

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И РЕГИОНАЛЬНАЯ ЧАСТОТА АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ДЕТЕЙ РОССИИ

Л.А. Сопрун^{1*}, И.М. Акулин¹, А.Н. Гвоздецкий¹,
Ю.И. Строев¹, В.И. Утехин¹, Л.П. Чурилов^{1, 2}

¹Санкт-Петербургский государственный университет

и ²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

* Эл. почта: lidas7@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 31.11.2019; принята к печати 20.12.2019

В работе представлены данные о связи между региональной заболеваемостью российских детей аутоиммунной патологией щитовидной железы и содержанием в их волосах некоторых микроэлементов, обладающих адьювантным действием на иммунную систему. Изучены показатели по всем федеральным округам за 2008–2017 гг. Найдены положительные корреляции между региональной заболеваемостью тиротоксикозом и содержанием йода и ртути, но не алюминия в волосах детей. Предложена регрессионная модель таких взаимосвязей. Неблагоприятно сказываться на аутоиммунитете может увеличение экспозиции не только токсичным, но и эссенциальным микроэлементам сверх потребности. Полученные данные обсуждены в сопоставлении с мировой литературой по данной теме и в контексте предсказания и профилактики риска аутоиммунных тиропатий в педиатрии, в частности, относительно оптимального выбора вакцин. Затронуты вопросы перmissive действия различных факторов мозаичности аутоиммунитета на результирующие изменения реактивности. Отмечено, что в законопроекте о сплошном обязательном йодировании поваренной соли в Российской Федерации не учтены региональные различия в обеспеченности микроэлементами.

Ключевые слова: микроэлементы, ртуть, йод, алюминий, адьювант, аутоиммунитет, болезнь фон Базедова-Грейвса, тиротоксикоз (тиреотоксикоз), волосы.

MICROELEMENTS AND REGIONAL INCIDENCE OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN CHILDREN IN RUSSIA

L.A. Soprun^{1*}, I.M. Akulin¹, A.N. Gvozdetskiy¹, V.J. Utekhin¹, Yu.I. Stroyev¹, L.P. Churilov^{1, 2}

¹Saint-Petersburg State University and ²Saint-Petersburg Research Institute of Phthiopolunology,

Saint-Petersburg, Russia

* E-mail: lidas7@yandex.ru

The paper presents data on relationships between the regional incidence of the autoimmune pathology of the thyroid gland among children in Russia and the contents of some microelements in their hair, namely those known to have an adjuvant effect on the immune system. The results relate to all Federal Districts of Russia in 2008–2017. A regression model of these relationships is proposed. It has been shown that the region-specific contents of iodine and mercury but not aluminium in the hair of children positively correlate with the regional incidence of Graves' disease. Thus, an increase in the exposure to an essential microelement in excess of need, as well as an increase in the exposure of toxic trace elements, can adversely affect autoimmunity. The data are discussed in comparison with literature on this topic and in the context of predicting and preventing the risk of autoimmune thyroid disease in pediatrics, especially with regard to the optimal choice of vaccines. The issues related to the permissive effect of the various factors that form the mosaic of autoimmunity, on the resulting changes in reactivity are addressed. The bill for obligatory iodization of cooking salt in the Russian Federation is criticized because it does not take into account regional differences in the availability of trace elements.

Keywords: microelements, mercury, iodine, aluminum, adjuvant, autoimmunity, von Basedow-Graves' disease, thyrotoxicosis, hair.

Введение

Основатель современной биогехимии, выпускник и профессор Императорского Санкт-Петербургского университета В.И. Вернадский (1863–1945) подчерки-

вал единство элементного состава живых существ и неживой среды, сочетанный характер их эволюции. Он ввел представления о биогенной миграции атомов – переходе элементов из организма в организм, из

геологических объектов – в живое вещество и обратно и подчеркивал ключевую роль этого процесса в распространении различных элементов по планете в силу действия биогеоценологических связей, объединяющих живых участников экологического сообщества и его минеральную основу [32]. Развивая положения биогеохимии, его ученик, выпускник Военно-медицинской академии и Петроградского университета А.П. Виноградов (1895–1975) разработал учение о биогеохимических провинциях и влиянии локальных особенностей минерального состава почвы, воды и продуктов питания на здоровье человека [2]. В настоящее время эти положения приняты во всем мире и особенно актуальны в медицинской географии, геоэпидемиологии и патофизиологии. Еще в своих классических трудах о биосфере В.И. Вернадский предсказывал грядущее превалирование антропогенных факторов в формировании распределения элементов по планете [3, 30]. Антропогенные воздействия изменяют пути и интенсивность биогенной миграции различных элементов и таким образом влияют на здоровье людей и распространенность болезней.

Понятие «микроэлементы» (англ. «trace elements» – элементы, присутствующие в следовых количествах) до известной степени условно. К микроэлементам относят элементные составляющие организма, содержание каждой из которых не превышает 1 мкг на грамм веса живой ткани. Их суммарное содержание в теле человека весом 70 кг составляет лишь менее 4 г [23]. Так как натуральная еда содержит, как правило, достаточные и сбалансированные самой природой количества микроэлементов, в течение многих лет медицина сталкивалась только с эндемическими проявлениями их дефицита и дисбаланса там, где в почве, воде и местных продуктах питания не хватало какого-либо из них, либо в районах сильного природного избытка того или иного микроэлемента.

Микроэлементы важны для медицины, поскольку их дефицит, дисбаланс или избыток и прямая токсичность служат фактором ряда заболеваний. Последний аспект – токсичность избытка микроэлементов – относится не только к 5 неметаллам и 10 металлам, признанным жизненно важными незаменимыми факторами питания, но и к широкому кругу других микроэлементов, из числа тех шестидесяти с небольшим, которые вообще обнаружены в организме человека [7]. Микроэлементы попадают в организм человека с пищей, водой, при вдыхании аэрополлютантов, а также ятрогенно – через лекарства и другие медицинские препараты, например, косметические средства и вакцины. В современных условиях большое значение в создании риска избыточного поступления микроэлементов в организм имеют факторы, связанные с урбанизацией, а также профессиональные вредности. Упомянем в этой связи автомобильно-дорожный комплекс, стационарные

источники загрязнений, такие как предприятия черной и цветной металлургии, машиностроения, производства строительных материалов, переработки и перегрузки мусора, а также работы по сносу зданий, метростроительные работы и т. п. – все это источники поступления взвешенных частиц, содержащих различные микроэлементы, в атмосферный воздух, почву и воду.

В работах последнего времени получены доказательства того, что состояние здоровья человека тесно связано с его индивидуальным «микроэлементным портретом» [8–10]. Обнаружены разнонаправленные связи между содержанием тех или иных микроэлементов в волосах людей, постоянно проживающих в разных регионах, и региональной частотой возникновения ряда болезней [5].

Показано, что факторы окружающей среды играют важную роль в развитии аутоиммунной патологии вообще и аутоиммунного поражения щитовидной железы в частности [26]. Однако роль отдельных микроэлементов в формировании аутоиммунопатий изучена недостаточно. Наиболее неблагоприятное влияние на уровень популяционного здоровья населения, особенно среди детей, оказывает сочетание низко комфортных условий жизни с дисбалансом химических эссенциальных элементов в организме [12, 31]. Интенсивное развитие промышленного производства сопровождается насыщением биосферы химическими элементами, встречающимися в доиндустриальную эпоху лишь в следовых количествах. Вокруг предприятий (особенно металлургического профиля) формируются техногенные аномалии с повышением содержания в биосфере таких токсических элементов, как Hg, Pb, As, Ni, Cr, Cd, Al и др. Такие аномалии можно определить как антропо-биогеохимические провинции (подзоны), в пределах которых наблюдаются ответные реакции организмов, проявляющиеся в виде заболеваний [8, 24, 25, 33].

Состояние проблемы и цель работы

Мы сосредоточили внимание на изучении связи между содержанием в волосах *алюминия, йода и ртути* и региональной заболеваемостью аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, известным как болезнь фон Базедова-Грейвса (диффузный токсический зоб или тиротоксикоз). Выбор микроэлементов был обусловлен следующими соображениями.

Алюминий (Al, от лат. alumen, квасцы) изобилует в земной коре, являясь там одним из самых распространенных элементов – первым среди металлов. Но живые клетки избегают алюминия, в здоровом теле его – лишь следы. Чистый алюминий был неизвестен до 1825 г. и затем крайне дорог вплоть до развития электроэнергетики. После изобретения в 1886 г. электролизного способа получения алюминия он поде-

шевел и стал применяться все шире. Медики долго не обращали внимания на этот металл, так как изделия из него покрыты слоем оксида алюминия, который считается относительно инертным. Алюминий в быту – это не только посуда, кухонные принадлежности, мебель, фольга, электроника, провода и строительные конструкции. Он присутствует в бенгальских огнях, в лекарствах, понижающих кислотность желудочного сока, которые принимают без рецепта длительное время (альмагель, маалокс и др.). Алюминиевые квасцы из-за их противовоспалительного, антиперспирантного действия и иммуностимулирующего эффекта входят в состав многих косметических средств (дезодоранты, антиперспиранты, лосьоны и кремы после бритья, тушь для ресниц и помада). Они добавлялись даже в кулинарные порошки. Широко применяемые и всасывающиеся в кишечнике пищевые добавки E 520–523 содержат сульфат алюминия, а E 541, 554–556, 559 – его фосфат. Есть алюминий в зубных пломбировочных материалах и в некоторых вакцинах (например, в вакцине от папилломавируса, применяемой для профилактики рака шейки матки). Его уже около 100 лет добавляют в вакцины для усиления их эффективности, поскольку соединения алюминия способствуют самосборке и функционированию инфламмосом и выработке провоспалительных цитокинов. Для абсолютно здорового человека, не predisposed к аутоиммунным и почечным болезням, это относительно безопасно, при условии, что в сутки в организм проникает не более 1 мг металла на 1 кг массы тела. Но при хронической почечной недостаточности, в том числе при диабетической нефропатии, минимальные количества алюминия, попадающие в организм как при гемодиализе и употреблении желудочных антацидов, вакцин, так и иными путями, накапливаются и мешают правильному обмену других микроэлементов. Алюминий легко абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и аккумулируется в мозге, костях и эритроцитах. Если почки не успевают его выводить, это постепенно ведет к инвалидизирующим расстройствам, включая неврологические нарушения (апатию, потерю памяти, деменцию, дезориентировку в пространстве, мышечные подергивания и судороги), может быть поражение опорно-двигательного аппарата (остеомалация, не поддающаяся лечению кальцием и витамином D; патологические переломы, боли в мышцах и мышечная слабость), а также анемия. Алюмосодержащие усилители иммунного ответа – *адьюванты* – рассматриваются сейчас как возможные провокаторы аутоиммунных реакций в организме predisposed индивидов. Поэтому при диабетическом и других поражениях почек и при наличии любых аутоиммунных заболеваний и семейной predisposedности к ним, к контактам с алюминием, особенно к алюмосодержащим лекарствам,

вакцинам и косметике, даже к контакту алюминия и пищи, не говоря уже о пищевых добавках с алюминием, следует отнестись с осторожностью. Тем не менее, вопрос о связи алюминия и патологии щитовидной железы спорный и малоизученный [21, 24].

Ртуть (Hg, от лат. *Hydrargyrum*, буквально – водное (живое) серебро) – элемент шестого периода периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева с атомным номером 80, относящийся к подгруппе цинка, 12-й группе. Ртуть, будучи гаптенем, способна при контакте с белками покровов тела сформировать неоантигены и обусловить развитие клеточно-опосредованных иммуноповреждений, например, контактного дерматита (в англоязычной литературе – контактная экзема), у лиц, predisposedных к гиперчувствительности. Ртуть обладает адьювантными свойствами, способствует продукции провоспалительных цитокинов и имеется в составе некоторых вакцин. В 2013 г. был описан клинический случай с 30-летней пациенткой, у которой диагностировался синдром ASIA (аутоиммунно-аутовоспалительный синдром, вызванный адьювантами). У данной пациентки были шесть из семи основных критериев диагноза ASIA: лихорадка, миалгия, слабость, артралгия, сонливость, нарушение концентрации и памяти в сочетании с анамнестическим контактом с адьювантом (ртуть). Единственный критерий, который был наименее выраженным, – это наличие аутоантител. Но случай описан на фоне применения иммунодепрессивных препаратов, которые и могли подавить их продукцию. Удаление ртути является обязательным способом лечения в таких случаях [26]. В 1999 г. были зарегистрированы признаки иммунопатологических поражений полости рта, связанные с металлами, используемыми в стоматологии, в том числе ртутью. Последняя (в качестве основного компонента зубной амальгамы) рассматривается как причина развития орального лихеноидного поражения, имеющего, как известно, аутоиммунные звенья патогенеза [23–25, 30]. Было показано, что сенсибилизация к ртути служит причиной возникновения проявлений красного плоского лишая в полости рта. Ртутная зубная амальгама может вызвать иммунологические реакции у генетически восприимчивых людей. Была определена повышенная продукция аутоантител SSB/La *in vitro* в средах после стимуляции культивируемых лимфоцитов периферической крови пациентов с помощью HgCl₂. Кроме того, у пациентов, имеющих аутоиммунное заболевание щитовидной железы и стоматологическую ртуть-содержащую пломбу, может происходить стимуляция выработки антиядерных аутоантител [13, 27–29]. Старательская добыча золота, выделка кож, применение отбеливающих кожу косметических средств, влияние аэрополлютантов и употребление рыбы и морепродуктов из загрязненной акватории – наиболее типич-

ные причины попадания в организм человека избытка ртути. В клинике и в эксперименте ртутная нагрузка оказывает провоспалительный эффект и провоцирует аутоиммунитет, в частности – по отношению к почечным, нейтральным и неорганоспецифическим ядерным аутоантигенам (например, ядрышковому белку фибрилларину) [23]. Однако вопрос о связи ртути и аутоиммунных тиропатий является дискуссионным. Некоторые исследования не выявили статистически значимой взаимосвязи между применением ртутьсодержащей зубной амальгамы и наличием аутоиммунных поражений щитовидной железы [13, 29], другие обнаружили, что ртутная индукция аутоиммунных патологий свойственна генетически предрасположенным линиям животных, но не выражена при отсутствии такой предрасположенности [19].

Йод (I, от греч.: *ἰώδης*, фиолетовый (по цвету паров)) относится к числу незаменимых микроэлементов. Этот самый тяжелый из нормальных эссенциальных элементных компонентов организма человека входит в состав тиреоидных гормонов, играющих важную роль регуляции обмена веществ [15].

Свободный йод высокотоксичен. Токсичное действие избытка йода на организм связано со способностью ионов йода образовывать комплексы с катионами металлов, входящих в активные центры ферментов, и подавлять их активность. Йодизм включает поражение почек, экзокринных желез и сердечно-сосудистой системы. При вдыхании паров йода появляются головная боль, кашель, насморк, может развиваться отек легких. При попадании на слизистую оболочку глаз наблюдаются слезотечение, боль в глазах и покраснение. При попадании внутрь отмечаются общая слабость, головная боль, повышение температуры, рвота, понос, бурый налет на языке, боли в сердце и учащение пульса, гематурия, развиваются почечная недостаточность и миокардит. Без лечения наступает летальный исход [20]. Предельно допустимая концентрация (ПДК) йода в воде – 0,125 мг/дм³, а в воздухе – 1 мг/м³.

Общее количество йода в организме порядка 25 мг. Более 50% его находится в щитовидной железе, из них около 1% – в виде йодид-иона, а 99% – в составе тироглобулина и тиреоидных гормонов. Щитовидная железа способна накапливать I⁻ до уровня, в 25 раз превышающего его содержание в плазме крови. На втором месте по содержанию йода стоят лейкоциты, в частности – гранулоциты. Общеизвестна роль дефицита йода в этиологии неаутоиммунных форм гипотироза. Но у йода и его соединений установлены адъювантные свойства и способность провоцировать аутоиммунные тиропатии, в том числе хронический тиреоидит Хасимото и болезнь фон Базедова-Грейвса (БфБГ) – диффузный токсический зоб или аутоиммунную форму тиротоксикоза [15].

В последнее время в России на законодательном

уровне выдвинуты сомнительные с научных позиций предложения безальтернативно йодировать абсолютно во всех регионах страны продукты питания, такие как соль, хлеб и другие [14, 15]. При этом не учитываются особенности биогеохимических провинций, где может быть не только пониженное, но достаточное либо повышенное содержание данного микроэлемента, который, в свою очередь, имеет неоднозначную связь с аутоиммунными процессами в качестве адъювантноподобного вещества [14].

Целью данного исследования было изучить в биосубстратах (волосах) жителей различных регионов России содержание адъювантно действующих микроэлементов – алюминия, ртути и йода – для установления возможных связей между ними и заболеваемостью населения тиротоксикозом (БфБГ). Изучалось содержание микроэлементов в волосах детей как категории населения, минимально использующей краски и другие косметические средства ухода за волосами, искажающие картину распределения микроэлементов в этих биосубстратах.

Материалы и методы исследования

В качестве анализируемой была взята группа «Дети 0–14 лет» (проживающие на территории Российской Федерации с рождения или в течение 10 лет и более), а в качестве изучаемого показателя – заболеваемость с впервые установленным диагнозом тиротоксикоз (болезнь фон Базедова-Грейвса, далее – БфБГ) на 100 тыс. населения. Временной период исследования: с 2008 по 2017 г. включительно [16–18]. По современным представлениям, существует единое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, проявляющееся комбинацией гуморальных и клеточных механизмов аутоагрессии против этого органа, причем на крайних полюсах стоят болезнь фон Базедова-Грейвса (преобладание антитело-опосредованной аутоагрессии) и болезнь Хасимото (преобладание клеточно-опосредованной аутоагрессии), а подавляющее большинство реальных случаев представлено смешанными формами аутоиммунной патологии переменной динамики соотношения антитело-опосредованных и клеточных механизмов. Ввиду этого в современной литературе нозологическая форма, связанная с аутоагрессией против щитовидной железы, часто обозначается как «аутоиммунное заболевание щитовидной железы» [15].

В анализ включены все федеральные округа – Центральный, Северо-Западный, Южный, Северокавказский, Приволжский, Уральский, Сибирский и Дальневосточный. Использованы данные по количествам микроэлементов, определенным в клиническом исследовании в волосах детей на указанных территориях [8].

Заболеваемость в каждом регионе рассчитывали по

данным официальных государственных сборников статистических материалов Российской Федерации [8, 16–18]. Методом скользящего среднего (rolling mean) рассчитывали впервые выявленную заболеваемость БфБГ на 100 тыс. населения в изучаемый период.

Для выявления влияния изучаемых факторов на заболеваемость использовали регрессионный анализ. Так как заболеваемость является величиной дискретной и неотрицательной, применяли отрицательную биномиальную обобщенную линейную модель. В ней, в отличие от модели Пуассона, учитывается избыточная дисперсия данных (overdispersion), что позволяет получать несмещенные оценки параметров.

В качестве количественных характеристик влияющих факторов и заболеваемости использовали среднее арифметическое по всем регионам и стандартное отклонение (M (σ)), медиану и квартили (Md [$Q1$; $Q3$]), минимальное и максимальное значения (размах). Влияющие факторы включались в модель независимо друг от друга без предварительной трансформации. Расчет модели производили в среде R version 3.6.1 при помощи функции glm.nb (MASS). Синтаксис функции:

```
glm.nb(AT~Al + Hg + J + offset(1000)).
```

На основании коэффициентов регрессии рассчитывали коэффициенты заболеваемости (incidence rate ratio, IRR) и их 95% доверительные интервалы (95% CI). Результат считали статистически значимым при вероятности ошибки первого рода (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В графическом виде регрессионная модель зависимости региональной заболеваемости аутоиммунным заболеванием щитовидной железы от содержания ртути, йода и алюминия в волосах детей показаны на рис. 1.

В табл. 1 представлены значения коэффициентов моделей для всех трех рассмотренных микроэлементов. В табл. 2 представлены усредненные по регионам данные о заболеваемости БфБГ среди детей 0–14 лет и количественные характеристики содержания микроэлементов в их волосах.

В целом, модель статистически значимо ($\chi^2 = 13,07(3)$, $p = 0,004$) связывает заболеваемость БфБГ у детей 0–14 лет с уровнем некоторых микроэлементов в волосах. Выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) прямая зависимость заболеваемости данной формой патологии от уровня йода и ртути в волосах,

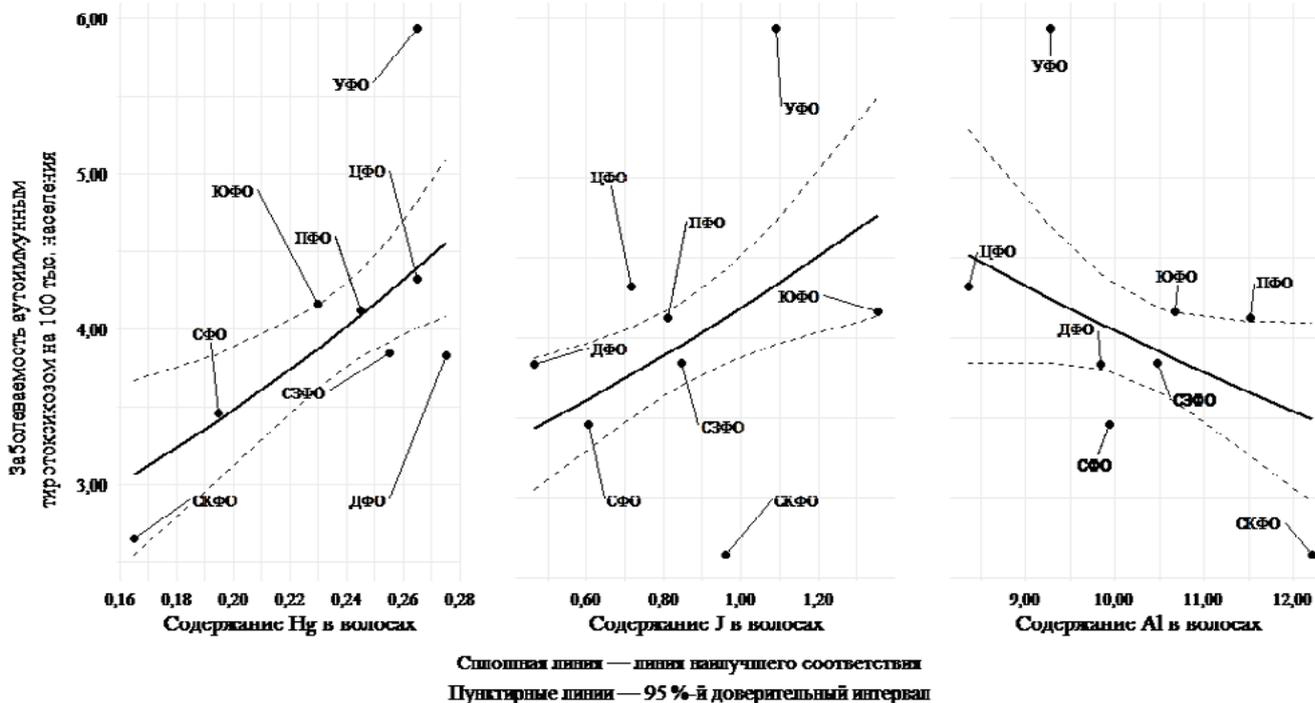


Рис. 1. Графическое представление регрессионной модели связи между региональной заболеваемостью БфБГ и содержанием микроэлементов в волосах у детей 0–14 лет. Графики построены по цифровым данным таблиц 1 и 2

вместе с тем, связи между заболеваемостью БфБГ и концентрацией алюминия в волосах не обнаружено.

Избыток йода, по нашим данным, значимо способствует развитию аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Так, увеличение содержания йода в волосах на каждую единицу увеличивает заболеваемость в 1,44 (95% CI: 1,12–1,87) раза. Это согласуется с ранее полученными в ряде стран данными [14, 15, 22] и увязывается с адьювантным действием йода, этиологическая роль избытка которого при аутоиммунных поражениях щитовидной железы в настоящее время широко признана [24].

Полученные данные еще раз подкрепляют положение о необходимости дифференцированного, районированного подхода к йодной профилактике гипотироза. Сплошная слепая профилактика, создавая угрозу избытка йода в тех регионах, где нет его эндемического дефицита, может неблагоприятно сказаться на заболеваемости аутоиммунными тиропатиями [14, 15].

Влияние ртути на заболеваемость БфБГ еще более выражено. Согласно расчетам, при повышении концентрации ртути на единицу заболеваемость аутоиммунной тиропатией вырастает в 37,44 (95% CI: 3,59–381,25) раза! Наблюдаемый широкий доверительный интервал объясняется стабильными показателями содержания ртути ($Md = 0,25 [0,22;0,26]$) при широком диапазоне возможных значений (размах 0,16–0,28). Таким образом, малейшее увеличение показателя содержания ртути в волосах детского населения ведет

к значительному региональному приросту заболеваемости БфБГ, тогда как уменьшение – наоборот, к ее резкому снижению. По-видимому, избыток ртути служит существенным экзогенным фактором риска не только аутоиммунных нефропатии и васкулитов, ревматологической патологии и иммунопатологических поражений ЦНС [27], но и аутоиммунной тиропатии, на что ранее обращали меньше внимания. В подтверждение полученных нами данных сошлемся на исследования [20], показавшие прямую связь между содержанием ртути в крови американских женщин и уровнем аутоантител к основным аутоантигенам тироцитов – тиропероксидазе и тироглобулину. Это следует, на наш взгляд, учитывать при применении вакцин в детских контингентах: предпочтительны безртутные. Небольшие количества ртути в составе консерванта тиомерсала (мертиолята) содержат, в частности, вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС), вакцины против гепатита В, гемофильной b инфекции (Нib-вакцина), бешенства, гриппа и менингококковых инфекций. В то же время живые вакцины против кори, краснухи, паротита, желтой лихорадки, а также оральная полиовакцина и инактивированные вакцины в одноразовых упаковках не содержат ртути [32]. Россия производит безртутную вакцину от гепатита В («Комбиотех»).

Отрицательная связь между БфБГ и алюминием не достигает принятого уровня статистической значимости и может показаться слабой: коэффициент регресси-

Табл. 1

Параметры модели связи между заболеваемостью БфБГ и содержанием микроэлементов в волосах у детей 0–14 лет

Параметр модели	Коэффициент модели (b (se))	Уровень значимости
Константа	6,80 (0,62)	$p < 0,001$
Al	-0,07 (0,04)	$p = 0,085$
Hg	3,62 (1,21)	$p = 0,003$
I	0,37 (0,13)	$p = 0,005$
Параметр дисперсии Θ	116,87 (59,95)	–

Табл. 2

Усредненные по регионам характеристики содержания микроэлементов в волосах и заболеваемости БфБГ у детей 0–14 лет

Исследуемый показатель	M (σ)	Md [Q1;Q3]	Размах
Al (мкг/г)	10,28 (1,22)	10,21 [9,70;10,88]	8,36–12,21
Hg (мкг/г)	0,24 (0,04)	0,25 [0,22;0,26]	0,16–0,28
I (мкг/г)	0,86 (0,28)	0,83 [0,69;0,99]	0,46–1,35
БфБГ, заболеваемость (на 100 тыс. населения)	4,04 (0,93)	3,98 [3,74;4,20]	2,65–5,94

онной модели всего лишь $-0,07$ (табл. 1). Однако ввиду гораздо более широкого размаха варьирования уровня алюминия в сравнении с ртутью и йодом (табл. 2) в волосах оно может вносить существенный вклад в региональные различия по заболеваемости БфБГ.

Факторы, вызывающие аутоиммунную патологию, действуют при взаимно пермиссивных связях между ними как сложная мозаика. Так можно истолковать тот факт, что в Дальневосточном округе заболеваемость БфБГ существенно ниже, чем в Уральском, при одинаково высоком содержании ртути в волосах детей. На наш взгляд, это может быть обусловлено пермиссивным действием других факторов, которые включены в мозаику аутоиммунитета, различающихся в этих регионах. Так, в этих округах существенно различается доступность йода. Ранее было показано, что у беременных женщин возрастание содержания ртути в крови существенно коррелирует со снижением уровня трийодтиронина, только если они применяют йодсодержащие биодобавки, что свидетельствует о реальности пермиссивных влияний одного микроэлемента на эффекты другого [22]. Вместе с тем, нельзя не учитывать, что ртуть может поступать в организм из разных источников, и одно дело – когда она поступает с морепродуктами в приморской местности, а другое – в составе комплексных загрязнений тяжелыми металлами в металлургическом регионе.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования концентрации микроэлементов в волосах как диагностического и прогностического показателя риска аутоиммунной тиропатии. Наиболее выраженная прямая связь обнаружилась между заболеваемостью аутоиммунной тиропатией и содержанием в волосах йода и, особенно, ртути.

Нарушения микроэlementного статуса у детей и ранее изучались в контексте связи с определенными заболеваниями и показателями их физического развития. Выявлены обратные связи между концентрациями мышьяка (As) и ртути (Hg) в волосах и уровнем физической работоспособности. Для селена (Se) была, наоборот, выявлена прямая зависимость между его концентрацией в волосах и физической работоспособ-

ностью, что увязывают с ролью Se в антиоксидантной системе [4–7].

Состояние биогеохимической среды, зависящее как от природных, так и антропогенных факторов, оказывает главенствующее влияние на элементный состав организма человека. Различные уровни содержания микроэлементов в волосах у детей указывают в контексте предрасположенности к аутоиммунному поражению щитовидной железы на изменение элементного гомеостаза, возникающее при адаптации детского организма к заболеваниям и климатосоциогеографическим факторам окружающей среды.

Полученные результаты можно использовать для стандартизации методов диагностики аутоиммунной патологии щитовидной железы и для медицинского прогнозирования в тиреодологии. При этом основными микроэлементами в этом контексте, согласно полученным данным, должны быть йод и ртуть. В отношении алюминия данные о наличии связи между ним с заболеваемостью БфБГ менее определенные. Ранее даже при прямом токсическом действии алюминия в экспериментах на животных не отмечали каких-либо существенных необратимых эффектов в отношении щитовидной железы [22, 34].

Заключение

Микроэлементы с адьювантными и гаптенными свойствами – такие как ртуть и йод – способствуют увеличению частоты аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Формирование микроэlementного статуса организма в онтогенезе сопряжено с динамически изменяющейся потребностью в незаменимых микроэлементах, на которую влияют сезонные и местные природно-климатические факторы при взаимно пермиссивных взаимодействиях различных микроэлементов, в том числе токсичных [1, 3, 10]. Нарастание концентраций как токсичных микроэлементов, так эссенциальных микроэлементов сверх потребности может неблагоприятно сказываться на аутоиммунитете. Своевременная диагностика и коррекция элементного статуса населения, в первую очередь детей, служит важным условием поддержания здорового развития человека, профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний.

Литература

Список русскоязычной литературы

1. Бонитенко ЕЮ. Элементный статус населения России. Часть 1. Общие вопросы и современные методические подходы к оценке элементного статуса индивидуума и популяции. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2010.
2. Виноградов АП. Изучение биогеохимических провинций в связи с их народнохозяйственным значением. Вестник АН СССР 1939; 1:109.
3. Вернадский ВИ. Биосфера. М.: Издательский дом Ноосфера; 2001.

4. Волосникова ТВ. Физическая культура в системе управления оздоровлением дошкольников в экологических условиях мегаполиса. Автореф. дисс. ... докт. пед. наук. СПб.; 2011.
 5. Государственный доклад. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2016 году. Москва; 2017.
 6. Государственный доклад. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Ленинградской области в 2009 году. Роспотребнадзор, СПб.; 2009.
 7. Зайчик АШ, Чурилов ЛП. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007.
 8. Скальный АВ, Киселева МФ. Элементный статус населения России. Т. 1-5. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2011–2014.
 9. Скальный АВ. Развитие концепции биоэлементов и перспективы биоэлементологии. Микроэлементы в медицине. 2009;10(3-4):1-6.
 10. Скальный АВ. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО «Центр биотической медицины»). Микроэлементы в медицине. 2003;1(4):55-6.
 11. Скальный АВ, Грабеклис АР, Демидов ВА. Связь элементного статуса населения Центрального федерального округа с заболеваемостью. Часть 2. Эссенциальные и условно эссенциальные химические элементы. Микроэлементы в медицине. 2012;2(13):1-7.
 12. Скальный АВ, Быков АТ. Эколого-физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине. Оренбург: РИК ГОУОГУ; 2003.
 13. Сопрун ЛА, Чурилов ЛП, Мироненко ОВ, Юрчишина КС, Тихонова ОА. Предпосылки развития аутоиммунно-воспалительного синдрома, вызванного адьювантами (ASIA), в стоматологической практике. Клиническая патофизиология. 2017;4:40-8.
 14. Строев ЮИ, Чурилов ЛП. Осторожно: «йодниковый период»! (К законопроекту об обязательном йодировании поваренной соли). Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. 2016;11(1): 135-48.
 15. Строев ЮИ, Чурилов ЛП. Самый тяжелый элемент жизни (к 200-летию со дня открытия йода). Биосфера. 2012;4(3):313-42.
 16. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Статистический сборник «Регионы России. Социально-экономические показатели». Москва: Росстат; 2009, 2012, 2014, 2016.
 17. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. Статистический материал. В 65 томах. Москва: Изд-во ЦНИИ ОИЗ; 2008-2016.
 18. Федеральная служба государственной статистики. Информационные материалы о предварительных итогах Всероссийской переписи населения 2010 года. Численность населения районов и городских населенных пунктов субъектов Российской Федерации. М.: Росстат; 2010.
- Общий список литературы/Reference list**
1. Bonitenko YeYu. Elementnyi Status Naseleniya Rossii. Chast 1. Obschiye Voprosy i Metodologicheskiye Podhody k Otsenke Elementnogo Statusa Individuuma i Populyatsii. [Elemental Status of the Russian Population. Part 1. General Issues and Modern Methodological Approaches to the Assessment of the Elemental Status of an Individual and a Population]. Saint-Petersburg: ELBI; 2010. (In Russ.)
 2. Vinogradov AP. [Studies of the biogeochemical provinces in relation to their significance for economy]. Vestnik AN SSSR 1939;1:109. (In Russ.)
 3. Vernadsky VI. Biosfera. [The Biosphere]. Moscow: Noosfera Publishers; 2001. (In Russ.)
 4. Volosnikova TV. Fizicheskaya Kultura v Sisteme Upravleniya Ozdorovleniem Doshkolnikov v Ekologicheskikh Usloviyah Megapolisa. [Physical Culture in the System of Preschool Health Care under Megalopolis Ecological Conditions]. PhD Theses. Saint Petersburg, 2011. (In Russ.)
 5. Gosudarstvennyi Doklad. O Sostoyanii i Obokhrane Okruzhayushey Sredy v Rossijskoy Federatsii v 2016 Godu. [State Report, On the Status and Protection of Environment in the Russian Federation in 2016]. Moscow; 2017. (In Russ.)
 6. Gosudarstvennyi Doklad. O Sanitarno-Epidemiologicheskom Sostoyanii v Leningradskoj oblasti v 2009 Godu. [State Report. On the Sanitary and Epidemiological Conditions in Leningradskaya Oblast in 2009]. Saint-Petersburg: Rospotreb-nadzor; 2009. (In Russ.)
 7. Zaychik ASH, Churilov LP. Patokhimiya. Endokrinno-Metabolicheskiye Narusheniya [Pathochemistry. Endocrine and Metabolic Disorders]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2007. (In Russ.)
 8. Skalny A, Berezhkina E. Elementnyi Status Nasele-niya Rossii TT 1-5. [Elemental Status of the Popu-lation of Russia Vol. 1-5]. Saint-Petersburg: Med-kniga ELBI-SPb. 2011-2014. (In Russ.)

9. Skalny AV. [Development of the concept of bioelements and prospects of bioelementology]. *Mikroelementy v Meditsine*. 2009;10(3-4):1-6. (In Russ.)
10. Skalny AV. [Reference values of the concentrations of chemical elements in hair obtained with the ISP-NPP method (ANO Center of Biotic Medicine)]. *Mikroelementy v Meditsine*. 2003;1(4):55-6. (In Russ.)
11. Skalny AV, Grabeklis AR, Demidov VA. [Connection of the elemental status of the population of the Central Federal district with morbidity. Part 2. Essential and conditionally essential chemical elements]. *Mikroelementy v Meditsine*. 2012;2(13):1-7. (In Russ.)
12. Skalny AV, Bykov AT. *Ekologicheskiye i Fiziologicheskiye Aspekty Ispol'zovaniya Makro- i Mikroelementov v Vosstanovitelnoy Meditsine*. [Ecological and Physiological Aspects of the Use of Macro- and Microelements in Restorative Medicine]. Orenburg: RIK GOUUGU; 2003. (In Russ.)
13. Soprun LA, Churilov LP, Mironenko OV. [Prerequisites for the development of autoimmune-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in dental practice]. *Klinicheskaya Patofiziologiya*. 2017;4:40-8. (In Russ.)
14. Stroyev YuI, Churilov LP. [Caution: «Iodize Age»! (Concerning the bill on mandatory iodization of cooking salt)]. *Zdorovye Osnova Chelovecheskogo Potentsiala Problemy i Puti Ikhh Resheniya* 2016;11(1):135-48. (In Russ.)
15. Stroyev YuI, Churilov LP. [The heaviest bioelement (to the 200th anniversary of the discovery of iodine)]. *Biosphera* 2012;4(3):313-42. (In Russ.)
16. Federalnaya Gosudarstvennaya Statisticheskaya Sluzhba (Rosstat). *Statisticheskiy Sbornik Regiony Rossii. Sotsialno-Ekonomicheskiye Pokazateli*. [Federal State Statistics Service (Rosstat). Statistical Collection Regions of Russia. Socio-economic Indicators]. Moscow: Rosstat; 2009, 2012, 2014, 2016. (In Russ.)
17. Tsentralnyi Nauchno-Issledovatel'skiy Institut Organizatsii i Informatizatsii Zdravookhraneniya Minzdrava RF. *Statisticheskiy Material*. [Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation. Statistical Materials. Vol. 1-65]. Moscow: CNII OIZ; 2008-2016. (In Russ.)
18. Federalnaya Gosudarstvennaya Statisticheskaya Sluzhba. *Informatsionnye Materialy o Predvaritelnykh Rezultatakh Vserossiyskoy Perepisi Naseleniya 2010 Goda. Chislennost Naseleniya Rayonov i Gorodskikh Poseleniy Subyektov Rossiyskoy Federatsii*. [Federal State Statistics Service. Information Materials on the Preliminary Results of the all-Russian Census of 2010. The Population of Districts and Urban Settlements of the Subjects of the Russian Federation]. Moscow: Rosstat; 2010. (In Russ.)
19. Crowe W, Allsopp PJ, Watson GE, Magee PJ, Strain JJ, Armstrong DJ, Ball E, McSorley M. Mercury as an environmental stimulus in development of autoimmunity – A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16:72-80.
20. Gallaher CM, Melliker JR. Mercury and thyroid autoantibodies in US women: NHANES 2007-2008. *Environ Internat* 2012;49:39-43.
21. Lidsky TI. Is the Aluminum Hypothesis dead? *J Occup Environ Med*. 2014;(Suppl 5):S73-9. DOI:1097/DOM.0000000000000063.
22. Llop S, Lopez-Espinosa M-J, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, Vioque J, Aguinalalde X, Julvez J, Aurekoetxea JJ, Espada M, Santa-Marina L, Rebagliato M, Ballester F. Synergism between exposure to mercury and use of iodine supplements on thyroid hormones in pregnant women. *Environ Res*. 2015;138:298-305. DOI: 10.1016/j.envres.2015.02.02
23. Henkin RI. Trace metals in endocrinology. *Med Clin North Am* 1976;60(4):779-97.
24. Orihuela D. Aluminium effects on thyroid gland function: Iodide uptake, hormone biosynthesis and secretion. *J Inorgan Biochem*. 2011;105(11):1454-68.
25. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, Hultman P, Kono DH. Mercury-induced inflammation and autoimmunity. *Biochim Biophys Acta Gen Subjects*. 2019; 1863:129299. DOI:10.1016/j.bbagen.2019.02.001.
26. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;26:101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367.
27. Silbergeld EK, Silva IA, Nyland JF. Mercury and autoimmunity: implications for occupational and environmental health. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207:S282-S292.
28. Sinkkonen A, Ollila S, Romantschuk M. Changes in TcplA gene frequency explain 2,4,6-trichlorophenol degradation in mesocosms. *J Environ Sci Health Pt B*. 2014;49(10):756-9.
29. Schloss PD, Gevers D, Westcott SL. Reducing the effects of PCR amplification and sequencing artifacts on 16S rRNA-based studies. *PLoS One*. 2011;6(12):e27310. DOI: 10.1371/journal.pone.0027310.
30. Vernadsky VI. Problems of biogeochemistry. The fundamental matter-energy difference between the living and inert natural bodies of the Biosphere. *Trans Conn Acad Arts Sci*. 1944; 35:483-517.
31. Wong JY. Cumulative PM (2.5) exposure and telomere length in workers exposed to welding fumes. *Toxicol Environ Health A*. 2014;77(8):441-55. DOI: 10.1080/15287394.2013.875497.
32. WHO. Theomersal Questions and Answers. 2011. URL https://www.who.int/immunization/newsroom/thiomersal_questions_and_answers/ru/ (in Russ.)

