

**ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ
ПРИ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
В УМОВАХ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

А.М. Романюк¹, Р.А. Москаленко²

У роботі досліджується вміст МЕ – іонів важких металів у паренхімі щитоподібної залози та оцінюється їх вплив на тканину залежно від ступеня клітинної атиpii. Встановлено, що при зростанні проліферативного потенціалу пухлинної тканини підвищується вміст кобальту та нікелю, знижується рівень марганцю у щитоподібній залозі.

ВСТУП

Серед актуальних проблем сучасної медицини особливе місце займає зростання патології щитоподібної залози (ЩЗ), яке обумовлене складною екологічною ситуацією в деяких регіонах України [1]. Загальновідомо, що рівень здоров'я населення прямо залежить від стану навколишнього середовища, а ендокринна система, і особливо ЩЗ, має високу чутливість до токсичних екзогенних впливів. Сьогодні значну увагу дослідники приділяють ролі природних і техногенних мікроелементозів у виникненні патологічних станів ендокринних залоз [1].

Щитоподібна залоза - метаболічно активна тканина, в ній відбуваються інтенсивний синтез і транспорт гормонів, для нормального функціонування яких необхідна значна кількість ферментів та мікроелементів (МЕ). Повноцінний обмін МЕ в тиреоцитах - запорука ідеального фізіологічного стану ЩЗ [2]. МЕ входячи до складу ферментів (як кофактори), гормонів та їх рецепторів опосередковано впливають на всі етапи синтезу, транспорту, екскреції гормонів ЩЗ. Враховуючи те, що щитоподібна залоза має провідну роль в енергетичному обміні організму, роль МЕ в підтриманні гомеостазу можна оцінити як дуже важливу.

Мікроелементи-іони важких металів у вигляді різноманітних сполук надходять разом з їжею, питною водою, повітрям. Основним шляхом (до 80%) надходження в організм є продукти харчування [2,3,4]. Хімічний склад тканин людського організму відображає сукупне надходження МЕ із зовнішнього середовища [5]. ЩЗ має здатність до накопичення ксенобіотиків, особливо іонів солей важких металів [6]. Прогноз розвитку промисловості дозволяє стверджувати про поглиблення проблеми екозалежної патології ЩЗ в подальшому.

Механізми, через які реалізується токсичний вплив іонів мікроелементів - важких металів на щитоподібну залозу, різноманітні. Мішенями для токсичних впливів в тиреоциті є ферменти синтезу гормонів і антиоксидантної системи; білки цитоплазми і гормональних рецепторів; нуклеїнові кислоти. Клінічно токсичний вплив іонів важких металів проявляється їх струмогенним і канцерогенним ефектами, порушенням функціонального стану ЩЗ, блокуванням кінетики і елімінації тиреоїдних гормонів [6].

Всі мікроелементи, які потрібні для організму, при досягненні певної концентрації справляють негативний вплив на функціонування життєво важливих процесів. Особливо це стосується мікроелементів-металів, тому що вони (за винятком Ве і Ва) утворюють міцні сульфідні зв'язки, що приводить до блокування функціональних SH-груп цілого ряду ферментів [4,6]. Найбільш уразливими є компоненти системи антиоксидантного захисту – фермент глутатіонредуктаза, глутатіон та ліпоева кислота [7].

¹ Др мед. наук, професор, Сумський державний університет.

² Лікар - інтерна, Сумське обласне патологоанатомічне бюро.

Цей факт має важливе значення, оскільки у тиреоцитах в процесі органіфікації йоду активно проходить перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) – утворюються активні радикали, які допомагають окислити молекулярний йод до атомарного. Надлишкові дози металів-МЕ викликають порушення функціонування антиоксидантної системи (пригнічення регенерації компонентів системи антиоксидантів-циклів вітамінів С і Е) [7]. Неконтрольоване ПОЛ має ефект "скриньки Пандори": активні радикали пошкоджують біологічні мембрани, структуру нуклеїнових кислот, білкових молекул (ферментів, структурних і транспортних білків) – порушується енергетичний обмін, у багато разів зростає ризик виникнення злоякісних пухлин, аутоімунних процесів. Пряма дія надлишкової кількості МЕ-металів проявляється в ушкодженні білкових молекул, мембран, нуклеїнових кислот і зміни їх конформації і геометричної структури, маючи наслідком значну або повну втрату фізіологічної активності. Іони важких металів, потрапляючи в цитоплазму, зв'язуються з білками, змінюючи структуру і конформацію молекул, що викликає імунну реакцію, оскільки змінені білки розпізнаються як "чужі" [6,10].

Опосередкований вплив іонів металів доповнюється впливом на гіпоталамо-гіпофізарну систему: солі важких металів гальмують вироблення тиреотропін-рилізинг гормону (ТРГ), реакцію гіпофізу на тиреоліберин і синтез тиреотропного гормону (ТТГ) в гіпофізі [6].

Токсичні ефекти деяких МЕ обумовлені антагоністичними відносинами з іншими МЕ, наприклад, мідь і цинк можуть витіснятися з комплексних сполук Hg, Cd, Cr, Ni, Pb [4].

МЕТА РОБОТИ

Метою роботи було визначення у тканині щитоподібної залози вмісту іонів міді, марганцю, кобальту, нікелю, цинку, хрому за умов проліферативної патології ЩЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилося на матеріалі, отриманому під час оперативних втручань з приводу проліферативних захворювань ЩЗ різного ступеня атипії (злоякісних, доброякісних пухлин, зобів та аутоімунних захворювань), які проводилися на базі Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СОКОД) та Сумської обласної лікарні.

Хімічний аналіз виконували за загальноприйнятою методикою. На атомному абсорбційному спектрофотометрі SELMI C-115M1 визначали кількість міді (довжина хвилі - 324,7 нм), кобальту (довжина хвилі - 240,0 нм), нікелю (довжина хвилі - 232,7 нм), цинку (довжина хвилі - 213,9 нм), марганцю (довжина хвилі - 279,5 нм), хрому (довжина хвилі - 357,9 нм).

Для з'ясування ролі МЕ у розвитку проліферативної патології ЩЗ вивчалися гістологічна структура залози за умов різних патологічних процесів, вміст хімічних елементів в її золі, проводився статистичний аналіз отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджувані зразки патологічної тканини щитоподібної залози було поділено на 2 групи залежно від ступеня тканинної атипії:

- 1) тканини з вираженою атипією;
- 2) проліферативно змінені тканини без проявів атипії. До першої групи (зразків тканин з вираженою атипією) входять гістологічні препарати папілярного, фолікулярного, недиференційованого раку, а в

другу – препарати макро- і мікрофолікулярного, вузлового зобів, аутоімунного тиреоїдиту.

Проведені дослідження показали наявність змін у хімічному складі тканини тиреоїдної паренхіми при різній вираженості тканинної атипії патологічного процесу.

Суттєвим екзогенним чинником, який впливає на морфологію і функцію щитоподібної залози, ми вважаємо надходження в організм токсичних доз мікроелементів, що викликає порушення гормонального метаболізму в тканині ЩЗ. Загальноприйнята думка про те, що токсичні дози МЕ можна отримати на шкідливому виробництві, під час техногенних катастроф, при проживанні на екологічно забруднених територіях тощо. Насправді токсичні МЕ - солі важких металів надходять в організм більшості людей з постійною частотою [3]. Навіть з огляду на економічну кризу, яка вплинула на підприємства-забруднювачі навколишнього середовища, кількість токсичних МЕ, що надходять в клітини органів – мішеней, істотно не змінилася. Це пояснюється різноманітністю джерел і шляхів надходження мікроелементів в організм, причому не обов'язково в токсичних дозах, тому що у деяких МЕ є схильність до накопичення [7,11,13].

Таблиця 1 - Вплив мікроелементів на щитоподібну залозу

МЕ	Фізіологічна роль	Патологія при:	
		дефіциті	надлишку
Мідь	Кофактор дейодиназ, каталази, супероксиддисмутази (СОД)	Порушення синтезу Т ₄ , Т ₃	Тиреотоксикоз, активація ПОЛ, дефіцит цинку, марганцю
Марганець	Кофактор СОД (мітохондріальної)	Порушення функціонування антиоксидантної системи	Струмоген; посилює дефіцит міді
Кобальт	Кофактор тиреопероксидази	Гіпотиреоз	Струмоген, онкоген
Нікель	Регуляція обміну ДНК і РНК, кофактор 5-нуклеозидфосфатази	Не встановлена	Онкоген, струмоген, знижує йод-накопичувальну функцію ЩЗ
Цинк	Кофактор СОД (цитозольна), компонент ядерного рецептора Т ₃ , кофактор карбоангідрази, карбоксипептидази	Пригнічення реалізації ефектів тиреоїдних гормонів	Активація ПОЛ, антагонізм відносно іонів міді
Хром	Участь у синтезі білка, гемопоезі	Не встановлена	Онкоген, струмогенний ефект

На даний час кожне місто, селище, завод, магістральна дорога, теплоцентраль є джерелом поширення підвищеної концентрації різних МЕ і в геохімічному розумінні - неаномальним локальним утворенням. Мікроелементна аномалія, яка утворена відходами індустріальних підприємств, суттєво позначається на відстані до 10-15 км. В ослабленій формі, особливо в напрямі сильних вітрів і водного стоку, дальність забруднення проявляється на відстані 30-50 км [3].

Як бачимо (таблиця 2), у першій групі рівень міді знижений відносно другої на 28,7%, оскільки і рівень марганцю в 1-й групі нижче на 69,6%. Вміст кобальту на 88,4% вище у тканинах з ознаками атипії, також, як і вміст нікелю в золі зразків першої групи вищий на 63,9%, вміст хрому вищий на 78,95%. При дослідженні рівня цинку виявлено, що його вміст більший у пробах другої групи на 19,52% порівняно з першою групою. Рівень свинцю не дозволяє зробити конкретний висновок про його роль в етіопатогенезі проліферативних захворювань щитоподібної залози.

Таблиця 2 - Вміст хімічних елементів у тканині ЩЗ

Група	Мідь, мг% на золу	Марганець, мг% на золу	Кобальт, мг% на золу	Нікель, мг% на золу	Цинк, мг% на золу	Хром, мг% на золу	Свинець, мг% на золу
1-ша група	0,159± ±0,071	0,147± ±0,094*	0,155± ±0,019*	0,061± ±0,084*	3,341± ±1,201	0,510± ±0,173	1,036± ±0,106
2-га група	0,223± ±0,116	0,484± ±0,132*	0,018± ±0,006*	0,022± ±0,007*	3,721± ±0,210	0,094± ±0,039	1,130± ±0,384
* p>0,05 у всіх інших випадках p<0,05							

У таблиці 1 наведена фізіологічна роль і токсичні впливи деяких мікроелементів на ЩЗ. Порівнюючи вміст МЕ у групах з різною проліферативною активністю, можна зробити висновки відносно можливих прострумогенних і проканцерогенних впливів досліджуваних іонів металів.

Зниження рівня міді у тканинах злоякісних пухлин ЩЗ можна пояснити випаданням процесів синтезу тиреоїдних гормонів, зниженням функціонування системи антиоксидантного захисту (мідь виступає кофактором дейодиназ, супероксиддисмутаза) [5,10] в атипових клітинах.

Дослідження вмісту марганцю в зразках тканини ЩЗ не дає змоги зробити висновки про канцерогенний вплив на орган. Отримані дані можна трактувати як результат дедиференціації тироцитів, зниження їх антиоксидантного захисту. Для уточнення можливих впливів цього МЕ на ЩЗ необхідні подальші дослідження.

Кобальт відносять до незамінних МЕ, особливо для ЩЗ – кофактор тиреопероксидази [2], головного ферменту органіфікації йоду. За результатами наших досліджень помічено накопичення кобальту в тканинах злоякісних пухлин ЩЗ, що може свідчити про канцерогенність даного МЕ при надлишковому надходженні в організм.

Нікель включений до офіційного реєстру канцерогенних речовин ВООЗ як один з найбільш небезпечних забруднювачів навколишнього середовища [9,11,12,13]. Дані наукової літератури свідчать про тропність до органів дихальної системи і легеневої тканини, органів і тканин, де відбуваються активні обмінні процеси і локалізований біосинтез гормонів [1,12]. При дослідженні зразків тканин ЩЗ 1-ї групи спостерігається підвищення вмісту нікелю відносно 2-ї групи, що підтверджує твердження про канцерогенні властивості іонів нікелю, у тому числі і для ЩЗ.

Вміст цинку в зразках тканин 2-ї групи (мікро- і макрофолікулярних зобів, тиреоїдитів), які оцінюються нами як проліферативно змінені неатипові процеси, більший, ніж в 1-й групі. Такий результат, на нашу думку, пов'язаний з пригніченням процесів біосинтезу гормонів в атипових тканинах злоякісних пухлин, що призводить до зниження кількості ферментів, до складу яких входить цинк як кофермент.

Роль хрому і його сполук як речовин з канцерогенними властивостями [2,3,9] не знайшла фактів підтвердження несприятливого впливу на ЩЗ в наших дослідженнях. Рівень хрому в тканинах злоякісних пухлин дещо вищий, ніж в тканинах без атипових змін. Фізіологічна роль хрому в ЩЗ не з'ясована, але вірогідно цей МЕ бере участь у метаболізмі тиреоїдних гормонів.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Визначено вміст МЕ у тканині ЩЗ при проліферативних захворюваннях з метою виявлення зв'язку між накопиченням іонів важких металів і канцерогенезом у тканині ЩЗ. Відмічено можливу участь у канцерогенезі іонів марганцю, нікелю, кобальту, рівень яких достовірно відрізняється в досліджуваних групах. Відносно отриманих результатів з інших МЕ помічено деякі тенденції до зниження в злоякісних пухлинах рівня Cu, Zn і підвищення рівня Sr, для уточнення необхідні розширені дослідження. Отже, при атипових проліферативних процесах ЩЗ:

- 1) підвищується вміст іонів кобальту і нікелю;
- 2) знижується рівень іонів марганцю.

Для визначення ролі міді, цинку, хрому, свинцю у розвитку проліферативних процесів ЩЗ будуть проведені подальші дослідження.

SUMMARY

Maintenance is in-process explored oligoelements – ions of heavy metals in the parenchima of thyroid gland and their influence is estimated on fabric depending on the degree of cellular atypism. It is set that maintenance of cobalt and nickel rises at growth of proliferative potential of tumour fabric, the level of manganese is reduced.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Нікітіна О.В. Патоморфологічні аспекти захворювань щитовидної залози у Придніпровському промисловому регіоні: Автореф. дис...канд. мед. наук. - Сімферополь, 2001. - 16с.
2. Тронько М., Щербак О. Мікроелементи в ендокринології // Аспекти фармакології. - 2002. - №10. - С.24-27.
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека.- М.:Медицина, 1991. - 496с.
4. Жолнин А.В. Химические элементы в окружающей среде и в организме человека. - Челябинск:ЧГМА. - 2000. - 30с.
5. Утенина В.В., Плигина Е.В., Утенин В.В. и др. Дисбаланс микроэлементов в организме детей с экологозависимой патологией // Гигиена и санитария.-2002.-№3. - С. 57-59.
6. Терещенко И.В., Голдырева Т.П., Бронников В.И. Микроэлементы и эндемический зоб // Клиническая медицина.-2004.-№1.-С.62-68.
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Проблемы эндокринологии - 2000. - №6. - С.29-34.
8. Андроникашвили Э.Л. Малигнизация и изменение некоторых физико-химических свойств биомакромолекул и надмолекулярных структур // Биофизика. - 1987. - №5. - С.782-790.
9. Антошина Е.Е., Горькова Т.Г. Канцерогенное действие хрома и его соединений // Экспериментальная онкология. - 1992. - Т.14, №2. - С.79.
10. Черенько С.М. Микроэлементный состав ткани щитовидной железы при некоторых формах ее очаговой патологии по данным локальной лазерной масс-спектрометрии // Лабораторная диагностика. - 1998. - №1. - С.21-23.
11. Вашкулат Н.П., Пальгов В.И., Спектор Д.Р. и др. Установление уровня содержания тяжелых металлов в почвах Украины // Докллы і здоров'я. - 2002. - №2(21). - С.44-46.
12. Гильденскиольд Р.С., Новиков Ю.В., Хамидулин Р.С. и др. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм // Гигиена и санитария. - 1992. - №5-6. - С.6-9.
13. Мудрый И.В., Короленко Т.К. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм // Врачебное дело. - 2002. - №5-6. - С.6-9.

Надійшла до редакції 30 січня 2007 р.