.13. – М., 2002. – 35 с.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

## Акт внедрения

УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по учебно-воспитательной работе  
им. Марата Оспанова  
Абилов Т.С.  
2018 г.



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

№ 861 « 28 » 09 2018 г.

Основание: выписка из заседания кафедры внутренних болезней №1 №2 от 19.09.2018 г.

Место проведения: Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова

Наименование предложения: Внедрение в учебный процесс результатов научного исследования докторанта Батыровой Г.А. по теме докторской диссертации «Биоэлементный статус детей с тиреомегалией в Западном регионе Республики Казахстан»

Работа выполнена: в рамках выполнения диссертационного исследования на тему «Биоэлементный статус детей с тиреомегалией в Западном регионе Республики Казахстан»

Специальность: Резидентура 6R110900 «Эндокринология, в том числе детская»

Дисциплина (Модуль): «Йоддефицитные состояния (эндемический зоб)»

Содержание внедрения: В результате исследований у детей Западного региона Республики Казахстан выявлен выраженный дисбаланс биоэлементов. Общим показателем дисбаланса элементного профиля детей, проживающих в ЗК, является дефицит селена и кобальта, избыток кремния и лития. Отличительной особенностью элементного статуса обследованных детей Актобинской области был избыток Cr, B, Fe, Mn и дефицит Zn, в Мангистауской области избыток B, Zn и дефицит Cr, Fe, I, Ni, Cu, Mn, в Атырауской - избыток Mn, Mg, Fe и дефицит Cr и в ЗКО - дефицит Cr с избытком Mn, Mg. Показано, что дисбаланс биоэлементов, проявляющийся популяционным дефицитом селена (у 98.6% детей), кобальта (у 65% детей), избытком лития (у 33.5% детей), кремния (у 30% детей) может способствовать напряженной зубной эндемии в Западном Казахстане. Рекомендовано внедрить в образовательный процесс резидентуры по специальности 6R110900 «Эндокринология, в том числе детская» в дисциплину «Йоддефицитные состояния (эндемический зоб)» в практическое занятие по теме «Дефицит йода и другие зобогенные факторы как причина и условия развития эндемического зоба. Дисэлементозы в развитии эндемического зоба (недостаток селена)».

Исполнитель: Кудабаева Х.И., Батырова Г.А.

Сроки внедрения: 2018-2019 учебный год

Эффективность внедрения: Внедрение результатов в учебный процесс позволит использовать их как базу для научного обоснования практических мероприятий по профилактике зубной эндемии путем коррекции отклонений в биоэлементном статусе адекватным восполнением дефицита микро- и макроэлементов пищевым способом (обогащение пищевых рационов продуктами с высоким содержанием недостающих элементов, использование продуктов лечебно-профилактического назначения).






Предложения, замечания, осуществляющего внедрение: Полученные результаты могут быть использованы для разработки мероприятий по групповой и индивидуальной коррекции отклонений в биоэлементном статусе на фоне массовой профилактики дефицита йода.

Руководитель кафедры:

Председатель АК

Руководитель ДАР

Исполнитель:

	Базаргалиев Е.Ш.
	Курманалина Г.Л.
	Курмангалиева С.С.
	Кудабаева Х.И.
	Батырова Г.А.

УТВЕРЖДАЮ  
Руководитель  
ГУ «Управление здравоохранения  
Актюбинской области»  
Калиев Б.А.

06



УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научно-клинической  
работе ЗКГМУ имени Марата Оспанова

СМЦ

2018 г.



АКТ № 40

внедрения научно-исследовательской работы  
**ГУ «Управление здравоохранения Актюбинской области»**  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения** Информационное письмо «Биоэлементный статус детей с тиреомегалией в Актюбинской области».

**Работа включена по результатам диссертационной научно-исследовательской работы** «Биоэлементный статус детей с тиреомегалией в Западном регионе Республики Казахстан»

**Форма внедрения** Информационное письмо «Биоэлементный статус детей с тиреомегалией в Актюбинской области»

**Ответственный за внедрение и исполнитель** к.м.н. Кудабаяева Х.И., докторант Батырова Г.А., к.м.н. Базаргалиев Е.Ш.

**Эффективность внедрения** Результаты исследования биоэлементного статуса могут быть использованы для научно-обоснованного планирования направлений биоэлементной коррекции с целью профилактики зубной эндемии; служить основанием для организации дополнительных мероприятий по минимизации загрязняющего воздействия факторов антропогенного происхождения с учетом экологических особенностей различных регионов.

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:** внедрение результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение может быть использовано для разработки рекомендаций по профилактике микронутриентной недостаточности.

**Срок внедрения** 2018-2019 гг

**Председатель комиссии,**  
главный внештатный детский эндокринолог

 Калжанова М.Ж.

**Члены (ответственные за внедрение):**

 Кудабаяева Х.И.

**Исполнитель**

 Батырова Г.А.

 Базаргалиев Е.Ш.

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

УТВЕРЖДАЮ  
Главный врач  
ГКП на ПХВ  
"Городская поликлиника №5"  
Айтукин С.Т.  
03 09 2018 г.



УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научно-клинической  
работе ЗКГМУ имени Марата Оспанова  
Смагулова Г.А.  
2018 г.



АКТ № 368-А

внедрения научно-исследовательской работы  
Государственное коммунальное предприятие "Городская поликлиника №5"  
на праве хозяйственного ведения государственного учреждения  
"Управление здравоохранения Актыбинской области".  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения** Оценка биоэлементного статуса детей 6-12 лет методом макро- и микроэлементного анализа волос для ранней диагностики зоба.

**Работа включена в инициативном порядке**

**Форма внедрения** лекции-семинары для врачей общей практики, для врачей-эндокринологов, врачей-педиатров

**Ответственный за внедрение и исполнитель** к.м.н. Кудабаява Х.И., докторант Батырова Г.А., к.м.н. Базаргалиев Е.Ш.

**Эффективность внедрения** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:**  
применение метода макро- и микроэлементного анализа волос, позволяет адекватно оценить состояние биоэлементного статуса детей и рекомендуется с целью раннего выявления дисбаланса тиреоспецифических биоэлементов и его коррекции.

**Срок внедрения** 01.02.2018-01.04.2018

**Председатель комиссии**



Айтукин С.Т.

**Члены (ответственные за внедрение):**

Кудабаява Х.И.

**Исполнитель**

Батырова Г.А.

Базаргалиев Е.Ш.

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

УТВЕРЖДАЮ  
И.о. руководителя  
«Клиника Семейной медицины ЗКГМУ  
им. Марата Оспанова»  
Каукеева Д.Б.   
18 05 2018 г.

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научно-клинической  
работе ЗКГМУ имени Марата Оспанова  
Смагулова Г.А.   
18 05 2018 г.

АКТ N 369-1  
внедрения научно-исследовательской работы  
«Клиника Семейной медицины ЗКГМУ им. Марата Оспанова»  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения** Оценка биоэлементного статуса детей 6-12 лет методом макро- и микроэлементного анализа волос для ранней диагностики зоба.

**Работа включена** в инициативном порядке

**Форма внедрения** лекции-семинары для врачей общей практики, для врачей-эндокринологов, врачей-педиатров

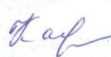
**Ответственный за внедрение и исполнитель** к.м.н. Кудабаяева Х.И., докторант Батырова Г.А., к.м.н. Базаргалиев Е.Ш.

**Эффективность внедрения** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:**  
применение метода макро- и микроэлементного анализа волос, позволяет адекватно оценить состояние биоэлементного статуса детей и рекомендуется с целью раннего выявления дисбаланса тиреоспецифических биоэлементов и его коррекции.

**Срок внедрения** 01.03.2018-31.04.2018

**Председатель комиссии**



Каукеева Д.Б.

**Члены (ответственные за внедрение):**



Кудабаяева Х.И.

**Исполнитель**



Батырова Г.А.



Базаргалиев Е.Ш.

УТВЕРЖДАЮ  
Главный врач  
ГКП на ПХВ  
«Актауская городская поликлиника №2»  
Тулегенов Б.Ж.

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научно-клинической  
работе ЗКГМУ имени Марата Оспанова  
Смагулова Г.А.

08 08

2018 г.

2018 г.

АКТ № 403

внедрения научно-исследовательской работы  
Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения  
управления здравоохранения Мангистауской области  
«Актауская городская поликлиника №2»  
( наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения** Оценка биоэлементного статуса детей 6-12 лет методом макро- и микроэлементного анализа волос для ранней диагностики зоба.

**Работа включена** в инициативном порядке

**Форма внедрения** лекции-семинары для врачей общей практики, для врачей-эндокринологов, врачей-педиатров

**Ответственный за внедрение и исполнитель** к.м.н. Кудабаяева Х.И., докторант Батырова Г.А., к.м.н. Базаргалиев Е.Ш.

**Эффективность внедрения** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:**  
применение метода макро- и микроэлементного анализа волос, позволяет адекватно оценить состояние биоэлементного статуса детей и рекомендуется с целью раннего выявления дисбаланса тиреоспецифических биоэлементов и его коррекции.

**Срок внедрения** 01.06.2018-31.07.2018

**Председатель комиссии**

Тулегенов Б.Ж.

**Члены (ответственные за внедрение):**

Кудабаяева Х.И.

**Исполнитель**

Батырова Г.А.

Базаргалиев Е.Ш.



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

УТВЕРЖДАЮ  
Директор  
ГКП на ПХВ  
«Атырауская городская поликлиника №2»  
Ф.И.О. Кдрсихов Е.Е.



*28 09 2018*

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научно-клинической  
работе ЗКГМУ имени Марата Оспанова  
Смагулова Г.А.



*09 2018г.*

АКТ *1406*

внедрения научно-исследовательской работы  
Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения  
управления здравоохранения Атырауской области  
«Атырауская городская поликлиника №2»  
( наименование учреждения, где внедряется работа )

**Наименование предложения** Оценки биоэлементного статуса детей 6-12 лет методом макро- и микроэлементного анализа волос для ранней диагностики зоба.

**Работа включена в инициативном порядке**

**Форма внедрения** лекции-семинары для врачей общей практики, для врачей-эндокринологов, врачей-педиатров

**Ответственный за внедрение и исполнитель** к.м.н. Кудобаева Х.И., докторант Батырова Г.А., к.м.н. Базаргалиев Е.Ш.

**Эффективность внедрения** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:**  
применение метода макро- и микроэлементного анализа волос, позволяет адекватно оценить состояние биоэлементного статуса детей и рекомендуется с целью раннего выявления дисбаланса тиреоспецифических биоэлементов и его коррекции.

**Срок внедрения** 01.08.2018-31.08.2018

**Председатель комиссии** Кдрсихов Е.Е.

**Члены (ответственные за внедрение):** Кудобаева Х.И.

**Исполнитель** Батырова Г.А.

Базаргалиев Е.Ш.



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



ПРИЛОЖЕНИЕ Б  
Авторское свидетельство

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

№ 0307 17 февраля 2016 г.

Постоящим удостоверается, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Эпидемиология эпидемического зоба в западном регионе Республики Казахстан и разработка рекомендаций по профилактике йоддефицитных состояний» (произведение науки); авторами которого по заявлению правообладателя являются Кудабелен Хатима Ильясовна, Базаргалiev Ерлаш Шаймерденович, Космураганов Райкуль Насреддинович, Шаймерденович, Космураганов Райкуль Насреддинович, Батырова Гульяра Арыстангалиевна, Курмангалиева Сейзаповна Курмангалиевна, Жанин Сарсебасыва Данагарниева, Дамара Гиниятовна Жаманкулова, Жаманкулова Дамара Гиниятовна, Макипова Меңтай Сериксылы.

По заявлению правообладателя исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 9 декабря 2015 года, принадлежат до 27 января 2021 года РГП «Напано-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова» с наблюдательным советом Министерства здравоохранения Республики Казахстан и правообладатель гарантирует, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре № 0307 от 17 февраля 2016 года имеется.

Заместитель министра  
**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
ИС 003798

Э. Азимова

**ҚУӘЛІК**  
Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы

№ 0307 17 ақпан 2016 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігіне құқық иеленушінің отінші бойынша авторлары Хатима Ильясовна Кудабасыва, Ерлан Шаймерденович Базаргалiev, Райкуль Насреддинович Космураганов, Гульяра Арыстангалиевна Батырова, Саулеп Сейзаповна Курмангалиевна, Жанин Сарсебасыва Данагарниева, Дамара Гиниятовна Жаманкулова, Меңтай Сериксылы Мақашова болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге африқандық ауықтар «Эпидемиология эпидемического зоба в западном регионе Республики Казахстан и разработка рекомендаций по профилактике йоддефицитных состояний» (ғылыми туынды) атауымен тіркелген құзындығы бар.

Құқық иеленушінің отінші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге африқандық ауықтар және 2015 жылғы 9 желтоқсанда жасалған объекті 2021 жылғы 27 қаңтарға дейін Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің байқау кенесі бар «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті» РМҚ-на тиесілі және құқық иеленуші жоғарыда көрсетілген объектіні ақсауан кезде басқа адамдардың аяқкерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізімде 2016 жылғы 17 ақпанда жасалған № 0307 жазба бар.

Министрдің орынбасары  
**ҚУӘЛІК**  
Э. Азимова

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы

## КУӘЛІК

№ 0981 9 сәуір 2018 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде құқық иеленушінің өтініші бойынша авторлары Гүльнара Арыстанғалиевна Батырова, Хатима Ильясовна Құдабаева, Ерлан Шаймерденович Базарғалиев, Рауия Тукмурзинқызы Агзамова болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлктік құқықтар «Микроэлементный статус детей с увеличенной щитовидной железой в Западно-Казахстанский области» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Құқық иеленушінің өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлктік құқықтар және 2018 жылғы 12 қаңтарда жасалған объекті 2023 жылғы 19 наурызға дейін Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің байқау кеңесі бар «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті» РМҚ-не тиесілі және құқық иеленуші жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде 2018 жылғы 9 сәуірде жасалған № 0981 жазба бар.

Вице-министр Н. Пан

## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 0981 9 апреля 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Микроэлементный статус детей с увеличенной щитовидной железой в Западно-Казахстанский области» (произведение науки), авторами которого по заявлению правообладателя являются Батырова Гүльнара Арыстанғалиевна, Құдабаева Хатима Ильясовна, Базарғалиев Ерлан Шаймерденович, Агзамова Рауия Тукмурзинқызы.

По заявлению правообладателя исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 12 января 2018 года, принадлежат до 19 марта 2023 года РГП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова» с наблюдательным советом Министерства здравоохранения Республики Казахстан и правообладатель гарантирует, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

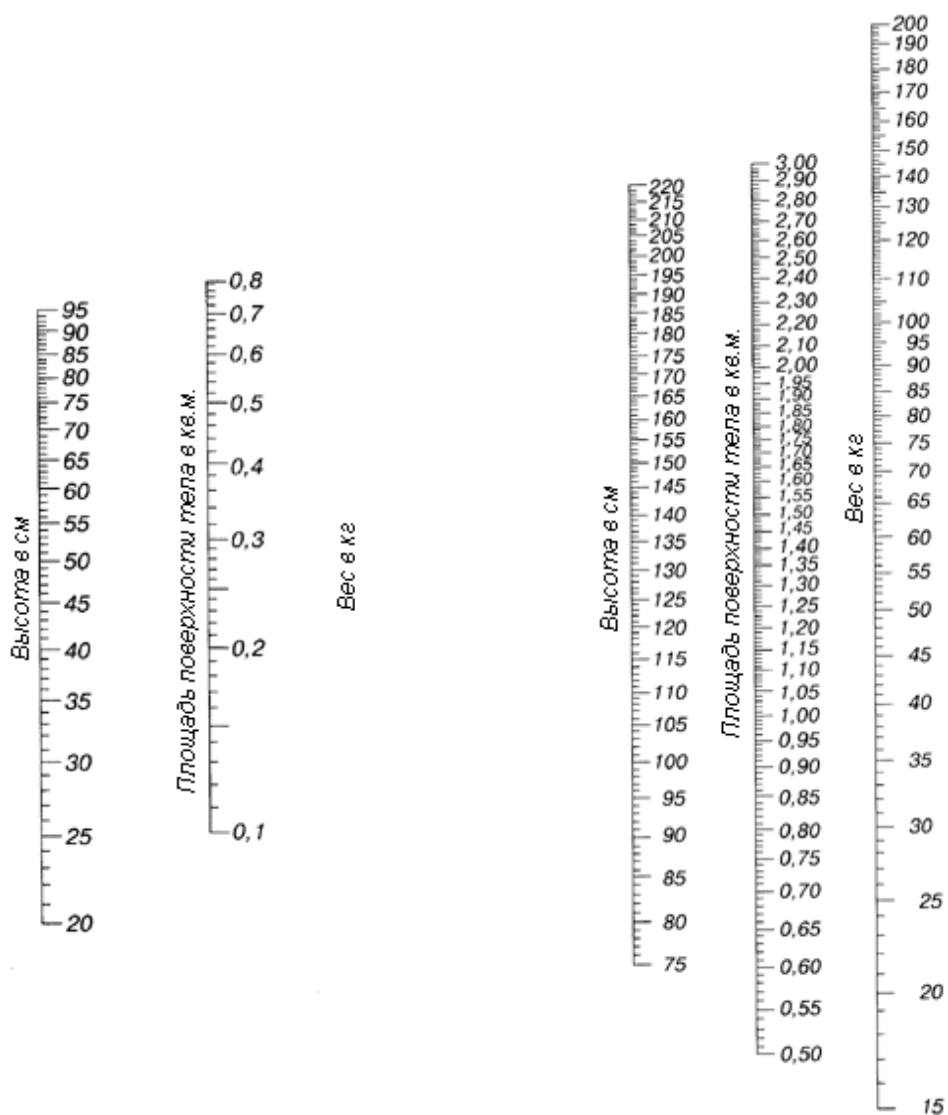
Запись в реестре за № 0981 от 9 апреля 2018 года имеется.

Вице-министр Н. Пан

ИС 2093

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Номограмма для определения площади поверхности тела у детей (по Графурду, Терри и Рурку)



Примечание - Составлен по источнику Fanconi G. u. Walgren A.: Lehrbuch der Padiatrie, 3 Aufl. Basel, Schwabe, 1954

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 - Стандартные нормативы (в мл) тиреоидного объема (97-перцентиль, по данным УЗИ) у детей от 6-12 лет в зависимости от площади поверхности тела и пола (ВОЗ, 2007 г.)

Возраст (лет)	Мальчики	Девочки	ППТ (м <sup>2</sup> )	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

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Таблица Д.1 - Результаты сравнения содержания биоэлементов в волосах детей в зависимости от области проживания с помощью критерия Краскела – Уоллиса

Химический элемент	Мангистауская n=146	ЗКО n=159	Атырауская n=99	Актюбинская n=94	Критерий Краскела-Уоллиса (H; df)	P	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>4</sup>	P <sup>5</sup>	P <sup>6</sup>
	Me (q25–q75)	Me (q25–q75)	Me (q25–q75)	Me (q25–q75)								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Al	7,254 (4,248-12,981)	10,469 (6,013-16,208)	12,266 (8,245-19,571)	11,763 (8,127-16,401)	31,01; 3	0,000	0,023	0,000	0,000	0,109	0,324	1,00
As	0,043 (0,030-0,067)	0,049 (0,035-0,071)	0,057 (0,039-0,079)	0,053 (0,021-0,084)	10,07; 3	0,018	0,300	0,011	1,00	0,959	1,00	0,544
B	2,020 (1,196-2,945)	1,609 (0,874-2,336)	1,330 (0,723-2,079)	1,963(1,308-3,768)	27,93; 3	0,000	0,001	0,008	1,00	1,00	0,002	0,002
Be	0,0006 (0,0003-0,0010)	0,0009 (0,0006-0,0013)	0,0008 (0,0006-0,0010)	0,0015 (0,0015-0,0020)	100,94;3	0,000	0,000	0,011	0,000	1,00	0,000	0,000
Ca	393,901 (302,979-535,327)	357,601 (276,582-514,078)	448,485 (343,094-596,244)	408,759 (326,688-509,413)	11,63; 3	0,009	1,00	0,190	1,00	0,005	0,489	0,946

Продолжение таблицы Д.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Cd	0,024 (0,011-0,054)	0,050 (0,022-0,105)	0,036 (0,018-0,057)	0,038 (0,023-0,067)	28,49; 3	0,000	0,000	0,163	0,019	0,078	0,583	1,00
Co	0,013 (0,008-0,022)	0,016 (0,011-0,024)	0,017 (0,013-0,024)	0,017 (0,012-0,023)	16,40; 3	0,001	0,093	0,001	0,022	0,620	1,00	1,00
Cr	0,092 (0,059-0,145)	0,107 (0,071-0,148)	0,118 (0,078-0,168)	0,503 (0,253-0,790)	148,87; 3	0,000	0,474	0,137	0,000	1,00	0,000	0,000
Cu	8,899 (7,740-10,366)	9,073 (8,163-10,309)	9,629 (8,171-11,509)	9,154 (8,379-10,200)	7,48; 3	0,058	1,00	0,048	0,733	0,473	1,00	1,00
Fe	17,153 (12,196-25,719)	19,244 (14,599-25,303)	20,183 (14,496-27,654)	27,021 (19,644-38,724)	39,54; 3	0,000	1,00	0,184	0,000	1,00	0,000	0,002
Hg	0,077 (0,032-0,172)	0,104 (0,052-0,196)	0,149 (0,084-0,296)	0,080 (0,047-0,145)	33,12; 3	0,000	0,062	0,000	1,00	0,003	0,223	0,000
I	0,473 (0,263-0,867)	0,562 (0,381-1,037)	0,647 (0,387-1,214)	1,244 (0,780-1,975)	73,91; 3	0,000	0,178	0,008	0,000	1,00	0,000	0,000
K	410,286 (180,984-840,982)	346,260 (139,632-667,476)	744,234 (200,702-1447,864)	519,528 (171,797-971,465)	14,32; 3	0,003	0,830	0,133	1,00	0,002	0,162	1,00

Продолжение таблицы Д.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Li	0,030 (0,018-0,051)	0,029 (0,016-0,052)	0,027 (0,019-0,045)	0,030 (0,019-0,044)	0,32; 3	0,956	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Mg	35,756 (26,233-52,193)	45,135 (30,453-79,499)	48,311 (32,050-63,367)	33,889 (26,719-52,698)	19,25; 3	0,000	0,005	0,022	1,00	1,00	0,008	0,027
Mn	0,452 (0,296-0,781)	1,135 (0,588-1,884)	0,787 (0,558-1,224)	0,850 (0,539-1,210)	70,20; 3	0,000	0,000	0,000	0,000	0,366	0,330	1,00
Na	532,617 (233,545-1243,086)	493,122 (198,021-977,526)	765,554 (315,474-1510,237)	432,271 (173,881-1092,132)	8,75; 3p	0,033	1,00	0,409	1,00	0,034	1,00	0,090
Ni	0,180 (0,122-0,295)	0,195 (0,144-0,289)	0,206 (0,160-0,307)	0,219 (0,159-0,295)	6,71;	0,082	1,00	0,215	0,176	1,00	1,00	1,00
P	158,596 (143,334-177,084)	148,295 (132,394-166,845)	145,358 (129,703-167,304)	151,411 (136,028-165,857)	16,19; 3	0,001	0,004	0,002	0,221	1,00	1,00	1,00
Pb	0,542 (0,260-1,327)	0,918 (0,493-1,988)	0,889 (0,539-1,733)	0,974 (0,571-1,649)	21,25; 3	0,000	0,000	0,126	0,001	1,00	1,00	1,00
Se	0,436 (0,379-0,492)	0,445 (0,408-0,496)	0,289 (0,233-0,442)	0,306 (0,274-0,328)	177,12;3	0,000	1,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004

Продолжение таблицы Д.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Si	16,964 (13,126- 26,077)	21,058 (15,034- 29,989)	19,193 (16,336- 27,639)	26,322 (21,091- 32,576)	49,92; 3	0,000	0,008	0,114	0,000	1,00	0,000	0,000
Sn	0,110 (0,060- 0,189)	0,153 (0,094- 0,198)	0,127 (0,083- 0,214)	0,129 (0,099- 0,201)	11,94; 3	0,008	0,007	0,223	0,090	1,00	1,00	1,00
V	0,026 (0,014- 0,050)	0,049 (0,031- 0,077)	0,050 (0,034- 0,075)	0,053 (0,034- 0,081)	64,51; 3	0,000	0,000	0,000	0,000	1,00	1,00	1,00
Zn	157,459 (111,629- 202,625)	140,146 (105,016 - 176,787)	142,651 (100,777- 175,750)	124,940 (88,373- 150,532)	21,02; 3	0,000	0,152	0,305	0,000	1,00	0,002	0,086

Примечания

- 1 P- уровень значимости различий при применении критерия Краскела – Уоллиса для сравнения 4-х групп;  
 2 P<sup>1</sup>- уровень значимости различий (с помощью критерия Манна-Уитни) между Мангистауской и ЗКО;  
 3 P<sup>2</sup>- уровень значимости различий (с помощью критерия Манна-Уитни) между Мангистауской и Атырауской областями;  
 4 P<sup>3</sup>- уровень значимости различий (с помощью критерия Манна-Уитни) между Мангистауской и Актюбинской областями;  
 5 P<sup>4</sup>- уровень значимости различий (с помощью критерия Манна-Уитни) между ЗКО и Атырауской областями;  
 6 P<sup>5</sup>- уровень значимости различий (с помощью критерия Манна-Уитни) между ЗКО и Актюбинской областями;  
 7 P<sup>6</sup>- уровень значимости различий (с помощью критерия Манна-Уитни) между Атырауской и Актюбинской областями



## ПРИЛОЖЕНИЕ Е



Рисунок Е.1 – Алгоритм диагностики и коррекции гипозэлементозов Se, Co