

АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУК И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Ф.Х. Камиров, А.Н. Мамцев, В.Н. Козлов,
Л.Ф. Пономарева, Т.И. Ганеев, Р.Р. Юнусов**

**ЙОДНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
И ПРОФИЛАКТИКА
ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ**



Уфа-2017

УДК 615
ББК 51.204.0
К18

*Издание осуществлено при содействии
Фонда поддержки научных исследований АН РБ*

Рецензенты:

*О.А. Малиевский, доктор медицинских наук, профессор
М.Г. Давыдович, доктор медицинских наук, профессор*

**Камилов Ф.Х., Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Пономарева Л.Ф.,
Ганеев Т.И., Юнусов Р.Р.**

К18 Йодная недостаточность и профилактика йододефицитных состояний. – Уфа: Башк. энцикл., 2017. – 160 с.

ISBN 978-5-88185-352-5

Монография посвящена одной из актуальных проблем современной тиреоидологии – профилактике и лечению йододефицитных заболеваний. Приведены сведения о морфофункциональном состоянии щитовидной железы, зубочелюстной системы и тиреоидзависимых звеньев метаболизма при экспериментальном мерказолиловом гипотиреозе и его коррекции йодполисахаридным комплексом. Представлены результаты оценки эффективности применения йодированного цельного молока «Фитомол» у детей школьного возраста (8–10 лет) в рамках реализации программы «Школьное молоко».

Для физиологов, патофизиологов, биохимиков, студентов медицинских вузов, а также практикующих врачей.

**УДК 615
ББК 51.204.0**

ISBN 978-5-88185-352-5

© Камилов Ф.Х., Мамцев А.Н.,
Козлов В.Н., Пономарева Л.Ф.,
Ганеев Т.И., Юнусов Р.Р., 2017
© «Башкирская энциклопедия», 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	–	артериальное давление
АДФ	–	аденозиндифосфат
АИТ	–	аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	–	адренкортикотропный гормон
АМФ	–	аденозинмонофосфат
АОА	–	антиокислительная активность
АОС	–	антиоксидантная система
АПК	–	агропромышленный комплекс
АсАТ	–	аспартатаминотрансфераза
АТ-ТПО	–	антитела к тиреопероксидазе
АТФ	–	аденозинтрифосфат
Na ⁺ /K ⁺	–	АТФ-аза – натрий-калий-аденозинтрифосфатаза
АФК	–	активные формы кислорода
ВЗМО	–	верхняя заполненная молекулярная орбиталь
ГПО	–	глутатионпероксидаза
ГР	–	гормон роста
ДГ	–	дегидрогеназа
ДИТ	–	дийодтирозин
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЗ	–	диффузный токсический зоб
ИДГ	–	изоцитратдегидрогеназа
ЙДЗ	–	йододефицитные заболевания
КФ	–	кислая фосфатаза
МГУТУ	–	Московский государственный университет техно-
гий и управления		
МДА	–	малоновый диальдегид
МДГ	–	малатдегидрогеназа
МДТ ₄	–	модулятор действия тироксина
МИТ	–	монойодтирозин
МТ	–	масса тела
МС	–	модельная система
НАДФН	–	никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
НСМО	–	нижняя свободная молекулярная орбиталь
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
мРНК	–	матричная рибонуклеиновая кислота
тРНК	–	транспортная рибонуклеиновая кислота

Список сокращений

СБЙ	–	связанный белком йод
СДГ	–	сукцинатдегидрогеназа
СОД	–	супероксиддисмутаза
РАСХН	–	Российская академия сельскохозяйственных наук
СРО	–	свободнорадикальное окисление
T ₃	–	3,5,3'-трийодтиронин
T ₄	–	3,5,3',5'-тетрайодтиронин (тироксин)
oT ₃	–	общий трийодтиронин
cT ₄	–	свободный тетрайодтиронин
ТГ	–	тиреоидные гормоны
ТПО	–	тиреоидпероксидаза
ТТГ	–	тиреотропный гормон
у.е.	–	условные единицы
ХЛ	–	хемилюминесценция
цАМФ	–	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦТК	–	цикл трикарбоновых кислот
ЩЖ	–	щитовидная железа
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЭЭГ	–	электроэнцефалограмма
AIF	–	апоптозиндуцирующий фактор
D1	–	дейодиназа типа 1
GSH	–	восстановленный глутатион
GSSG	–	окисленный глутатион
НОСl	–	хлорноватистая кислота
ICCIDD (МККИДЗ)	–	Международный комитет контроля за йододефицитными заболеваниями
NIS	–	транспортер для симпорта йодида натрия
¹ O ₂	–	синглетный кислород
(OH [•])	–	гидроксильный радикал
(O ₂ H [•])	–	гидропероксильный радикал
(OCl ⁻)	–	гипохлорит-анион
ONOOH	–	пероксинитрит
RANK	–	рецептор активатора ядерного фактора каппа-би
RANKL	–	лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-би
RTTG	–	рецептор ТТГ
rT ₃	–	реверсный трийодтиронин
TRH	–	тиреотропин-релизинг-фактор
UNICEF (ЮНИСЕФ)	–	детский фонд Организации Объединенных Наций
UCP-1	–	распрягающий белок-1

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит йода в окружающей среде и обусловленные им заболевания формируют широкий спектр медико-социальных проблем во всем мире в связи с высокой распространенностью и серьезными клиническими последствиями [42, 99, 100]. Актуальность проблем йодного дефицита в России определяется наличием в большинстве регионов страны йододефицитных заболеваний и низкой эффективностью профилактики эндемического зоба [106, 142].

Заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенной формой эндокринной патологии и охватывают большой контингент населения эндемических регионов, к числу которых относится и территория Республики Башкортостан. Несмотря на значительные успехи в области тиреоидологии, многие стороны механизмов формирования, профилактики и лечения йододефицитных состояний не получили окончательного решения и остаются актуальными. Это обусловлено более широкой современной трактовкой йододефицита, пониманием того, что недостаточность йода не только является основным этиологическим фактором эутиреоидного зоба, но и приводит к развитию целого ряда психосоматических заболеваний.

Первые сведения о распространенности зоба и кретинизма на территории России, в частности Восточной Сибири, приводят Гмелин (1736), Н.И. Кашин (1857), на Урале – Д.М. Петухов (1846). Авторы уже тогда отмечали недостаток йода как основной фактор развития зоба. Более полные данные о распространенности эндемического зоба в России к концу XIX века представлены в работе Н.Ф. Лежнёва «Зоб в России» (1904), который подчеркивал, что это заболевание всего организма [226, 288]. Были выявлены многочисленные очаги тяжелой зобной эндемии, расположенные в центральных областях России, в долинах больших сибирских рек, в Забайкалье, на Дальнем Востоке, отличавшихся высокой заболеваемостью, значительной частотой узловых и гипотиреоидных форм зоба, большим количеством случаев кретинизма, сопровождающихся глухотой, косноязычием и идиотством [263, 264]. Профилактические и лечебные мероприятия по борьбе с зобом с применением препаратов йода в ряде регионов России начались с конца 20-х годов прошлого столетия. Это привело к заметному снижению заболеваемости в неблагоприятных по зобу регионах. Приказ Министерства здравоохранения СССР «Об усилении

борьбы с эндемическим зобом», изданный в 1956 году, обеспечил внедрение в практику здравоохранения комплекса разработанных противозобных мероприятий. В 60–70-х годах на всей территории России было организовано более 70 специализированных противозобных диспансеров, проводилась профилактика йододефицита как путем йодирования соли, так и осуществлением специализированной помощи с использованием антиструмина и других лечебных программ. В результате были достигнуты значительные успехи, была отмечена почти полная ликвидация эндемического зоба у детей в большинстве очагов эндемии [226]. Одновременно с успехами происходило и снижение внимания к проблеме эндемического зоба, в 70-е годы был прекращен мониторинг заболевания, в начале 80-х было зафиксировано, что «эндемический зоб как таковое явление ликвидирован», а с 1987 г. проведена реорганизация противозобных диспансеров в общеэндокринологические, сокращено их количество.

Аналогичная ситуация наблюдалась в Башкирии. Противозобный диспансер в республике был организован в 1959 г. Проводимая профилактическая работа также дала положительные результаты. К началу 80-х годов статистика заболеваний щитовидной железы свелась только к регистрации случаев тиреотоксикоза. Тогда же вместо диагноза «эндемический зоб» появился новый – «гиперплазия щитовидной железы». В 1990 г. противозобный диспансер был ликвидирован.

Снижение потребления йода в 2–3 раза, свертывание профилактических мероприятий, неполноценное питание из-за сложившихся тогда социально-экономических изменений в стране привели к значительному росту числа лиц с патологией щитовидной железы, особенно среди детей и подростков, и в начале 90-х годов вновь в России возникла проблема йододефицитных заболеваний [71, 263, 264]. Распространенность зоба среди детей Башкирии по сравнению с показателями 1980 г. возросла в 1,5–3 раза [185, 267].

Всемирной организацией здравоохранения совместно с ЮНИСЕФ и Международным комитетом по контролю за заболеваниями, вызванными дефицитом йода [387, 388], в эти же годы была принята стратегия национальных программ по предотвращению и контролю за заболеваниями, связанными с дефицитом йода. Были определены эпидемиологические критерии недостаточности йода в организме, степени серьезности данной проблемы для здоровья и поставлена задача ликвидации этих состояний. Накопленный за прошедшие годы опыт показывает, что затраты на выполнение подобного рода программ окупаются многократно за счет повышения производительности труда, улучшения качества жизни, роста интеллектуального

уровня нации. Одновременно анализ ситуации с распространенностью и выраженностью йододефицита в разных странах показывает, что проблема йододефицита требует постоянного и неослабевающего внимания к программам его профилактики как со стороны специалистов, так и правительств стран, где имеется природный дефицит йода [92, 293].

О повышении актуальности проблемы йододефицитных заболеваний в России свидетельствуют и постановления главного государственного санитарного врача Российской Федерации «О профилактике йододефицитных состояний» (№ 11 от 02.05.1997 г.) и «О дополнительных мерах по профилактике йододефицитных состояний» (№ 11 от 03.04.1998 г.), постановление Правительства РФ «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» (№ 1119 от 05.10.1999 г.), организация Центра по йододефицитным состояниям Министерства здравоохранения РФ. В постановлениях и методических указаниях МУ 2.3.71064-01 «Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли», введенного в действие с 01.10.2001 г. обращено основное внимание на производство и реализацию йодированной соли, определены подходы к организации и проведению эпидемиологических исследований йододефицитных заболеваний.

Однако, несмотря на принимаемые меры, отмечается дальнейшее увеличение распространенности йододефицитных заболеваний. Вероятно, это связано с экологическими факторами, проявляющими струмогенное (т.е. усиливающее рост щитовидной железы) действие. Число таких факторов, как природных, так и антропогенных, которые могут вызвать зобную трансформацию щитовидной железы, влияя на неё непосредственно или опосредованно, действуя на механизмы её регуляции и периферический метаболизм или экскрецию тиреоидных гормонов, значительно. К факторам, способствующим зобной трансформации, относятся большая группа химических соединений, которые содержатся в промышленных выбросах, радионуклиды, пестициды, а также дисбаланс макро- и микроэлементов, недостаток витаминов в пище, бактериальное загрязнение воды, лекарственные препараты и др. [1, 4, 57, 64, 72, 73]. Важно, что струмогенное действие перечисленных факторов может проявляться или усиливаться в условиях имеющейся недостаточности поступления йода, формируя относительный дефицит этого микроэлемента [64].

Применяемые в настоящее время способы восполнения дефицита йода в организме не лишены недостатков [136, 138]. Так, установлено, что применение препаратов на основе неорганических соединений

йода может сопровождаться развитием явлений гиперйодизации и индукцией процессов перекисного окисления с последующими морфологическими трансформациями в тиреоидной паренхиме [35, 67]. Использование препаратов на основе йодированных белков («Йодказеин») нередко сопровождается аллергическими реакциями [268, 269, 289]. К числу наиболее перспективных направлений в этой связи следует отнести исследование физиологической активности новых видов йодсодержащих соединений, в которых этот микроэлемент стабилизирован путем связывания с органическими матрицами, в частности, с полисахаридами растительного происхождения. Возможным преимуществом препаратов на основе органически связанных форм йода является обеспечение более адекватного усвоения этого микроэлемента и меньший риск развития гиперйодизации [188, 199].

При исследовании тиреотропной активности потенциальных средств для коррекции йодного дефицита, наряду с оценкой их влияния на профиль йодированных гормонов и тиреотропина в плазме крови, а также ультраструктуру щитовидной железы, особый интерес представляет и состояние тиреоидзависимых звеньев метаболизма в органах-мишенях йодированных гормонов. Этот методический прием ставит вопрос о выборе адекватной модели воспроизведения гипотиреоза и объекта исследования.

Действие тиреоидных гормонов носит многофункциональный характер. Среди широкого спектра эффектов влияния на взрослый организм наиболее специфичным можно считать контроль йодсодержащими гормонами энергетического режима клетки [276, 414]. Активность цитоплазматических и особенно митохондриальных ферментов окислительного метаболизма – дегидрогеназ и цитохромов, энергетический заряд, скорость дыхания – эти показатели являются чувствительными маркерами тиреоидного статуса [18, 192, 193]. Очевидна и сопряженность тиреоидного статуса и скорости оборота белка. Тиреоидные гормоны регулируют оборот белка на всех этапах – от контроля активности генома и рибосомального синтеза до скорости деградации. Последнее осуществляется в том числе и через контроль активности ферментов мочевинообразования [279]. Если влияние тиреоидных гормонов на энергетические процессы и синтез белка изучено довольно подробно, то до настоящего времени нет единого мнения о влиянии гормонов щитовидной железы на процессы свободнорадикального окисления. Тироксин и трийодтиронин относятся к соединениям, содержащим в своем составе фенольное кольцо, что позволяет предположить наличие у них собственно антиоксидантных свойств. Имеются и некоторые экспериментальные свидетельства

о влиянии тиреоидных гормонов *in vitro* и *in vivo* на активность ферментов антиоксидантной защиты [52, 53, 103].

В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии йодполисахаридных комплексов, представляющих перспективный в отношении тиреотропной активности класс соединений, на состояние тиреоидзависимых звеньев метаболизма. Исследование тиреоидзависимых ферментов и реакций энергетического обмена в условиях гипотиреоза и при его коррекции йодполисахаридными соединениями имеет важное значение для экспериментальной и клинической тиреологии, в частности эффективности и безопасности их применения для коррекции йодного дефицита.

К числу наиболее перспективных направлений следует отнести разработку новых способов стабилизации йода в составе рационов путем его связывания с субстанциями органического генеза, в частности с полисахаридами, наделенными энтеросорбционной активностью к струмогенам. Остаются актуальными вопросы регуляции системы цепного свободнорадикального перекисного окисления липидов при заболеваниях щитовидной железы. Показано, что в условиях хронического и острого воздействия струмогенов выявляются патофизиологические сдвиги в функциональном состоянии окислительного гомеостаза [72, 73, 135, 426]. Показано, что явления гипо- и гипертиреоза сопровождаются накоплением продуктов липидпероксидации в тканях, а также повышенным уровнем хемилюминесценции плазмы крови. Изучению анти- и прооксидантных свойств йодосодержащих препаратов и биологически активных добавок посвящены немногочисленные исследования [187, 197, 198]. Между тем без выяснения роли струмотропных микроэлементов в формировании функционального состояния окислительного гомеостаза невозможна разработка патогенетически обоснованных методов предупреждения и лечения эндемического зоба.

ГЛАВА 1

МЕТАБОЛИЗМ ЙОДА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ

В природе йод встречается в виде солей (йодидов и йодатов), его содержание в морской воде составляет 50 мкг/л. Йод является жизненно необходимым элементом. Основным источником йода для организма человека являются морепродукты, а также применяемые в пищевой промышленности йодофоры и йодированная соль. Содержание йода в пищевых продуктах и питьевой воде значительно варьирует. Йод поступает в организм как в неорганической, так и в органической формах, при этом йод, связанный с органическими соединениями, превращается в организме в неорганический йодид. В физиологических условиях в организме взрослого человека содержится 15–20 мг йода, примерно половина этого количества находится в щитовидной железе. Концентрация йода в щитовидной железе составляет 1000–1200 мкг/г, в то время как в печени 0,2 мкг/г, в легких, яичниках – 0,07 мкг/г, в почках – 0,04 мкг/г, в мозге, семенниках и мышцах – 0,02 мкг/г [292а]. Таким образом, щитовидная железа обладает способностью концентрировать йодид. Основной и, пожалуй, единственной функцией йода в организме является участие в биосинтезе тиреоидных гормонов. Благодаря этому щитовидная железа среди остальных желез внутренней секреции находится в исключительной зависимости от окружающей среды в том смысле, что для биосинтеза своих гормонов она нуждается в подаче йодида из пищи [333].

Оптимальная интенсивность поступления йода в организм для взрослого человека составляет 150 мкг/сут, для детей – 90–120 мкг/сут, для беременных женщин – 200–250 мкг/сут. Всасывается йодид преимущественно в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, небольшая часть теряется с калом. Поступивший йодид в значительной степени содержится во внеклеточной жидкости. Из внеклеточной жидкости йодид усиленно поглощается щитовидной железой и почками (рис. 1). Клиренс йодида у человека, вероятно, не зависит от концентрации в плазме крови, а суммарная экскреция йодида с мочой приблизительно равна захвату (всасыванию в желудочно-кишечном

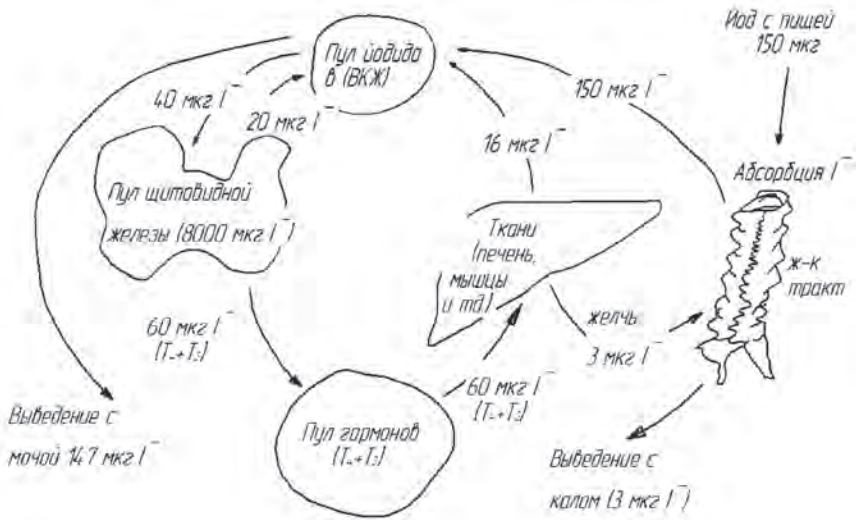


Рис. 1. Нормальные пути метаболизма йода в состоянии равновесия йода: T₃ – 3,5,3'-трийодтиронин; T₄ – тироксин; ВКЖ – внеклеточная жидкость; ЖК – желудочно-кишечный. Стрелки указывают суточный переход йодида из одного компонента в другой. Цифры в скобках указывают размеры пулов (адаптировано из Гриффина Дж. Е., 2008)

тракте). Пул йода щитовидной железы характеризуется очень медленным оборотом, приблизительно 1% в сутки [88].

Процесс переноса йодида в фолликулярный эпителий осуществляется специфическим транспортным белком, локализованным на базолатеральной мембране клетки, называемым транспортером для симпорта йодида натрия (NIS) [212, 365]. Это крупный белок, состоящий из 643 аминокислотных остатков с 13 трансмембранными доменами. Система перемещения йодида не строго специфична и обуславливает доставку в клетку ряда других анионов (перхлорат, пертехнитат, тиоцианат), которые являются конкурентными ингибиторами NIS. Хотя щитовидная железа и является органом, наиболее эффективно концентрирующим йод, помимо неё способностью накапливать йод обладают также слюнные, слезные железы, слизистая желудка, молочные железы, плацента, в которых также идентифицирован NIS. Однако только в щитовидной железе это процесс регулируется тиреотропным гормоном [425]. Активный транспорт йодида в щитовидную железу позволяет поддерживать

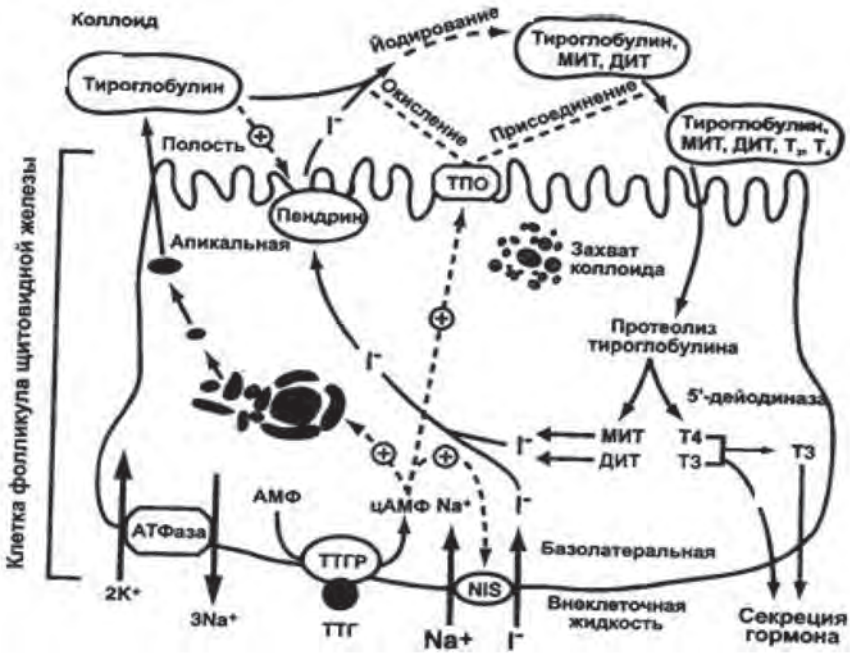


Рис. 2. Схема стадий биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов: T_3 – 3,5,3'-трийодтиронин; T_4 – тироксин; ДИТ – дйодтирозин; МИТ – монойодтирозин; NIS – транспортер для симпорта йодида натрия; ТПО – тиреопероксидаза; ТТГ – тиреотропный гормон; ТТГР – рецептор ТТГ (адаптировано из Гриффина Дж. Е., 2008)

в ней концентрация свободного йода в 30–40 раз больше, чем в сыворотке крови [417].

Другой белок щитовидной железы, вовлеченный в транспорт йодида – пендрин, располагается на апикальной мембране фолликулярной клетки (рис. 2), состоит из 780 аминокислотных остатков с 11 пронизывающими мембрану областями.

Пендрин необходим для транспорта йодида через апикальную мембрану эпителиальной клетки фолликула в его полость, где йодид включается в тироглобулин. Показано, что пендрин кроме йодида транспортирует хлорид и бикарбонат [418].

Поступая в клетку фолликула, йодид окисляется, вероятно, до I^+ или гипойодида (OI^+) с участием тиреоидной пероксидазы и системы, генерирующей пероксид водорода, а затем присоединяется к тирозильным остаткам молекулы тироглобулина с образованием монойодтирозина (МИТ) и дйодтирозина (ДИТ). В дальнейшем

происходит конденсация двух йодтирозиловых остатков в составе тиреоглобулина с образованием йодтиронинов: T_3 или T_4 , а на месте исходных тирозилов остается дегидроаланин или его производные. Для эффективного присоединения важна третичная структура тиреоглобулина. Так, показано, что основными гормоногенными тирозилами в молекуле тиреоглобулина человека являются 5-й остаток и 2553-й остаток [92]. Только три или четыре молекулы T_4 образуются на каждой молекуле тиреоглобулина. Процесс йодирования сопровождается также расщеплением отдельных пептидных связей в молекуле тиреоглобулина. Йодирование тиреоглобулина происходит у апикальных микроворсинок фолликулярной клетки, где сконцентрирована тиреоидная пероксидаза, связанный с мембраной гемсодержащий фермент.

Для биологической активности тиреоидных гормонов решающее значение имеет не столько число атомов в молекуле йода, сколько их положение. Так, 3,3'-дйодтиронин не активен, а 3,5-дйодтиронин обладает гормональным эффектом. 3,3',5'-трийодтиронин биологически не активен, а 3,5,3'-трийодтиронин является наиболее активным из соединений, вырабатываемых в щитовидной железе (ЩЖ) (рис. 3).

Таким образом, конденсация йодтирозилов в составе молекулы тиреоглобулина также требует H_2O_2 , однако НАДФ-зависимая редуктаза, катализирующая этот процесс, исследована недостаточно. Имеются данные, что тиреотропный гормон (ТТГ) оказывает сильно выраженное влияние в ЩЖ на углеводный обмен. Непосредственный эффект ТТГ – стимуляция утилизации глюкозы и потребления кислорода – не требует синтеза белка [171, 208]. Приток глюкозы ускоряет образование НАДФН-кофактора. Пентозы, образующиеся в результате прямого окисления глюкозы, используются в синтезе РНК и тиреоглобулина.

Тиреоглобулин, содержащий йодтиронины, секретируется в просвет фолликулов и запасается в нем в виде коллоида. При секреции

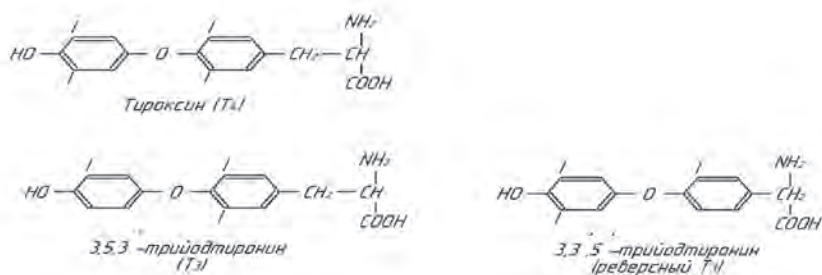


Рис. 3. Структура йодтиронинов

T_3 и T_4 коллоид поступает в фолликулярные клетки путем эндоцитоза с участием специфической сети микротрубочек и подвергается расщеплению лизосомальными ферментами. Полипептидную цепь тиреоглобулина расщепляют в определенных местах три экзопептидазы: катепсины L, B и D. Катепсин L действует в основном на C-концевой участок молекулы, а катепсин B расщепляет белок как с C-, так и N-конца. Совместно с катепсином B может действовать и экзопептидаза-депептидаза I, а также дипептидилдипептидаза II [367]. Свободные T_4 и T_3 секретируются щитовидной железой в кровь, где связываются с белками-носителями и распределяются по организму. Образующиеся при расщеплении тиреоглобулина негормональные йодированные аминокислоты – МИТ и ДИТ, подвергаются воздействию дейодиназы, молекулы тирозина и йодида повторно используются для синтеза тиреоглобулинов. Этот процесс весьма важен, поскольку эффективная работа йодтиреоидных дегалогеназ существенна для поддержания йодного баланса в организме. Нарушение их активности сопровождается потерей йода из организма в результате экскреции моно- и дийодтиронинов с мочой [310].

Щитовидная железа обладает ограниченной способностью к использованию избытка йодидов для синтеза гормонов. Прогрессивный рост концентрации йодида во внеклеточной жидкости вначале приводит к увеличению активно транспортируемого в железу и подвергаемого органификации йодида пока не достигнет максимума, затем наступает внезапное снижение этих процессов (эффект Вольфа-Чайкова) [88]. Это ингибирование является краткосрочным и происходит через несколько дней. Ингибиторный эффект избытка йодида связывают со снижением отношения содержания йодида в щитовидной железе к плазме крови, что отражается на регуляции активности NIS, а также процессов органификации йодида, связанного с ингибированием аденилатциклазы.

Щитовидная железа в физиологических условиях продуцирует больше T_4 , чем T_3 . Если захват йода адекватен, то соотношение T_4 и T_3 в нормальной тиреоглобулине составляет 15:1. Однако при недостаточности йода образование МИТ в тиреоглобулине преобладает над образованием ДИТ, и в результате конденсации образуется больше T_3 , чем T_4 . Хотя щитовидная железа способна дейодировать T_4 до T_3 , но вклад этого пути образования трийодтиронина в суммарную продукцию T_3 считается незначительным. При малом содержании йода его круговорот в щитовидной железе ускоряется.

Сам тиреоглобулин не секретируется в системную циркуляцию, лишь небольшое его количество может быть определено в перифе-

рической крови чувствительным иммуноанализом. Считается, что тиреоглобулин попадает в кровь через лимфатическую систему. Однако при ряде патологических процессов в щитовидной железе (воспаление, связанное с тиреоидитом) в циркулирующую систему крови может поступать значительное количество этого белка.

Транспорт T_3 и T_4 в крови осуществляется в основном в форме, связанной с белками: тиронинсвязывающим белком (~75%) и тироксинсвязывающим преальбумином (~15–20%) и только менее 0,05% гормонов находится в несвязанном состоянии. T_3 преимущественно связывается с тироксинсвязывающим белком, практически не связывается с преальбумином и его свободная форма выше в крови (~0,5%), чем T_4 . Вероятно, эти различия определяют не только разницу в их активности, но и длительность периода их полужизни, составляющая T_3 – около 2 дней, для T_4 – 7–9 дней [133]. Способностью проникать в клетку и взаимодействовать со специфическими белками обладают только свободные гормоны, и между белковосвязанными гормонами и свободными существует равновесие. Следовательно, белки плазмы крови наряду с ЩЖ служат источником свободных гормонов и играют важную роль в определении тиреоидного статуса [175].

Поступление йодированных гормонов щитовидной железы в периферические ткани связано с существованием на плазматической мембране клеток носителей для входа T_4 и T_3 . Этот процесс является энергозависимым, насыщаемым и требует затраты аденозинтрифосфата (АТФ) [88], а идентифицированные носители для транспорта тиреоидных гормонов к внутриклеточным структурам метаболизма включают полипептид, осуществляющий совместный транспорт натрия/таурохолата, различные транспортеры анионов и транспортеры L-аминокислот. Транспортеры тиреоидных гормонов имеют 12 трансмембранных доменов и их можно разделить на 2 подсемейства: органические транспортеры анионов и переносчиков аминокислот (L типа – LAT1 и LAT2, и тип T-MCT8 и MCT10). Специфичным транспортером для тиреоидных гормонов является MCT8, все остальные переносчики являются неспецифичными и обозначаются как вторичные транспортеры [390].

Периферические превращения свободного тироксина связаны в тканях с дейодированием и образованием различных соединений и прежде всего T_3 . При этом T_4 считается прогормоном, основная функция которого сводится к обеспечению образования T_3 путем дейодирования [429]. Дейодирование – самый важный механизм метаболизма тиреоидных гормонов, это процесс необходим как для активации, так и инактивации тиреоидных гормонов [71, 351].

Ферментные системы дейодирования содержатся во всех тканях и субклеточных структурах. Обнаружены 3 типа дейодиназ. Все они в своем активном центре имеют своеобразную аминокислоту – селенцистеин [88, 131]. В периферических органах (печень, почки, мозг, щитовидная железа) находится дейодиназа типа I (D1), которая может дейодировать тироксин, отщепляя молекулу йода как внешнего кольца, так и внутреннего кольца (положение 5) [88]. В ЩЖ образуется всего лишь 20% T_3 , а остальные 80 % образуются в периферических тканях под влиянием D1. Активность тиреоидной D1 увеличивается при гипотиреозе, и, таким образом, концентрация T_3 в сыворотке крови поддерживается в пределах нормы при низком уровне T_4 . Этот фермент превращает T_4 в T_3 и реверсный T_3 (rT_3) в 3,3'-дидиотиронин. Эта дейодиназа обладает низким сродством к T_4 и при физиологических условиях, и при повышении концентрации T_4 не насыщается. Она чувствительна к пропилтиоурацилу. Таким образом, rT_3 является предпочтительным субстратом для 5'-дейодирования дейодиназой D1 [88]. Избыток тиреоидных гормонов повышает, а недостаток тиреоидных гормонов снижает активность D1.

В буром жире, щитовидной железе, плаценте, скелетной и сердечной мышцах, мозге, гипофизе находится дейодиназа типа 2 (D2), роль которой состоит в поддержании внутриклеточного количества T_3 , поскольку она активна в отношении внешнего кольца (положение 5'). D2 обладает более высоким сродством к T_4 и rT_3 по сравнению с D1. Важно, что регуляция D2 в зависимости от тиреоидного статуса имеет противоположную направленность, чем D1: недостаточная концентрация тиреоидных гормонов увеличивает, а их избыток снижает активность D2. Активность D2 важна в регуляции тканевой концентрации T_3 при адаптации организма к различным ситуациям. Так, активность D2 снижается при голодании и повышении содержания фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), а образующийся под влиянием D2 в передней доли гипофиза T_3 необходим для физиологического механизма обратной связи T_4 , вызывающего торможение секреции ТТГ. Триидтиронин, образованный D2 в гипофизе, мозге и буром жире, важен для обеспечения основной массы гормона, оккупирующего ядерные рецепторы клеток этих тканей, в то время как более половины ядерного T_3 в печени и почках происходит от циркулирующего T_3 . Дейодиназа типа D2 нечувствительна к ингибированию пропилтиоурацилом, возможно, из-за более медленного оборота D2 по сравнению с D1 [88].

Дейодиназа типа 3 (D3) активна в отношении внутреннего кольца (положение 5) и является важным ферментом инактивации T_4 и T_3 .

Фермент обладает более высоким сродством к T_3 , чем к T_4 , не чувствительна к пропилтиоурацилу, наиболее активна в мозге, плаценте и коже. В мозге активность D3 увеличивается при избытке тиреоидных гормонов и снижается при их недостатке. Возможно, противоположная регуляция активности D2 и D3 в мозге является механизмом поддержания постоянного уровня T_3 в условиях избытка или недостатка тиреоидных гормонов [395].

Альтернативный продукт дейодирования T_4 путем удаления йода внутреннего кольца (положение 5) является 3,3',5'-триод-L-тиронином или реверсным T_3 (rT_3). Практически rT_3 образуется вне щитовидной железы и лишь немногим более трети секретируемого T_4 превращается в это соединение (рис. 4).

Из-за более быстрого метаболического клиренса концентрация rT_3 в сыворотке крови ниже, чем концентрация T_3 . Реверсное T_3 обладает очень низкой биологической активностью. Как и T_3 , rT_3 далее дейодируется до 3,3'-дйодтиронина, а также до других дйодтиронинов и монойодтиронинов, которые биологически активны. Они как T_4 и T_3 образуют глюкуронидные конъюгаты, которые экскретируются с желчью и фекалиями [88].

Главным регулятором активности ЩЖ является ТТГ. ТТГ – гликопротеин с молекулярной массой 28000. Он состоит из 2 пептидных цепей (субъединиц), связанных нековалентными связями, и содержит 15% углеводов. Биологическая активность и специфичность ТТГ обуславливается его β -субъединицей, которая отдельно синтезируется тиреотрофами гипофиза и впоследствии присоединяется к α -субъединице. Действие тиреотропина осуществляется подобно действию других гормонов белковой природы посредством связывания со специфическими рецепторами плазматических мембран и активирования аденилатциклазы с образованием цАМФ, активацией в дальнейшем протеинкиназы А и фосфорилированием сериновых и треониновых радикалов группы внутриклеточных

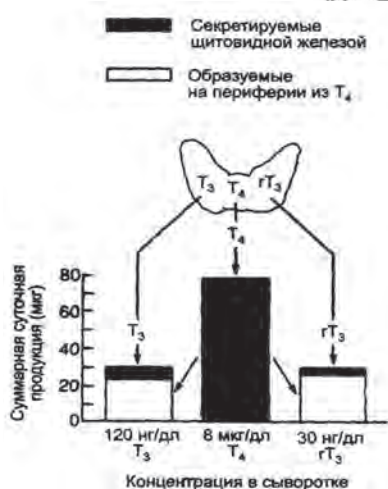


Рис. 4. Динамика продукции тиреоидных гормонов и средние концентрации в сыворотке крови (Гриффин Дж. Е., 2008)

белков [310]. Под контролем ТТГ находится большинство этапов обмена йода: работа йодного насоса, активация йода, синтез тиреоглобулина, реакции конденсации, поглощение коллоида, распад тиреоглобулина с секрецией в кровь T_3 и T_4 . ТТГ изменяет места йодирования в тиреоглобулине с преимущественным образованием T_3 , стимулирует также рост щитовидной железы и ее кровоснабжение [29].

Секреция ТТГ находится под двойным контролем: со стороны гипоталамического трипептида – тиролиберина или тиреотропина релизинг-гормона (TRH) и тиреоидных гормонов периферической крови [29, 175, 310]. TRH стимулирует синтез и секрецию ТТГ, а также пролактин. Рецепторы TRH расположены на плазматической мембране трофных клеток аденогипофиза. Эффект TRH на тиреотрофные клетки реализуется при участии диацилглицерида и инозитолтрифосфата (ИТФ). ИТФ приводит к высвобождению ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и резкому возрастанию их внутриклеточной концентрации. Это активирует перемещение секреторных гранул, содержащих ТТГ, к клеточной мембране и их слияние с ней. Далее активированный под влиянием диацилглицерида протеинкиназа С фосфорилирует белки, принимающие участие в экзоцитозе [133, 171]. Секреция TRH контролируется центральной нервной системой. В гипоталамусе TRH преимущественно синтезируется в нейронах мелкоклеточного отдела паравентрикулярного ядра, а также в некоторых клетках прооптической области [232]. TRH очевидно секретируется эпизодически, ибо идентифицирована пульсация секреции ТТГ. При этом секреция ТТГ не является абсолютно зависимой от TRH.

Тормозящее действие тиреоидных гормонов по принципу обратной связи осуществляется в основном на гипофизарном уровне. Двукратному повышению свободного T_4 в крови соответствует 100-кратное уменьшение ТТГ. Обнаружение связывающих участков для T_3 в гипоталамусе свидетельствует о регуляторном влиянии тиреоидных гормонов на секрецию TRH. После введения ^{131}J радиоактивный изотоп накапливается в гипоталамусе в более высоких концентрациях, чем в других участках мозга [286]. Снижать секрецию ТТГ способен и T_4 , и T_3 , но как уже отмечалось выше, T_3 , который образуется в гипофизе из T_4 под действием дейодиназы типа 2 (D2), является основным источником оккупирования ядерных рецепторов и опосредования этой отрицательной обратной связи, чем циркулирующий T_3 . Эта отрицательная обратная связь происходит на уровне как гипофиза, так и паравентрикулярного ядра гипоталамуса, она включает снижение транскрипции генов α - и β -субъединиц ТТГ, а также гена проTRH.

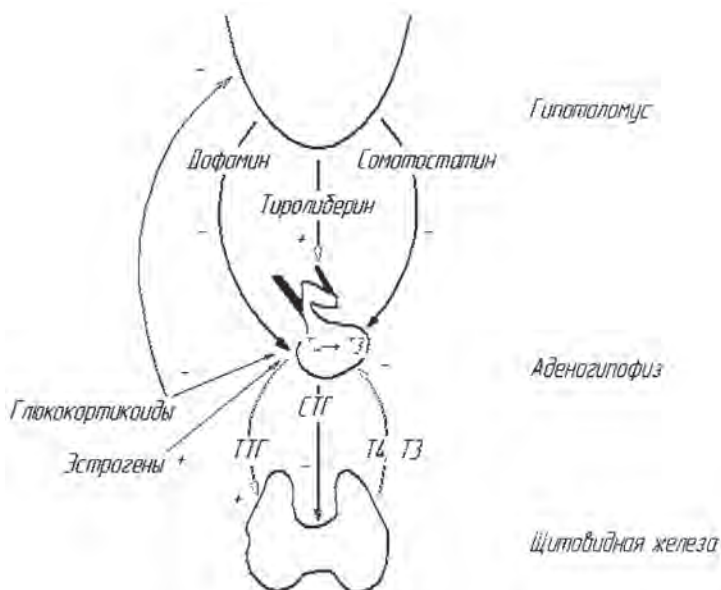


Рис. 5. Регуляция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы

Помимо TRH и тиреоидных гормонов в регуляции секреции ТТГ участвуют и другие гормоны. Схема регуляции тиреоидной системы представлена на рис. 5.

ЩЖ в определенной степени обладает способностью к ауторегуляции в отношении транспорта йодидов NIS и их органификации. В отличие от большинства эндокринных желез ЩЖ содержит запасы тиреоидных гормонов на несколько недель в виде пула тиреоглобулина, и ауторегуляторные ответы, вероятнее всего, используются для поддержания этих запасов тиреоидных гормонов. Так, в состоянии недостатка йода эффективность транспорта йодидов увеличивается, а при избытке йодидов – снижается, однако при этом определяемых изменений уровня ТТГ не наблюдается [88]. Данный феномен сохраняется у гипофизэктомированных животных. Посредником ауторегуляторного эффекта является органический йод, а не неорганический йод в железе.

ГЛАВА 2

ЭФФЕКТЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Тиреоидные гормоны обладают чрезвычайно широким спектром действия, контролируя состояние всех органов и тканей, обмен веществ, а также общие энергозатраты и потребление кислорода. Как результат – изменения функции щитовидной железы оказывают действие на течение метаболических процессов и функций в различных тканях и системах, рост и развитие органов как в пренатальном, так и антенатальном периодах [167, 297, 301, 309, 341, 351, 357, 379].

2.1. Механизмы действия тиреоидных гормонов

В настоящее время общепризнано, что регуляция клеточного метаболизма, осуществляемая гормонами ЩЖ, связана с их влиянием как на генетический аппарат клеток, так и на процессы, протекающие в митохондриях. При этом T_3 отвечает за геномные действия, а T_4 участвует в негеномных действиях [429]. T_3 , rT_3 и 3,5-дидодтиронин (T_2), участвующие в негеномных действиях, имеют важное значение для быстрой корректировки клеточного гомеостаза. Имеется большое количество работ, посвященных действию тироксина и трийодтиронина на окислительное фосфорилирование, транспорт ионов, реакции обмена белка, углеводов, липидов [291, 297, 299].

Тиреоидные гормоны проникают через клеточные мембраны с участием специфического транспортера аминокислот – МСТ8 и вторичных транспортеров [101].

Основные же участки связывания T_3 локализуются в составе хроматина в ядре, причем гормон не нуждается в связывании с цитозольными рецепторами для проникновения через ядерную мембрану [88]. Специфические ядерные рецепторы обнаружены практически во всех гормоночувствительных тканях; в высоких концентрациях они экспрессируются в гипофизе, печени и почках, в низких – в гонадах и селезенке. Рецепторы тиреоидных гормонов обладают высокой специфичностью и афинностью (константа диссоциации 10^{-10} - 10^{-11} М). Это негистоновые белки, ассоциированные с хроматином. Взаимодей-

ствие йодтиронинов с ними зависит от позиции йодирования в их фенольном кольце: наличие атома йода в 3' положении характеризуется большей аффинностью, чем йодирование в обоих 3' и 5' положениях. Так, связывание с рецептором T_4 и rT_3 в 1000 раз менее аффинно, чем T_3 , что обуславливает более высокую активность трийодтиронина. Клетки большинства тканей в своих ядрах содержат приблизительно $2 \cdot 10^3 - 10 \cdot 10^3$ рецепторов. Выявлено наличие 4-х типов рецепторов тиреоидного гормона – T_3 ($T_3P_{\alpha 1}$, $T_3P_{\alpha 2}$, $T_3P_{\beta 1}$, $T_3P_{\beta 2}$), связывающая способность и тканевое распределение которых варьирует [88, 230].

Результатом действия тиреоидных гормонов (ТГ) является активация или репрессия генов, осуществляемая через ряд этапов, представленных на рис. 6. В этих процессах важнейшая роль принадлежит специфическим участкам ДНК, которые связывают комплексы T_3 -рецептор и передают их регуляторный сигнал на экспрессию генов. Такие последовательности ДНК получили название T_3 -чувствительные элементы гена-мишени. Высокоспецифичные T_3 -чувствительные элементы связывают T_3 -рецептор и передают регуляторное влияние ТГ на гетерологичный промотор, которое осуществляется независимо от его локализации или ориентации [299].

Тиреоидные рецепторы кодируются $THRA$ (с-erbA α) и $THRB$ (с-erbA β) генами, расположенными соответственно на хромосомах 17 и 3, которые путем альтернативного сплайсинга кодируют различные

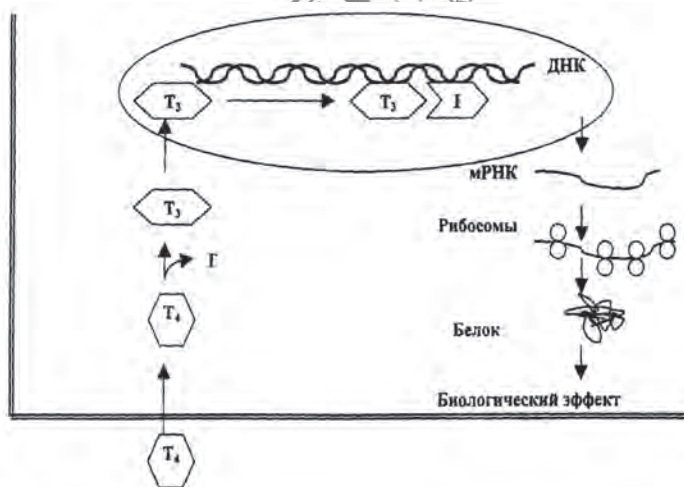


Рис. 6. Ядерный механизм действия тиреоидных гормонов (по Ткачуку В.А., Ратнеру Е.И., 2002)

изоформы в организме в зависимости от ткани и возраста. Тиреоидный рецептор бета ($TR\beta$) превалирует в гипоталамо-гипофизарной области, печени и почках, $TR\alpha$ является основным эффектором действия на сердце, центральной нервной системы, кишечнике, скелетных мышцах и костях [396].

Биологическая активность геномного тиреоидного гормона (T_3) зависит от его внутриклеточной концентрации, активности дейодиназ D1 и D2, катализирующих образование T_3 , а также активности типа D3, который инактивирует T_3 [351, 429].

В зависимости от усиления или подавления экспрессии гена различают T_3 -рецепторзависимые энхансерные последовательности и T_3 -рецепторзависимые сайлансерные или репрессорные последовательности. T_3 -чувствительные элементы обычно представлены двумя соседними последовательностями из 6 нуклеотидов (гексамеров), разделенных некоторым числом индифферентных нуклеотидов. Каждый из гексамеров (обозначают их еще как «полусайты») участвует в распознавании аминокислот, входящих в состав «цинковых пальцев» ДНК-связывающего домена рецептора [299]. Первичной функциональной формой рецептора, взаимодействующего с T_3 -чувствительным элементом, является димер. Каждый мономерный компонент димерного рецептора взаимодействует с другим рецептором и контактирует с одной из двух гексамерных последовательностей ДНК. Рецептор связывается с ДНК либо в форме гомодимера, либо гетеродимерного комплекса, в частности с рецепторами ретиноевой кислоты, с рецептором витамина Д и другими дополнительными ядерными факторами [230]. Вовлечение в гетеродимеризацию рецептора в регуляцию генов, отвечающих на действие тиреоидного гормона и ретиноевой кислоты, обладает значительной гомологией с взаимодействием *c-fos* и *c-jun*-транскрипционных факторов и создает возможность огромного многообразия сигналов, регулирующих экспрессию генов-мишеней, а следовательно, физиологических реакций на T_3 [310].

Во взаимодействии T_3 -рецепторов с T_3 -чувствительным элементом участвуют особые внутриядерные белки, обозначаемых как корепрессоры и коактиваторы. Вероятно, в отсутствие гормона корепрессор связывается с рецептором и опосредует ингибирующее действие свободных (не связанных с лигандом) рецепторов на трансактивацию генов (рис. 7).

Как видно из рисунка, взаимодействие рецепторов с T_3 приводит к отсоединению корепрессора и встраиванию на его место коактиватора, что приводит к транскрипции гена-мишени [88]. Между величиной индукции лиганд-активированным T_3 -рецептором и степенью

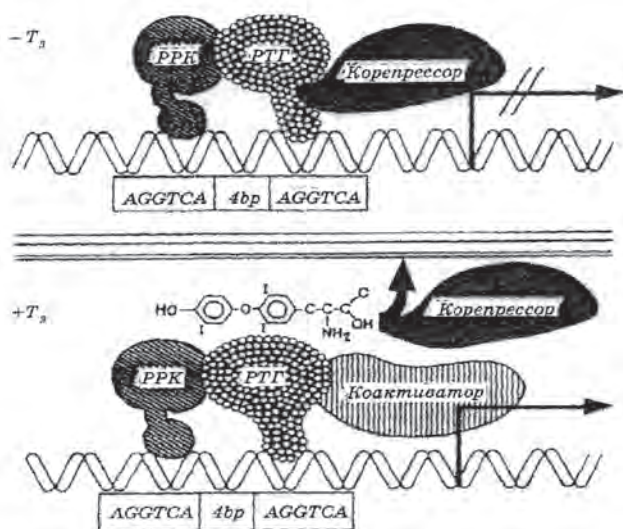


Рис. 7. Схема позитивной регуляции гена T_3 . РТГ – рецептор тиреоидного гормона; РРК – рецептор ретиноевой кислоты, образующий гетеродимер с РТГ. Показана также нуклеотидная структура «полусайтов», разделенных четырьмя парами оснований (4 bp), формирующих T_3 -чувствительный элемент (по Кандрор В.И., 2001)

репрессии того же гена корепрессором, которые связываются с одним и тем же компонентом T_3 -чувствительного элемента, существует сильная корреляция [299]. Следовательно, в условиях гипотиреоза гены, T_3 -чувствительные элементы которых обладают высоким сродством к T_3 -рецептору и высокой чувствительностью к T_3 , могут быть сильно репрессированы при взаимодействии с корепрессором ниже базального уровня, что может определять последствия этого состояния [310].

Модифицирующее влияние в отношении действия T_3 на гены по пути включения описанной транскрипции сигнала $T_3 \rightarrow T_3$ -рецептор $\rightarrow T_3$ -чувствительный элемент оказывают ряд тканево- и органоспецифические факторы [262, 432].

Влияние ТГ на экспрессию отдельных генов может быть прямым и опосредованным. Считается, что наличие в гене T_3 -чувствительного элемента является доказательством возможности прямого влияния T_3 [299, 429]. Присутствие T_3 -чувствительного элемента обнаружено во многих генах, например, в гене, кодирующем β -субъединицу ТТГ, в генах гормона роста, ферментов синтеза жирных кислот, ацетил-КоА карбоксилазы,

фосфоенолпируваткарбоксыкиназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, тяжелой цепи α -миозина, Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума и др. Этот процесс идентификации гормончувствительных элементов продолжается [310].

Кроме модуляции скорости транскрипции геномной ДНК, ТГ обладают и посттранскрипционными механизмами действия. Эти эффекты, определяющие сохранность первичного транскрипта (период полужизни мРНК), установлены для ряда ферментов [258], в частности показано стабилизирующее действие на мРНК малик-фермента, синтеза жирных кислот, печеночной триглицеридлипазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гамма-метилгидроксиглутарил-КоА-редуктазы, Na^+/K^+ -АТФ-азы, а также ГЛЮТ-4, аполипопротеина и др. Не исключено и прямое влияние ТГ на активность ферментов. Это установлено, например, в отношении аллостерического ингибирования T_4 дейодиназы йодтиронинов 2-го типа [230].

Исучаются возможности реализации эффектов ТГ и другими механизмами, которые основаны на представлениях о существовании связывающих рецепторов этих гормонов не только в ядре, но и на плазматической мембране, в митохондриях. Эти «неядерные рецепторы», являясь другими, отличными от ядерных белками, обладают более низким сродством к йодтиронинам и скорее обеспечивают связывание гормонов для удержания их в клетке [101]. С наличием таких рецепторов связывают стимулирующее действие ТГ на синтез белка в митохондриях, приводящий к увеличению их размеров и возрастанию активности ферментов, включая энзимы дыхательной цепи, другие эффекты. На рис. 8 представлена обобщенная схема негеномных эффектов ТГ в клетке. Однако в целом пока отсутствует широкая база достоверных данных для оценки биологического значения существования внеядерных участков инициации действия тиреоидных гормонов [230, 351].

По физиологическим эффектам тиреоидные гормоны можно рассматривать как тканевые факторы роста. Нормальный предельный рост всего организма не развивается в отсутствии тиреоидных гормонов, несмотря на адекватные уровни гормона роста. Дифференцировочное и морфогенетическое воздействие тиреоидных гормонов особенно выразительно продемонстрировано у земноводных. У млекопитающих и человека ТГ обладают морфогенетическим дифференциальным действием. Поэтому у детей в отличие от взрослых йододефицит в значительной степени сказывается на процессах роста и развития, особенно нервной системы. Тяжелая недостаточность тиреоидных гормонов проявляется кретинизмом и характеризуется

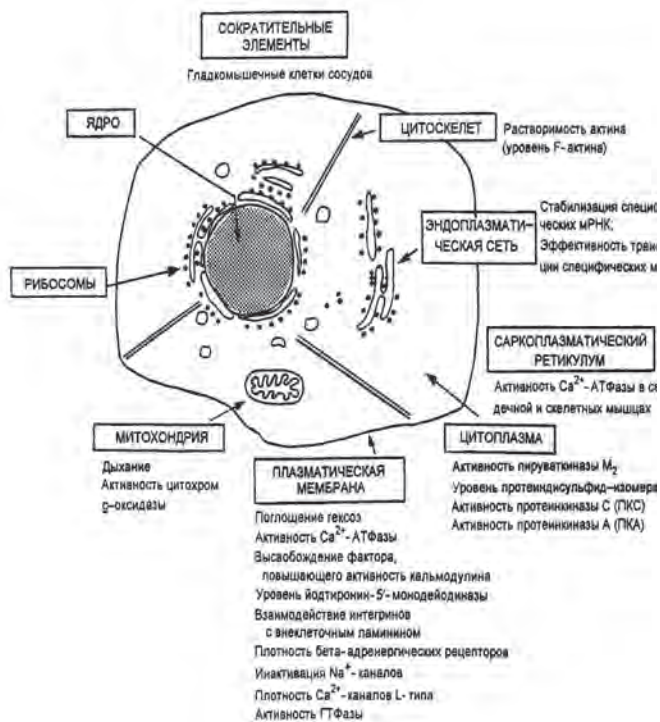


Рис. 8. Локализация мест опосредования негеномных эффектов тиреоидных гормонов в «идеальной» клетке (по Дейвис П. Дж., Дейвис Ф. Б., 2000)

задержкой роста и умственного развития. Нарушение линейного роста нередко приводит к карликовости, характеризуемой непропорционально короткими конечностями по сравнению с туловищем.

2.2. Влияние на метаболизм белков, углеводов, липидов

Метаболические эффекты ТГ разнообразны. Их действие на белковый обмен проявляется возрастанием скорости как синтеза, так и катаболизма с преобладанием последнего. Под влиянием тиреоидных гормонов находится экспрессия генов более 100 белков, включая структурные белки митохондрий, эндоплазматического ретикулама, миофибрилл и др. Вместе с тем при повышенной продукции йодтиронинов развивается отрицательный азотистый баланс, атрофия мышц, потеря массы тела [167, 325, 326, 342, 419]. При пониженной продукции

ТГ (гипотиреоз) снижается интенсивность синтеза значительной группы ферментов и других белков, но еще более падает и белковый катаболизм, развивается положительный азотистый баланс. Это приводит к диссоциации соотношения белков плазмы крови, печени, межклеточного матрикса соединительной ткани. Так, увеличивается содержание в плазме альбумина, усиливается их диффузия в межклеточную жидкость. Как следствие перераспределения альбумина, снижения синтеза гликопротеинов и протеогликанов с накоплением гликозаминогликанов в интерклеточных пространствах наблюдается увеличение сектора внеклеточной жидкости, формируются гипергидратированные структуры с развитием слизистого отека – микседемы. ТГ ускоряют утилизацию гепатоцитами аминокислот с усилением активности глутаматдегидрогеназы, аргиназы и др. [167, 310].

Через участие в белковом обмене ТГ играют существенную роль в обеспечении нормального роста, развития и целостности тканей. Эта функция ТГ связана также с их влиянием на состояние соматотропин-соматомединовой оси. Например, гипотиреоз сопровождается уменьшением чувствительности соматотрофов гипофиза к таким стимулам, как гипогликемия, продукция печенью инсулиноподобного фактора роста и его основного связывающего белка плазмы БСИФР-3 [175]. Вместе с гормоном роста, инсулиноподобным фактором роста, эстрогенами и андрогенами тиреоидные гормоны представляют собой важные системные факторы, которые влияют на рост детей и их минерализацию, особенно после начала полового созревания. В физиологических условиях ТГ активируют как синтез, так и деградацию матрикса кости. Одним из механизмов, с помощью которых ТГ производят эти эффекты является опосредованное действие, приводящее к повышению гормона роста и продукции инсулиноподобного фактора роста. После тиреодэктомии у животных обнаруживается снижение сывороточного уровня гормона роста, который нормализуется после введения тиреоидных гормонов [351]. Однако этими же авторами в исследованиях с культурами клеток эпифизарного хряща показано, что ТГ могут действовать непосредственно на эпифизарные пластины.

ТГ активируют различные стороны углеводного обмена: стимулируют глюконеогенез в печени, катаболизм глюкозы по гексозомоно- и гексодифосфатным путям, поглощение глюкозы мышцами и другими периферическими тканями. При гипертиреозе развивается гипергликемия за счет повышения толерантности, интенсификации глюконеогенеза и редуцирующего влияния ТГ на экспрессию плазматических рецепторов к инсулину на адипоцитах [167, 310]. При дефиците ТГ изменения в обмене углеводов носят противоположную

направленность. Но уровень глюкозы в крови, как правило, сохраняется, и его снижение чаще связано с нарушением других эндокринных механизмов регуляции углеводного обмена [213, 310].

Влияние ТГ на липидный обмен проявляется активацией липолиза, скорости окисления жирных кислот при одновременном усилении их использования для синтеза триглицеридов в печени (рис. 9). При этом преобладает катаболическая направленность обмена, что при гипертиреозе приводит к снижению запасов жира, похуданию и снижению концентрации липидов (холестерина, триглицеридов, фосфолипидов) в крови. При снижении уровня ТГ концентрация липидов крови возрастает, которая определяется значимым снижением их катаболизма, а не усилением их синтеза. В крови возрастает и уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вследствие отмены репрессорного влияния T_3 на экспрессию гена Апо-В100-протеина. Повышение триацилглицеролов в крови при гипотиреозе обусловлено также угнетением активности липопротеинлипазы. Действие ТГ на липидный обмен частично связано и с изменением чувствительности клеток жировой ткани к катехоламинам [167, 310]. С действием ТГ на метаболизм белков, липидов и углеводов связывают и их колоригенный эффект.

2.3. Влияние тиреоидных гормонов на энергетический обмен

Любые отклонения в деятельности щитовидной железы, связанные с увеличением или снижением продукции гормонов, сопровождаются нарушениями энергетического обмена [394]. ТГ оказывают влияние на термогенез и регуляцию температуры, стимулируют потребление кислорода.

Среди множественных эффектов тиреоидных гормонов особое внимание привлекает их влияние на энергетические процессы. Введение животным тиреоидных гормонов повышает потребление кислорода организмом после латентного периода, составляющего примерно 24 часа (калоригенное действие). Эксперименты на срезах тканей позволили локализовать это явление до уровня митохондрий клетки. Морфофункциональные изменения в митохондриях, возникающие при гипо- и гипертиреозе, настолько очевидны, что гипертиреоз был назван болезнью митохондрий [262, 276, 297]. На основании того, что активирование потребления кислорода организмом после введения тиреоидных гормонов выявляется только после длительного латентного периода, а эффект частично блокируется введением инги-

биторов синтеза белка, была выдвинута гипотеза: калоригенный эффект – это вторичное проявление действия тиреоидных гормонов, то есть следствие влияния этих соединений на белковый синтез. Позднее обсуждался и другой возможный механизм калоригенного эффекта тиреоидных гормонов: прямое влияние на радикалы жирных кислот липидов митохондриальной мембраны, изменяющие ее проницаемость для различных субстратов окисления и повышающие скорость перемещения электронов по дыхательной цепочке и, следовательно, функциональные способности митохондрий. В гипертиреоидном состоянии активируется транспорт цитозольного АДФ и неорганического фосфора в митохондрии, что связано с изменением транслокации и других субстратов окислительного фосфорилирования [297].

Влияние тиреоидных гормонов *in vivo*, кроме эффектов в отношении биосинтеза ферментного белка, может прямо или опосредованно реализовываться через изменение содержания коферментов, субстратов, активаторов и ингибиторов ферментов, функции других эндокринных систем, а также условий ферментативной реакции (доступность субстратов и удаление продуктов реакции при изменении проницаемости биомембран).

В условиях гипотиреоза одной из главных причин угнетения окислительных процессов в ткани печени считают выраженное снижение активности окислительных ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК): сукцинат-, малат- и изоцитратдегидрогеназы [18, 73, 290]. Введение тироксина в дозе 0,5 мг на 100 г массы тела крыс приводило к повышению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в тканях, чувствительных к действию тироксина: сердце, почках и особенно в печени. Подобный эффект связан с новообразованием белка, поскольку ингибитор белкового синтеза циклогексимид частично снимал стимулирующий эффект гормона. Удаление щитовидной железы у крыс сопровождалось снижением содержания в печени флавинадениндинуклеотида (ФАД) – простетической группы СДГ – до 66% от контрольного уровня. Введение T_4 и T_3 восстанавливало нормальный уровень ФАД путем модуляции активности флавокиназы [310].

В целом калоригенный эффект ТГ реализуется за счет активации энергозатратных процессов, включая синтез белков, работу ионных насосов, обеспечения возросшего уровня функционирования систем (миокард, гладкая мускулатура сосудов, дыхательных мышц, внутренние органы). Такая активизация становится возможной благодаря повышенной под влиянием ТГ экспрессии генов, контролирующих образование определенных белковых молекул, необходимых для выполнения транспортных, насосных, ферментативных, регуляторных,

структурных функций. Как результат, возрастают суммарные энергетические затраты, потребление АТФ с соответствующим увеличением теплопотерь [310, 394]. Столь длительное интенсивное состояние обменных процессов требует постоянную компенсацию энергозатрат путем усиления окислительных реакций и продукции АТФ в митохондриях. ТГ одновременно и обеспечивают повышенный синтез макроэргов в митохондриях путем включения ряда механизмов.

Все эти данные свидетельствовали, что калоригенный эффект ТГ связан с действием на окислительное фосфорилирование в митохондриях. Тиреоидные гормоны индуцируют синтез рассорягающих белков (ИСР). Рассорягающий белок-1 (ИСР 1) был описан впервые в буром жире грызунов как молекула, которая возвращает протоны из межмембранного пространства митохондрий в матрикс в обход АТФ-синтазы, т.е. рассорягает окисление и фосфорилирование. Однако у человека мало бурого жира. Позднее были идентифицированы дополнительные ИСР – ИСР2, ИСР3, ВМСР1 (митохондриальный белок-переносчик-1 мозга, или ИСР5) и ИСР4. Наиболее широко в тканях распространен ИСР2. ИСР3 обнаруживается преимущественно в скелетной и сердечной мышце, в буром жире, ИСР5/ВМСР1 и ИСР4 – в мозге. Эксперименты показывают, что по времени возникающие в митохондриях скелетной мышцы и миокарда рассоряжение под влиянием T_3 согласуется с действием ИСР3 в качестве молекулярной детерминанты регуляции ТГ основного обмена [88].

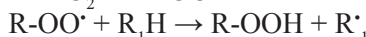
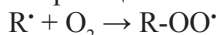
2.4. Влияние на систему окислительного гомеостаза

Нарушения функционального состояния щитовидной железы сопровождаются патофизиологическими сдвигами в системе окислительного гомеостаза [11, 12, 53, 122, 190, 191, 198, 220, 244, 300, 431]. Свободнорадикальные процессы играют важную роль в течении физиологических процессов в клетках и тканях и развитии патологических состояний [110, 111, 135, 152, 209, 210, 311]. Нарушение гомеостатического соотношения процессов образования реактивных форм кислорода и активности антиоксидантных систем биохимической адаптации (ферментативной и неферментативной) приводит к окислительному стрессу [59, 60]. Радикальному окислению подвержены любые органические соединения, однако особую роль в живых организмах играют цепные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), протекающие главным образом в липидных структурах биомембран [122]. Процесс ПОЛ делят на три фазы: зарождение цепей,

развитие цепных реакций и их обрыв (рис. 10). Важнейшими инициаторами ПОЛ являются активные формы кислорода, образующиеся при действии оксидазных ферментов, содержащих в активном центре один или несколько атомов (ионов) металла переменной валентности: Fe, Cu, Zn, Mn, Mo, а также под действием ионизирующей радиации, ультрафиолетового излучения, озона воздуха, некоторых химических веществ.



II. Развитие цепных реакций:



III. Обрыв цепей:

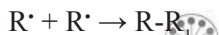


Рис. 10. Стадии ПОЛ (RH – ненасыщенная жирная кислота, X[·] – свободный кислородный радикал, R[·] – свободный липидный радикал, R-OOH – гидропероксид жирной кислоты)

Свободнорадикальные процессы участвуют в биосинтезе простагландинов, тромбоксанов, стероидных гормонов, в митохондриальном дыхании и микросомальном окислении, в регуляции обновления и проницаемости липидов биологических мембран; оказывают влияние на активность мембранных белков, регуляцию синтеза нуклеиновых кислот, процессов фагоцитоза, деления и дифференцировки, апоптоза клеток [55, 110, 254, 255, 340]. Таким образом, образование активных форм кислорода и свободнорадикальное окисление протекают в организме непрерывно в норме и при низкой интенсивности являются неотъемлемыми компонентами метаболических процессов. Избыток свободных радикалов оказывает повреждающее действие на липиды, белки, нуклеиновые кислоты, биологические мембраны, особенно чувствительны мембраны митохондрий. Воздействие на радикалы жирных кислот липидов мембран приводит к накоплению гидроперекисей, образованию кластеров, фрагментации мембран, изменению ее селективной проницаемости, активности мембранных белков. К токсичным биомолекулам, генерируемым в процессе ПОЛ, относятся и вторичные продукты окислительной деградации жирных кислот – альдегиды и кетоны. Так, липоперекисные альдегиды, среди которых

в количественном отношении наиболее значимы малоновый диальдегид (МДА) и 4-гидрокси-2-ноненаль [433], действуют как высокореактивные электрофильные молекулы, легко вступают в реакции с белками и нуклеиновыми кислотами, подавляют интенсивность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, активность различных мембраносвязанных ферментов [376], а также могут активировать каскад клеточных сигнальных молекул и факторы транскрипции: ядерный фактор 2 (Nrf2), ядерный фактор каппа би (Nf-kB), активирующий протеин-1 (AP-1), рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PrAR), митогенактивируемые протеинкиназные каскады (МАРК), протеинкиназы С [26, 374, 397, 399, 403].

В физиологическом состоянии процессы ПОЛ уравниваются антиоксидантной системой (АОС), включающей ферментативное и неферментативное звенья. К неферментативным антиоксидантам относятся феноловые и тиоловые соединения и хелатные антиоксиданты (АО). Наиболее эффективными фенольными АО являются α -токоферол, β -каротины, убихиноны, биофлавоноиды. Антиоксидантным действием обладают аскорбиновая кислота, эстрогены, глутатион и другие SH-содержащие соединения, мочевая кислота и др. [110, 209, 210].

Для ферментативных АО характерны высокая специфичность действия, направленная против определенных активных форм кислорода и групп свободных радикалов, определенная клеточная локализация. Основными антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГПО) и каталаза. Существенную роль в антиоксидантной защите принадлежит глутатионтрансферазе и глутатионредуктазе. СОД нейтрализует супероксиданион кислорода (O_2^-) с образованием пероксида водорода, имеет Cu-, Zn-содержащую форму, располагающейся в цитозоле и межмембранном пространстве митохондрий и Mn-содержащую, расположенную в митохондриях, а также экстрацеллюлярную (Э-СОД). СОД обнаружена практически во всех тканях [13, 122]. Каталаза – гемсодержащий фермент, катализирующий разложение H_2O_2 , обладающий очень высокой удельной активностью. Фермент локализован в цитозоле, пероксисомах клеток. Наибольшая активность фермента обнаруживается в печени, эритроцитах и почках [122, 210]. Глутатионзависимые ферменты катализируют разложение гидропероксидов и органических пероксидов с использованием глутатиона. ГПО – селензависимый фермент, обнаруживается во всех тканях животных и человека. 70% фермента располагается в цитозоле, 30% – в митохондриях.

Сродство ГПО к H_2O_2 выше, чем у каталазы, вследствие этого ГПО активна и эффективна при низких концентрациях H_2O_2 . При высоких концентрациях пероксида водорода ключевая роль принадлежит каталазе, поскольку закисление среды под действием H_2O_2 приводит к снижению активности ГПО [122, 172]. Определенные изоформы глутатионтрансферазы также обладают способностью разлагать пероксиды. Глутатионредуктаза обеспечивает с участием НАДФН восстановление глутатиона, необходимого для функционирования ГПО и глутатионтрансферазы [170, 172].

Неотъемлемым условием для развития окислительного стресса является дисбаланс между уровнем продукции радикальных соединений и возможностями АОС по их нейтрализации [209, 210]. Выявлена интенсификация ПОЛ при различных патологических состояниях: канцерогенезе, воспалении, гипоксии, гипероксии, лучевых поражениях, сердечно-сосудистых, бронхолегочных и других заболеваниях [55, 110, 122, 209, 210].

Имеющиеся в настоящее время данные о влиянии йодированных тиреоидных гормонов на процессы свободнорадикального окисления весьма неоднозначны и позволяют отнести их как к анти-, так и к прооксидантам. Антиокислительная активность тироксина (T_4), не уступающая активности α -токоферола и превосходящая антиоксидантную активность кортизола и эстрогенов, отмечена в микросомах и в митохондриях. Собственно антиоксидантную активность ТГ связывают с наличием в их структуре фенольного фрагмента [66]. Существуют предположения, что T_4 выступает как регулятор синтеза антиоксидантных ферментов, в частности, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы. В то же время сообщается о прооксидантном действии гормонов щитовидной железы, продемонстрированном как *in vitro*, так и *in vivo*. И дефицит, и избыток ТГ сопровождается интенсификацией свободнорадикального окисления. Увеличение концентрации активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, белков и других соединений вносят вклад в клинику как гипо-, так и гипертиреоза. По одним источникам интенсификация СРО при гипотиреозе сопровождается активацией, а по другим – ингибированием основных ферментов антиоксидантной защиты [15, 18, 180, 372]. Описано свойство тироксина тормозить перекисное окисление липидов в субмикросомальной системе, содержащей НАДФ•Н, трехвалентное железо и НАДФ•Н-зависимую цитохромредуктазу *c*. При изучении процессов ПОЛ в мембранах митохондрий установлено, что T_4 в концентрациях $5 \cdot 10^{-7}$ М задерживает интенсивность хемилюминесценции (ХЛ), а в более низких ($5 \cdot 10^{-8}$ М), особенно

в присутствии Mg^{+2} , оказывает прооксидантное действие [418]. Тироксин *in vivo* снижает концентрацию малонового диальдегида (МДА) в склере, роговице, цилиарном теле. Кроме того, показано, что тироксин в физиологических концентрациях ($1 \cdot 10^{-8}$ М) оказывает антиоксидантное действие: в митохондриальной фракции коры головного мозга интенсивность ХЛ снижалась на 69%. Многовариантность действия ТГ позволяет предположить наличие у них способности модифицировать свободнорадикальные повреждения белков, липидов и нуклеиновых кислот, влияя на различные уровни клеточного метаболизма; вмешиваясь в процесс синтеза про- и антиоксидантных ферментов и белков, выполняя роль собственно антиоксиданта, подавляя индукцию свободных радикалов. Выявлено, что введение крысам низких доз ТГ повышает активность ферментов антиоксидантной защиты клетки: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [66, 103].

Активация ПОЛ наблюдается и при медикаментозном подавлении функции щитовидной железы, сопровождающимся снижением уровня тиреоидных гормонов в кровотоке [398]. При изучении анти- и прооксидантных свойств мерказолила (тиамазол) установлено, что уровень альдегидных продуктов ПОЛ в щитовидных железах вырастает в 1,9–3,0 раза при введении антитиреоидного вещества в дозах 6, 12, 20 и 30 мг/кг массы тела [222].

Калоригенное действие ТГ коррелирует с интенсивностью поглощения печенью и миокардом кислорода, выраженностью образования продуктов липопероксидации и скоростью истощения уровня глутатиона. Авторы предполагают, что ТГ, повышая функциональную активность клеток печени и миокарда, способствуют развитию оксидативного стресса [415, 419].

Имеется зависимость доза-эффект системы тиреоидин-липопероксидация: небольшие дозы тиреоидина у крыс ингибируют на 50–120% накопление в миокарде и плазме крови продуктов ПОЛ, повышая в них активность антиоксидантной системы [381].

У больных с тиреопатиями, сопровождающимися гипо- и гипертиреозом, установлено в эритроцитах повышенное содержание продуктов липидпероксидации (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и высокий уровень ХЛ плазмы крови. При экспериментальном гипер- и гипотиреозе выявлено повышенное накопление липоперекисей в лимфоидных органах крыс при высокой активности Cu, Zn- и Mn-зависимых супероксиддисмутаза на фоне снижения активности каталазы и глутатионпероксидазы в этих тканях [200]. У больных с компенсированным гипотиреозом выявлена положительная корре-

ляция показателей быстрой вспышки хемилюминесценции плазмы крови с содержанием триглицеридов ($r = +0,82$) и липопротеинов низкой плотности ($r = +0,69$) в плазме. При декомпенсированном гипотиреозе выявлена положительная корреляция между быстрой вспышкой хемилюминесценции плазмы крови и содержанием холестерина в плазме ($r = +0,41$). В исследованиях *in vitro* и *in vivo* были получены данные об эффективном подавлении быстрой вспышки хемилюминесценции на 46–70% у больных гипотиреозом препаратом липоевой кислоты [15].

Установлена зависимость между уровнем T_3 и T_4 и обеспеченностью антиоксидантными витаминами Е и С [409]. Показана корреляция между содержанием продуктов ПОЛ в периферической крови и интенсивностью поглощения йода ЩЖ у лиц с диффузным токсическим зобом разной степени тяжести и гипертиреозом, а с наступлением эутиреоидного состояния эти явления исчезали [339, 392]. Имеются также сведения о снижении уровня ТГ и клинических показателей у больных токсическим зобом при медикаментозном ограничении интенсивности ПОЛ путем применения антиоксидантных средств [120, 362], при индуцировании дисфункции ЩЖ введением таких прооксидантов как свинец, кадмий [355, 383]. Результаты этих исследований показывают, что гипертиреоз сопровождается активацией свободнорадикального окисления липидов, а применение антиоксидантов способно ограничить последствия гипертиреоза.

В литературе имеются сведения об антиокислительных свойствах йодсодержащих биологически активных добавок. Так, показано ингибирование процессов ПОЛ в модельных системах, содержащих желточные фосфолипиды, при введении органически связанных форм йода в составе йодполисахаридных комплексов [121, 186, 188, 198].

Таким образом, состояния гипо- и гипертиреоза сопровождаются сдвигами в системе окислительного гомеостаза, которые имеют существенное значение в патогенезе и проявлении их клинических вариантов.

ГЛАВА 3

ДЕФИЦИТ ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ И ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. По данным ВОЗ, около 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита, около 740 млн человек имеют увеличенную щитовидную железу (эндемический зоб), а 40 млн – крайнюю умственную отсталость в результате йодной недостаточности [6, 31, 64, 98]. Термин йододефицитные заболевания был предложен ВОЗ в 2001 г. для обозначения патологических состояний, которые развиваются в популяции в результате йодного дефицита и которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода.

В России зобная эндемия распространена повсеместно. В силу своего географического положения более 50% территории России эндемичны по зобу [2, 97, 100]. В 1990 г. на территории России было зарегистрировано более миллиона случаев эндемического зоба. По данным исследований, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в Центральной части России составляет 15–25%, а по отдельным регионам – до 40%. Оценка потребления йода населением основывается на медиане концентрации йода в моче (медиана йодурии) детей 8–10 лет как для оценки эпидемиологической ситуации, так и контроля программ профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода. На рис. 11 представлена распространенность зобной эндемии в различных регионах России [246].

Дефицит йода и распространенность эндемического зоба в регионах России и сопредельных территориях отмечается различными авторами [3, 29, 68, 70, 43, 45, 81, 146, 216, 245].

Две трети административных территорий отнесены к зонам легкой или умеренно выраженной эндемии йододефицитного зоба. В некоторых регионах Севера, Сибири и Дальнего Востока вновь подтверждена наиболее тяжелая эндемическая ситуация. С другой стороны, в отсутствии противозобной профилактики дефицит йода стал регистрироваться и в тех областях, которые ранее считались неэндемичными. Например, в Тамбовской и Воронежской (ранее

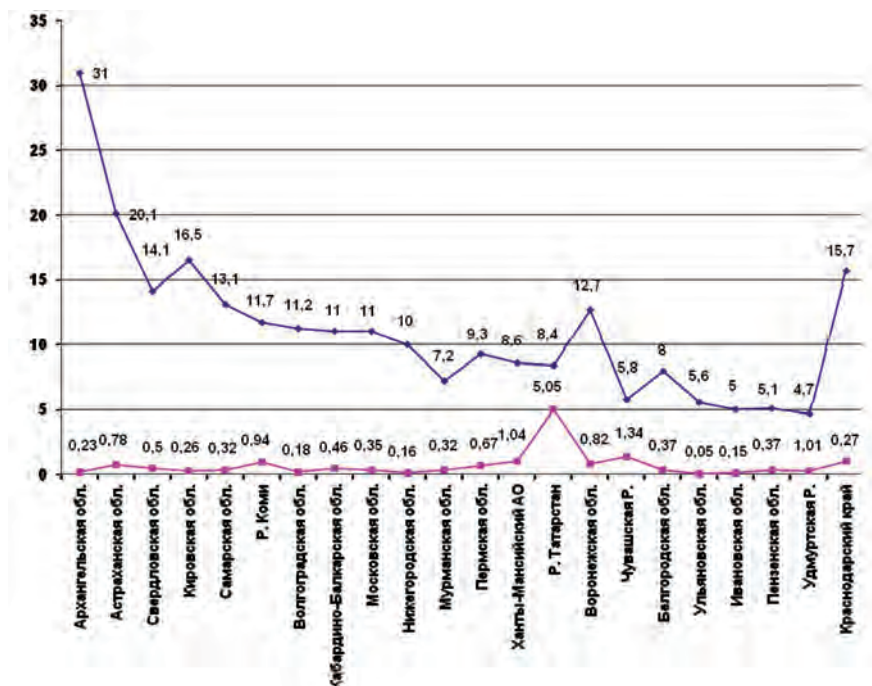


Рис. 11. Распространенность диффузного эутиреоидного зоба (%) в различных регионах России (по Платоновой И.М., Трошиной Е.А., 2015)

считавшихся йодобеспеченными и свободными от зобной эндемии) частота зоба сегодня составляет 15–40%, в Москве и Московской области – 8–24% [7, 138, 301].

С точки зрения географии йодный дефицит и связанная с ним зобная эндемия наиболее распространены в горных районах и предгорьях РФ: на Северном Кавказе, Урале, Алтае, Восточной Сибири, Верхней и Средней Волге. Более высокая частота зобной эндемии характерна для страны в ее азиатской части по отношению к европейской территории.

Более широкое распространение дефицита йода в горных регионах связывают с такими явлениями как обледенение Земли в четвертичном периоде и затопление, в результате которых большая часть йода оказалась вымытой и унесенной реками в море. Т. Феллинберг еще в 1926 г., в работе, посвященной круговороту йода в природе и йодному обмену в организме, указал на обратную зависимость содержания йода в окружающей природе от высоты над уровнем моря.

Так, по его данным, если содержание йода на уровне моря принять за 100%, то на высоте 500 м его содержание снижается до 60%, 1000 м – до 37,5%, 2000 м – до 14%, 5000 м – до 0,7% [цит. по 304]. Обратную зависимость автор получил также при сопоставлении суточного потребления йода населением отдельных городов и распространенности зоба: при потреблении йода 200 мкг/сут зоб не выявлялся, 100 мкг/сут частота зоба составила 3%, 40 мкг/сут – 50%, 20 мкг/сут – 85%. Аналогичные результаты, свидетельствующие о зависимости частоты зоба и кретинизма от потребляемого йода, были получены впоследствии и другими авторами.

Башкортостан является эндемической территорией по содержанию йода в почве и воде. Геохимические особенности региона способствуют постоянному риску развития йододефицитной патологии у населения. Целенаправленное изучение региональных особенностей содержания йода и некоторых других элементов (медь, свинец, марганец) на территории Башкирии и распространенности эндемического зоба были проведены Я.Н. Аскаровой (1969). Выявилась исключительно неоднородная картина распространенности и тяжести течения зубной эндемии: эндемическое увеличение щитовидной железы I–V и III–V степеней колебалась от 11,7 до 54,7% и от 0,4 до 7,2% соответственно. Наибольшую распространенность эндемический зоб имел в Кугарчинском (54,7%), Белорецком (47,7%), Бурзянском (37,1%), Стерлибашевском (39,1%), Учалинском (34,3%), Бураевском (31,4%) и Калтасинском (30,6%) районах. Средняя частота распространенности (21,0 до 29,9%) выявилась в большинстве (16) обследованных районах: Благовещенском, Кигинском, Абзелиловском, Мечетлинском, Зилаирском, Благоварском, Караидельском и др. Минимальная распространенность, исчисляемая в пределах от 11,7 до 20,3%, была установлена в Кармаскалинском, Кушнаренковском, Хайбулинском, Янаульском, Баймакском, Аургазинском районах. Зоб III–V степени чаще был обнаружен в Балтачевском, Зилаирском, Зиянчулинском, Караидельском, Белорецком, Бурзянском районах, где величина заболеваемости колебалась от 5,1 до 7,2%. Эндемическое увеличение щитовидной железы I–V степени в среднем по республике было обнаружено у 26,8% обследованных – 402875 человек. При этом преобладало увеличение железы I–II степени, составляя 24,2%, выраженные формы зоба – 2,6%. Среди выявленных лиц с увеличенной щитовидной железой диффузный зоб составлял 94,8%, а узловой и смешанный зоб – 5,2% (27% – у мужчин) [211]. Анализ связи содержания йода и интенсивности эндемии зоба в местностях с горным рельефом показал снижение частоты увеличения щитовидной желе-

зы среди населения в таком порядке: Горный Урал, Бугульминско-Белебеевская возвышенность, Уфимское плато, Юрюзанско-Айская равнина, Зилаирское плато, Прибельская равнина, Зауральская степная полоса. Такую же зависимость между уровнем йода в почвах Предуралья и заболеваемостью зоба убедительно продемонстрировали исследования Г.А. Кольцовой (1970). Высокую частоту зоба на южных отрогах Уральских гор и Прикаспийской низменности выявил В.И. Зак (1973). Значительная распространенность зоба среди детей республики показана в работах Ф.Г. Садыкова (1989) и О.А. Малиевского (2001).

Целенаправленные исследования зоба как медико-геологической проблемы в начале XXI столетия были проведены Л.М. Фархутдиновой (2005). Автор обследовал 957 женщин в трех районах Республики Башкортостан (Кугарчинский, Шаранский и Бурзянский) согласно международным эпидемиологическим критериям и установил, что у 27% обследованных имеется патология щитовидной железы, в том числе у 20,5% – зоб (диффузный, узловой, смешанный).

В 2011–2012 гг. было проведено обследование школьников 2–3 классов (8–9 лет) школ г. Мелеуз и с. Зирган Мелеузовского района Республики Башкортостан, расположенных на южных отрогах Уральских гор [40, 41, 77, 79, 94, 127]. Была проведена оценка фактического питания, экспертиза качественного состава набора пищевых продуктов, используемых в питании учащихся. Оценка фактического питания проводилась методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания в течение 10 дней с помощью специально разработанного вопросника, а также суточного рациона детей с использованием таблиц химического состава пищевых продуктов. Были проведены расчеты содержания в пище йода, которые показали в среднем недостаточное поступление микроэлемента (табл. 1).

Изучение йодурии кинетическим церий-арсенитным методом, рекомендованным экспертами Всемирной Организации Здравоохранения,

Таблица 1

Содержание йода в рационе фактического питания городских и сельских детей препубертатного возраста, Ме [25%; 75%]

Показатели	Физиологическая норма	Группы детей		p
		г. Мелеуз, n=80	с. Зирган, n=85	
Йод, мкг	120	78 [56; 130]	66 [48; 110]	0,035

Примечание: p – непараметрический критерий Манна-Уитни

Показатели концентрации йода в моче городских и сельских детей препубертатного возраста

Населенный пункт	n	Количество детей (абс. % с йодурией, мкг/л)					Ме [25%; 75%]
		≤20	21-49	50-99	100-299	≥300	
г. Мелеуз	88	11/2,5	15/17	22/25,1	39/44,3	7/1,1	88,9 [45,3; 144,0]
с. Зирган	93	16/17,2	36/38,7	26/28	15/16,1	0	52,3 [26,1; 79,2] p=0,0042
Всего	181	27/14,9	51/28,2	48/26,5	54/29,8	1/0,6	70,3 [35,1; 108,3]

подтвердило результаты расчетов содержания йода в рационе фактического питания школьников младших классов (8–9 лет), отражая состояние йододефицита (табл. 2).

Медиана йодурий в целом составила 70,3 мкг/л, при этом у городских детей 88,9 мкг/л, сельских 52,3 мкг/л. Выраженность йодурии коррелирует с йодной недостаточностью [427]. Экскреция с мочой, равная или превышающая 100 мкг/л, является нормой, йодурия 50–99 мкг/л соответствует легкой йодной недостаточности, 21–49 мкг/л – умеренной, менее 20 мкг/л – тяжелому дефициту. Полученные результаты свидетельствуют, что 70% детей региона имеют дефицит йода, который в селе встречается значительно чаще.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило увеличение объема у 10,8% детей города и 13,7% – села.

Результаты определения биохимических маркеров функционального состояния щитовидной железы позволяют его характеризовать как эутиреоидное (табл. 3). Биохимические маркеры определяли методом иммуноферментного анализа, используя реагенты ЗАО «Вектор-Бест» и комплекс приборов «Униплан» и «Biorad Mark». Наиболее полезным и чувствительным показателем состояния щитовидной железы считается уровень тиреотропного гормона, который повышается при гипотиреозе. Снижение синтеза тиреоидных гормонов, обусловленное дефицитом йода, вызывает увеличение по типу обратной связи продукцию аденогипофизом ТТГ, являющегося основным стимулятором пролиферации ткани щитовидной железы, под влиянием которого развивается её компенсаторная гипертрофия – зоб [71].

Содержание маркёров функционального состояния щитовидной железы в сыворотке крови детей препубертатного возраста, Ме [25%; 75%]

Показатели	Референсные величины *	г. Мелеуз, n=88	с. Зирган, n=92	p
ТТГ, мМЕ/л	0,4–4,2	2,4 [1,57; 3,13]	2,2 [1,69; 2,36]	0,431
oT ₄ , нмоль/л	83–172	82,6 [76,5; 90,6]	86,7 [81,8; 90,4]	0,076
cT ₄ , пмоль/л	10–24	15,2 [12,1; 16,0]	16,8 [14,4; 18,4]	0,260
oT ₃ , нмоль/л	1,45–3,14	2,28 [1,91; 3,08]	2,16 [1,78; 2,46]	0,302
cT ₃ , нмоль/л	4–7,4	4,2 [3,9; 4,3]	4,1 [4,0; 4,3]	0,531
Тиреоглобулин, нг/мл	0–50	26,7 [16,6; 46,2]	40,4 [21,0; 83,4]	0,011
Антитела к ТПО, МЕ/мл**	<30	8 [5,3; 16,4]	6,7 [4,0; 12,1]	0,061

Примечание: * – референсная величина [145, 147], ** – референсная величина производителя реагентов, ТТГ – тиреотропный гормон, oT₄ и cT₄ – общий и свободный тироксин, oT₃ и cT₃ – общий и свободный трийодтиронин, ТПО – тиреопероксидаза

Более высокие, чем референсные, значения уровня ТТГ (4,2 мМЕ/л) выявилось у 9,6% обследованных детей. Эксперты США предлагают снижение верхней границы нормы содержания ТТГ в крови с 4–5 мМЕ/л до 2,5 мМЕ/л. Некоторые авторы [270], поддерживающие такое сужение границы нормы, полагают, что уровень ТТГ от 2,5 до 4,0 мМЕ/л у детей отражает более раннюю по срокам и более легкую степень тиреоидной недостаточности, характеризуя «минимальную тиреоидную недостаточность». Поводом для такого сужения явились результаты, проведенных в США, обширных эпидемиологических исследований лиц с йодной недостаточностью, получавших адекватную йодную терапию. В литературе также имеются свидетельства о том, что у детей и подростков, имеющих базальный уровень ТТГ в сыворотке крови выше 2,0 мМЕ/л, но ниже 4,0 мМЕ/л обнаруживаются изменения, характерные для снижения функциональных резервов щитовидной железы, выявляемые при стимуляции тиреоцитов ТТГ [50, 323]. При сужении границы нормы ТТГ в сыворотке крови до 2,5 мМЕ/л минимальная тиреоидная недостаточность выявилась у 35,3 % (47,8 % в городе, 27,9 % в селе) детей региона.

У 27,2 % младших школьников уровень общего трийодтиронина (oT₃) превышал норму, а содержание общего тирокина (oT₄) у 19,5%

обследованных было ниже референсной величины 83 нмоль/л, в то время как концентрация свободных T_3 и T_4 сохранялись в границах нормы. Эти изменения можно расценивать как адаптационную активацию функционального состояния щитовидной железы на йододефицитный статус организма. Об этом же свидетельствуют данные, показывающие содержание тиреоглобулина более 50 нг/мл у 17,3% обследованных детей, что характеризует эндемичность региона по зобу.

Корреляционный анализ показал наличие связи между уровнем йодурии и объемом щитовидной железы ($R_s=0,313$, $p=0,0086$), объемом щитовидной железы и ростом ($R_s=0,389$, $p<0,0001$), и массой тела, обследованных школьников ($R_s=0,297$, $p=0,0002$). Выявлено наличие взаимосвязи йодурии с ростом ($R_s=0,371$, $p=0,0027$), массой тела ($R_s=0,241$, $p=0,0011$), между йодурией и содержанием в сыворотке крови холестерина ($R_s=-0,321$, $p=0,008$), креатинина ($R_s=0,409$, $p<0,0001$), общего кальция ($R_s=-0,459$, $p<0,0001$), фосфора ($R_s=0,533$, $p<0,0001$), активностью щелочной фосфатазы ($R_s=0,283$, $p=0,0019$), а также и некоторыми гематологическими показателями: средним содержанием гемоглобина в эритроците ($R_s=-0,256$, $p=0,0020$) и средней концентрацией гемоглобина в эритроците ($R_s=-0,386$, $p=0,0002$), демонстрируя наличие взаимосвязи обеспеченности йодом детей с физическим развитием и метаболизмом, включая область железосодержащих структур, состояние фосфорно-кальциевого и костного метаболизма.

Установлена также зависимость распространенности зоба от возраста, что определяется уровнем потребления и расхода йода: чем более тяжелый йодный дефицит испытывает та или иная группа населения, тем на более ранний возраст приходится наибольшая заболеваемость зобом. Более чем в 50% случаев диффузный зоб развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% случаев – до 30 лет. Таким образом, диффузный зоб – это патология молодых людей [14, 46, 295, 296].

Эндемия йододефицитных состояний представляется острой медико-социальной проблемой, обусловленной пониманием того, что недостаточность йода является не только основным этиологическим фактором эутиреоидного зоба, но и приводит к развитию целого ряда психосоматических заболеваний (табл. 4).

Йододефицитные заболевания – это широкий круг заболеваний, формированию которых способствует снижение функциональной активности щитовидной железы, происходящее в условиях дефицита йода.

Дефицит йода у матери, приводящий к нарушению синтеза тиреоидных гормонов щитовидной железы матери и плода, приводит к нарушению созревания и становления функций мозга у плода. Самый

Проявления и последствия йодной недостаточности
(по Пальчиковой Н.А. и др., 2002)

Период жизни	Спектр йДЗ
Плод	Повышение перинатальной смертности (мертворождение и смерть до 7 недель антенатального периода). Врожденные пороки развития. Эндемический (неврологический и миксематозный) кретинизм. Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах.
Новорожденные	Увеличение младенческой смертности. Врожденный (неонатальный) гипотиреоз. Врожденный (неонатальный) зоб. Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах.
Дети и подростки	Эндемический зоб. Субклинический (ювенильный) гипотиреоз. Нарушения умственного, физического и полового развития. Снижение умственной и физической работоспособности. Высокая заболеваемость и склонность к хроническим заболеваниям. Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах.
Взрослые	Зоб и его осложнения. Гипотиреоз. Снижение физической и интеллектуальной работоспособности. Нарушение репродуктивной функции у женщин. Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах. Акселерация атеросклероза.

быстрый рост развивающегося мозга у новорожденных происходит в первые 6 месяцев жизни, на протяжении 2–3-го года скорость его роста замедляется. Тиреоидная недостаточность в критический период максимального роста мозга и задерживает его созревание, обуславливая необратимую психическую отсталость – кретинизм [214].

Вместе с тем как плод, так и новорожденный ребенок особенно чувствительны к прямому или опосредованному через организм беременной женщины действию избытка йода, который подавляет

функцию щитовидной железы [46]. Важным следствием дефицита йода во время гестации является неонатальный или врожденный зоб. В очагах умеренной и легкой зобной эндемии у новорожденных от матерей, не получавших йод, объем щитовидной железы увеличен на 39% по сравнению с новорожденными от матерей, у которых была проведена коррекция йодного дефицита [323, 335, 336]. Чтобы обеспечить нормальную секрецию T_4 , оборот внутритиреоидного йода у младенцев должен быть в 25–30 раз выше по сравнению с подростками и взрослыми. При дефиците йода для поддержания физиологических уровней тиреоидных гормонов требуется еще большее увеличение оборота микроэлемента, что объясняет высокую восприимчивость плода и новорожденного к йодной недостаточности [235].

Появление зоба у детей совпадает с временем, когда происходит ускорение роста и полового созревания, т.е. к переходу качественно нового этапа физического и умственного развития организма требуется повышенное образование тиреоидных гормонов. В условиях дефицита йода потребность в гормонах обеспечивается гиперплазией паренхимы щитовидной железы.

В детском и подростковом возрасте в йододефицитных регионах наблюдается преимущественно субклинический гипотиреоз, и внешне дети незначительно отличаются от здоровых. Однако субклинический гипотиреоз нередко приводит к снижению интеллектуальной деятельности (памяти, воспроизведению слуховой и зрительной информации, способности к обучению, выполнению школьных заданий и др.). Кроме того, в условиях дефицита йода у детей повышается заболеваемость, ухудшаются показатели физического и полового развития [14, 50, 235, 236].

При проведении выборочных эпидемиологических исследований по оценке йодной недостаточности, согласно критериям ВОЗ в 25 регионах РФ на всех исследованных территориях была выявлена йодная недостаточность [263].

Дефицит йода встречается в городах, но особенно выражен в сельской местности, что связано как с социально-экономическими причинами, так и определенными традициями питания на селе. Так, оценка йодурии в г. Иркутске у 488 детей показала распространенность йододефицитных состояний на уровне 82,2%, выраженных форм йодной недостаточности – 53,5%, а у детей, проживающих в Иркутской области – 86,3% и 35,0% соответственно [262, 264, 329]. Аналогичные результаты получены при исследовании йододефицитных заболеваний в Якутии, Красноярском крае, Республике Тыва, Республике Бурятия, Забайкалье [115, 264].

К развитию гипофункции щитовидной железы, наряду с недостаточным потреблением йода, приводит и неблагоприятная окружающая среда, содержащая «неспецифические» струмогенные факторы, препятствующие поступлению йода в щитовидную железу, затрудняющие синтез тиреоидных гормонов или оказывающие прямое повреждающее действие на ткань щитовидной железы. К струмогенным факторам можно отнести многие производственные поллютанты (промышленные и сельскохозяйственные), некоторые лекарственные препараты, бактериальное загрязнение воды, а также дисбаланс макро- и микроэлементов [32, 64, 72, 73, 91a]. Распространенность зобной эндемии совпадает с нарушением оптимальных соотношений макро- и микроэлементов – кобальта, цинка, железа, хрома, меди, селена, кремния, фтора, кальция, марганца и ряда других элементов, поддерживающих функцию щитовидной железы. Известно, что селен, кобальт, медь, марганец, железо, цинк являются важными компонентами ферментов, участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов. Дефицит этих микроэлементов в организме может быть биогеохимическим фактором развития зобной эндемии [4, 271, 272, 277, 303, 304, 305, 306].

Щитовидная железа является органом с высоким содержанием селена. Дефицит селена способствует развитию зоба и утяжеляет йододефицитные состояния [47, 84, 405]. Дефицит селена имеет значение в развитии аутоиммунного тиреоидита [405, 422], изменении соотношений T_3 к T_4 при старении [48]. Селен в виде селеноцистеина входит в состав дейодиназы, катализирующей превращение в периферических тканях T_4 в T_3 . Кроме того, селен является компонентом антиоксидантного фермента глутатион-S-пероксидазы, тиоредоксинредуктаз и способствует защите щитовидной железы от повреждающего действия свободных радикалов [287, 288]. Дефицит этого микроэлемента приводит к дисбалансу тиреоидных гормонов, проявляющийся в накоплении T_4 с одновременным снижением содержания T_3 в щитовидной железе, угнетает воспаление и способствует снижению антител при аутоиммунном тиреоидите [143, 377].

Одновременный дефицит йода и кобальта приводит к разрастанию железистой ткани щитовидной железы и приводит к снижению ее синтезирующей способности [237]. Показано, что кобальт угнетает активность тирозинйодиназы, катализирующей йодирование тирозина, а также цитохромоксидазы, участвующей в окислении йодида в йодат. Избыток кобальта также провоцирует развитие зоба [4].

Недостаток меди в объектах внешней среды также связан с распространенностью зоба [21]. При диффузном зобе у детей обнаружено

снижение меди в волосах [56, 57]. Медь в составе металлоферментов принимает участие в процессе перевода неорганического йода в органическое состояние и способствует усвоению йода щитовидной железой [308]. К снижению фиксации йода в щитовидной железе, гипофункции и увеличению пролиферативной активности способствует и избыточное поступление в организм никеля [237], обнаружено его повышенное содержание в ткани щитовидной железы и тиреоидных узлах при зобе. Марганец является физиологическим антагонистом меди, кобальта, селена, магния, и его избыток в организме также приводит к гиперплазии щитовидной железы [4, 28, 29, 30].

На основании изучения состояния щитовидной железы, тиреоидного статуса у 957 жительниц и определения спектра микроэлементов (Fe, Cr, Se, Ni, Co, Cu, Mn, Zn) почвы ряда районов с равноценной степенью йодного дефицита Л.М. Фархутдиновой (2005) установлена связь выявления эндемического зоба и аутоиммунного тиреоидита с региональными особенностями микроэлементного состава местности проживания.

Йодный дефицит особенно усугубляется по причине нерационального питания населения всех возрастных групп, прежде всего наиболее чувствительных к недостаточности поступления йода детей, подростков и беременных. По данным эндокринологического научного центра РАМН, среди россиян выявлено сниженное потребление йода основной массой населения: в среднем 30–80 мкг в сутки при норме 150–250 мкг [114, 177, 289]. Более чем у половины детей средние показатели йодурии остаются ниже нормы – медиана йодурии по стране 82,2 мкг (от 17 до 125 мкг), а зоб наблюдается у 3,6–38,0%. Эти факты установлены в результате масштабных эпидемиологических исследований, которые на постоянной основе проводятся эндокринологическим научным центром Минздрава России в разных регионах страны [246]. Естественные (природные) способы восполнения дефицита йода население практически не использует: морскую рыбу в питании регулярно используют менее 5% семей, йодированную соль покупают не более трети семей, технология животноводства и приготовления молочных продуктов в РФ не позволяет восполнять нехватку йода. Вследствие этого имеется реальная возможность формирования и дальнейшего роста ЙДЗ [35, 280, 290].

На структуру и функции щитовидной железы влияют и антропогенные факторы, увеличивая риск ее заболеваний, особенно на фоне дефицита йода. Антитиреоидным действием обладают серосодержащие органические вещества (тиоционат, изотиоционаты, тиооксазолидоны, дисульфиды), флавоноиды или полифенолы (гликозиды,

агликоны, флороглюцин, феноловые кислоты и др.), полигидрокси-фенолы (фенол, катехин, резорцин и его производные, гидрохинон, динитрофенол и др.), пиридины (гидрокси- и дигидроксипиридины), фталевые эфиры и их метаболиты, полихлорбифенилы, полибромбифенилы, ДДТ (2,2-бис-(*p*-хлорфенил)-1,1,1-трихлорэтан), ДДЭ (2,2-бис-(*p*-хлорфенил)-1,1-дихлорэтан), диоксины и диоксиноподобные соединения, полициклические ароматические углеводороды, литий, тяжелые металлы [32, 64, 72, 91a, 280]. Имеется связь устойчивого роста тиреоидной патологии с неблагоприятной экологической обстановкой, особенно в крупных промышленных городах с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха (оксиды азота и углерода, диоксиды углерода и серы, формальдегид, углеводороды, диоксины, тяжелые металлы и др.) [280]. Патология ЩЖ, по мнению авторов, является своеобразным маркером экологического неблагополучия. Роль дополнительного стромогенного фактора может играть характер питания, его несбалансированность по основным жизненно важным веществам на фоне существующего йододефицита [34, 235].

Несмотря на очевидность роли факторов окружающей среды, в патогенезе ИДЗ определенное значение могут иметь и особые фенотипические и наследственные факторы. Обращает внимание тот факт, что в одном и том же регионе зоб определяется не у всех слоев населения, а лишь у части [286].

Первичный гипотиреоз – снижение функции ЩЖ вследствие поражения самой железы, представленный преимущественно его «идеопатической» формой, чаще наблюдается у женщин 40–60 лет. Начальные проявления заболевания характеризуются скудной и неспецифической симптоматикой (слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, боли в сердце и др.). Больные зябнут и кутаются в теплую одежду и при высокой температуре окружающей среды, что связано с низким основным обменом, нарушением терморегуляции с преобладанием теплоотдачи над теплопродукцией, которая снижает толерантность к холоду.

Изменения функции щитовидной железы оказывают действие на течение метаболических процессов в различных органах и тканях, активность иммунных реакций, репродуктивную функцию, рост и развитие организма [301, 341, 357, 379]. Вторичный гипотиреоз возникает при поражении гипофиза, когда по каким-либо причинам нарушается выработка ТТГ.

Йододефицитные заболевания являются значительным дополнительным фактором, отрицательно влияющим на состояние здоровья

населения и реально усугубляющим те проблемы, которые беспокоят наше общество. Известно, что во время беременности потребность в тиреоидных гормонах и, следовательно, в йоде у женщин значительно возрастает. Причин, вызывающих повышенную потребность в тиреоидных гормонах у беременной, несколько. Основными из них являются необходимость обеспечения высокого уровня обменных процессов беременной, нормального течения беременности, трансплацентарного транспорта T_3 и T_4 в количествах, достаточных для нормального развития плода. В I-м триместре беременности, когда щитовидная железа плода еще не функционирует, адекватный уровень тиреоидных гормонов обеспечивают исключительно материнские гормоны, и только во второй половине беременности щитовидная железа плода способна синтезировать достаточное количество собственных гормонов. Следующей группой высокого риска по формированию йододефицитных заболеваний являются кормящие женщины. Грудное молоко матери – единственный источник йода для младенца. Учитывая данное обстоятельство, кормящим женщинам рекомендуется прием йода не менее 220–290 мкг/сут в виде таблетированных йодсодержащих препаратов [136, 137, 139, 243, 301].

Распространенность гипотиреоза и носительства антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) среди беременных женщин за последние 10 лет существенно не изменилась, несмотря на наиболее вероятное увеличение уровня потребления йода в общей популяции в регионе их проживания. Носительство АТ-ТПО сопровождается повышенным риском гестационной гипотироксинемии [301].

Тесная связь состояния сердечно-сосудистой системы и функции щитовидной железы известна давно. Механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему многосторонны. Ведущими являются три основных: прямое влияние тиреоидных гормонов на миокард, вследствие чего меняется транспорт аминокислот, глюкозы и кальция через клеточную мембрану; воздействие симпатико-адреналовой системы – известно, что при гипотиреозе может повышаться концентрация катехоламинов; активация процессов гликогенолиза и окисления глюкозы. Тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на миокард и при их резком недостатке выявляется брадикардия, ослабление сократительной способности миокарда, уменьшение скорости кровотока и объема циркулирующей крови [260].

Изменения при болезни Грейвса встречаются не только в ЩЖ, но и во многих других органах, особенно в сердце. При микроскопическом исследовании обнаруживается жировая дистрофия сердечной мышцы, лимфоидная инфильтрация, к которым примешиваются фи-

бробласты и отдельные лейкоциты. Нарушения в сердечно-сосудистой системе при гипотиреозе связывают с интерстициальным отеком сердечной мышцы и уменьшением содержания калия, который играет большую роль в обменных процессах миокарда; наблюдается уменьшение минутного и систолического объема крови, количества циркулирующей крови и кровотока [363, 428].

Существенные изменения гистологической структуры миокарда обнаружены нами при экспериментальном гипотиреозе, вызванном ежедневным внутрижелудочным введением мерказолила в течение трех недель из расчета 2,5 мг/100 г массы тела половозрелым крысам. При исследовании гистологических препаратов сердца контрольной группы животных определялись три оболочки: эндокард, миокард и эпикард. Эндокард очень тонкий и представлен эндотелием и подэндотелиальным слоем, состоящим из рыхлой соединительной ткани. На границе между внутренней и средней оболочками выявляются волокна Пуркинье (проводящая система сердца). Миокард состоит из кардиомиоцитов, соединенных между собой вставочными пластинками и формирующих мышечные волокна (рис. 12).

Между кардиомиоцитами располагается рыхлая соединительная ткань с кровеносными капиллярами. Эпикард состоит из соединительнотканной основы, покрытой мезотелием.

При исследовании сердца животных при гипотиреозе в миокарде обнаруживаются различного размера и плотности скопления лимфобной ткани (рис. 13 и 14). Лимфоциты и макрофаги располагаются

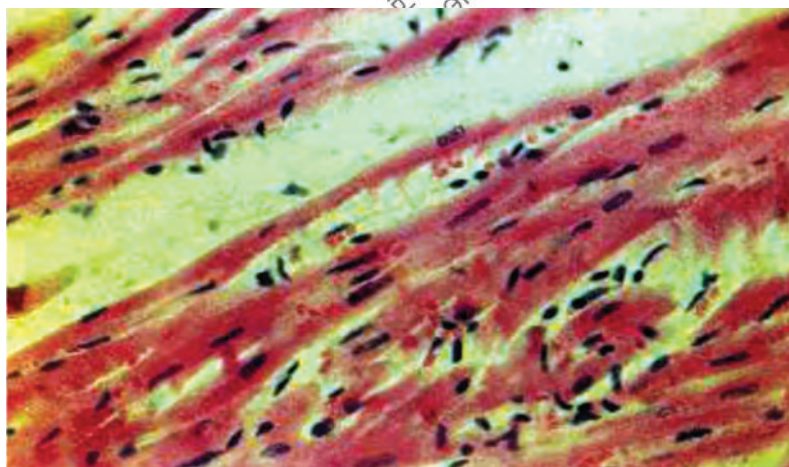


Рис. 12. Миокард у крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

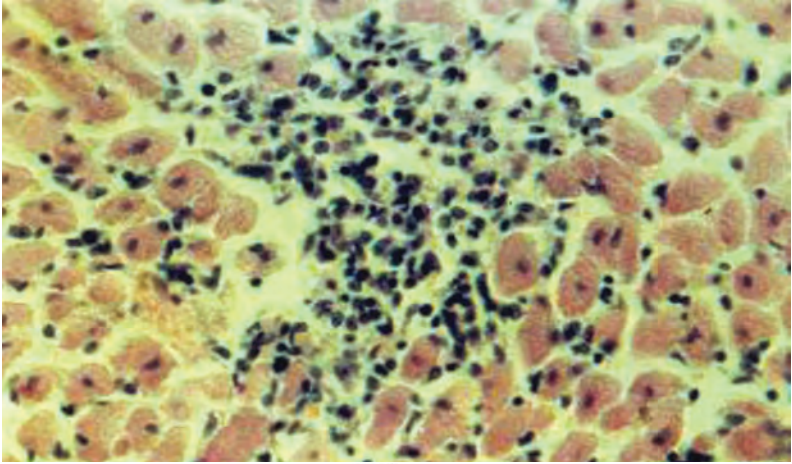


Рис. 13. Лимфоидные клетки между кардиомиоцитами у крыс в состоянии гипотиреоза. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

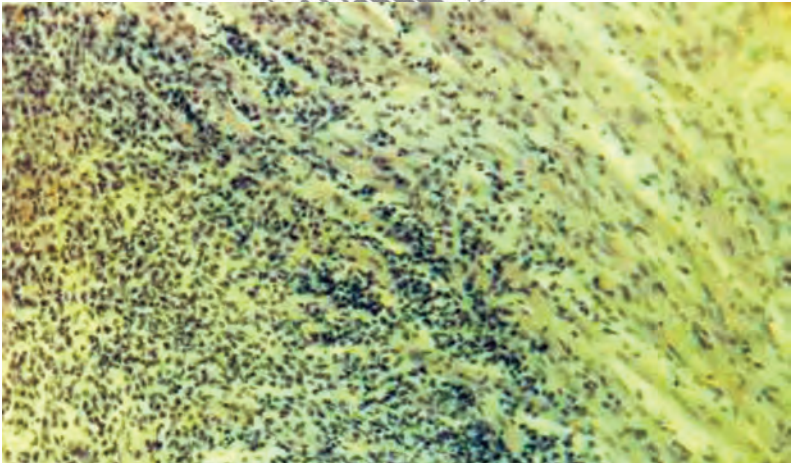


Рис. 14. Инфильтрация лимфоидными клетками миокарда у крыс при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

в рыхлой соединительной ткани и инфильтрируют промежутки между мышечными клетками.

Наблюдаемая гистологическая картина наглядно демонстрирует процесс лимфоидной инфильтрации сердечной мышцы, характерной для гипотиреоза.

Патология щитовидной железы часто сочетается с желудочно-кишечными расстройствами. Запор, дисбактериоз, язвенная болезнь, гастрит, панкреатит, гепатит, дискинезия желчевыводящих путей, желчно-каменная болезнь – вот далеко не полный перечень состояний, в той или иной степени имеющих отношение к патологии щитовидной железы. В значительном проценте случаев дискинезия кишечника с многолетними запорами во многом обусловлена малосимптомным или субклиническим гипотиреозом. Однако данный факт мало учитывается гастроэнтерологами. В результате многие больные десятилетиями не получают патогенетической терапии тиреоидными препаратами, лечатся неэффективно и симптоматически.

При моделировании гипотиреоза введением в течение трех недель мерказолила из расчета 2,5 мг/100 г массы тела экспериментальных животных были выявлены патоморфологические изменения в печени и слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [153].

У контрольной группы животных печень состоит из долек, которые имеют шестигранную форму. В центре её проходит центральная вена (рис. 15), от которой веерообразно к периферии проходят печеночные пластинки, образованные гепатоцитами кубической или полигональной формы. Ядра клеток округлой формы и занимают центральное положение, хроматин ядра не плотный и на фоне ядра четко определяются одно или 2-3 ядрышка, хроматин и особенно ядрышки окрашиваются базофильно.

Довольно часто встречаются полициклоидные ядра. Гепатоциты плотно контактируют между собой, цитолемма определяется четко, цитоплазма имеет базофильный оттенок. Между печеночными пластинками располагаются внутридольковые венозные синусоиды с умеренным полнокровием. Кровеносные сосуды выстилаются эндотелиальными и макрофагическими клетками, вокруг синусоидных капилляров определяется периваскулярная зона Диссе. В слабо развитой междольковой рыхлой соединительной ткани располагаются триада печени – междольковый желчный проток, междольковая артерия и вена (рис. 15).

У подопытных животных при гипотиреозе в печени определяются значительные изменения гистологического строения, характерные для развития серозного отека (рис. 15). У животных развиваются деструктивные изменения как гепатоцитов, так и сети кровеносных сосудов печени. При этом гепатоциты по ходу печеночных пластинок приобретают удлинённую форму, ядро клеток занимает центральное положение. В области контакта гепатоцитов между собой отмечается сужение клеток. Цитоплазма гепатоцитов окрашивается оксифильно

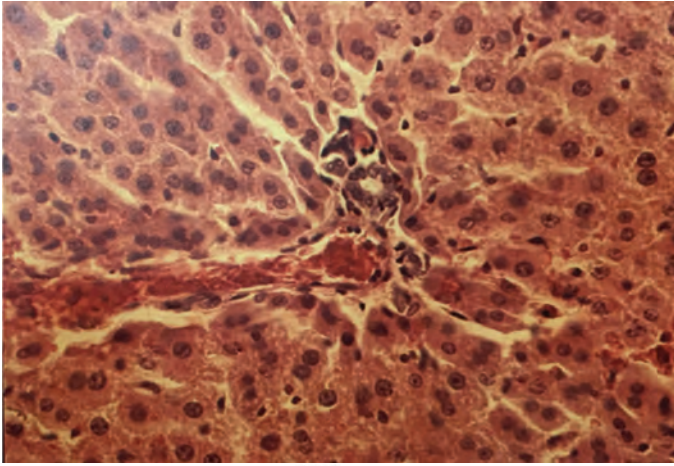


Рис. 15. Гепатоциты, формирующие печеночные пластинки с гемокapиллярами и триада печени контрольной группы животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

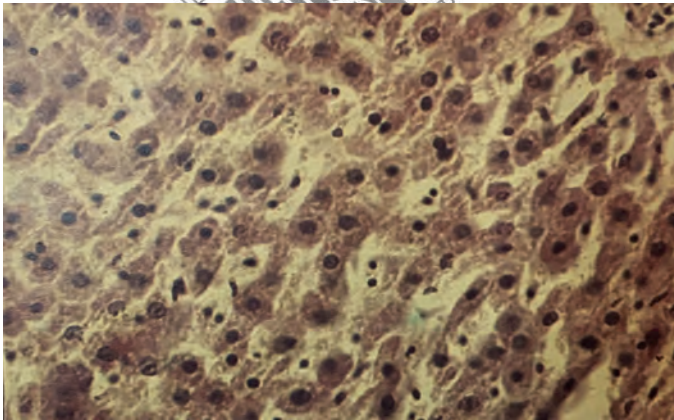


Рис. 16. Серозный отек печени крыс при мерказолиловом экспериментальном гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

или слабо окрашивается. В сосудистой системе печени наблюдаются значительные изменения гемодинамики. В кровеносных сосудах различного калибра определяется застой крови, особенно выраженный в венозной системе. Междольковая и центральная вены полнокровны. Застой крови во внутريدольковых синусоидных капиллярах сопровождается экссудацией плазмы крови в перикапиллярную зону (пространство Диссе).

В различных участках печени наблюдаются лимфоидные клетки. Их количество, особенности расположения и размеры сильно варьируют. Чаще всего они небольшого размера, образуют лимфоидные скопления, которые могут располагаться внутри дольки между печеночными пластинками, что создает препятствие кровотоку по внутридольковым синусоидным капиллярам. Внутридольковое лимфоидное скопление приходится на 3–5 долек печени одного среза толщиной 7 мкм. Встречаются они около центральной вены дольки печени, достигая значительного размера, сдавливают стенку центральной вены и затрудняют отток крови, деформируют печеночные пластинки и синусоидные капилляры (рис. 17).

Наибольшего количества и размеров лимфоидные скопления достигают за пределами дольки печени: в междольковой соединительной ткани, по ходу междольковых кровеносных сосудов (рис. 18, 19), междолькового желчного протока, а в некоторых случаях лимфоидные клетки охватывают всю триаду печени.

Встречаются лимфоидные клетки вокруг кровеносного сосуда, при этом они плотно прилегают друг к другу и в виде муфты сжимают кровеносный сосуд, также затрудняя циркуляцию крови. Лимфоидные клетки могут располагаться и диффузно.

Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки у животных контрольной группы представлена ворсинками и криптами, покрытыми

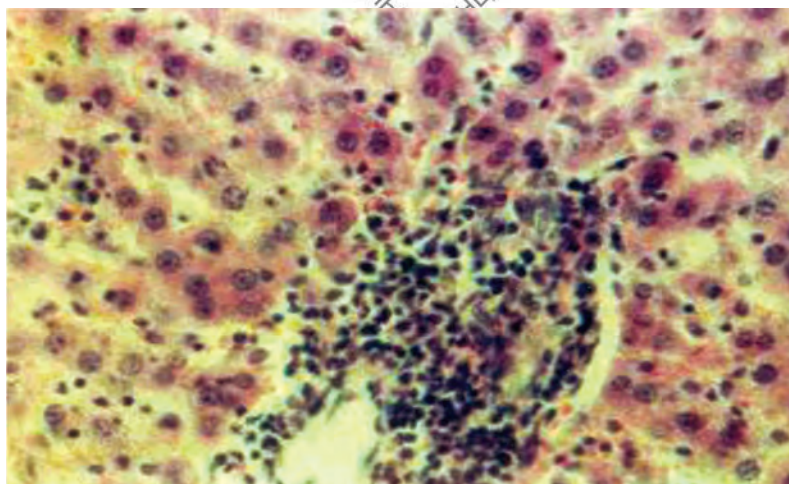


Рис. 17. Лимфоидные скопления в области центральной вены дольки печени у крыс при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

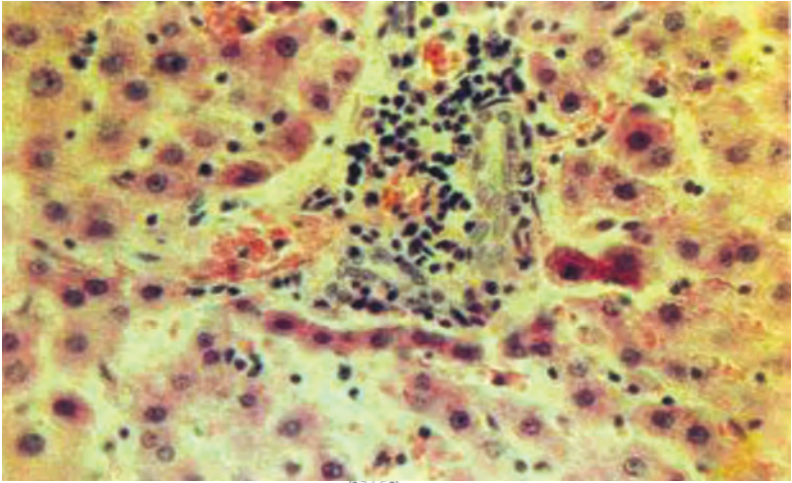


Рис. 18. Скопления лимфоидных клеток по ходу триады печени у крыс при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

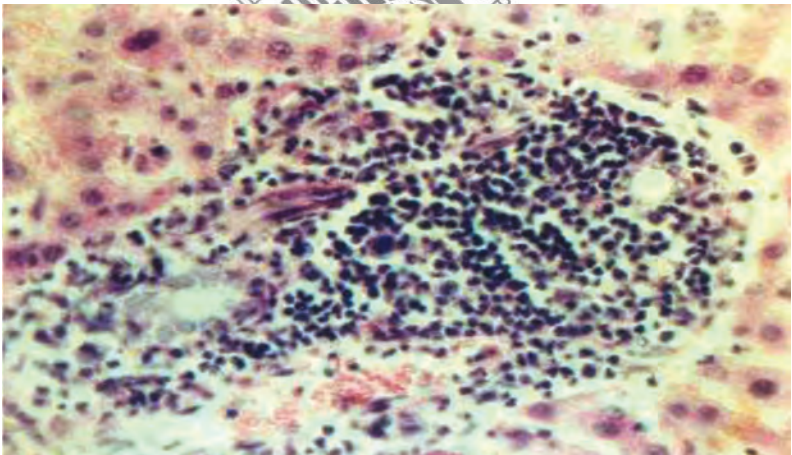


Рис. 19. Значительного размера скопления лимфоидных клеток вокруг триады печени при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

однослойным цилиндрическим железистым эпителием. В собственном и подслизистом слоях обнаруживаются небольшие лимфоидные скопления (рис. 20).

Серозная оболочка покрыта однослойным плоским эпителием – мезотелием. У животных при гипотиреозе выраженным отличительным

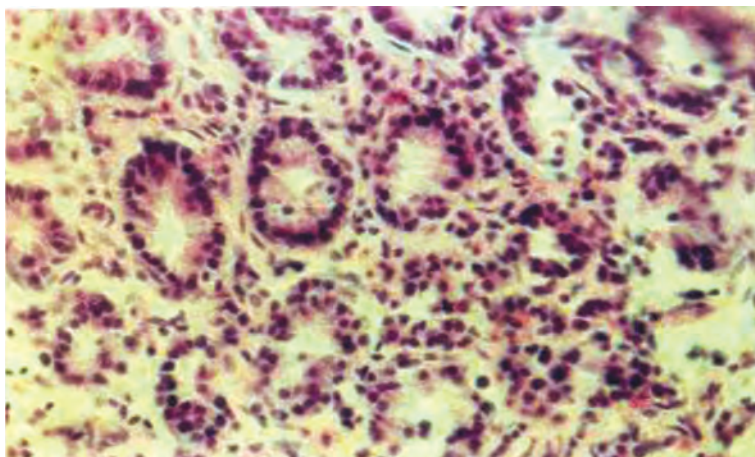


Рис. 20. Диффузное расположение лимфоидных клеток вокруг крипт двенадцатиперстной кишки крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

признаком строения этого органа является большое количество лимфоидных клеток, расположенных в толще слизистой оболочки (рис. 21).

Достаточно хорошо изучена связь патологии щитовидной железы с состоянием мочеполовой и особенно репродуктивной системы. Имеются сообщения об учащении случаев мочекаменной болезни на фоне патологии щитовидной железы, по-видимому, связанном с более активной секрецией почками солей кальция и мочевой кислоты. Проведение целенаправленных гистологических исследований состояния структуры почек выявило значительные изменения при моделировании экспериментального гипотиреоза путем ежедневного введения мерказолила половозрелым крысам внутрижелудочно в течение 3-х недель из расчета 2,5 мг/100 г массы тела животных [155, 199].

У животных контрольной группы в корковом веществе располагаются почечные тельца и сеть кровеносных капилляров с приносящими и выносящими артериолами (рис. 22).

В зоне расположения почечного тельца выявляются некоторые структуры юкстагломерулярного аппарата (рис. 23).

Между двумя капсулами нефрона отмечается небольшая полость нефрона. Капсула нефрона переходит в проксимальный отдел, состоящий из однослойного кубического эпителия с апикальной каемкой. В корковом веществе, кроме почечных телец, проксимального и дистального отделов нефрона располагаются собирательные каналы

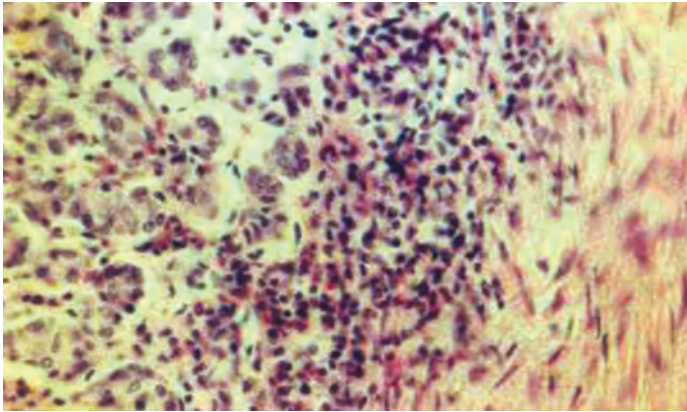


Рис. 21. Лимфоидные клетки в подслизистой основе слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у крыс при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: Ок. 10, об. 40

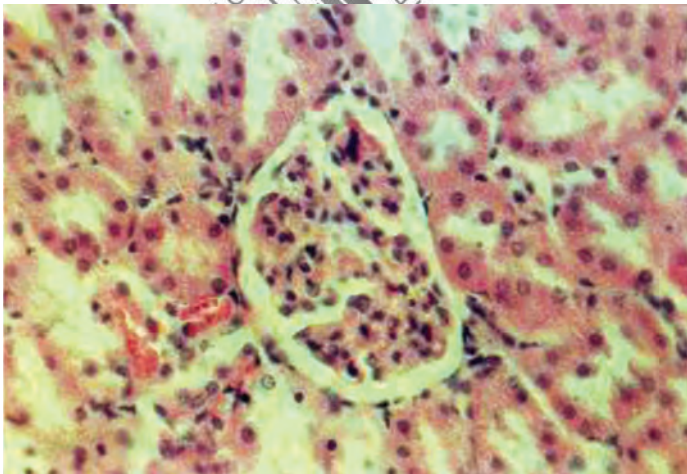


Рис. 22. Почечное тельце и каналцы нефрона у крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

почки. Все отделы нефрона окружены сетью кровеносных сосудов умеренного кровенаполнения. В мозговом веществе определяются петля нефрона и собирательные каналцы почки, также окруженные сетью кровеносных капилляров. В интерстициальной соединительной ткани проходят кровеносные сосуды различного калибра умеренного кровенаполнения.

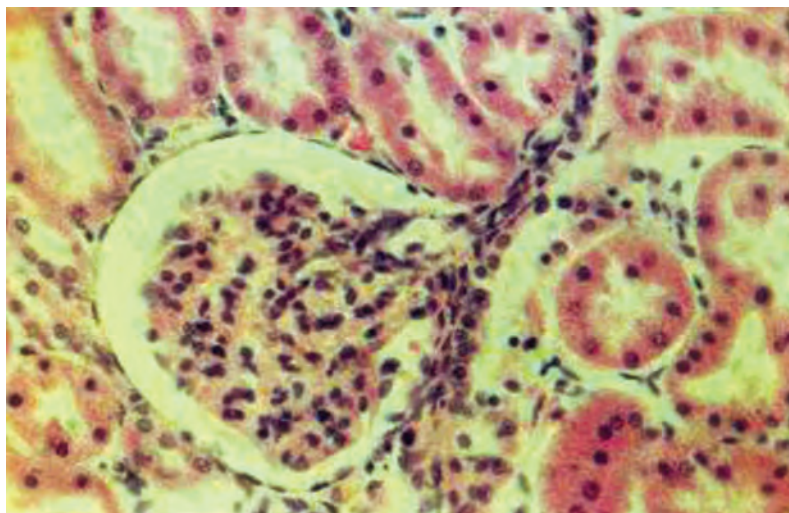


Рис. 23. Зона расположения юкстагломерулярного аппарата почки у крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

При гипотиреозе у крыс дистрофическим и деструктивным процессам подвержены как почечные тельца, так и каналцы нефронов (рис. 24 и 25).

Изменения отдельных нефронов имеет морфологию экстракапиллярного пролиферативного процесса со склерозом и гиалинозом клубочков капилляров с последующей атрофией почечных канальцев. Наиболее выраженные изменения отмечаются в циркуляции крови: как в корковом, так и в мозговом веществе почки местами определяется полнокровие венозных сосудов, нарушающее циркуляцию в сети капилляров (рис. 26).

Осложнения со стороны репродуктивной системы характерны уже для субклинических форм гипотиреоза. Незнание врачами данного факта может приводить к длительному и неэффективному лечению некоторых видов аменореи, метроррагий. Гипотиреоз лежит в основе синдрома галактореи-аменореи или Ван-Вика-Хонесса-Росса. Следствием дисфункции щитовидной железы нередко оказывается не только бесплодие, но и многие виды патологии беременности и родов, повышение перинатальной и детской смертности [50, 323].

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на биологическую доступность половых стероидов (эстрадиола, тестостерона) в тканях [393]. В случае тиреотоксикоза увеличивается содержание

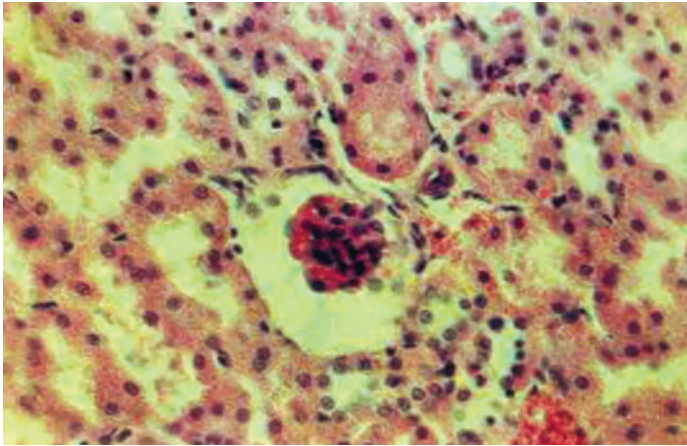


Рис. 24. Атрофия почечного тельца у крыс при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

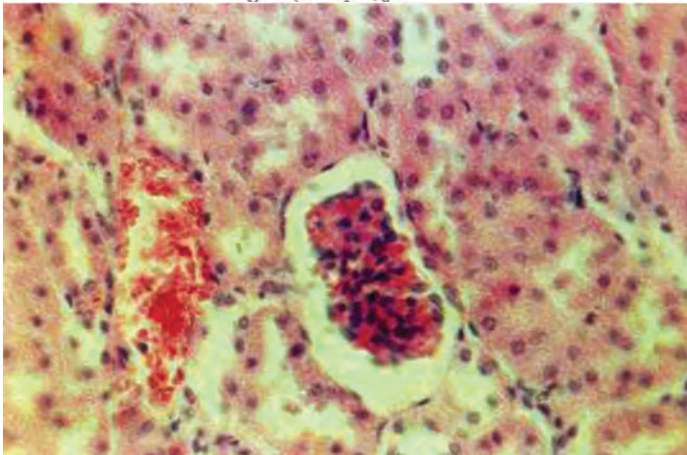


Рис. 25. Дистрофические изменения в почках у крыс с гипотиреозом. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

в сыворотке крови связующего половые гормоны глобулина и уменьшение его уровня при гипотиреозе. В тестикулах имеются разные изоформы рецепторов к тиреоидному гормону – $TR\alpha$, $TR\beta$ и $TR\alpha 1$, что указывает на влияние T_3 на развитие тестикулярной функции [350]. Яичники также подвержены регуляторному влиянию T_3 , поскольку в клетках гранулы и ооцитах человека индуцируются мРНК тиреоидных рецепторов $TR\alpha 1$, $TR\beta 1$, $TR\beta 2$ и $C\text{-}ERB\text{-}TR\delta\alpha 2$ [434]. Эти

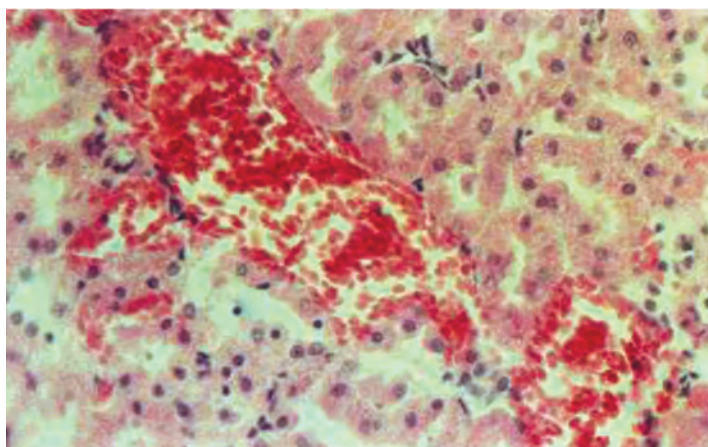


Рис. 26. Венозная гиперемия почек у крыс при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

данные со всей очевидностью указывают на существование тесного взаимодействия между гонадами и ЦЖ.

Гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в развитии и нормальной функции мозга у позвоночных животных. Еще в ранних клинических наблюдениях и экспериментах на животных было отмечено, что при гипертиреозах ослабляются все виды торможения в ЦНС, и прежде всего пресинаптическое торможение, а при гипотиреозах, наоборот, ослабляются процессы возбуждения [8, 260]. Механизм возникновения нарушений со стороны ЦНС при недостаточности щитовидной железы до настоящего времени полностью не изучен. Анализируя данные литературы по этому вопросу, можно предположить существование определенной взаимосвязи между формированием сдвигов в функционировании головного мозга и возникновением оксидативного стресса в организме при гипотиреозе [31, 74].

В литературе имеются значительное число исследований, сравнивающих умственное развитие детей в йододефицитных регионах и в регионах с достаточным йодным обеспечением [39, 295, 296, 335, 348, 375, 420, 435]. Результаты их указывают на нарушение умственного и двигательного развития детей в регионах с дефицитом йода. Так, уровень IQ (интеллектуальный коэффициент) у детей дошкольного возраста, которые не получали йодпрофилактики, был на 6,9–12,2 балла ниже, чем у сверстников с компенсированным дефицитом йода [348]. Проведение тестового контроля с использованием теста Кеттелла у 995 детей из регионов России с разным уровнем дефицита

йода в питании выявило, что показатели IQ у тестированных из йододефицитных регионов были снижены на 11–18% [295, 296]. При оценке влияния йодпрофилактики (восполнение дефицита йода препаратом «Йодомарин 100») на когнитивные функции у детей 3–6 лет со среднетяжелым дефицитом йода (медиана йодурии не превышала 50 мкг/л) было установлено, что использование препарата йода сопровождалось улучшением таких основных параметров, как внимание, оперативность мышления, реакция на звук и слово, тонкая моторика, речевые функции [335]. Метаанализ исследований (1966–2013 гг.), в ходе которых регистрировалось влияние терапии йодом на функцию щитовидной железы новорожденных и их матерей, неврологическое развитие младенцев и когнитивную функцию детей школьного возраста [420], позволили авторам установить, что у школьников на фоне йодпрофилактики повышались общий когнитивный индекс и способность рассуждать.

Дефицит йода с развитием гипотиреоза отражается и на метаболизме костной ткани. Более высокая частота остеопороза выявлена у женщин как в период перименопаузы, постменопаузы, так и с сохраненным менструальным циклом [89, 238]. При гипотиреозе в костной ткани уменьшается общее количество основных метаболических единиц, в которых осуществляются процессы ремоделирования. Снижается резорбционная активность остеокластов, уменьшается способность остеобластов к формированию кости и ее минерализации. В результате значительно возрастает продолжительность всех фаз ремоделирования [16, 36, 37, 58, 182, 257, 344, 351]. Перестройка костей затягивается почти на 700 дней (при норме около 200 суток). При этом при каждом цикле ремоделирования минерализация кости увеличивается, что приводит к повышению хрупкости [227, 229]. При йододефиците выявлено повышение секреции паратиреоидного гормона с развитием гипокальцемии, снижение уровня кальцитонина и увеличение в периферической крови содержания кальцитриола, с чем, вероятно, связана резистентность тканей к эффектам паратиреоидного гормона [124, 421]. Установлена статистически значимая корреляция между уровнем такого маркера костеобразования, как остеокальцин и свободного тироксина, что подтверждает прямое влияние гормона на функцию остеобластов [411]. Тиреоидные гормоны оказывают эффект на остеобласты через сигнальную систему ядерных рецепторов (тиреоидные рецепторы альфа-1, альфа-2, бета-1), индуцируя экспрессию мРНК лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-би (RANKL) с последующим связыванием и активацией рецептора активатора ядерного фактора каппа-би (RANK) на предшествен-

никах остеокластов, приводящим к стимуляции остеокластогенеза [351, 400].

У детей дефицит тиреоидных гормонов приводит к задержке роста и созревания костей с замедлением окостенения, уменьшением роста, приводящим к низкорослости и краниосиностозу, пониженной минерализации и низкой костной массе [347]. Избыток ТГ приводит к ускорению созревания костной ткани, с повышенной минерализацией и, как следствие, к ограничению конечного роста [412]. В целом Т₃ является мощным регулятором роста скелета и созревания. Его действие на костную ткань различается в зависимости стадии развития организма с преобладанием анаболизма в период развития и катаболизма после созревания костей [426]. Костная гистоморфометрия также указывает на повышение функциональной активности остеокластов в кортикальной кости при гипертиреозе. Биохимические маркёры интенсивности ремоделирования костной ткани в сыворотке крови, такие как остеокальцин, щелочная фосфатаза, костный изофермент щелочной фосфатазы, уровень экскреции с мочой пиридинолина и дезоксипиридинолина у пациентов с гипертиреозом увеличены [400]. Имеются доказательства синергизма действия Т₃ и витамина D на остеокластогенез [382].

Экспериментальный гипотиреоз у половозрелых крыс, вызванный введением мерказолила, сопровождался изменениями в содержании в сыворотке крови животных уровня маркёров костного обмена и структурными изменениями костной ткани. У животных опытной группы моделировали гипотиреоз путем ежедневного внутривентрикулярного введения с помощью металлического зонда мерказолила из расчёта 2,5 мг/100 г массы тела в течение 3-х недель [157]. На 22-е сутки животных под эфирным наркозом забивали декапитацией. В сыворотке крови исследовали содержание общего кальция, фосфора, магния колориметрическим методом, набор реагентов фирмы «HUMAN» (определение Са с использованием D-крезолфатеин-комплексона, Р-молибденокислого аммония, Mg-1-(2-оксиазо)-2-нафтол-3-(2,4-диметил)-карбоксамид). Методом иммуноферментного анализа изучали содержание маркёров костного обмена – костную щелочную фосфатазу (реагенты «Metra BAFKit» фирмы Quicel Corporation), С-концевых телопептидов коллагена типа 1 (реагенты «Serum Cross Laps Elisa» фирмы Nordie Biosince Diagnostic A/S), а также уровень тиреотропина, общих Т₃ и Т₄ (реагенты ЗАО «Вектор-Бест») на полуавтоматическом анализаторе «Униплан».

Для характеристики гистологической структуры костной ткани кусочки бедренной кости фиксировали в 10%-м нейтральном

формалине, декальцинировали в течение 3-х недель в 7%-й азотной кислоте (со сменой раствора каждую неделю), промывали, делали общепринятую проводку, заливали парафином в блоке, изготавливали срезы толщиной 7–8 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты определения в сыворотке крови показателей минерального обмена и ремоделирования костной ткани (табл. 5) показали, что при развитии мерказолилового гипотиреоза статистически значимых изменений в сыворотке крови кальция, фосфора и магния не наблюдается, но имеется тенденция к снижению уровня кальция и фосфора.

Содержание маркера костной резорбции – С-концевых телопептидов коллагена типа 1 (В-Cross Laps) у крыс опытной группы снижается незначительно, а маркер костеобразования – костная щелочная фосфатаза уменьшается статистически значимо. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении костного ремоделирования со значительным замедлением фазы формирования костной ткани, что приводит к нарушениям структуры костной ткани, которые обнаружили при её гистологическом изучении. На рис. 27–30 представлены микрофото гистоструктуры диафиза бедренной кости живых контрольной и опытной групп.

Кортикальная кость у крыс контрольной группы (рис. 27) представлена развитой сетью разнонаправленных гаверсовых каналов различного калибра. Под надкостницей и эндостом параллельно поверхности кости располагаются наружный и внутренний слои компактного вещества, образованные системой костных пластинок. Остециты, располагающиеся между наружными и внутренними общими пластинками, имеют отростчатую форму. Остеоны между

Таблица 5

Показатели минерального обмена и ремоделирования костной ткани в сыворотке крови самцов крыс при экспериментальном гипотиреозе, М±п

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа	Р
Са общий, ммоль/л	2,24 ± 0,087	2,01 ± 0,166	> 0,2
Р, ммоль/л	1,87 ± 0,054	1,74 ± 0,065	> 0,5
Мg, ммоль/л	0,86 ± 0,063	0,88 ± 0,053	> 0,5
КЩФ, Е/л	6,1 ± 0,46	4,8 ± 0,36	< 0,05
В-Cross Laps, нг/мл	0,84 ± 0,06	0,78 ± 0,04	> 0,1

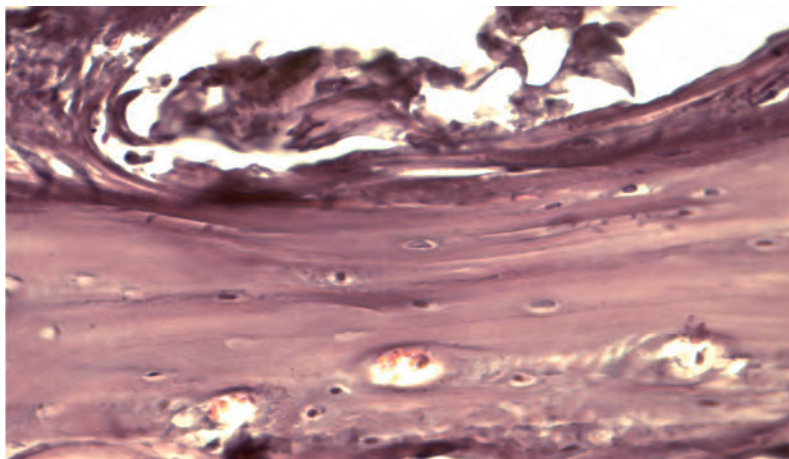


Рис. 27. Надкостница, компактная кость и эндост диафиза трубчатых костей контрольной группы животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

собой соединены вставочными пластинками. В центре остеона располагаются кровеносные сосуды, встречаются прободящие каналы.

При экспериментальном гипотиреозе определяется значительное изменение гистоструктуры диафиза трубчатых костей. Толщина стенки бедренной кости неравномерная, отмечается чередование достаточно толстого участка с участком истончения кости. Особенно значительным изменениям подвергаются цементирующие (спайные) линии, расположенные между общими пластинками и остеонами и между пакетами костных пластинок (рис. 28).

Определяется потеря массы костной ткани. Костные пластинки, объединенные в костные пакеты, местами имеют светлую зону, местами отслаиваются друг от друга, указывая на наличие дистрофических изменений с деминерализацией костной ткани. Встречаются деформированные участки общих (генеральных) пластинок (рис. 29). Выявляется нарушение процессов формирования костной ткани (костеобразования), которые проявляются очаговыми изменениями массы костных структур. При этом наблюдается сужение просветов остеонов (рис. 30).

Таким образом, у животных опытной группы с экспериментальным мерказалиловым гипотиреозом в костной ткани наблюдаются изменения, характерные для диспластической остеопении.

При гипотиреозе нарушается метаболизм кожи. Она становится сухой, шелушащейся, с участками ороговения, особенно на стопах, передней поверхности голени, коленях, локтях. Отмечается ломкость

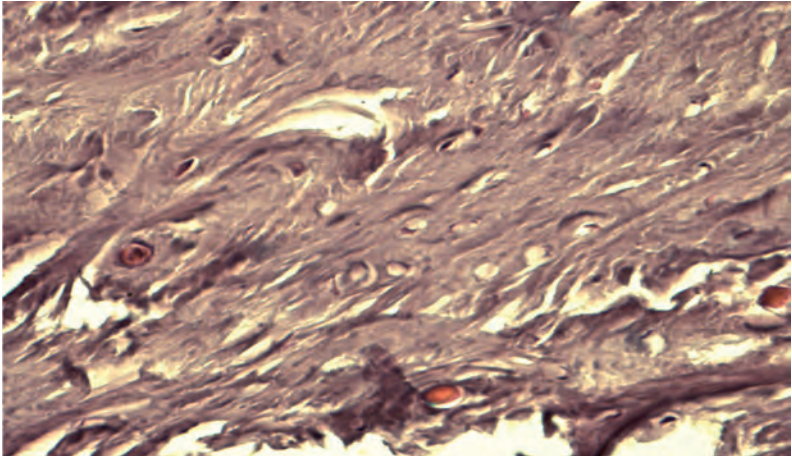


Рис. 28. Расширение цементирующих линий трубчатых костей при гипотиреозе подопытных животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

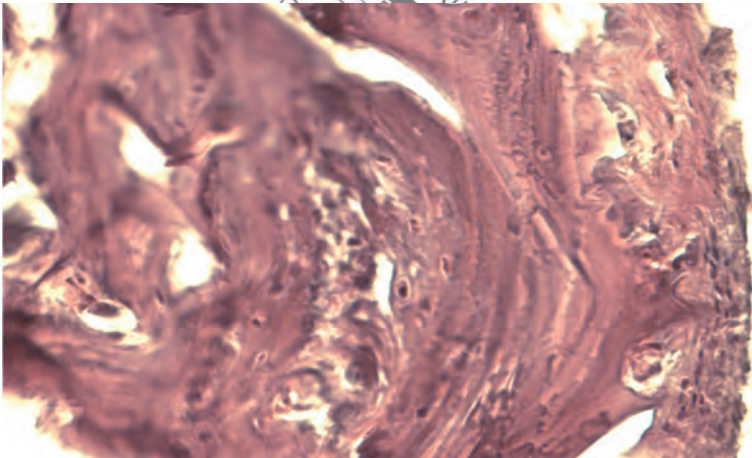


Рис. 29. Зона деформации структур трубчатых костей при гипотиреозе подопытных животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

и сухость волос, их поредение. Снижается секреция сальных и потовых желез [133].

Нарушения мышечной системы проявляются миалгией, уменьшением мышечной силы и повышением мышечной утомляемости, особенно в проксимальных группах. Мышечные боли, судороги и замедленная релаксация – наиболее общие проявления гипотиреоидной миопатии. Отвердение и болезненность мышц могут быть следствием

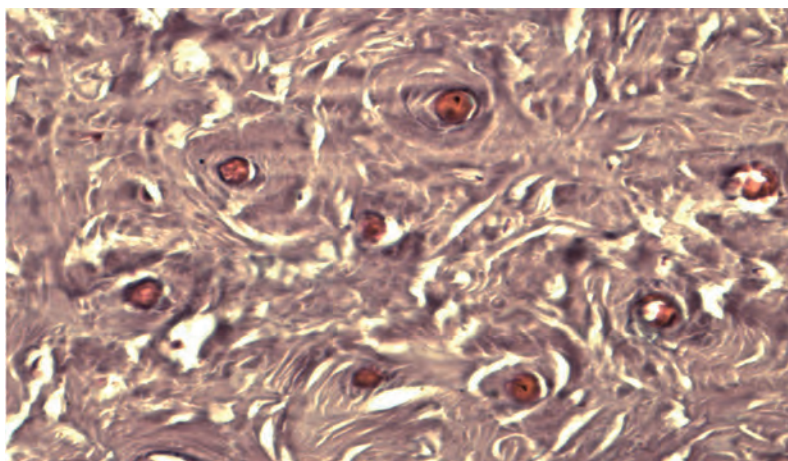


Рис. 30. Сужение просветов остеонов с нарушениями спаивающих линий трубчатой кости при гипотиреозе подопытных животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

отека мышц. Запоздывающие сокращения и расслабления мышц ведут к медленным движениям и отставленным рефлексам сухожилий [88].

Данные литературы свидетельствуют о довольно частой коморбидности нарушений функций щитовидной железы с заболеваниями полости рта: гингивитами, пародонтитами, кариесом, изменением костной ткани альвеол со снижением высоты межзубных перегородок [36, 37, 58]. При гипотиреозе наблюдается повышение индекса ОНI-S и десневого индекса, что, по всей вероятности, связано с изменением функции слюнных желез с увеличением вязкости слюны, приводящего к снижению самоочищения ротовой полости и соответственно увеличению индекса GI. Наличие воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, по мнению некоторых авторов [324], отражает интенсивность гипотиреоза. Об этом свидетельствуют более высокие значения пародонтального индекса Рассела (PI) и индекса КПУ у пациентов с гипотиреозом.

Экспериментальные и клинические данные подтверждают влияние щитовидной железы на процессы прорезывания зубов и развитие кариеса. Применение тиреостатических препаратов, введение радиоактивного изотопа (^{131}I), экстирпация железы в эксперименте, врожденный гипотиреоз характеризуются задержкой прорезывания молочных зубов и развитием множественного кариеса молочных и постоянных зубов [38]. Автор при гипофункции ЩЖ у детей

выявил кроме того гипоплазию эмали (до 80%), отставание развития челюстей и их деформацию. При отсутствии систематического и своевременного лечения развивается остеопороз, возможна резорбция корней зубов верхней и нижней челюстей.

При гипотиреозе у детей наблюдается нарушение развития лицевого угла, длины тела нижней челюсти, изменение ее дистального положения и других угловых и линейных величин.

Изменения зубочелюстной системы при гипотиреозе у взрослых могут проявляться патологической резорбцией корней постоянных зубов, остеопорозом челюстных костей, в отдельных случаях облитераций полости зуба и корневых каналов, нарушениями вкусовых ощущений, гипосаливацией. У больных эндемическим зобом более чем в 60% случаев обнаруживается пародонтит [37, 404, 414].

Экспериментальный гипотиреоз, развивающийся при внутрижелудочном введении мерказолила в дозе 2,5 мг/100 г массы тела животных, вызывает у крыс изменения структуры ткани зуба и пародонта. На рис. 31–34 представлены гистоструктура этих тканей у животных контрольной группы.

Основу зуба составляет дентин, в коронковой полости и в корневых каналах располагается рыхлая соединительная ткань. Цемент покрывает корень зуба до шейки в виде тонкой и темной полоски. Мягкая часть зуба – пульпа, состоит из рыхлой соединительной ткани с большим количеством кровеносных сосудов и нервных волокон. Поддер-

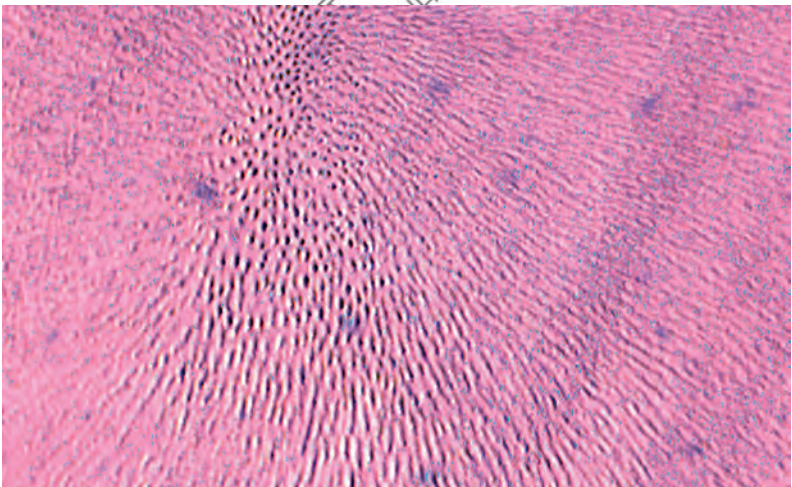


Рис. 31. Поперечно и косо срезы канальцы дентина зуба контрольной группы животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

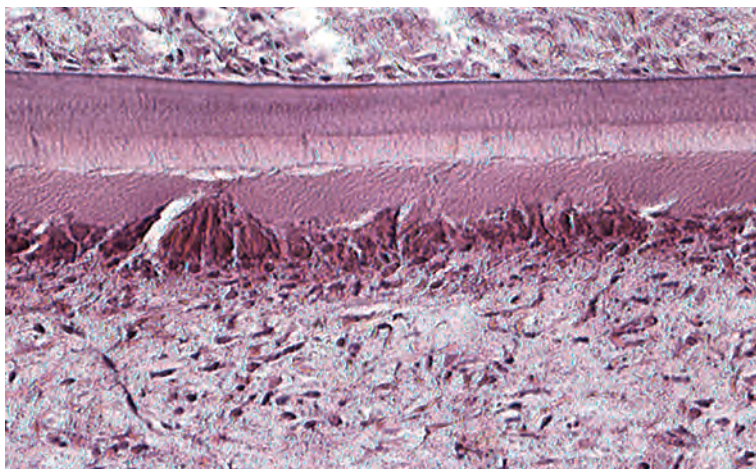


Рис. 32. Дентин, предентин, одонтобласты и пульпа зуба контрольной группы животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

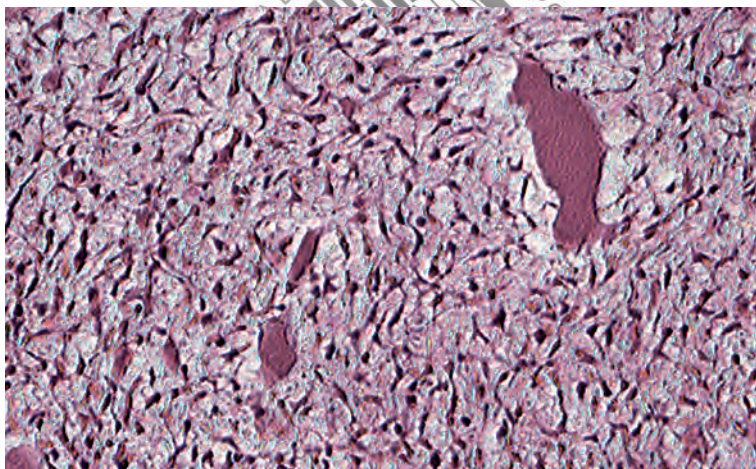


Рис. 33. Пульпа зуба с кровеносными сосудами контрольной группы животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

живающий аппарат зуба включает цемент, периодонт, стенку зубной альвеолы и десну. Цемент образован из цементцитов и межклеточного вещества. Связка зуба, удерживающая зуб в костной альвеоле челюстей, заполняет периодонтальную щель между поверхностью

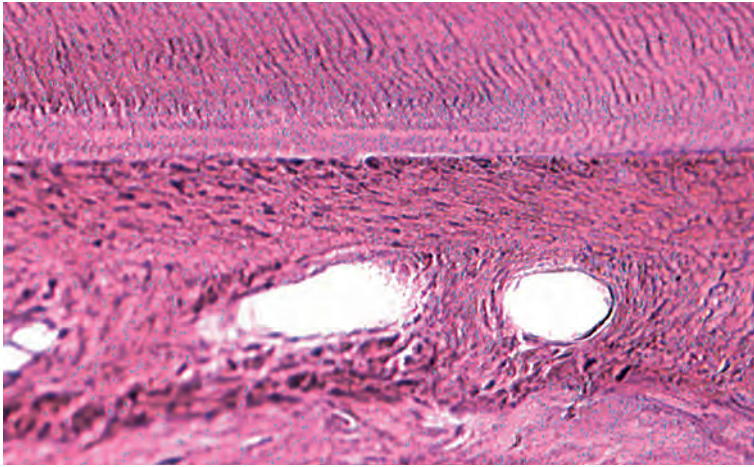


Рис. 34. Связка зуба с кровеносными сосудами контрольной группы животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

корня зуба (цемента) и стенкой альвеолы. Связка зуба образовано толстыми пучками коллагеновых волокон, они одним концом проникают в цемент, а другим в альвеолярную кость. В области шейки зуба толстые пучки коллагеновых волокон имеют горизонтальное положение по отношению к длине зуба и расходятся веерообразно. В сторону верхушки корня коллагеновые волокна периодонтальной связки приобретают косое направление и в области верхушки зуба – вертикальное. Промежутки между пучками коллагеновых волокон связки зуба заполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью с большим количеством кровеносных сосудов и нервных волокон.

У животных с гипотиреозом определенных изменений в эмали зубов не обнаруживалось. Наблюдаются изменения в расположении одонтобластов. Ядра одонтобластов частично внедрены в дентинные канальцы (рис. 35), которые около пульпы в начальных отделах несколько расширены. Ядра клеток вытянутой формы и располагаются на различной глубине. Такие явления характерны при развитии деструктивных процессов в дентине зуба, которые обнаруживаются в отдельных участках дентина (рис. 36).

В результате дименерализации произошло разрушение дентина с дентинными канальцами в интерглобулярных зонах, тогда как в других участках расположение канальца дентина сохранены.

Значительным структурным изменениям у животных с гипотиреозом подвержен и поддерживающий аппарат зуба. Особенно это

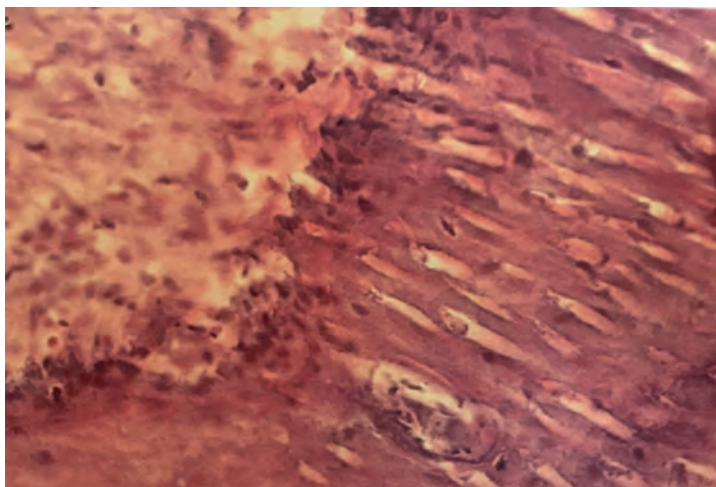


Рис. 35. Ядра одонтобластов в дентинных канальцах зуба крысы при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

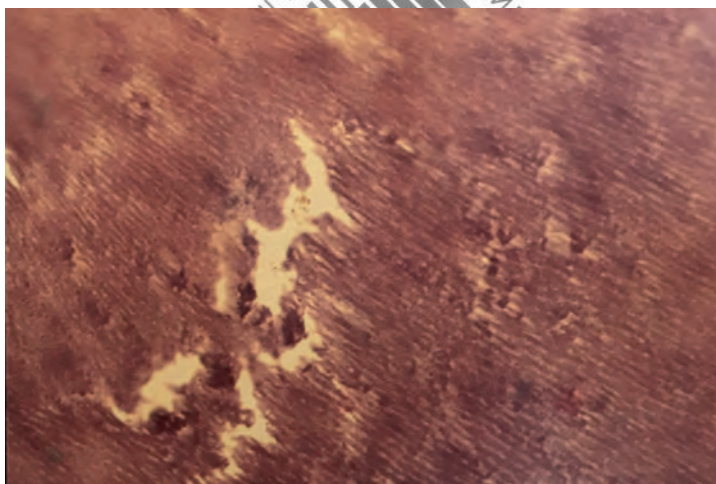


Рис. 36. Деминерализация дентина зуба крысы при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

характерно на поверхности зуба в области расположения цемента, а также на поверхности зубных альвеол челюсти, т.е. в местах прикрепления периодонтальной связки. Эти участки корня зуба и поверхности зубной альвеолы проявляют базофилию, достигающие значительной толщины и плотности по окрашиваемости (рис. 37).

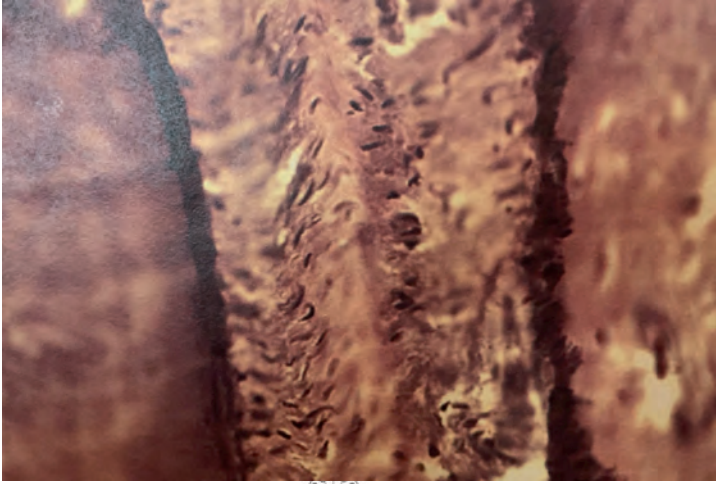


Рис. 37. Выраженная базофильная зона корня зуба и поверхности зубной альвеолы крысы при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

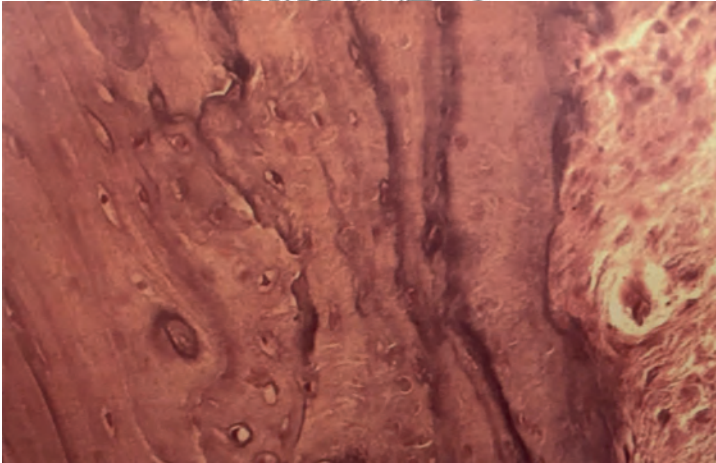


Рис. 38. Послойные зоны минерализации зубной альвеолы крысы при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

Такого рода изменения тинкториальных свойств тканей являются показателем нарушения процессов метаболизма пародонта. Послойные зоны минерализации зубной альвеолы, особенно нижней челюсти, характерны и в отдельных участках костной структуры (рис. 38).

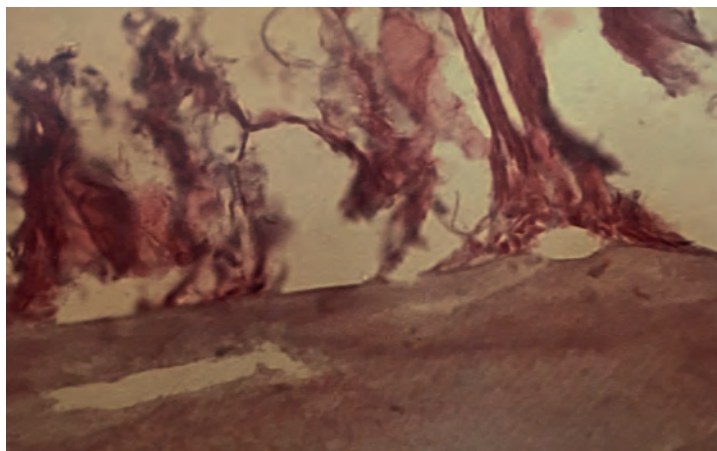


Рис. 39. Вакуолизация одонтобластов пульпы зуба крысы при гипотиреозе. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

Наконец, пульпа зуба подвергается значительным деструктивным процессам, особенно зона многорядно расположенных одонтобластов (рис. 39). Имеются участки разрушения преддентина, которые достигают значительного размера, деструкция и деминерализация охватывают прилегающий дентин, такие полости с неровными краями имеют значительную ширину, они заполнены тканевой жидкостью.

При дисфункции щитовидной железы наблюдаются выраженные изменения в системе гемостаза. Как гипотиреоз, так и гипертиреоз сопровождается гипокоагулоемией. При гипотиреозе гипокоагулоемия обусловлена снижением концентрации факторов I, V и VII, а также повышением уровня гепарина. При гипотиреозе вначале развивается гиперкоагуляция, которая сменяется впоследствии гипокоагуляцией потребления [52, 53]. Проксидантные свойства тироксина, по данным авторов, являются определяющими в его воздействии на прокоагуляторную активность тромбоцитов и связанную с ее ростом активацию коагуляционного компонента гемостаза.

Сложные взаимоотношения существуют между тиреоидными гормонами и гормонами надпочечников. Усиленный синтез кортикостероидов при гипертиреозе, по всей вероятности, связан с ускоренным метаболизмом и повышенной потребностью периферических тканей в них. Продолжительное введение кортикотропина и кортизона приводит к развитию так называемого кортикогенного гипотиреоидизма. Кроме того, установлена способность тиреоидных гормонов

усиливать действие адреналина. Длительное введение анти тиреоидных веществ вызывает атрофию и нарушение функции надпочечников. В экспериментах также выявлена разная скорость метаболизма тиреоидных гормонов у самцов и самок [220]. Кастрация экспериментальных животных увеличивала активность дейодиназы 2-го типа в аденогипофизе, что указывает на слабый ингибирующий эффект андрогенов. Кастрация самцов крыс сопровождалась угнетением тиреоидной функции, а введение тестостерона нормализовало соотношение T_3/T_4 за счет активации периферической конверсии T_4 в T_3 .

Женщины при гипотиреозе могут испытывать нарушения менструальной функции. Пониженный клиренс андрогенов надпочечников может облегчить образование эстрогенов за пределами яичников, что ведет к ановуляторным циклам и бесплодию [88].

Тиреоидные гормоны стимулируют продукцию молока, усиливают сперматогенез и проявление половых рефлексов у самцов, принимают участие в регуляции развития и гистофизиологии яичников у самок [406]. Тироксин усиливает гликогенез, одновременно понижая потребление глюкозы клетками в силу потенцирующего действия гормонов щитовидной железы на инсулин.

Патология ШЖ вне зависимости от ее функциональной активности (как при гипо-, так и при гипертиреозе), характеризуется достоверным снижением относительного содержания Т- и В-лимфоцитов и фагоцитарной активности лейкоцитов в периферической крови [218]. Известно, что йодсодержащие препараты повышают иммунологическую реактивность организма. В опытах на мышах установлена иммуномодулирующая активность милдроната йодистого (йодид-3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионовой кислоты), которая выражалась в повышении показателей клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа [216]. По иммуномодулирующему эффекту исследуемое средство сопоставимо с иммунотоником, полученным путем модификации биологически активных пептидов тимуса реакцией иммобилизации молекулярного йода [113].

ГЛАВА 4

ПРОФИЛАКТИКА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Зная основной этиологический фактор развития йододефицитных состояний – недостаточность поступления йода для обеспечения нормальной тиреоидной функции, можно эффективно решать вопросы их профилактики.

В 1857 г. Н.И. Кашин не только описал распространенность зоба и кретинизма в Восточной Сибири России, но с успехом применил для лечения зоба йодистый калий, справедливо считая недостаток йода главным этиологическим фактором его развития [304]. В 1916–1920 гг. Д. Марин и О. Кимбалл в США провели широкомасштабную профилактику зоба, в которой были вовлечены 5000 девочек, получавшие в течение 10 дней по 0,2 г водного раствора йодида натрия весной и осенью 3 года подряд. В Швейцарии, где был широко распространен кретинизм, в 1919–1920 гг. школьники получали по 5 мг йода в конфетах в течение года. В обоих случаях были получены ошеломляющие результаты [308]. В 1921 г. пришли в этих странах к выводу о необходимости йодирования соли для массовой профилактики зоба, и профилактика ЙДЗ* йодированной солью применяется в Швейцарии с 1922 г., в Австрии – с 1923 г., в США – с 1924 г. Йодная профилактика способствовала ликвидации кретинизма и значительному снижению частоты зоба. Джон Т. Дани в статье «Отрицательные эффекты йодной недостаточности и ее ликвидация путем йодных добавок» описывает случай эффективности йодной профилактики в одной из сельских местностей Китая, где за 8 лет распространенность зоба снизилась с 80% до 4,5%, исчез кретинизм, а число неуспевающих в школе уменьшилось с 50% до 2%, доход на душу населения вырос в 12 раз [92].

В 1990 г. Всемирная Организация Здравоохранения ликвидацию йододефицитных заболеваний в мире к 2000 г. поставила как одну из основных задач. В результате, благодаря программе всеобщей йодной профилактики через всеобщее йодирование соли, удалось значительно снизить остроту проблемы в ряде стран Западной и Центральной Европы, Юго-восточной Азии, Латинской и Северной Америки и др.

В СССР интенсивное внедрение комплекса противозобных мероприятий началось со второй половины 30-х годов прошлого столетия.

Первая программа борьбы с эндемическим зобом была принята и закреплена организационно приказом здравоохранения СССР «Об усилении борьбы с эндемическим зобом» (1956), что позволило к концу 70-х годов почти полностью ликвидировать заболевание. Однако эти успехи привели к снижению внимания к проблеме и к возврату эпидемии зоба к началу 90-х годов XX века [100, 263]. В конце 90-х годов, учитывая актуальность проблемы йододефицитных заболеваний в России, главным санитарным врачом РФ были приняты постановления, направленные на профилактику йододефицитных состояний в 1997, 1998 и 1999 гг. Однако, несмотря на принимаемые меры, пока отмечается значительная распространенность йододефицитных заболеваний.

Очевидным средством борьбы с йодной недостаточностью является йод. Общими критериями оптимального снабжения являются следующие: 1) обеспечение физиологических норм суточного потребления йода; 2) снабжение им всего населения региона, включая детей, одиноких и неимущих; 3) практичность, осуществимость, эффективность и относительная дешевизна [19, 92].

Физиологическая потребность в йоде, по данным проведенных исследований на территории Сибири и Севера [264], не достигается прежде всего за счет низкого содержания данного микроэлемента в питьевой воде, местных продуктах, составляющих основной удельный вес в рационах питания, недостаточного потребления потенциально богатых йодом морепродуктов, использования нерациональных способов обработки и длительностью хранения, ведущих к дополнительным потерям йода в продуктах.

Мировое сообщество имеет цель ликвидировать йододефицитные заболевания. В качестве основного метода профилактики избрано повсеместное йодирование пищевой (поваренной) соли. ВОЗ, ЮНИСЕФ, ICCIDD и другие международные организации, начиная с 1990 г., рекомендуют всеобщее йодирование соли в качестве уникального по своей доступности, дешевизне и надежности метода ликвидации дефицита йода в мировом масштабе.

По мнению И.И. Дедова и соавторов, «... львиную долю патологии щитовидной железы, особенно у детей, вообще можно было бы предотвратить, если бы население использовало в питании только йодированную соль» [97].

Для достижения оптимального потребления йода (150 мкг в сутки) Всемирная Организация Здравоохранения и ЮНИСЕФ рекомендуют добавление в среднем от 20 до 40 мг йода на 1 кг соли. В РФ

установлен норматив содержания йода в соли на уровне 40,15 мг йода на 1 кг соли, что составляет 400 мкг на 10 г обычно потребляемого в сутки пищевой соли. В качестве йодирующей добавки используется йодид калия и йодат калия. Йодированную соль необходимо также добавлять в корм сельскохозяйственных животных (если они не получают йод в составе специальных кормовых добавок). Однако при использовании йодированной соли по пути до потребителя теряется 25% йода. Кроме того, соли йода разлагаются в присутствии примесей, при плохой упаковке, под действием тепла и сырости [92]. Потери йода в процессе термической обработки пищи составляют в зависимости от продукта от 15 до 60% [263].

В 2014 г. ВОЗ опубликовал очередной документ «Обогащение пищевой соли йодом для профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода» [427]. В нем обобщены результаты анализа 2 рандомизированных контролируемых исследований, 6 нерандомизированных контролируемых исследований, 3 исследований со смешанным дизайном, 16 когортных, 42 множественных поперечных и 20 экспериментальных. С учетом снижения количества потребляемой поваренной соли менее 5 г в сутки (в соответствии с глобальной стратегией ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний) в документе опубликованы новые данные по концентрации йода при обогащении соли и суточной потребности йода, с учетом 30% потери йода во время хранения и кулинарной обработки.

В рекомендациях ВОЗ по обогащению пищевой соли йодом отмечается, что необходима интеграция программ йодирования соли и снижения ее потребления в связи с наличием доказательств негативного влияния избыточного потребления соли (более 5 г в сутки) на риск артериальной гипертензии и сердечнососудистой смертности. Разработаны рекомендации по возможному повышению содержания йода в соли по мере снижения ее потребления (табл. 6), но подчеркнуто, что не следует менять национальные нормативы йодирования соли без предварительной оценки потребления соли, что может негативно сказаться на обеспеченности питания населения йодом.

Кроме того, в документе женщины репродуктивного возраста признаны группой населения, наиболее восприимчивой к дефициту йода в питании: при беременности недостаток йода сопряжен с высоким риском возникновения необратимых изменений психического развития детей; у кормящих женщин в первые 6 месяцев жизни грудное молоко может быть единственным источником йода в питании младенцев и обеспечить нормальную функцию щитовидной железы. К группе риска, требующих индивидуальной и групповой

Рекомендованные уровни йодирования соли, мг/кг [427]

Оценочное потребление соли, г/сут	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Среднее количество йодида, необходимое для добавления в соль, мг/кг	65	49	39	33	28	24	22	20	18	16	15

профилактики относятся дети в возрасте до 2-х лет. Последние рекомендации ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКИДЗ (2007) предлагают следующие нормативы потребления йода: дети 0–5 лет – 90 мкг/сут, дети 6–12 лет – 120 мкг/сут, подростки (>12 лет) и взрослые – 150 мкг/сут, беременные и кормящие женщины – 250 мкг/сут [246].

К сожалению в начале 90-х годов в России практически произошло свертывание государственной программы йодирования соли, был прекращен контроль за содержанием в ней йода [264]. В Российской Федерации отсутствует закон о всеобщем йодировании поваренной соли, хотя во многих регионах страны регистрируется наличие йодного дефицита, низкое знание методов и средств профилактики, недостаточной эффективности реализуемой стратегии профилактики дефицита йода [97, 150, 151, 282а].

Вместе с тем при использовании йодированной соли приходится тщательно учитывать и постоянно контролировать результаты профилактических программ, поскольку длительное избыточное поступление йода также обладает зобогенным эффектом [92]. Если в йододефицитном регионе – Тверской области (медиана йодурии до 70 мкг/л), частота зоба составляла от 15,3% до 25,9% и из них 95,8% составил коллоидный зоб, то в регионе с избыточным поступлением – Республике Калмыкии (медиана йодурии 467 мкг/л), она составила 65%, из них 72% приходилось на аутоиммунный тиреоидит [144].

Низкая распространенность диффузных и узловых зобов на фоне высокой доли аутоиммунных заболеваний щитовидной железы выявляются в Японии, где в силу природных факторов наблюдается избыточное потребление йода, в США, где йодный дефицит преодолен, благодаря проведению программ йодной профилактики, Северной Венгрии – регионе умеренной эндемии [174, 241, 242, 243]. Увеличение частоты аутоиммунного тиреоидита в очагах эндемического зоба ряд авторов [259] связывают с проводимой йодной профилактикой

и переходом от недостатка йода к его повышенному потреблению. Передозировка йода провоцирует развитие онкологической патологии щитовидной железы, что сейчас наблюдается в некоторых штатах США, где среднее потребление йода составляет более 200 мкг/сут и может достигать 500 мкг/сут, в то время как рекомендуемое суточное потребление составляет 90 мкг/сут – для детей, 150 мкг/сут – для взрослых и 200 мкг/сут – для беременных женщин.

Для восполнения дефицита йода в разных частях света применяют множество других йодированных средств. Так, используется йодированное масло, наиболее широко «Липиоидол». Препарат содержит 480 мг йода/мл макового масла. Капсулы, содержащие 200 мг или 400 мг йода, обеспечивают соответственно на 6 и 12 месяцев, а одна внутримышечная инъекция – на 2–3 года. Однако использовать йодированное масло гораздо сложнее, чем йодированную соль, поскольку приходится вводить каждому человеку, и оно не обеспечивает стабильности уровня йода в организме. Вскоре после введения уровень йода превышает физиологический, а затем постепенно снижается.

Для борьбы с йодной недостаточностью разработан ряд способов добавления йода к питьевой воде: простое ежедневное добавление капель KI к питьевой воде; пропускание какой-то части водопроводной воды через емкости с кристаллами йода с последующим возвратом этой воды в общий водопровод; помещение в колодцы пропитанных KI пористых полимеров, откуда йодид медленно выделяется в течение почти целого года; йодирование иррагационных вод [92]. Методы йодирования воды зависят от местных условий и должны иметь возможность надежного контроля.

В качестве йодных добавок для определенных групп риска иногда применяют таблетки, растворы йодида калия или раствор Люголя, в составе витаминных препаратов для беременных или других таблеток, пищевых добавок. Такой способ используется обычно как дополнение к недостаточно эффективным профилактическим программам, поскольку при этом нет уверенности, что йод действительно принимается регулярно.

Применяются и множество других йодированных средств: брикетированный чай в западной части Китая, сахар в Судане, хлеб в Нидерландах и России, то есть продукты повседневного спроса [92].

Удобной формой восполнения йодной недостаточности является йодирование молока и молочных продуктов. Так, с использованием органоминеральных комплексов йода в научно-исследовательской лаборатории «Пищевые технологии» филиала ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского»

(Республика Башкортостан, г. Мелеуз, ныне Башкирский институт технологий и управления филиал ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К.Г. Разумовского (ПКУ)») разработан ряд технологий производства йодированных молочных продуктов. К ним относятся: молочный продукт «Фитомол» (ТУ 9222-002-48859312-06), обогащенный органоминеральным комплексом «Фитойод», содержащим йод в органической связи с полисахаридами растительного генеза – пектинами; молоко питьевое ультрапастеризованное, обогащенное йодхитозаном (ТУ 9220-005-82045908-11); кефир, обогащенный йодхитозаном (ТУ 9220-006-82045908-11); йогурт, обогащенный йодхитозаном (ТУ 9222-007-82045908-11). Йодированные молочные продукты данной серии оказывают благотворное влияние на организм человека: нормализуют обмен веществ и функции органов пищеварения, выводят токсины и тяжелые металлы, стимулируют рост и развитие полезной микрофлоры кишечника, восполняют дефицит йода.

Таким образом, недостаточность поступления йода в организм приводит к развитию гипотиреоза той или иной степени выраженности. Основным «методом» восполнения дефицита является – йодирование соли, а также воды, продуктов повседневного спроса, йодсодержащие таблетки, биологически активные добавки, коррекция дисбаланса микроэлементов, снижение эффекта действия тяжелых металлов. Залогом успешности борьбы с йодной недостаточностью является надежный мониторинг. В отличие от многих заболеваний йододефицитное состояние нельзя ликвидировать раз и навсегда, так как причина возникновения лежит в неустранимой биогеохимической недостаточности йода.

Совершенно очевидно, что коррекция йодной недостаточности приводит к уменьшению распространенности зоба, предотвращению новых случаев кретинизма и эндемической глухоноты, улучшению обучаемости и интеллектуального состояния населения. Однако меры, направленные на борьбу с недостаточностью йода, почти всегда безуспешны, если не являются частью четкой и планомерно осуществляемой программы [92]. Как правило, такие программы проводятся в разных странах министерствами здравоохранения с учетом местных условий и обычаев, но в них должны принимать активное участие и другие государственные учреждения, включая министерства образования, торговли и сельского хозяйства. К осуществлению программы необходимо привлекать многие предприятия и общественные организации йододефицитных регионов. Для этого создаются национальные консультативные комитеты или аналогичные организационные структуры. Сама программа должна включать обучение на всех уровнях – правительственных чиновников, работников здравоохранения, производителей йодированных продуктов и соли и самих жителей [92].

ГЛАВА 5

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ КОРРЕКЦИИ ГИПОТИРЕОЗА «ЙОДПЕКТИНОМ»

Биогеохимический дефицит йода в почвах и водах на большинстве территории России, включая Республику Башкортостан, – основная причина формирования зобной эндемии и йододефицитной патологии. Современная трактовка йододефицита связана с пониманием того, что недостаточность йода является не только основным этиологическим фактором эутиреоидного зоба, но также приводит к развитию целого ряда психосоматических заболеваний, связанных с нарушением тиреоидзависимых звеньев метаболизма, оказывающих влияние на эмбриогенез, клеточную дифференцировку, состояние других гормонов – надпочечниковых и овариальных стероидов, андрогенов, регуляцию теплового баланса, и, пожалуй, самого главного – снижения интеллектуального потенциала нации. Кроме того, в последние десятилетия наблюдается изменение границ биогеохимических провинций, или подвижность эндемии, отражающая антропогенно зависимую обусловленность патологии щитовидной железы, связанную с проявлением струмогенного действия отличных от дефицита йода факторов, затрудняющих усвоение йода щитовидной железой, приводя к формированию не только абсолютного, но и относительного дефицита йода в организме.

Актуальность проблемы йодного дефицита в России обуславливается не только с биогеохимическим состоянием окружающей среды и антропогенными факторами, но и низкой эффективностью профилактики [97, 151, 246, 280, 295], поскольку добровольная модель использования йодированной соли, как основного метода профилактики недостаточна. Хотя за период с 1993 г., когда в соответствии с конвенцией ООН «О правах ребенка» была определена необходимость ликвидации йододефицита в 110 странах, находящихся в зоне недостаточного обеспечения йодом, к 2013 г. в результате принятых законодательных и других жестких организационных мер она была ликвидирована в 79 странах [216]. Важным аспектом данного направления является расширение производства продуктов функционального

питания. Согласно «Научной концепции Функционального питания в Европе», разработанной еще в 90-е годы прошлого столетия [9], продукты питания являются функциональными только в том случае, если имеется возможность продемонстрировать их положительный эффект на ту или иную ключевую функцию (функции) человека (помимо традиционных питательных эффектов) и получить веские объективные доказательства, подтверждающие эти взаимоотношения. Это касается использования йодированной соли при производстве пищевой продукции и иных компонентов йода, применяемых в обогащении продуктов питания: мясо- и хлебопродуктов, яиц и молочных продуктов.

Применение йодированной соли, препаратов на основе неорганических соединений йода трудно контролируемы и сопровождаются проявлением симптомов гиперйодизации, индукцией трансформации структуры щитовидной железы [157]. В определение массовой доли йода [247] методом вольтамперометрии в йодированной соли различных производителей показало, что при хранении в ней происходит снижение содержания микроэлемента (табл. 7), особенно выражено (на 47,5%) в образце соли «Соль Илецкая» (Россия). В то же время содержание йода в «Йодказеине» на момент конца хранения снизилось лишь на 6,82%, в йодполисахаридном комплексе «Йодпектин» – на 8,4%, отражая лучшее сохранение микроэлемента в виде органоминеральных комплексов.

К сожалению, помимо йодированной соли другие способы борьбы с йодной недостаточностью в России не получили широкого распространения, а использование компонентов на основе йодированных белков нередко сопровождается, по некоторым данным [289], развитием аллергических реакций.

С точки зрения расширения ассортимента йодосодержащих соединений, используемых при производстве продуктов функционального питания на основе органического матрикса, особое внимание привлекли распространенные полисахаридные структуры, в частности пектины, широко применяемые в пищевой промышленности.

Адьювантные свойства пектина в отношении йода установлены в ряде работ [62, 191, 199]. В литературе отсутствуют сведения об эффективности действия йодполисахаридных комплексов, влиянии данной группы соединений на тиреодзависимые звенья обмена веществ, морфофункциональное состояние щитовидной железы в условиях гипотиреоза. Изучение этих процессов, несомненно, могло бы внести весомый вклад в оценку эффективности использования данной группы соединений для коррекции йододефицитных состояний и разработку нового

Содержание йода в поваренной соли от различных производителей, «Йодпектине» и «Йодказеине» на этапах хранения, n=10

Образцы	Заявленное содержание йода	Фактическое содержание йода	Срок хранения	Содержание йода на третий месяц с даты изготовления	Содержание йода на момент окончания срока хранения
Соль поваренная йодированная «Полесье» (Республика Беларусь), мг/кг	40 ± 15	40,09 ± 1,79	2 года	38,29 ± 1,67	32,18 ± 0,99
Соль поваренная йодированная высший сорт «Соль Илецкая» (Россия), мг/кг	40 ± 6	38,24 ± 2,18	9 месяцев	21,03 ± 1,18	21,03 ± 0,17
Соль фторированная с йодом «Зимушка-краса» высший сорт, экстра (Нидерланды), мг/кг	20 ± 5	21,30 ± 1,12	1 год	18,14 ± 1,25	14,28 ± 0,89
Йодполисахаридный комплекс – «Йодпектин», мг/г	230–240	238,0 ± 6,2	1 год	234,4 ± 2,7	225,7 ± 1,90
Йодпротеиновый комплекс – «Йодказеин», мг/г	70–100	95,20 ± 3,73	2 года	90,6 ± 3,14	88,7 ± 2,57

класса биологически активных добавок для массовой профилактики йододефицитных заболеваний щитовидной железы.

В научно-исследовательской лаборатории филиала ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского» в г. Мелеузе был разработан органоминеральный комплекс «Йодпектин» для профилактики йодной недостаточности (патент на изобретение РФ № 2265377 от 10.12.2005 г.). Основу йодпектина составляют кристаллический йод, растворенный в водном растворе йодида калия и смешанный с пектином, используемым в пищевой промышленности в качестве структурообразователя. Исследуемый йодполисахаридный комплекс представляет собой порошок высокой дисперсности, хорошо растворимый в воде, и имеет

следующий состав: йод кристаллический – 5,00–10,25 мас.%, йодид калия – 10,0–20,5 мас.%, пектин – 23,1–25,0 мас.%, вода. Суммарное содержание йода в соответствии с ТУ № 9199-001-48859312-06 от 31.01.2006 г. составляет 0,23–0,24 г на 1 г йодбиополимера.

Анализ современного состояния производства мясопродуктов функционального назначения для питания людей, которые проживают в экологически неблагоприятных условиях и на территории с йодной недостаточностью показывает, что наиболее эффективным при производстве функциональных мясопродуктов является использование органического йода [9]. Важно также, что при оценке данных по использованию компонентов йода при производстве пищевой продукции было выявлено, что наиболее значимое увеличение содержания йода при обогащении происходит в мясо- и хлебопродуктах (увеличение в 15 и 8 раз соответственно) [216].

В связи с этим и вышеизложенным были проведены целенаправленные исследования влияния нового йодполисахаридного комплекса «Йодпектин» на активность ферментов энергетического, углеводного и аминокислотного обменов, на изменения ферментативного звена антиоксидантной системы печени, характер патоморфологических изменений тканей некоторых внутренних органов, функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной оси при экспериментальном гипотиреозе.

Эксперименты были проведены на беспородных половозрелых белых крысах-самцах. Моделирование гипотиреоза осуществляли ежедневным внутрижелудочным введением во второй половине дня мерказолила в дозе 2,5 мг/100 г массы тела в течение трех недель. При выборе дозы и длительности интоксикации антитиреоидным препаратом руководствовались подходами, ранее разработанными в нашей лаборатории [154, 157, 160]. Щадящая доза мерказолила при введении на протяжении 21-х суток обеспечивала наиболее адекватную модель тиреоидной патологии по типу эндемического эффекта с полным развитием симптомов гипотиреоза. При этом практически не проявлялись побочные эффекты (гемодинамические изменения в органах, бронхопневмония и др.). Выраженность антитиреоидного эффекта мерказолила оценивали по уровню ТТГ, oT_3 и cT_4 и гистологической структуре щитовидной железы и печени.

Экспериментальные исследования проводили с соблюдением этических норм и рекомендаций по гуманному отношению к животным, введенных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях (Совет Европы, Страсбург, 2004 г.) и приказа Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Отбор жи-

вотных в группы осуществляли по принципу аналогов с учетом возраста, живой массы, упитанности, происхождения и т.д. Они содержались в одинаковых условиях в виварии при естественном освещении и стандартной диете. Животные были распределены в 4 группы: 1-я группа – интактные крысы, у животных 2, 3 и 4 групп вызывали экспериментальный гипотиреоз, индуцированный введением тиреостатика – мерказолила. После этого у животных 2-й группы проводили биохимические и гистологические исследования. В последующие 30 суток животные 3-й группы содержались на общевиварном рационе, а в 4-й группе – на рационе, обогащенном йодпектином из расчета 2–3 мкг на 100 г массы тела, обеспечивающий суточную потребность крыс в йоде. Животных из эксперимента выводили одномоментной декапитацией под легким эфирным наркозом, и у крыс 3-й и 4-й также проводили биохимические и гистологические исследования.

Для характеристики гистологической структуры щитовидной железы кусочки ткани фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, заливая образцы десятикратным объемом раствора, делали общепринятую проводку, заливали парафином в блоки и изготовляли срезы толщиной 7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Щитовидная железа у клинически здоровых крыс контрольной группы состоит из фолликулов округлой, овальной и угловатой формы (рис. 40).

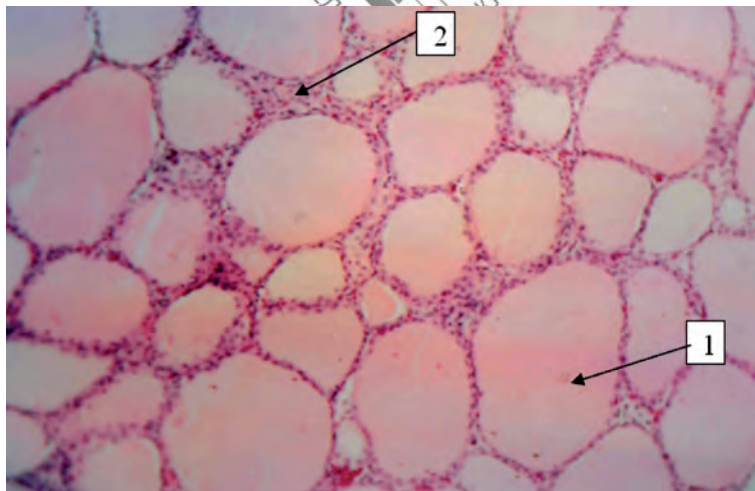


Рис. 40. Фолликулы щитовидной железы крыс контрольной группы: 1 – интрафолликулярный коллоид; 2 – гемокапилляры. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

Стенка фолликулов образована из тироцитов кубической формы, расположенных на базальной мембране. Ядро тироцитов округлой формы, хроматин распределяется гомогенно и окрашивается базофильно. Цитоплазма окрашивается оксифильно. В полости фолликулов располагается коллоид, окрашивающийся также оксифильно. Между фолликулами, в межфолликулярной рыхлой соединительной ткани, довольно часто встречаются интерфолликулярные клетки.

У крыс в состоянии экспериментального гипотиреоза щитовидная железа характеризуется деструктивными процессами, а часть фолликулов лишена коллоида (рис. 41). Фолликулы небольшого размера и заполнены прозрачной жидкостью. Тироциты сильно деформированы, имеют кубическую и плоскую формы, ядра клеток округлой или уплощенной формы, многие из них располагаются в области базальной мембраны.

Одновременно с деструктивными процессами в щитовидной железе в периферической крови у подопытных крыс при интоксикации мерказолилом наблюдалось снижение свободного тироксина на фоне повышения oT_3 и ТТГ (табл. 8). Повышение oT_3 при гипотиреозе может быть связано с влиянием корепрессора на состояние T_3 -чувствительных элементов рецепторов трийодтиронина в условиях гипотиреоза [310].

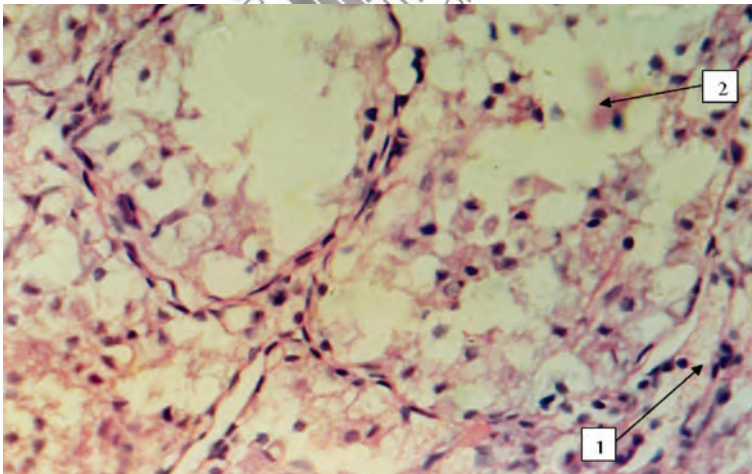


Рис. 41. Деструкция фолликулов щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе у крыс: мерказолил в дозе 2,5 мг/100 г МТ; 1 – одиночно расположенные клетки лимфоидной ткани; 2 – застойная гиперемия. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

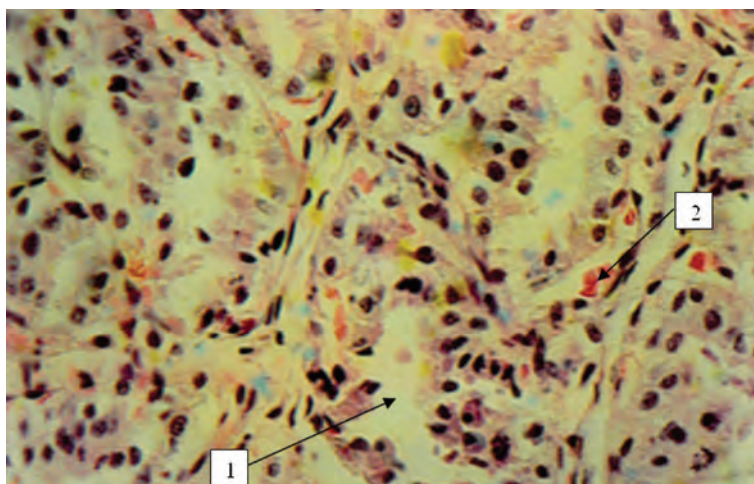


Рис. 42. Тироциты фолликулов и сеть кровеносных капилляров сохранены, тогда как коллоид отсутствует у крыс в условиях 30-дневного содержания на общевиарном рационе: 1 – деформированные фолликулы 2 – гемокapилляры. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

Гистоструктура щитовидной железы у крыс, находившихся на общевиарном рационе, характеризуется деструктивными изменениями (рис. 42). У крыс 3-й группы при сохранении общей структуры фолликулов интрафолликулярный коллоид практически отсутствует. Отдельные тироциты оторваны от базальной мембраны и слущенные клетки свободно располагаются в полости фолликулов. Следовательно, анализ проведенных гистологических исследований свидетельствует о том, что в тиреоидной паренхиме рассматриваемой группы животных снижена активность процессов репаративной регенерации.

Йодполисахаридный комплекс, способствуя синтезу тироглобулина, оказывал в целом позитивное влияние на структурные компоненты щитовидной железы крыс 4-й группы (рис. 43). У животных данной группы также выявляются деструктивные процессы как в центральных, так и периферических отделах щитовидной железы. Основное количество фолликулов не содержат коллоида, однако среди них появляются фолликулы с различным количеством тироглобулина. Наряду с этим в фолликулах щитовидной железы при применении йодполисахаридного соединения на основе пектина отмечается появление интерфолликулярных клеток.

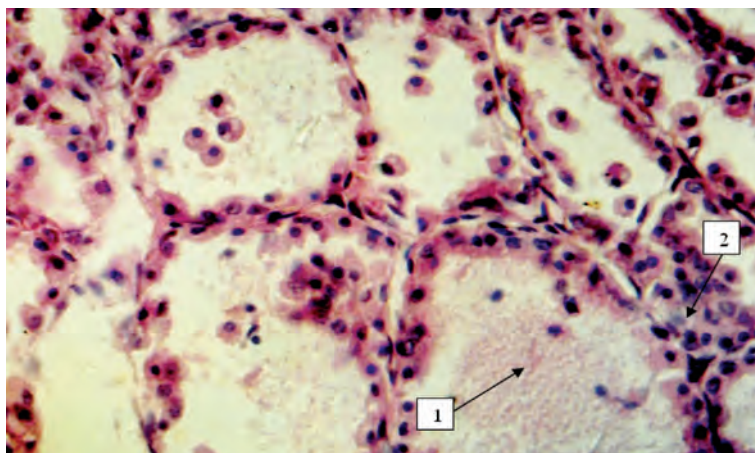


Рис. 43. Периферическая часть щитовидной железы у животных 4-й группы (йодобогатенный рацион на фоне гипотиреоза): 1 – коллоид; 2 – интерфолликулярный эпителий. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: ок. 10, об. 40

Йодпектиновый ингредиент, включенный в состав рациона кормления крыс 4-й группы, способствовал восстановлению функциональной активности щитовидной железы. Появление коллоидсодержащих фолликулов есть морфологическое выражение восстановительных процессов в исследуемой группе животных, что в свою очередь позволяет судить о специфической физиологической активности исследуемого йодсодержащего органоминерального комплекса по отношению к тиреоидной системе.

Эффективность коррекции экспериментального гипотиреоза у крыс подтверждали также данные иммуноферментного анализа крови на содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы. Как видно из данных, представленных в табл. 8, в 4-й группе подопытных крыс, получавших йодпектин, наблюдается нормализация уровней тиреоидных гормонов. Исследуемый йодсодержащий полисахарид способствовал повышению показателей концентрации свободного тироксина (cT_4) до 24,40 [21,60; 26,18] пмоль/л и общего трийодтиронина (oT_3) – 2,73 [2,57; 2,87] нмоль/л относительно 2-й группы – 4,29 [4,10; 4,85] пмоль/л и 2,67 [2,59; 2,73] нмоль/л соответственно.

Таким образом, полученный экспериментальный материал позволяет утверждать, что соединение на основе органически связанных форм йода обладает специфической физиологической активностью в отношении тиреоидной системы.

Содержание тиреотропного и тиреоидных гормонов в периферической крови у подопытных крыс (йодобогатенный рацион на фоне гипотиреоза), (Me [25 %; 75 %]; n = 12)

Гормоны	Группа крыс				Точность оценки опыта (р)
	1-я – контроль	2-я – экспериментальный гипотиреоз	3-я – общевыварный рацион	4-я – рацион, обогащенный йодпектином	
ТТГ, мМЕ/мл	0,021 [0,018; 0,027]	0,034 [0,028; 0,040]	0,006 [0,004; 0,007]	0,010 [0,005; 0,015]	p = 0,032 p1 = 0,045
cT ₄ , пмоль/л	10,51 [10,25; 10,70]	4,29 [4,10; 4,85]	12,99 [12,27; 13,63]	24,40 [21,60; 26,18]	p = 0,008 p1 = 0,000
oT ₃ , нмоль/л	2,32 [2,01; 2,41]	2,67 [2,30; 2,94]	2,67 [2,59; 2,73]	2,73 [2,57; 2,87]	p = 0,039 p1 = 0,478

Примечание: p – различие 2-й группы с 1-й, p₁ – различие 4-й группы с 3-й.

Итоги проведенных исследований позволяют утверждать, что исследуемый йодполисахаридный комплекс по показателям, отражающим морфофункциональное состояние щитовидной железы, является эффективным средством для коррекции йододефицитных состояний.

ГЛАВА 6

АКТИВНОСТЬ ТИРЕОИДЗАВИСИМЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА ЙОДПОЛИСАХАРИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ

6.1. Активность ферментов цикла трикарбоновых кислот

Ферменты энергетического обмена являются звеном метаболизма, наиболее чувствительным к изменениям тиреоидного статуса организма. В литературе имеются немало свидетельств о снижении активности окислительных ферментов энергообразования при самых различных моделях гипотиреоза. В то же время эксперименты с введением тиреоидных гормонов гипотиреоидным животным, как правило, сопровождаются активацией окислительных ферментов [76]. Наиболее ярко эти изменения прослеживаются в ткани печени – одной из главных тканей-мишеней тиреоидных гормонов. Нами проведено исследование влияния введения препарата «Йодпектин» на активность некоторых окислительных ферментов цикла трикарбоновых кислот – сукцинат- и малатдегидрогеназ в ткани печени крыс с мерказолиловым гипотиреозом. Активность малатдегидрогеназы определяли по методу Ochoo S. (1955), сукцинатдегидрогеназы – по King A. (1965). Для анализа данных использовали митохондриальную фракцию клеток органа, полученную путем дифференциального центрифугирования и обработки 0,1% раствором тритона X-100. В ходе эксперимента было обнаружено в использованной нами модели мерказолилового гипотиреоза значительное снижение активности малатдегидрогеназы (табл. 9). Как видно из представленных данных, активность малатдегидрогеназы в печени гипотиреоидных животных составляла лишь 1675 [1438; 1748] нмоль/г белка•с (соответственно в контроле – 2362 [2160; 2524] нмоль/г белка•с), или 70,9 % к уровню контроля ($p \leq 0,05$). Одновременно с выраженным снижением активности МДГ, являющейся пиридино-вой дегидрогеназой, обнаружена значительная активация флавинового фермента – сукцинатдегидрогеназы. Активность ее у животных, получавших мерказолил, составила 16,2 [14,4; 17,0] нмоль/г белка•с, в 1-й группе – 9,9 [8,5; 11,8] нмоль/г белка•с (163,6 % к контролю) ($p < 0,05$).

Результаты исследования активности митохондриальных ферментов энергетического обмена печени крыс с экспериментальным гипотиреозом после его коррекции препаратом «Йодпектин» (Me [25 %;75 %]; n = 12)

Группы животных	Активность ферментов энергетического обмена (нмоль/г белка•с)	
	Сукцинат-дегидрогеназа,	Малат-дегидрогеназа,
1-я – контроль	9,9 [8,5; 11,8]	2363 [2160; 2524]
2-я – экспериментальный гипотиреоз (мерказолил в дозе 2,5 мг/100 г МТ)	16,2 [14,4; 17,0] p = 0,016	1675 [1438; 1748] p = 0,016
3-я – экспериментальный гипотиреоз + восстановительный период на общевиварном рационе	28,4 [25,3; 29,7] p = 0,028 p ₁ = 0,032	2211 [1868; 2448] p = 0,240 p ₁ = 0,179
4-я – экспериментальный гипотиреоз + «Йодпектин»	28,9 [26,0; 31,8] p = 0,028 p ₁ = 0,016 p ₂ = 0,291	3212 [3048; 3341] p = 0,028 p ₁ = 0,024 p ₂ = 0,029

Примечание: p – различие с контрольной группой, p₁ – различие со 2-й группой, p₂ – различие с 3-й группой.

Учитывая особую роль сукцинатного пути в адаптации митохондрий к гипозергозу [178], полученные данные позволяют сделать вывод, что использованная модель гипотиреоза (мерказолил в дозе 2,5 мг/100 г массы тела в течение 3-х недель) не сопровождается срывом универсальной компенсаторной реакции митохондрий с переключением на сукцинатный путь окисления.

Введение анализируемого йодсодержащего органоминерального соединения (йодпектин) после завершения интоксикации мерказолилом в течение 30 дней приводило к активации обеих исследованных дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот. Активность сукцинат- и малатдегидрогеназ у крыс, принимавших йодобогащенный рацион, соответственно равнялась 28,9 [26,0; 31,8] нмоль/г белка•с и 3212

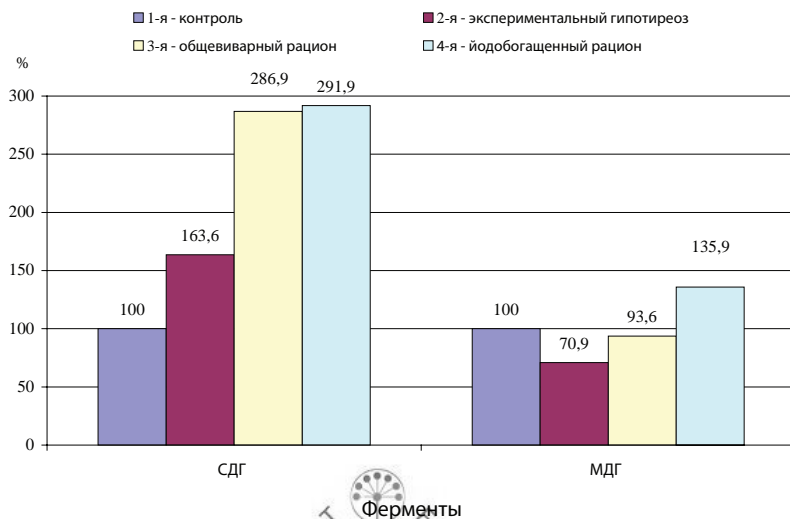


Рис. 44. Изменение активности ферментов трикарбоновых кислот в печени крыс в условиях экспериментального гипотиреоза и введении «Йодпектина» в восстановительном периоде (в % к контролю)

[3048; 3341] нмоль/г белка·с, составляя по сравнению с клинически здоровыми крысами 291,9 % и 135,9 % (рис. 44).

Наблюдаемая активация исследованных ферментов является свидетельством интенсификации как НАД-зависимого, так и ФАД-зависимого путей окисления при питании в восстановительном периоде йодобогащенным рационом. Это позволяет предположить более быструю ликвидацию вызванного гипотиреозом дефицита макроэргических соединений и восстановление функций гепатоцитов, в первую очередь энергозависимых синтетических процессов у животных, получавших «Йодпектин».

Таким образом, результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о нарушении в митохондриях гепатоцитов при гипотиреозе НАД-зависимых окислительных процессов и корригирующем влиянии йодпектина на активность ферментов этого энергетического пути обмена. ФАД-зависимая сукцинатдегидрогеназа в печени крыс с мерказолиловым гипотиреозом, наоборот, усиливается. Дополнительное введение йода в восстановительном периоде статистически значимо не отражается на активности этого фермента по сравнению с животными, находящимися на обычном виварном рационе, хотя также имеет тенденцию к повышению.

6.2. Активность ферментов гексозомонофосфатного пути окисления глюкозы в печени при гипотиреозе и его коррекции

Выраженное индуцирующее влияние оказывают тиреоидные гормоны на синтез ферментов пентозофосфатного цикла окисления глюкозы, в частности, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Гл-6-ФДГ). Значение пентозного цикла в обмене веществ велико. Он поставляет восстановленный НАДФН, необходимый для биосинтеза жирных кислот, стероидов, холестерина и других соединений, а также процессов микросомальной детоксикации. За счет пентозофосфатного цикла примерно на 50% покрывается потребность организма в НАДФН. Вторая функция заключается в том, что он поставляет пентозофосфаты для синтеза нуклеиновых кислот и многих коферментов. Активность ключевого регуляторного фермента гексозомонофосфатного пути окисления глюкозы – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в цитоплазматической фракции гомогената печени изучали по методу Glock G., Me Lean P. (1993).

Таблица 10

Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в печени крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции в восстановительном периоде подсодержащим соединением (Me [25 %; 75 %]; n = 12)

Группы животных	Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (нмоль/мг белка · мин)
1-я – контрольная	28,4 [26,0; 30,6]
2-я – экспериментальный гипотиреоз (мерказолил в суточной дозе 2,5 мг/100 г МТ)	24,8 [24,0; 26,9] p = 0,082
3-я – экспериментальный гипотиреоз + восстановительный период на общевиварном рационе	29,5 [25,8; 30,1] p = 0,628 p1 = 0,342
4-я – экспериментальный гипотиреоз + «Йодпектин»	35,7 [32,0; 38,9] p = 0,0327 p1 = 0,029 p2 = 0,095

Примечание: p – различие с контрольной группой, p₁ – различие со 2-й группой, p₂ – различие с 3-й группой.

Как видно из данных табл. 10, использованная модель мерказолилового гипотиреоза сопровождалась снижением активности фермента пентозофосфатного пути окисления глюкозы.

Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у крыс 2-й группы снизилась до 24,8 [24,0; 26,9] нмоль/мг белка•мин и составила 87,3% от аналогичного значения в контрольной группе (28,4 [26,0; 30,6] нмоль/мг белка•мин).

Введение йодпектина животным с экспериментальным гипотиреозом приводило к активации рассматриваемого фермента у крыс 4-й группы. Активность его у животных, получавших данный препарат, превосходила показатели контроля и составила 35,7 [32,0; 38,9] нмоль/мг белка•мин (125,7%) ($p=0,05$). Увеличение каталитической активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в группе крыс, которые после моделирования гипотиреоза находились на стандартной диете, не достигло статистической значимости.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований позволяют констатировать корректирующее влияние йодпектина на активность ключевого фермента гексомонофосфатного пути окисления глюкозы глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

6.3. Активность ферментов азотистого метаболизма

Глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) играет ключевую роль во взаимосвязи метаболизма аминокислот и общего пути катаболизма [Чиркин А.А., 2010]. Данной ферментативной реакцией завершается не прямое дезаминирование многих аминокислот. Аммиак высвободившийся в этой реакции, протекающей в печени, используется для синтеза мочевины, а углеродный скелет аминокислот подвергается изменениям по другим метаболическим циклам. В определенной степени активность глутаматдегидрогеназы характеризует, с одной стороны, интенсивность процессов восстановительного амидирования, а с другой, что более характерно – относительную скорость утилизации различных аминокислот.

Активность глутаматдегидрогеназы в митохондриальной фракции гомогената печени определяли по методу, описанному Ключевой Н.Н. (1978). В условиях экспериментального гипотиреоза каталитическая активность ГлДГ в печени снижалась более чем в 2 раза (табл. 11).

В восстановительном периоде наблюдалось статистически значимое повышение активности фермента как при виварном питании, так

Активность глутаматдегидрогеназы печени крыс с экспериментальным гипотиреозом и его коррекции в восстановительном периоде «Йодпектином» (Ме [25%; 75%]; n = 12)

Группы животных	Активность фермента (нмоль/г белка · с)
1-я – контрольная	105,6 [92,4; 116,1]
2-я – экспериментальный гипотиреоз (мерказолил в суточной дозе 2,5 мг/100 г МТ)	42,5 [39,4; 45,1] p = 0,036
3-я – экспериментальный гипотиреоз + восстановительный период на общевиварном рационе	116,0 [110,9; 128,9] p = 0,309 p ₁ = 0,008
4-я – экспериментальный гипотиреоз + «Йодпектин»	125,6 [118,6; 142,2] p = 0,132 p ₁ = 0,008 p ₂ = 1,000

Примечание: p – различие с контрольной группой, p₁ – различие со 2-й группой, p₂ – различие с 3-й группой.

и при обогащении рациона крыс йодполисахаридным комплексом. При этом активность ГлДГ у крыс 3-й и 4-й групп превышала таковую у группы контроля. Хотя у животных 4-й группы активность в печени выше, чем у крыс 3-й группы, однако между ними нет статистически значимых различий.

Обращает внимание однонаправленность динамики изменений активности двух пиридинзависимых ферментов, имеющих разную локализацию в клетке и выполняющие различные функции, у животных опытных групп (рис. 45).

Таким образом, активности трех ферментов, имеющих в простетической группе НАД⁺ или НАДФ⁺, при гипотиреозе статистически значимо снижается, свидетельствуя о глубоком нарушении обмена в печени, связанных с процессами первичного дегидрирования субстратов окисления, характеризуя снижение в целом энергетических процессов.

Введение экспериментальным животным йодсодержащего полисахарида в восстановительном периоде приводит к более выраженной активации всех изученных пиридиновых энзимов – МДГ, ГДГ, Гл-6-ФДГ по сравнению с животными, находящимися в физиологических условиях виварного питания. Полученные данные, несомненно,

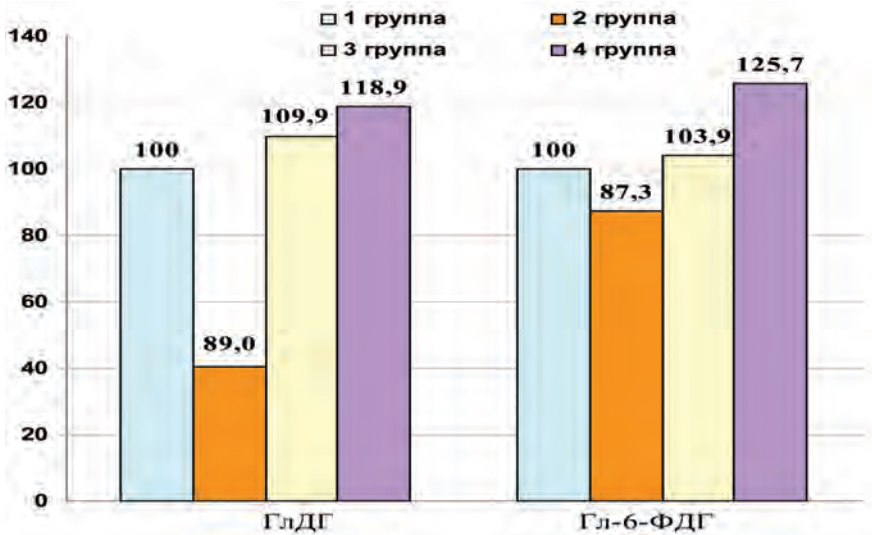


Рис. 45. Изменение активности пиридиновых дегидрогеназ в печени крыс с экспериментальным гипотиреозом при содержании на йодобогатенном рационе (%)

свидетельствуют о корригирующем влиянии «Йодпектина» на окислительные процессы в условиях экспериментального гипотиреоза.

Одним из ферментов, на экспрессию генов которых ТГ оказывают позитивный эффект, является аргиназа. Аргиназа состоит из четырех субъединиц, с каждой из которых связан один атом Mn^{2+} . Фермент участвует в синтезе мочевины в печени, расщепляя аргинин до мочевины и орнитина.

Активность аргиназы в цитоплазматической фракции гомогената печени изучали по методу, описанному Гуртавенко В.М. и др. (1983) с определением уровня образующейся мочевины.

У животных, подвергнутых в течение 3-х недель интоксикации мерказолилом, активность аргиназы многократно снижалась (табл. 12). Активность аргиназы у крыс с гипотиреозом падала до 0,41 [0,30; 0,56] мкКат/г ткани, составляя всего 31,1 % от активности у контрольных животных.

Через 30 дней после прекращения введения мерказолила у животных 3-й группы, находившихся на виварном питании, наблюдалось полное восстановление активности аргиназы: с 0,41 [0,30; 0,56] мкмоль/г белка•с до 1,37 [1,23; 1,60] мкмоль/г белка•с. При обогащении рациона питания «Йодпектином» в течение месячного восстановительного периода активность аргиназы в печени превысила уровень

Таблица 12

Активность аргиназы у крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции «Йодпектином» (Ме [25 %; 75 %]; n = 12)

Группы животных	Показатели активности фермента цикла мочевинообразования – аргиназы (мкмоль/г белка · с)
1-я – контрольная	1,32 [1,23; 1,46]
2-я – экспериментальный гипотиреоз (мерказолил в дозе 2,5 мг/100 г массы тела)	0,41 [0,30; 0,56] p = 0,028
3-я – экспериментальный гипотиреоз + общевиварный рацион	1,37 [1,23; 1,60] p = 0,868 p ₁ = 0,028
4-я – экспериментальный гипотиреоз + йодобогатенный рацион	2,67 [2,25; 2,98] p = 0,028 p ₁ = 0,030 p ₂ = 0,028

Примечание: p – различие с контрольной группой, p₁ – различие со 2-й группой, p₂ – различие с 3-й группой.

контрольных крыс более 2-х раз, свидетельствуя о более быстром купировании состояния гипотиреоза.

Подводя итоги изучения активности тиреоидзависимых ферментов печени при экспериментальном мерказолиловом гипотиреозе и применении «Йодпектина», можно прийти к следующему заключению.

Влияние тиреоидных гормонов на энергетические процессы и их калоригенный эффект привели к представлению о том, что отклонения в деятельности ЩЖ сопровождаются выраженными функциональными изменениями митохондрий и активности митохондриальных ферментов. В связи с этим можно было ожидать, что экспериментальный гипотиреоз будет сопровождаться снижением активности ферментов цикла лимонной кислоты Кребса, а восстановление функциональной активности – их повышением. Исследования двух митохондриальных ферментов печени – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и малатдегидрогеназы (МДГ) при введении мерказолила выявили разнонаправленное изменение их активности. Активность МДГ снижалась, а СДГ повышалась. Восстановительный период после экспериментального гипотиреоза как на общевиварном питании, так при питании животных йодобогатенным рационом приводил к повышению активности МДГ и сохранению активности СДГ на высоком уровне. Более того,

у животных, получавших йодпектин, активность МДГ статистически значимо превышала активность этого же фермента печени крыс, содержащихся на общевиварном рационе. Эти данные позволили прийти к выводу о том, что при мерказолиловом гипотиреозе нарушается НАД-зависимый митохондриальный путь тканевого дыхания с повышением ФАД-зависимого сукцинатного пути, что является универсальной адаптационной реакцией на гипоксию и другие повреждающие воздействия [178]. Дополнительное введение йода животным при экспериментальном гипотиреозе усиливает оба эти пути тканевого дыхания.

Снижение активности оксидоредуктаз цикла трикарбоновых кислот лимфоцитов крови было показано при эутиреоидном состоянии у женщин с аутоиммунным тиреоидитом [325, 326].

Снижение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот Кребса в форменных элементах крови периферической установлено у беременных женщин и новорожденных с гипотиреозом [217]. Авторами показано статистически значимое падение активности малатдегидрогеназы и некоторое уменьшение активности лимитирующего фермента цикла – цитрансинтазы (ЦС). Снижение активности МДГ и ЦС у новорожденных может привести к угнетению процессов тканевого дыхания, и, как следствие, к нарушениям в развитии и дифференцировке тканей.

При гипотиреозе снижается активность ключевого иницирующего фермента пентозофосфатного окисления – Гл-6-ФДГ. При интоксикации мерказолилом активность Гл-6-ФДГ печени снижается до 87,3% от уровня контроля. Эта НАДФ-зависимая дегидрогеназа наряду с 6-фосфоглюконатдегидрогеназой является важнейшим ферментом, обеспечивающим как биосинтетические процессы, проходящие в цитоплазме клеток, так и процессы биотрансформации и антиоксидантной защиты. Через 30 суток после завершения интоксикации мерказолилом у животных 3-й группы, находившихся на общевиварном питании, активность Гл-6-ФДГ статистически не отличалась от контроля, а у крыс 4-й группы, получавших йодпектин, превысила уровень контроля на 25,7%.

Снижение при гипотиреозе активности пиридинзависимых ферментов, принимающих участие в углеводном и энергетическом обменах, по современным представлениям связано с опосредованным калоригенным эффектом тиреоидных гормонов, который опосредован снижением энергозатрат в ходе основного обмена [167], включая прежде всего биосинтетические процессы. Основные физиологические эффекты тиреоидных гормонов обусловлены прямым влиянием на

экспрессию генов, контролирующих синтез структурных и функциональных белков в клетках различных систем организма [290]. Снижение биосинтетических процессов при гипотиреозе не противоречит результатам исследования активности Гл-6-ФДГ, обеспечивающей клетку НАДФН, и использование которых тесно связано с биосинтезом. Активизация в митохондриях ФАД-зависимого пути окисления, вероятно, в условиях гипотиреоза направлена на поддержание энергообеспечения функции клеток.

Другим важным механизмом участия пентозофосфатного пути окисления глюкозы в биосинтетических процессах является обеспечение клеток пентозо-5-фосфатами, используемые для синтеза нуклеотидов, макроэргов, нуклеиновых кислот и гликопротеинов.

О снижении белковоанаболических процессов при мерказолиловом гипотиреозе свидетельствуют и снижение активности фермента аминокислотного метаболизма – глутаматдегидрогеназы, и фермента мочевинообразования – аргиназы. Тиреоидные гормоны непосредственно контролируют экспрессию гена этого специфического для ткани печени фермента. Активность аргиназы у животных при интоксикации мерказолилом снижалась до 31,1% от уровня контроля. При введении подопытным крысам йода на фоне гипотиреоза активность фермента существенно повышалась.

Активность ГлДГ, являющейся ключевым ферментом метаболизма аминокислот, при экспериментальном гипотиреозе также резко снижается. В восстановительном периоде активность у крыс 3-й и 4-й групп достигла контрольных значений.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что введение тиреостатика приводит к изменению активности ферментов цикла трикарбоновых кислот, углеводного обмена и обмена аминокислот. При этом наблюдается снижение активности пиридиновых ферментов – МДГ, Гл-6-ФДГ и ГлДГ, в то время как активность флавинзависимого фермента – СДГ, повышается. Введение животным йодсодержащего полисахарида приводит в восстановительном периоде к более выраженной активации никотинамидзависимых ферментов и аргиназы.

В связи с этим были приняты исследования содержания в печени основного макроэрга – АТФ и никотинамидных нуклеотидов, в частности НАД⁺ и НАДН. Результаты этих исследований будут изложены в следующей главе.

ГЛАВА 7

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ СОДЕРЖАНИЯ АТФ И НИКОТИНАМИДНЫХ НУКЛЕОТИДОВ ЙОДПОЛИСАХАРИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

7.1. Содержание АТФ

Аденозинтрифосфорная кислота, являясь основным, наиболее распространенным макроэргическим соединением в тканях животных, занимает центральное положение в энергетическом обмене организма. Тиреоидные гормоны, обладая калоригенным эффектом, оказывают разностороннее влияние на процессы продукции и использования АТФ. Изучение содержания АТФ в печени экспериментальных животных было проведено по методу W.Lamprecht, I.Trautschold (1965) спектрофотометрически по нарастанию уровня НАДФН, используя гексокиназу и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу.

Развитие экспериментального мерказолилового гипотиреоза характеризуется статистически значимым снижением АТФ в ткани печени (табл. 13), что хорошо согласуется с литературными данными [167, 310, 394]. ТГ, благодаря экспрессии генов, увеличивают синтез митохондриальных белков (структурных и дыхательной цепи внутренних мембран, протонной АТФ-синтазы, адениннуклеотидтранслоказы), увеличивают поступление в митохондрии окисляемых субстратов, скорости их окисления и синтеза АТФ.

При гипотиреозе интенсивность митохондриального дыхания резко снижается по сравнению с эутиреоидным состоянием, хотя падает и использование АТФ для обеспечения энергозатрат на функционирование протонного насоса и работу переносчиков энергетических субстратов митохондрий, восстановление трансмембранного потенциала и других процессов.

Перевод экспериментальных животных после завершения интоксикации мерказолилом приводило в течение восстановительного периода к нормализации содержания АТФ в печени. У животных 3-й группы уровень АТФ несколько превышает контрольные показатели. У крыс 4-й группы, получавших в восстановительном периоде йод-

Таблица 13

Влияние йодполисахаридного комплекса на концентрацию АТФ в печени крыс при экспериментальном гипотиреозе (Ме [25 %; 75 %]; n = 12)

Группы животных	АТФ, мкмоль / 1 г ткани
1-я – группа, контрольная	2,47 [2,34; 2,71]
2-я – группа, экспериментальный гипотиреоз	1,91 [1,80; 2,13] p = 0,016
3-я – группа, экспериментальный гипотиреоз + общевиварный рацион питания	3,03 [2,63; 3,27] p = 0,029 p ₁ = 0,001
4-я – группа, экспериментальный гипотиреоз + рацион питания, обогащенный «Йодпектином»	3,32 [2,85; 3,94] p = 0,008 p ₁ = 0,028 p ₂ = 0,021

Примечание: p – различие с контрольной группой, p₁ – различие со 2-й группой, p₂ – различие с 3-й группой.

пектин, также наблюдалось значительное возрастание в печени концентрации основного макроэрга.

7.2. Содержание в печени окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов

Пиридиновые нуклеотиды НАД⁺ и НАДФ⁺ широко распространены как коферменты дегидрогеназ. Они переносят гидрид-ион (2 e⁻ и 1 H⁺) и действуют всегда в растворимой форме. НАД⁺ передает восстановленный эквивалент из катаболического пути в дыхательную цепь и тем самым участвует в энергетическом обмене. Кроме того, НАД⁺ вовлечен в процессы генерации макроэргических фосфатов. Одним из важных регуляторных факторов в биохимических процессах клеток является отношение НАД⁺/НАДН.

Известно, что окислительно-восстановительный потенциал (НАД⁺/НАДН) в клетках печени наряду с другими факторами регулируется и тиреоидными гормонами. Сравнительно давно показано, что при гипотиреозе отношение НАД⁺ к НАДН снижается [76]. В наших экспериментах было проведено определение концентрации НАД⁺ и НАДН спектрофотометрически по изменению экстинкции поглощения при 340 нм с использованием этанола и алкогольдегидрогеназы,

пирувата и лактатдегидрогеназы, а также соотношение компонентов системы никотинамидных коферментов в печени крыс при гипотиреозе и его коррекции «Йодпектином». Полученные результаты представлены в табл. 14.

Эксперимент показал статистически значимое уменьшение содержания НАД⁺ в печени гипотиреоидных крыс – на 62% по сравнению с контролем. Параллельно наблюдали повышение содержания НАДН, показатель которого составил 0,253 [0,183; 0,254] мкмоль/г (в контроле – 0,183 [0,113; 0,217] мкмоль/г).

Окислительный потенциал, характеризующийся отношением НАД⁺/НАДН, при развитии гипотиреоза снижен до 0,522 относительно контрольной группы – 1,896. При этом уменьшился и общий пул никотинамидадениндинуклеотидов (рис. 46).

Таблица 14

Результаты исследования концентрации никотинамидных нуклеотидов в печени крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции «Йодпектином» (Ме [25 %; 75 %]; n = 12)

Нуклеотиды Группы животных	НАД ⁺ мкмоль/1 г ткани	НАДН мкмоль/1 г ткани	НАД ⁺ / НАДН	НАД ⁺ +НАДН
1-я – контроль	0,347 [0,324; 0,411]	0,183 [0,113; 0,217]	1,896	0,530
2-я – экспериментальный гипотиреоз (мерказолил в дозе 2,5 мг/100 г МТ)	0,132 [0,117; 0,159] p = 0,008	0,253 [0,183; 0,254] p = 0,420	0,522	0,385
3-я – экспериментальный гипотиреоз + восстановительный период на общевиварном рационе	0,500 [0,414; 0,547] p = 0,035 p ₁ = 0,008	0,140 [0,125; 0,202] p = 1,000 p ₁ = 0,063	3,571	0,640
4-я – экспериментальный гипотиреоз + восстановительный период на йодобогатенном рационе	0,737 [0,721; 0,759] p = 0,002 p ₁ = 0,008 p ₂ = 0,008	0,096 [0,070; 0,102] p = 0,008 p ₁ = 0,008 p ₂ = 0,016	7,677	0,833

Примечание: p – различие с контрольной группой, p₁ – различие со 2-й группой, p₂ – различие с 3-й группой.

- 1) НК + фосфорибозилпирофосфат + АТФ
никотинаденинмононуклеотид + $\Phi\Phi_n + \Phi_n + \text{АДФ}$;
- 2) Никотинаденинмононуклеотид + АТФ
никотинадениндинуклеотид + $\Phi\Phi_n$;
- 3) Никотинадениндинуклеотид + АТФ + глутамин
 $\text{НАД}^+ + \text{глутамат} + \text{АМФ} + \Phi\Phi_n$.

Следовательно, снижение уровня АТФ, наблюдаемый при гипотиреозе, может привести к ингибированию как поступления НК, так и синтеза НАД^+ . В восстановительном периоде по мере повышения содержания АТФ повышается и общий пул пиридиннуклеотидов. Выраженное нарастание тканевых окислительных процессов характеризует повышение окислительного потенциала.

Эффект введения «Йодпектина» сопровождался статистически значимым увеличением концентрации НАД – до 0,737 [0,721; 0,759] мкмоль/г и снижением НАДН – до 0,096 [0,070; 0,102] мкмоль/г. При этом увеличился коэффициент восстановленности $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$. Следует отметить, что у крыс, находящихся на общевиварном рационе, также наблюдались положительные сдвиги в содержании никотинамидных динуклеотидов. Количество НАД^+ и НАДН соответственно составили 0,500 [0,414; 0,547] мкмоль/г и 0,140 [0,125; 0,202] мкмоль/г, соотношение $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ – 3,571, что выше контрольного значения на 88,3%.

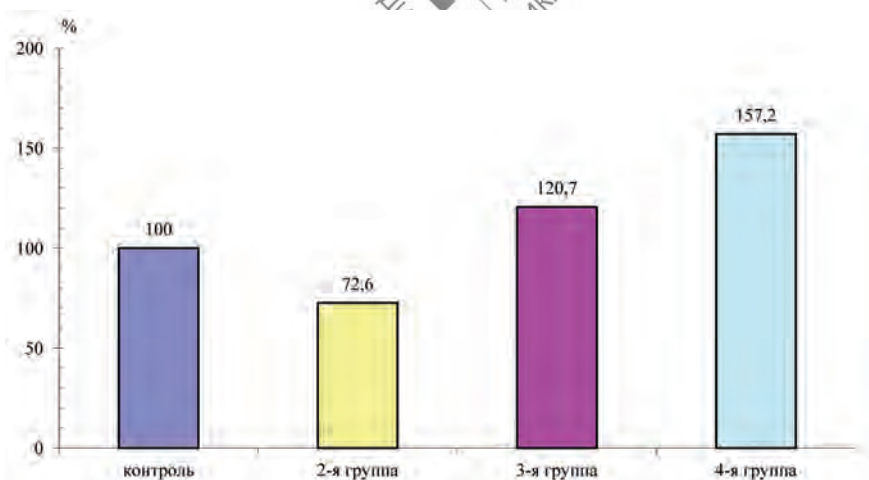


Рис. 46. Изменение общего пула никотинададениндинуклеотидов в ткани печени у крыс при экспериментальном гипотиреозе и введении «Йодпектина» (в % к контрольной группе, принятой за 100%)

Резюмируя в целом полученные данные, можно констатировать: уровень окисленной формы никотинамидного нуклеотида при гипотиреозе снижался, а восстановленной формы – повышался, что приводило к резкому снижению соотношения НАД⁺/НАДН, характеризующего окислительный потенциал клетки. При введении животным в состоянии гипотиреоза йодпектина окислительный потенциал клеток печени многократно повышался как за счет увеличения НАД⁺, так и снижения НАДН. При этом их суммарное содержание статистически значимо увеличилось. Эти результаты показывают, что снижение активности изученных пиридиновых ферментов происходит на фоне падения содержания НАД⁺ и повышения НАДН. Такое изменение окислительного потенциала клеток печени при гипотиреозе, возможно, связано с выраженным снижением потребления митохондриями кислорода и соответственным уменьшением скорости окисления НАДН в дыхательной цепи, которые приводят к снижению продукции макроэргов, в частности АТФ. Снижение суммы никотинамидных нуклеотидов в печени, возможно, связано и с нарушением поступления при гипотиреозе в печень никотиновой кислоты или никотинамида, поскольку как мембранный транспорт никотиновой кислоты, так и образование никотинамидных нуклеотидов требуют затраты энергии АТФ [313].

Определение содержания в ткани печени АТФ действительно выявило снижение уровня этого основного макроэрга в печени у гипотиреоидных животных. После завершения этапов интоксикации мерказолилом и содержания в течение 30 суток на общевиварном питании отмечалось восстановление уровня АТФ в печени у крыс 3-й группы, а обогащение рациона йодом способствовало его существенному увеличению. Полученные нами данные хорошо согласуются с данными литературы [167, 310]. Благодаря экспрессии генов, тиреоидные гормоны индуцируют синтез митохондриальных белков, увеличивают поступление и скорость окисления субстратов в митохондриях печени, увеличивают потребление кислорода и синтез АТФ. При гипотиреозе интенсивность митохондриального дыхания падает, снижается как продукция АТФ, так и его потребление. Восстановление функции ЩЖ путем обогащения йодом рациона питания приводит к повышению этих процессов.

ГЛАВА 8

ХАРАКТЕРИСТИКА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ «ЙОДПЕКТИНОМ»

8.1. Интенсивность хемилюминесценции гомогенатов печени и почек

В настоящее время в клинической практике и экспериментальных исследованиях используются различные методы оценки состояния окислительных процессов, которые можно разделить на два основных подхода: методы анализа активных форм кислорода, продуцирующих их систем, и методы исследования продуктов окислительной деградации (модификации) макромолекул [20].

Для исследования состояния свободнорадикального окисления (СРО) изучали интенсивность хемилюминесценции гомогенатов печени и почек с использованием хемилюминометра ХЛ-003 (Россия) по Владимирову Ю.А. (1992), а процессы измерения свечения и обработки полученных результатов проводили в автоматическом режиме согласно специальной программе [302].

Результаты исследования интенсивности СРО в печени при гипотиреозе и его коррекции йодом в органически связанной форме согласуются с данными, полученными в ходе ранее проведенных исследований. Так, установлено, что мерказолил в суточной дозе 2,5 мг/100 г массы тела способствует ингибированию интенсивности процессов ПОЛ, индуцированных сульфатом железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) [220]. Согласно данным, представленных в табл. 15, у животных с экспериментальным гипотиреозом наблюдалось статистически значимое снижение спонтанной светимости, характеризующей базальный уровень радикалообразования, в то время как амплитуда быстрой вспышки, указывающая на процессы радикалообразования под влиянием ионов двухвалентного железа, не подвергалась существенным изменениям.

Максимальная светимость и светосумма свечения, отражающие способность ткани подвергаться свободнорадикальному окислению,

изменялись, не достигая статистически значимых величин. Так, показатель медианы светосуммы свечения хемиллюминесценции (ХЛ) несколько снижался. В контрольной группе он составил 27,93 [25,93; 28,44] у.е. против 23,33 [22,00; 24,55] у.е. во 2-й экспериментальной группе. Максимальная светимость не претерпевала существенных изменений.

Описаны антиоксидантные свойства тиреоидных гормонов, которые реализуются в защите от СРО нуклеиновых кислот ядра клеток, белков хроматина и ферментов репарации ДНК, во влиянии на синтез прооксидантных и антиоксидантных ферментов и белков, подавлении индукции свободных радикалов [20].

Недостаток тиреоидных гормонов в состоянии экспериментального гипотиреоза, как показывают полученные нами результаты, сопро-

Таблица 15

**Показатели медианы хемиллюминесценции печени крыс,
находившихся на различных рационах питания
(Ме [25 %; 75 %]; n = 12)**

Группы животных	Показатели ХЛ, у.е.	Спонтанная светимость	Амплитуда быстрой вспышки	Максимальная светимость
	Светосумма			
1-я – контрольная	27,93 [25,93; 28,44]	0,72 [0,59; 0,78]	2,07 [1,91; 2,17]	10,66 [10,35; 11,10]
2-я – экспериментальный гипотиреоз (мерказолил в дозе 2,5 мг/100 г МТ)	23,33 [22,00; 24,55] p = 0,095	0,48 [0,41; 0,60] p = 0,0014	2,01 [1,88; 2,08] p = 0,3777	10,38 [10,23; 11,03] p = 0,3764
3-я – экспериментальный гипотиреоз + восстановительный период на общевиварном рационе	30,13 [26,34; 36,15] p = 0,548 p ₁ = 0,309	1,25 [0,84; 1,31] p = 0,0005 p ₁ < 0,0001	3,84 [3,61; 3,99] p < 0,0001 p ₁ < 0,0001	13,41 [12,56; 13,91] p < 0,0001 p ₁ < 0,0001
4-я – экспериментальный гипотиреоз + восстановительный период на йодобогатенном рационе	38,41 [32,57; 39,85] p = 0,029 p ₁ = 0,011 p ₂ = 0,031	1,39 [1,30; 1,47] p ≤ 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ = 0,0668	4,45 [4,25; 4,74] p ≤ 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001	13,66 [13,11; 14,12] p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ = 0,2276

Примечание: p – различие с контрольной группой, p₁ – различие со 2-й группой, p₂ – различие с 3-й группой.

вождается снижением потребления кислорода, замедлением метаболических процессов, скорости как окислительно-восстановительных реакций, так и реакций СРО в тканях печени, что прежде всего нашло отражение в интенсивности спонтанной светимости.

Результаты ХЛ, проведенные на 30-е сутки содержания крыс на исследуемых рационах, однозначно свидетельствовали об ускорении процессов перекисного окисления – в клетках печени у крыс в 3-й и 4-й группах. В этих группах животных выявилось статистически значимое повышение всех показателей, характеризующих интенсификацию свободнорадикального окисления – и спонтанная светимость, и амплитуда быстрой вспышки. Более того, у животных, получавших йодпектин (4-я группа), данные показатели были также статистически значимо выше, чем у крыс, находившихся в восстановительном периоде только на виварном питании. В восстановительном периоде у животных 3-й и 4-й групп наблюдалось повышение и таких показателей, как максимальная светимость и светосумма свечения.

В табл. 16 приведены результаты изучения влияния йодпектина на выраженность хемилюминесценции гомогенатов почек крыс при мерказолиловом гипотиреозе.

Таблица 16

Хемилюминесценция гомогенатов почки подопытных крыс
($M \pm m, n = 12$)

Группа животных	Показатели ХЛ				
	Светосумма, у.е.·мин	Спонтанная светимость, у.е.	Вспышка, у.е.	Максимальная светимость, у.е.	Наклон, у.е./мин
1-я – контрольная	11,73 ± 0,74	0,60 ± 0,03	3,67 ± 0,10	5,73 ± 0,36	0,69 ± 0,09
2-я – экспериментальный гипотиреоз	** 8,52 ± 0,49	0,65 ± 0,14	** 3,20 ± 0,13	*** 3,73 ± 0,17	* 0,40 ± 0,07
3-я – общевиварный рацион	*** 7,78 ± 0,50	0,66 ± 0,03	*** 2,91 ± 0,09	*** 3,44 ± 0,28	0,52 ± 0,05
4-я – рацион, обогащенный «Йодпектином»	12,50 ± 0,85	* 0,75 ± 0,05	** 3,26 ± 0,06	6,13 ± 0,47	0,62 ± 0,02

Примечание: * – различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$), ** – различие с контролем статистически значимо ($p < 0,01$), *** – различие с контролем статистически значимо ($p < 0,001$).

Как видно из представленных данных, у крыс при гипотиреозе развиваются нарушения в механизмах окислительного гомеостаза, выражающиеся в ингибировании процессов СРО, индуцированных сульфатом железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$): светосумма свечения в контрольной группе составила $11,73 \pm 0,74$ у.е., а во второй – $8,52 \pm 0,49$ у.е ($p < 0,01$). Известно, что функции почек чувствительны к действию тиреоидных гормонов и на увеличение количества их в организме почки отвечают повышением гломерулярной фильтрации, канальцевой реабсорбции и интенсификацией окислительных процессов. Таким образом, угнетение функциональной активности щитовидной железы у крыс 2-й группы, у которых содержание сT_4 составляло $4,33 \pm 0,29$ пмоль/л против $10,48 \pm 0,69$ пмоль/л в контроле ($p < 0,01$), сопровождалось уменьшением интенсивности и скорости реакций СРО в почках.

При сравнении показателей ХЛ крыс 3-й группы (общевиварный рацион) и 2-й группы (экспериментальный гипотиреоз) видно, что в условиях недостатка йода в рационе сохраняются нарушения в системе СРО. Так, показатель светосуммы свечения у крыс 3-й группы составил $7,78 \pm 0,50$ у.е., а во 2-й группе – $8,52 \pm 0,49$ у.е. Содержание крыс 4-й группы на рационе, обогащенном «Йодпектином», сопровождалось активацией процессов свободнорадикального окисления и в гомогенатах почки. Показатели гипотиреоидных крыс, получавших в восстановительном периоде йодпектин, к концу эксперимента достигали таковых крыс контрольной группы: светосумма свечения ХЛ у крыс общевиварного рациона составляла $7,78 \pm 0,50$ у.е., а в 4-й группе – $12,50 \pm 0,85$ у.е.

Скорость активации реакций СРО отражает и такой показатель ХЛ, как крутизна нарастания, или наклон, выраженный в у.е./мин. Как видно из данных табл. 16, наклон ХЛ в контроле составил $0,69 \pm 0,09$ у.е./мин, а во 2-й, 3-й и 4-й группах – $0,40 \pm 0,07$ у.е./мин ($p < 0,05$), $0,52 \pm 0,05$ у.е./мин и $0,62 \pm 0,02$ у.е./мин соответственно. Крутизна нарастания свечения резко снижалась у гипотиреозных крыс 2-й группы – различия с контролем оказались статистически значимыми. У крыс 4-й группы крутизна нарастания ХЛ имела более высокие значения по отношению к аналогичным показателям животных из 3-й группы.

Таким образом, методом хемилюминесцентного анализа было установлено, что исследуемое йодосодержащее органоминеральное соединение при экспериментальном мерказолиловом гипотиреозе оказывает активирующее влияние на состояние процессов свободно-радикального окисления и в печени, и в почках.

8.2. Активность ферментов антиоксидантной системы

Имеющиеся данные о вовлечении тиреоидных гормонов в процессы регуляции свободнорадикального окисления довольно противоречивы. Антиокислительная активность тироксина, не уступающая активности α -токоферола и превосходящая антиоксидантную активность кортизола и эстрогенов, отмечена в микросомах и в митохондриях. Собственно антиоксидантную активность ТГ связывают с наличием в их структуре фенольного фрагмента [18, 249].

Увеличение концентрации активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, белков и других соединений вносят вклад в клинику как гипо-, так и гипертиреоза [103]. По одним источникам, интенсификация СРО при гипотиреозе сопровождается активацией, а по другим – ингибированием ферментов антиоксидантной защиты [285]. Результаты исследования активности основных антиоксидантных ферментов в гомогенатах печени крыс, получавших мерказолил, представлены в табл. 17. Активность каталазы определяли при этом по Корольку М.А. и др. (1988), супероксиддисмутазы (СОД) – с помощью реагентов набора «RANCOD» фирмы «Randox Labor Ltd», глутатионпероксидазы (ГПО) – реагентов набора «GLUTATHIONE PEROXIDASE» той же фирмы. Наименьшим изменениям подвергалась активность СОД. В гомогенате печени животных, получавших мерказолил, активность данного фермента составляла 89,0% от уровня активности у животных контрольной группы.

Активность глутатионпероксидазы в печени гипотиреоидных животных составила 74,4% от уровня интактных животных. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, также обнаруживших снижение активности антиоксидантных ферментов при гипотиреозе [80].

Активность гемсодержащего фермента – каталазы – в использованной модели гипотиреоза снижалась значительно и статистически достоверно – до 40,6% от уровня контроля ($p = 0,004$). Возможно, столь выраженное снижение активности каталазы объясняется своеобразным двойным тиреоидным влиянием как на концентрацию апо-, так и кофермента, поскольку индукцию δ -аминолевулинатсинтетазы, лимитирующей скорость биосинтеза гема, считают одним из специфических эффектов тиреоидных гормонов [289].

Введение гипотиреоидным животным йодбиополимера способствовало восстановлению активности антиокислительных ферментов. Так, в гомогенате печени крыс, прошедших после воспроизведения гипотиреоза месячный курс терапии йодосодержащим полисахаридным

**Активность ферментов антиоксидантной системы печени крыс
с экспериментальным гипотиреозом и после его коррекции
«Йодпектином» (Ме [25 %; 75 %], n = 12)**

Ферменты Группы животных	Супероксид- дисмутаза, ед/мг белка	Глутатион- пероксидаза, ед/мг белка	Каталаза, мкмоль/мг белка
1-я группа – контрольная	22,7 [19,2; 24,0]	0,72 [0,65,5; 0,75]	3,12 [2,91; 3,24]
2-я группа – экспериментальный гипотиреоз	20,2 [17,8; 21,3] p = 0,060	0,53 [0,46; 0,59] p = 0,200	1,27 [1,00; 1,57] p = 0,004
3-я группа – экспериментальный гипотиреоз + общеживарный рацион питания	21,2 [17,5; 23,1] p = 0,378 p ₁ = 0,219	0,58 [0,50; 0,61] p = 0,034 p ₁ = 0,443	2,37 [1,57; 3,36] p = 0,291 p ₁ = 0,030
4-я группа – экспериментальный гипотиреоз + рацион питания, обогащенный «Йодпектином»	20,9 [17,8; 22,7] p = 0,241 p ₁ = 0,443 p ₂ = 0,977	0,77 [0,67; 0,81] p = 0,143 p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,002	3,47 [3,28; 3,65] p = 0,019 p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,379

Примечание: p – различие с контрольной группой, p₁ – различие со 2-й группой, p₂ – различие с 3-й группой.

комплексом (группа 4), активность СОД почти достигала контрольных значений и составляла 92,1% от активности интактных животных. Активность ГПО и каталазы даже несколько превышала контрольные значения, достигая соответственно 107,0% и 111,3% (p < 0,05) от уровней активности в контроле. В то же время у животных, находившихся на стандартном рационе (группа 3), через месяц после отмены мерказолила активность исследованных ферментов оставалась ниже контрольных значений.

Таким образом, использованная модель мерказолилового гипотиреоза (3-недельное введение тиреостатика в дозе 2,5 мг на 100 г массы тела) сопровождалась снижением в ткани печени крыс активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, и особенно выраженным снижением активности гем-содержащего фермента – каталазы. Обнаруженные сдвиги позволяют

отности ферменты антиоксидантной системы к тиреоидчувствительным звеньям метаболизма.

Как при гипотиреозе, так и гипертиреозе в развитии патохимических изменений метаболизма в тканях особую роль придают нарушениям в системе окислительного гомеостаза. Однако данные литературы о влиянии йодтиронинов на процессы СРО неоднозначны. Тироксин *in vivo* в высоких концентрациях ингибирует интенсивность хемилюминесценции в митохондриальных мембранах, а в более низких концентрациях оказывает прооксидантное действие [12]. Показано, что у больных токсическим зобом при лекарственном ограничении интенсивности ПОЛ наблюдается снижение уровня тиреоидных гормонов [362], а повышение продукции йодтиронинов сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов. Противоречивые сдвиги находили и при тиреоидной дисфункции по типу эндемического эффекта. Противоречивость и неоднозначность результатов обусловлены, видимо, тем, что нарушения в системе окислительного гомеостаза зависят от степени выраженности тиреоидной дисфункции и от объекта, в котором проводится изучение интенсивности реакций ПОЛ, а также сроков исследования от начала заболевания. В наших исследованиях при развитии мерказолилового гипотиреоза в печени животных наблюдалось снижение основных показателей интенсивности свободнорадикальных процессов: статистически значимо спонтанной светимости, характеризующей выраженность базального уровня радикалообразования в гомогенатах печени ($p = 0,0014$), на уровне тенденции – амплитуды быстрой вспышки, которая отражает радикалообразование при действии ионов двухвалентного железа, светосуммы свечения и максимальной светимости, указывающих на способность тканевых структур к пероксидации ($p < 0,05$). Недостаточная продукция гормонов щитовидной железы при мерказолиловом гипотиреозе сопровождается снижением потребления кислорода и интенсивности тканевого дыхания, а также угнетением свободнорадикальных процессов в печени.

Через 30 дней после завершения интоксикации мерказолилом у животных, находившихся на общевиварном питании и, особенно у крыс, получавших «Йодпектин», наблюдали восстановление параметров хемилюминесценции. Под влиянием рациона, обогащенного йодом, на фоне восстановления и активации функционального состояния ЩЖ у данных групп экспериментальных животных активируются и свободнорадикальные процессы.

Основное регулирующее влияние на выраженность течения свободнорадикальных процессов в тканях животных оказывают

антиоксиданты и, прежде всего, антиоксидантные ферменты. Результаты исследования в печени активности основных антиоксидантных ферментов показали, что происходит снижение активности ГПО и каталазы. Активность СОД при этом не претерпевала существенных изменений. Эти результаты не противоречат данным других авторов, также установивших падение антиоксидантной ферментативной активности при гипотиреозе [80, 285].

Более глубокое снижение активности ГПО и каталазы по сравнению с СОД, вероятно, имеет разные причины. Глутатионпероксидаза интимно связана с активностью глутатионредуктазы, обеспечивающих функционирование антиоксидантного фермента восстановленной формой глутатиона. В свою очередь, активность глутатионредуктазы во многом зависит от обеспеченности НАДФН, образуемой в цитоплазме окислительной фазой пентозофосфатного пути метаболизма глюкозо-6-фосфата и «яблочного» фермента или малик-фермента, экспрессия гена которого контролируется тиреоидными гормонами [310]. Активность ключевого фермента этого пути Гл-6-ФДГ, как показали данные эксперимента, при гипотиреозе в печени снижена, так же как и снижено образование восстановленных форм никотинамидных коферментов и суммарного содержания их окисленных и восстановленных форм. Активность каталазы как большинства цитохромов дыхательной цепи также может при гипотиреозе сниженной в результате недостаточного образования ее коферментной части, поскольку высока вероятность снижения скорости синтеза порфиринового составляющего гема, так как тиреоидные гормоны контролируют индукцию гема δ -аминолевулинатсинтазы – ключевого фермента, лимитирующего интенсивность синтеза порфиринов [289], а также прямого ингибирующего действия мерказолила на гемсодержащие пероксидазу и каталазу [181, 285]. Использование йодполисахаридного комплекса в восстановительном периоде после интоксикации мерказолилом способствовало повышению в печени активности глутатионпероксидазы и каталазы, в то время как у животных, не получавших йодпектин, активность этих ферментов была ниже контрольных значений.

Таким образом, при экспериментальном гипотиреозе в печени животных наблюдается снижение как процессов свободнорадикального окисления, так и активности основных ферментов антиоксидантной защиты. Результаты данной серии экспериментов вполне согласуются с давно установленными сведениями о регуляции тиреоидными гормонами потребления и использования кислорода на калорогенные, энергетические цели и окислительные процессы в целом.

Стимуляция и восстановление йодом функции щитовидной железы повышало как интенсивность хемилюминесценции, так и активность антиоксидантных ферментов, приводя состояние окислительного гомеостаза на более высокий уровень. В целом результаты проведенных исследований показывают, что йодполисахаридный комплекс представляется эффективным средством для восстановления морфофункциональных изменений в щитовидной железе и коррекции метаболических сдвигов, развивающихся в печени при экспериментальном гипотиреозе, вызванном введением малых доз мерказолила. Коррекция гипотиреоза введением «Йодпектина» повышает активность митохондриальных пиридиновых ферментов энергетического обмена и окислительного дезаминирования, гексозомонофосфатного окисления глюкозы, антиоксидантной системы и синтеза мочевины. В клетках печени животных при этом увеличивается концентрация АТФ, содержание и соотношение окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов. Результаты исследований являются экспериментальной основой для разработки и внедрения нового класса йодсодержащих органических соединений в практику индивидуальной, групповой и массовой профилактики йододефицитных состояний.



ГЛАВА 9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕФИЦИТА ЙОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЙОДИРОВАННОГО МОЛОЧНОГО ПРОДУКТА

Объектом исследования были учащиеся общеобразовательных учреждений в возрасте 8–9 лет двух населенных пунктов республики Башкортостан – г. Мелеуз и с. Зирган Мелеузовского района. Обследовано 180 школьников 2–3 классов, которые были разделены на 4 группы: в первую включены дети г. Мелеуз, получавшие согласно программе «Школьное молоко» нейодированное молоко; во вторую – городские школьники, получавшие йодированное молоко; в третью – учащиеся сельской школы, получавшие нейодированное молоко, и в четвертую – сельские дети, получавшие йодированное молоко. Обязательным критерием включения в исследование было письменно подтвержденное добровольное информированное согласие законных представителей ребенка и устное согласие ребенка. Для обеспечения репрезентативности выборочной совокупности количество наблюдений было рассчитано с использованием формулы: $n=(t/k)^2$, где $k=\Delta/S_x$; $\Delta=t \cdot S_x$; S_x – ошибка выборочной средней; t – нормированное отклонение, с которым связана доверительная вероятность (p) [Лакин Г.Ф., 1980].

Исследование состояло из двух этапов: первый этап проводился в начале учебного года (сентябрь), а второй – в конце учебного года (май). Обследование детей осуществлялось согласно рекомендациям экспертов ВОЗ для изучения распространенности йододефицитных состояний. Производились соматометрические измерения (длина и масса тела, окружность грудной клетки), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, определение концентрации ТТГ, тиреоглобулина, общего и свободного тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови методом ИФА с использованием отечественных наборов реагентов «Вектор-Бест» и «Алкор-Био» на анализаторе «Униплан», уровня экскреции неорганического йода с мочой (реагенты тест-наборов «Merk», Германия) кинетическим церий-арсенидным методом.

По программе «Школьное молоко» дети получали в течение учебного года (8,5–9 месяцев) во время школьного завтрака дополнительно по 200 мл молока 3 раза в неделю. Дети 1-й и 3-й групп получали

цельное молоко, производимое Мелеузовским молочноконсервным комбинатом, а 2-й и 4-й групп – йодированное цельное молоко (продукт «Фитомол»), производимое тем же комбинатом по оригинальной методике с использованием йодосодержащего полисахаридного комплекса, разработанного в научно-исследовательской лаборатории «Пищевые технологии» Башкирского института технологий и управления филиал ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К.Г. Разумовского (ПКУ)» (патент на изобретение РФ № 2265377 от 10.12.2005 г.), разрешенного к производству и для использования в пищевой промышленности на территории РФ (свидетельство о государственной регистрации № U.77.99.11.003.E.002991.11.10 от 19.11.2010 г.). Цельное молоко с торговой маркой «Фитомол» содержит в 100 мл 30 мкг йода в биодоступной форме, а также другой ингредиент (пектин), совместимый с пищей в форме, не обладающий аллергенными свойствами, обеспечивающий пролонгированное действие йода.

Результаты, полученные при обследовании младших школьников на первом этапе исследования, характеризуют высокую распространенность дефицита йода среди детского населения. Так, медиана йодурии среди городских детей составила 88,9 мкг/л, сельских детей – 52,3 мкг/л.

Проведение групповой йодной профилактики среди младших школьников йодированным цельным молоком «Фитомол» имело значительный эффект (табл. 48). Медиана йодурии в мае у городских и сельских детей стала более 120 мкг/л (рис. 47), а доля детей с экскрецией йода менее 100 мкг/л в этих группах значительно сократилась.

В мае учащиеся младших классов с выраженным дефицитом йода не регистрировались, и у 83,5% детей йодурия была 100 мкг/л и более

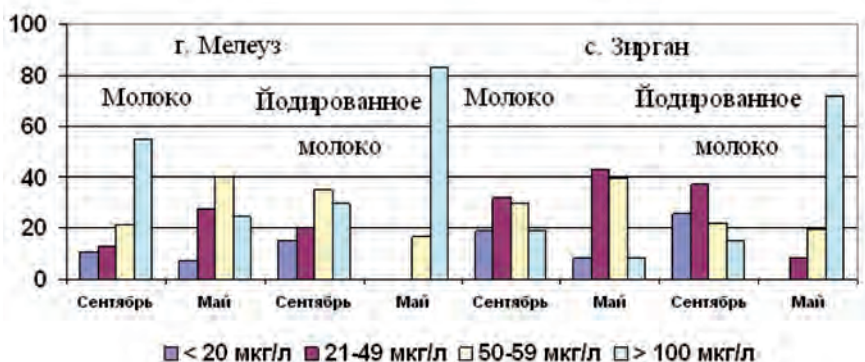


Рис. 47. Йодурия у детей препубертатного возраста (9–10 лет) до и после групповой йодной профилактики фитомолом, %

Таблица 18
Влияние йодной профилактики на выраженность йодурии у детей преубергитного возраста, %

Выраженность йодурии, мкг/л	г. Мелеуз				с. Зирган			
	1-я группа (сравнения)		2-я группа (основная)		3-я группа (сравнения)		4-я группа (основная)	
мкг/л	сентябрь	май	сентябрь	май	сентябрь	май	сентябрь	май
≤ 20	10,6	7,5	15,0	Нет	19,1	8,7	26,1	Нет
21-49	12,8	27,5	20,0	Нет	31,9	43,5	36,9	8,7
50-99	21,3	40,0	35,0	17,0	29,9	39,1	21,8	19,6
100 и более	55,3	25,0	30,0	83,0	19,1	8,7	15,2	71,7
Медиана	89,6 [23,1;159,2]	88,6 [36,3;124,6] P=0,9205	84,4 [22,4;161,2]	159,6 [60,0;191,3] P=0,0037 P1=0,0022	56,4 [22,4;77,1]	60,7 [28,8;79,3] P=0,4218	50,2 [21,8-76,5]	120,6 [97,7;162,1] P<0,0001 P1=0,0026

Примечание: P – различие с началом учебного года (сентябрь), P – между группами после завершения учебного года (май) по U-тесту Манна-Уитни

против 30,5% в начале учебного года. Среди сельских детей, получавших йодированное молоко, также не было выявлено лиц с тяжелым йододефицитом.

Профилактика йододефицита путем применения йодированного молока оказала определенный эффект на динамику объема щитовидной железы за учебный год. У групп детей, получавших по программе «Школьное молоко» йодированный продукт, частота обнаружения увеличенного объема железы была существенно ниже. В конце учебного года частота зоба среди детей, получавших нейодированное молоко, составила 9,2%, а среди получавших «Фитомол» – 4,5%.

Состояние тиреоидного статуса у детей этих групп также имело существенные различия (табл. 19).

Медиана содержания ТТГ у всех обследованных групп школьников не выходила за пределы физиологических колебаний. При этом индивидуальное содержание гормона менее 0,3 мМЕ/л (подозрение на гипертиреоз) не было выявлено, содержание более 5,0 мМЕ/л среди городских детей, получавших нейодированное молоко, было установлено у 12,5%, а в группе, получавших в течение учебного года йодированное молоко – у 4,76% ($\chi^2=6,28$; $p=0,034$). Среди сельских школьников содержание ТТГ более 5,0 мМЕ/л (характерно для гипертиреоза)

Таблица 19

Влияние групповой профилактики дефицита йода на тиреоидный статус детей препубертатного возраста (9–10 лет), Ме [Q₁; Q₃]

Показатели	Референсные величины	г. Мелеуз		с. Зирган	
		1-я группа (сравнения) n=32	2-я группа (основная) n=44	3-я группа (сравнения) n=40	4-я группа (основная) n=32
ТТГ, мМЕ/л	0,4–4,2	2,40 [1,57; 3,13]	2,08 [1,6; 2,38] P=0,027	2,2 [1,69; 2,36]	2,02 [1,49; 2,48] P=0,045
cT ₄ , пмоль/л	10–24	15,2 [12,1; 16,0]	15,4 [12,3; 16,1] P=0,897	16,8 [14,4; 18,4]	14,8 [10,9; 17,1] P=0,043
cT ₃ , пмоль/л	4–7,4	4,16 [3,9; 4,25]	3,87 [3,62; 4,12] P=0,002	4,11 [3,99; 4,25]	3,98 [3,79; 4,11] P=0,037
Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	< 30*	8,0 [5,3; 16,4] (2,2–42,3)	4,4 [4,2; 8,7] (2,4–13,7) P=0,061	6,7 [4,0; 12,1] (3,0–46,9)	5,7 [3,7; 9,9] (2,4–19,4) P=0,650

Примечание: * – референсные величины производителя реагентов ЗАО «Вектор-Бест».

было лишь у 2,5% (3-я группа сравнения) и 2,4% (4-я группа основная). В целом групповая профилактика дефицита йода способствовала статистически значимому снижению уровня ТТГ в сыворотке крови.

Принципиально, что уровень антител к тиреопероксидазе при профилактике йододефицита не увеличивался. Это имеет существенное прогностическое значение предупреждения риска развития неблагоприятных последствий (йодиндуцированного тиреотоксикоза или гипотиреоза, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и др.)

Анализ уровня ТТГ крови с учетом рекомендаций по сужению референсных значений верхней границы ТТГ до 2,5 мМЕ/л [270] показывает резкое снижение частоты повышенного уровня гормона у 2-й и 4-й групп детей, получавших йодированное молоко. Среди городских детей «минимальная тиреоидная недостаточность» уменьшилась почти в 8 раз, среди сельских – в 3 раза, а в целом по региону – в 4,5 раза (рис. 48).

Об улучшении функционального состояния щитовидной железы у детей, получавших йодированное молоко, по сравнению со сверстниками без профилактики йододефицита также свидетельствуют достоверно более низкое содержание свободного T_3 , что характеризует более напряженную адаптацию щитовидной железы к йодной недостаточности без профилактики дефицита йода.

В целом анализ результатов профилактического применения йодированного цельного молока «Фитомол» среди учащихся младших классов по программе «Школьное молоко» свидетельствует о положительном влиянии на тиреоидный статус, позволяет в щадящем режиме коррегировать йододефицит.

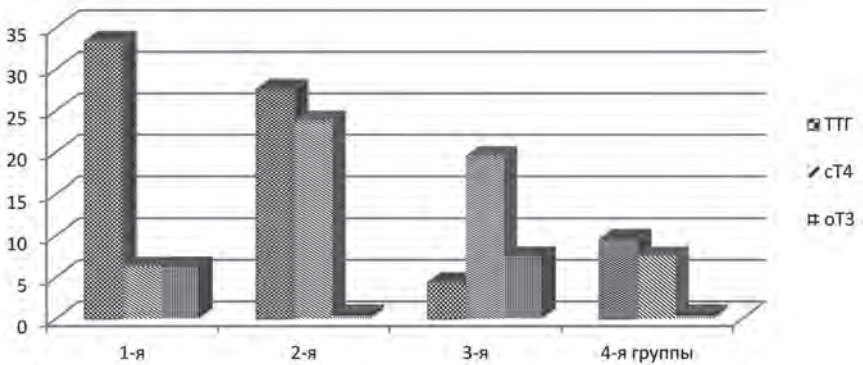


Рис. 48. Изменения частоты выявления повышения уровня ТТГ в крови ($> 2,5$ мМЕ/л) в группах, профилактически получавших (2-я и 4-я) и не получавших (1-я и 3-я) йодированное молоко у детей препубертатного возраста, %

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит йода в питании приводит к нарушению синтеза гормонов щитовидной железы и развитию ряда состояний, объединенных общим термином – йододефицитные заболевания. Территория Российской Федерации относится к регионам с природным йододефицитом, на большей части страны население подвергается риску развития йододефицитных заболеваний. Актуальность проблемы в России определяется низким содержанием этого микроэлемента в биосфере, а также низкой эффективностью профилактики этих состояний. В последнее десятилетие наблюдается изменение границ биогеохимических провинций, или подвижность эндемии, обусловленное строгим действием ряда отличных от дефицита йода факторов (химические поллютанты промышленных и автотранспортных выбросов, пестициды, гербициды, дисбаланс микроэлементов, гиповитаминоз, малые дозы радиации и др.), которые могут затруднять усвоение йода щитовидной железой, приводя к формированию не только абсолютного, но и относительного дефицита в организме.

Описанные явления характерны и для территории Республики Башкортостан, где проблема дефицита йода затрагивает не только горные районы. Проведенное нами исследование состояния йодной обеспеченности детского населения на примере г. Мелеуз и Мелеузского района выявило дефицит его поступления. Ликвидация йодной недостаточности означает решение одной из наиболее социально значимых проблем – сохранение интеллектуального и репродуктивного потенциала населения.

В результате реализации программ йодной профилактики через всеобщее йодирование пищевой соли в десятках государств, в том числе и в ряде стран СНГ, достигнут значительный прогресс в ликвидации йододефицита. Однако и по настоящее время население России проживает в условиях некомпенсированного дефицита йода [246, 282a]. Более чем в 90 государствах мира действуют законодательные и нормативные акты по обязательному йодированию соли. В других странах, в том числе и в России, сохраняется добровольное йодирование соли для розничной торговли и/или промышленной переработки пищевой продукции. В ряде развитых стран, где йододефицит ликвидирован (США, Германия, Швейцария), практически вся соль (80–90%) поступает потребителям в йодированной форме, несмотря

на формально добровольный характер йодирования. В Российской Федерации проект закона «О профилактике заболеваний связанных с дефицитом йода» вносился с доработками в Государственную думу неоднократно, но был отклонен. Разработан проект закона «Об йодировании пищевой поваренной соли в Российской Федерации», который находится на рассмотрении в Государственной думе [151].

Массовая профилактика йодного дефицита путем обогащения йодом пищевой соли не исключает другие пути, используемые в разных странах, в частности, йодирование воды (Китай), брикетированного чая (Китай), сахара (Судан), хлеба (Нидерланды, Россия) [92], мясной продукции [Агупова Л.В., 2015] и других продуктов.

С этих позиций привлекают внимание соединения, в которых йод стабилизирован путем связывания с органическими матрицами – полисахаридами растительного происхождения. В научно-исследовательской лаборатории «Пищевые технологии» Башкирского института технологий и управления ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К.Г. Разумовского (ИСКУ)» разработан органоминеральный комплекс «Йодпектин». Экспериментальные исследования моделирования тиреоидной трансформации по типу эндемического эффекта показали, что обогащение рациона питания крыс этим йодполисахаридным комплексом представляется эффективным средством для коррекции метаболических сдвигов, развивающихся в печени при гипотиреозе. «Йодпектин» повышает активность митохондриальных пиридиновых ферментов энергетического обмена и окислительного дезаминирования, гексозомонофосфатного окисления глюкозы, антиоксидантной системы и синтеза мочевины. В клетках печени животных под влиянием «Йодпектина» повышается концентрация АТФ, содержание и соотношение окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов. Йодполисахаридный комплекс способствует восстановлению морфофункциональных изменений в щитовидной железе, вызванных токсическим действием мерказолила. Результаты исследований являются экспериментальной основой для разработки и внедрения нового класса йодсодержащих органических соединений в практику индивидуальной, групповой и массовой профилактики йододефицитных состояний.

На базе йодполисахаридного комплекса авторами разработан ряд технологий производства йодированных молочных продуктов («Фитомол», кефир и йогурт, обогащенные органоминеральным комплексом йода). Использование йодированного молочного продукта «Фитомол» у школьников младших классов (1–4) г. Мелеуза и Мелеузовского района по программе «Школьное молоко» способствовало достиже-

нию функционального уровня медианы йодурии (> 100 мкг/л), ликвидации тяжелой и значительному снижению умеренной недостаточности йода, улучшению показателей объема щитовидной железы и её функционального состояния, оцениваемого по уровню в крови тиреотропного гормона, концентраций свободного тироксина и трийодтиронина.

Согласно рекомендациям ВОЗ, одним из возможных путей устранения дефицита йода в питании населения является принятие на законодательном уровне национальной программы по профилактике йододефицитных заболеваний, повышение информированности населения о проблеме йодного дефицита, знаний о методах и средствах профилактики дефицита йода, а также проведение постоянного гигиенического мониторинга качества йодированных продуктов и соли, медицинский мониторинг экскреции с мочой (медианы йодурии) групп повышенного риска (дети, беременные и кормящие женщины) и динамическое наблюдение за заболеваемостью различными нозологическими формами тиреоидной патологии, ассоциированной с дефицитом йода.

Авторы монографии выражают глубокую благодарность за участие в научных исследованиях, в организации и реализации программы «Школьное молоко» на территории г. Мелеуза и Мелеузовского района:

- Администрации муниципального района Мелеузовский район Республики Башкортостан;
- Муниципальному казенному учреждению Управление образования муниципального района Мелеузовский район Республики Башкортостан (начальник Колпаков А.А.);
- кандидату сельскохозяйственных наук Вахитову М.Ш.;
- кандидату педагогических наук, доценту Васильеву Л.И.;
- заместителю главного врача ГБУ ЗРБ Мелеузовской ЦРБ Холостовой Т.П.;
- заместителю директора по научно-исследовательской работе Башкирского института технологий и управления (филиал) ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К.Г. Разумовского (ПКУ)», кандидату биологических наук, доценту Кузнецовой Е.В.;
- заведующему научно-исследовательской лаборатории «Пищевые технологии» Башкирского института технологий и управления (филиал) ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К.Г. Разумовского (ПКУ)», кандидату технических наук Пономареву Е.Е.;

Заключение

– кандидату технических наук, доценту кафедры «Машины и аппараты пищевых производств» Башкирского института технологий и управления (филиал) ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К.Г. Разумовского (ПКУ)» Максютову Р.Р.;

– директору ООО «Проммедэко» Ивановой Г.В.;

– коллективу МОБУ СОШ № 5 МР Мелеузовский район РБ в лице директора, отличника образования РБ Галактионовой М.В. и учителей: Дятловой И.Ю., Баландиной О. Г.; Мардановой М.Г.;

– коллективу МОБУ гимназии № 1 в лице директора, отличника образования РБ Шадрина А.Л. и учителей: отличника образования РБ Ахметшиной В.А., отличника просвещения РФ Козиной И.Н., отличника образования РБ Сиротиной Н.В., почетного работника общего образования РФ Бочаровой Л.М., Салминой Н.В., социального педагога Марфиной Н.А.;

– коллективу МОБУ СОШ с. Зирган в лице директора Абдулганиева Р.Р. и учителей: почетного работника образования РФ Ахтямовой Ф.Ш.; отличника образования РБ Логиновой Н.А., Резяповой Ю.Р., Кузнецовой И.А., Якуповой Л.Т., Гизатуллиной Г.И., Мусиной Л.Г., Хазиевой Г.Р.;

– сотрудникам Башкирского государственного медицинского университета и лечебных учреждений г. Уфы (кандидату медицинских наук Целебровской О.Н., кандидату медицинских наук, доценту Меньшиковой И.А., кандидату медицинских наук Нургалееву Н.В., кандидату биологических наук, доценту Бикметовой Э.Р.).

Исследования проведены при финансовой поддержке Академии наук Республики Башкортостан (грант «Программа групповой профилактики йодной недостаточности у детского населения Республики Башкортостан» по контракту № 19/3-М).

Литература

1. *Абдуллина Г.М.* Активность тиреоидзависимых ферментов печени при экспериментальной интоксикации хлорированными ароматическими соединениями: автореф. дис. ... канд. биол. наук / БГМУ. – Уфа, 1999. – 20 с.
2. *Абдулхабирова Ф.М.* Актуальность проблемы йододефицита у детей младшего возраста // Дальневосточный государственный медицинский университет. – 2011. – № 3. – С. 76–82.
3. *Абусев С.Я., Яхияев М.А., Салихов Ш.К., Казанбиева П.Д.* Содержание йода в почвах и питьевых водах Дагестана и распространенность эндемического зоба // Проблемы женского здоровья. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 26–31.
4. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Рина М.А. и др.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
5. *Агаджанян Н.А., Скальный А.В.* Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: Изд-во КМК, 2001. – 83 с.
6. *Агаджанян Н.А., Сусликов В.Л.* Эколого-биогеохимические факторы и здоровье человека // Экология человека. – 2000. – № 1. – С. 3–5.
7. *Агеенко К.И., Горбачев А.П., Шуверт Э.Е.* Макроанатомия щитовидной железы у жителей г. Магадана // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 18–22.
8. *Агейкин В.А., Артамонов Р.Г.* Дисфункция щитовидной железы у новорожденных и грудных детей, родившихся у матерей с заболеваниями щитовидной железы // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 5. – С. 61–63.
9. *Агупова Л.В.* Анализ производства мясных продуктов функционального назначения для коррекции йододефицитных состояний // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2015. – Т. 2, № 10 (74). – С. 9–14.
10. *Адо А.Д., Федосеева В.Н., Камышева В.А.* О взаимодействии нейромедиаторных и иммунных рецепторов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1999. – № 1. – С. 4–6.
11. *Алборов Р.Г., Волков А.И.* Состояние пероксидации липидов и гемостаза при гипер- и гипотиреозах в эксперименте // Научный вестник ТГМА. – 2000. – № 4. – С. 16.

12. *Алехин Е.К., Богданова А.Ш., Плечев В.В., Фархутдинов Р.Р.* Влияние лекарственных средств на процессы свободнорадикального окисления: справочник. – Уфа, 2002. – 288 с.

13. *Алехина Е.М., Захарова О.В., Тиньков А.А. и др.* Влияние химических факторов среды обитания на активность супероксиддисмутазы и каталазы жителей Оренбургской области // Вестник ОГУ. – 2009. – № 6. – С. 471–473.

14. *Алимова И.Л., Петрова С.В., Виноградова Е.И.* Структурное и функциональное состояние щитовидной железы у подростков в регионе с йодной недостаточностью // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 85. – С. 19–24.

15. *Аметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И.* Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 49–54.

16. *Анварова Ш.С., Ниязова Н.Ф.* Тиреоидные гормоны и костная ткань (обзор литературы) // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2009. – № 1. – С. 72–77.

17. *Андреев А.Ю., Кушнарёва Ю.Е., Старков А.А.* Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 2. – С. 246–264.

18. *Антелава Н.А., Санкидзе Т.В., Антелава А.В., Шубладзе И.Ш.* Нарушение окислительного метаболизма при экспериментальном гипотиреозе у кроликов // Медицинские новости Грузии. – 2001. – № 4. – С. 7–9.

19. *Антипова Л.В.* Перспективы использования природных источников йода в производстве продуктов питания на мясной основе // Проблемы и перспективы обеспечения продовольственной безопасности регионов в России: мат-лы всерос. науч.-практ. конф. – Уфа, 2003. – С. 269–270.

20. *Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н.* Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.

21. *Аскарлова Я.Н.* Региональные особенности содержания и соотношения некоторых микроэлементов (йода, меди, свинца и марганца) во внешней среде и их значение в развитии зубной эндемии в Башкирии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 1969. – 28 с.

22. *Астраханцев А.Ф., Царева О.А.* Вакуолярно-лизосомальная система тироцитов при экспериментальной гипофункции щитовидной железы // Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова. – 2000. – № 1–2. – С. 41–45.

23. *Бабенко Г.А.* Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 2–5.

24. *Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Асейчев А.В., Ягмуров Б.Х.* Влияние антиоксидантного препарата на основе биофлавоноидов и витамина С на антиоксидантную активность плазмы крови // Вопросы питания. – 1999. – Т. 68, № 3. – С. 9–11.

25. *Бабич Н.О., Антоняк Г.Л., Тымочко М.Ф.* Влияние тироксина на активность некоторых ферментов энергетического обмена в миелоидных клетках костного мозга и нейтрофилах крови поросят // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 2. – С. 162–167.

26. *Байбурина Г.А.* Роль путей клеточной сигнализации в развитии последствий окислительного стресса // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 2 (62). – С. 82–91.

27. *Байбурина Т.А.* Роль некоторых геохимических факторов внешней среды в распространенности кариеса зубов на территории БАССР: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1974. – 18 с.

28. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. – М.: Медицина. – 1998. – 580 с.

29. *Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Креминская В.М.* Фундаментальная и клиническая тиреологика. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.

30. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.

31. *Баранова Г.А.* Хроническая недостаточность мозгового кровообращения при гипотиреозе // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2011. – № 1. – С. 46–55.

32. *Барышева Е.С.* Структурно-функциональные взаимоотношения щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы при взаимодействии токсических доз кадмия и свинца // Вестник ОГУ. – 2006. – № 12. – С. 36–40.

33. *Барышева Е.С., Бибарцева Е.В., Чадова Л.А.* К пониманию сопряженности уровня йода в волосах и наличия структурных нарушений щитовидной железы // Вестник ОГУ. – 2006. – № 12. – С. 34–36.

34. *Барышникова О.В., Курникова И.А., Вахрушев Я.М.* Функциональные резервы организма и особенности течения гипотиреоза // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 27–31.

35. *Басалаева Н.Л., Стрижиков В.К., Мифтахутдинов Н.Т. и др.* Особенности влияния йодида калия на функциональные параметры тиреоидной и репродуктивной систем самок-крыс // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – С. 77–79.

36. *Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А.* Современное представление о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 48–53.

37. *Беляков Ю.А.* Зубочелюстная система при эндокринных заболеваниях. 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2014. – 176 с.

38. *Беляков Ю.А.* Наследственные болезни и синдромы в стоматологической практике. – М.: Медицина, 2008. – 238 с.

39. *Бережанская С.Б.* Роль йододефицита в этиопатогенезе транзиторного неонатального гипотиреоза // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 23–26.

40. *Бикметова Э.Р., Головатских И.В., Ганеев Т.И. и др.* Биоэлементная обеспеченность детей Южно-Уральского региона // Актуальные вопросы медицины – 21 век: мат-лы междунар. научного конгресса, посвящ. 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. Е.А. Вагнера. Т. II. – Пермь, 2016. – С. 17–22.

41. *Бикметова Э.Р., Иванова Г.В., Камиллов Ф.Х.* Распространенность йододефицитного состояния у детей пубертатного возраста юга Башкирии // Биохимические научные чтения памяти академика Е.А. Строева: мат-лы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Рязань, 2016. – С. 92–95.

42. *Бишарова Г.И., Селина Е.В., Горковенко Т.П.* Влияние йододефицитных заболеваний на показатели физического развития детей // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 54–57.

43. *Блинов Д.С., Чернова Н.И., Балыкова О.П. и др.* Гигиеническая характеристика заболеваемости населения Республики Мордовия, обусловленной недостаточностью йода // Гигиена и санитария. – 2015. – № 1. – С. 61–64.

44. *Болдырев А.А.* Роль активных метаболитов кислорода в жизнедеятельности нейрона // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 21–34.

45. *Боташева В.С., Калоева А.А., Эркенова Л.Д.* Характер морфологических изменений при эндемическом зобе // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 36–40.

46. *Браун Р.С.* Болезни щитовидной железы у новорожденных, детей и подростков // Болезни щитовидной железы / пер. с англ.; под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – С. 91–116.

47. *Брежнева Е.В., Зинчук С.Ф.* Клинико-лабораторные особенности течения нетоксического зоба в регионе с йодоселеновым

дефицитом // Клиническая эндокринология – достижения и перспективы: тезисы науч.-практ. конференции. – СПб., 2003. – С. 152.

48. *Брызгалова С.М., Шимотюк Е.М., Айкона Т.П., Кашина Е.П.* Тиреоидный статус при сочетанном действии техногенных и природных факторов // Мат-лы 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. – М., 2004. – С. 98.

49. *Будневский А.В., Грекова Т.И., Бурлачук В.Т.* Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания. – Петрозаводск: ИнтелТЕк, 2004. – 169 с.

50. *Буканова С.В.* Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в промышленном мегаполисе с умеренным дефицитом йода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.

51. *Быков В.Л.* Щитовидная железа: руководство по гистологии. – СПб: Спец. лит-ра, 2001. – Т. 2. – С. 453–476.

52. *Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Сулкарнаева Г.А., Шаповалов П.Я.* О роли щитовидной железы в регуляции гемостаза. – М.: Медицинская книга. Издательский центр «Академия», 2006. – 96 с.

53. *Бышевский А.Ш., Шаповалов П.Я., Сулкарнаева Г.А. и др.* Щитовидная железа, гемостаз и перекисное окисление липидов // Забайкальский медицинский вестник. – 2004. – № 4. – С. 24–28.

54. *Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы. – М.: Наука, 2006. – 243 с.

55. *Вейков В.Л.* Активные формы кислорода – патогены или целители // Клиническая геронтология. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 27–40.

56. *Велданова М.В.* Дефицит йода у человека // Микроэлементы в медицине. – 2001. – № 1. – С. 6–10.

57. *Велданова М.В.* Роль некоторых стрессогенных факторов внешней среды в возникновении зубной эндемии // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т. 1. – С. 17–25.

58. *Вербова М.В.* Состояние костной ткани, показатели ее метаболизма и кальций-фосфорного обмена у больных с заболеваниями щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 20 с.

59. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.

60. *Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К.* Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов с помощью железоиндуцированной хемилюминесценции // Биофизика. – 1992. – Т. 37, № 6. – С. 1041–1047.

61. Волков А.И., Городничева И.Е., Мысник О.Ф. Гемостаз и перекисное окисление липидов при гипотиреозе, вызванном мерказолилом // Научный вестник ТГМА. – 2001. – № 9 (1). – С. 36–39.

62. Габитова З.С., Мамцев А.Н., Байматов В.Н., Каюмов Ф.А., Козлов В.Н. Морфофункциональное состояние тиреоидного статуса у свиней при коррекции йодной недостаточности // Российский ветеринарный журнал. – 2009. – № 4. – С. 43–45.

63. Гайдарова В.Н. Остеопороз и остеопения у женщин в постменопаузе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с.

64. Гайтан Э. Зобогенные факторы окружающей среды // Болезни щитовидной железы / пер. с англ.; под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – С. 1–17.

65. Галкина Н.В., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб (эпидемиология, этиология и патогенез, роль генетических факторов в развитии, лечение) // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 49–56.

66. Галкина О.В., Прокшпенко В.М., Петулина Ф.Е. и др. Действие изомеров тироксина на процессы свободнорадикального окисления в субклеточных фракциях коры головного мозга крыс // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 32–34.

67. Герасимов Г.А. Безопасность йода и йодата калия // Клиническая тиреологическая. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 10–14.

68. Герасимов Г.А. Йодный дефицит в странах Восточной Европы и Центральной Азии – состояние проблемы в 2003 году // Клиническая тиреологическая. – 2003. – Т. 1, № 3. – С. 5–12.

69. Герасимов Г.А. О рекомендациях Всемирной Организации Здравоохранения по йодной профилактике после ядерных катастроф // Клиническая тиреологическая. – 2003. – Т. 1, № 4. – С. 32–36.

70. Герасимов Г.А., Тулисов А.В., Беляева А.И. и др. Выраженный дефицит йода в питании сохраняется у населения Абхазии // Клиническая и эксперим. тиреологическая. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 33–37.

71. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. – М.: Адамант, 2002. – 168 с.

72. Гильманов А.Ж. Состояние щитовидной железы и тиреоидзависимый метаболизм при воздействии хлорфеноксигербицидов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2000. – 39 с.

73. Гильманов А.Ж., Аглетдинов Э.Ф. Содержание никотинамидных коферментов в печени крыс в условиях интоксикации гербицидом 2,4-ДА и при коррекции тироксином // Вестник РГМУ. – 2000. – № 2. – С. 135.

74. Глинник С.В., Романовский И.В., Ринейская О.Н. и др. Гормональный статус и состояние системы перекисного окисления липидов в ткани мозга крыс при холодовом стрессе на фоне экспериментального гипотиреоза // Вестн. НАН Беларуси. Сер. Мед. наук. – 2007. – № 2. – С. 55–59.

75. Глумова В.А. и др. Структурные изменения при адаптивно-компенсаторных реакциях щитовидной железы // Морфология. – 2002. – № 2–3. – С. 41.

76. Глушакова Н.Е., Мисюк Е.М., Таранович Г.Л. Активность дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот и содержание адениловых нуклеотидов в головном мозге и печени при экспериментальном гипотиреозе // Проблемы эндокринологии. – 1976. – Т. XXII, № 1. – С. 50–53.

77. Головатских И.В., Аглетдинов Э.Ф., Камиллов Ф.Х. Тиреоидный статус детей младшего школьного возраста южного региона Республики Башкортостан // Справочник заведующего КДЛ. – 2013. – С. 27–30.

78. Головатских И.В., Кузнецова Е.В., Бикметова Э.Р. и др. Эффективность использования йодированного молока для групповой профилактики йодной недостаточности у детей препубертатного возраста // Омский научный вестник. Ресурсы Земли. Человек. – 2013. – № 1 (118). – С. 96–99.

79. Головатских И.В., Кузнецова Е.В., Иванова Г.В., Мамцев А.Н. и др. Распространенность йододефицитных состояний у школьников младших классов южного региона республики Башкортостан // Здоровье человека в XXI веке. IV-я Российская науч.-практ. конф.: сборник науч. статей / под общ. ред. профессора С.С. Ксембаева (Казань, 26 апреля 2012 г.). – Казань: Изд-во Казанского медицинского университета, 2012. – С. 805–809.

80. Горбань Е.Н., Небожина М.В., Топольникова Н.В. Реакция щитовидной железы и системы свободнорадикального окисления у взрослых и старых крыс с гипотиреозом на действие ионизирующего облучения // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 83–86.

81. Горбачев А.Л., Сибилева Е.Н., Ломакин Ю.В. Некоторые параметры и причинные факторы зобной эндемии на территории Приморского района Архангельской области // Вестник ОГУ. – 2006. – № 12. – С. 68–70.

82. Горбачева А.П. Йодный дефицит как медико-социальная проблема (обзор литературы) // Северо-Восточный научный журнал. – 2013 – № 1. – С. 32–35.

83. Горбунов А.В., Ляпунов С.М., Окينا О.И., Фронтьева М.В. Поступление селена и йода в организм человека с различными рационами питания // Экология человека. – 2011. – № 10. – С. 3–8.

84. Грекова Т.И., Бурлачук В.Т., Будневский А.В., Курутко В.А. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология: профилактика и лечение. – Петрозаводск.: Интел Тек, 2005. – 25 с.

85. Гресь Н.А., Тарасюк И.В., Ставрова Е.Л. Микроэлементы человека: метаболические и функциональные взаимодействия // Клиническая медицина. – 2007. – № 3 (58). – С. 43–47.

86. Григорова Л.А., Товажнянская Е.Л. Патогенетические аспекты формирования неврологических осложнений при гипотиреозе // Эндокринология. – 2009. – № 2. – С. 9–13.

87. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы воздействий нервной, эндокринной и иммунной систем. – СПб.: Symposium, 2004. – 159 с.

88. Гриффин Дж.Е. Щитовидная железа // Физиология эндокринной системы / пер. с англ. под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – С. 357–386.

89. Громова В.А., Воробихина Н.В., Малыгина О.Ф., Кузнецова А.В. Влияние низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин постменопаузального периода с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 38–43.

90. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. – Новосибирск, 2000. – 84 с.

91. Гуртовенко В.М., Трапезникова С.С., Навасардяну Д.Г. Влияние алкогольной интоксикации на активность ферментов окисления этанола и аргиназы печени крыс // Вопросы медицинской химии. – 1983. – № 4. – С. 51–53.

91а. Давыдович М.Г., Павлов В.Н., Катаев В.А. и др. Заболевания щитовидной железы: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика, оксидативный стресс. – Уфа, 2014. – 204 с.

92. Дани Д.Т. Отрицательные эффекты йодной недостаточности и ее ликвидация путем йодных добавок // Болезни щитовидной железы / пер. с англ.; под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – С. 1–17.

93. Даниленко А.Л., Байматов В.Н., Козлов В.Н., Даутова Л.А. и др. Микроструктура щитовидной железы при экспериментальном

гипотиреозе и его коррекции йодбиоорганическими соединениями // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – № 2 (18). – С. 98–103.

94. Даниленко А.Л., Камиллов Ф.Х., Мамцев А.Н., Козлов В.Н. и др. Эффективность реализации программы «Школьное молоко» в профилактике йодной недостаточности // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 2. – С. 53–58.

95. Данилова Л.И., Матвеева А.В. Гормоны щитовидной железы и метаболизм костной ткани // Медицинские новости. – 2001. – № 9. – С. 3–7.

96. Дебски Б., Гралак М. Хром в питании человека // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, № 4. – С. 12–16.

97. Дедов И.И. и др. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. – М., 2012. – 232 с.

98. Дедов И.И. Йододефицитные состояния у детей Российской Федерации. – М.: Медицина, 2003. – 223 с.

99. Дедов И.И. Оценка йодной недостаточности в отдельных регионах России // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 6. – С. 3–7.

100. Дедов И.И., Свириденко И.Ю. Стратегия ликвидации йододефицитных заболеваний в Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 3–12.

101. Дейвис П.Дж., Дейвис Ф.Б. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов // Болезни щитовидной железы / пер. с англ.; под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – С. 18–34.

102. Дерябина В.И., Слепченко Г.Б., Ньунг Ф.К. и др. Определение йода в кормах и кормовых добавках методом вольтамперометрии // Достижения науки и техники. – 2011. – № 11. – С. 42–44.

103. Дижс Г.П., Дятлов Р.В., Дижс А.А. и др. Тиреоидные гормоны и мелатонин как средства антиоксидантной терапии // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 4. – С. 43–46.

104. Динякова М.В., Пономарев Е.Е., Козлов В.Н. Кефир, обогащенный БАД «Йодхитозан» // Молочная промышленность. – 2012. – № 6. – С. 80–81.

105. Дмитриева Л.А., Конюхов А.В. Йодная обеспеченность организма студентов в группах с разным уровнем доходов и социальной дифференциации // Вестник ОГУ. – 2006. – № 12. – С. 83–86.

106. Дора С.В., Красильникова Е.И., Волкова А.Р. и др. Оценка йодобеспечения Санкт-Петербурга в 1999 и 2010 годах. Результаты эпидемиологического исследования // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 51–56.

107. Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. – М.: «ГрантЪ», 2002. – 295 с.

108. *Древаль А.В.* Оценка эффективности долгосрочной профилактики йододефицита методом биологического мониторинга // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 42–45.

109. *Древаль А.В., Шестакова Т.П., Нечаева О.А.* Эффективность йодной профилактики у беременных с диффузным нетоксическим зобом в районе с легким йодным дефицитом // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 1. – С. 19–22.

110. *Дубинина Е.Е.* Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты. – М.: Медицинская пресса, 2006. – 400 с.

111. *Дубинина Е.Е.* Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.

112. *Душечкина О.Ю., Попов С.С., Горбенко М.В., Великий А.В. и др.* Влияние мелаксена на параметры биохемилюминесценции в сыворотке крови больных с синдромом тиреотоксикоза // Биомедицинская инженерия и биотехнология: сб. мат-лов IV всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Курск, 2011. – С. 117–120.

113. *Елаева Э.Б., Жамсаранова С.Д.* Исследование иммуномодулирующих свойств иммуноглобулина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2001. – Т. 17, № 2. – С. 134.

114. *Еремин Ю.Н.* Питание и эндемический зоб (итоги собственных исследований) // Известия УрГЭУ. – 2010. – № 1 (27). – С. 124–131.

115. *Жамсаранова С.Д., Рябушева А.В., Ванникова Е.Н.* Анализ наличия и востребованности йодсодержащих продуктов питания в г. Улан-Удэ // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 37–41.

116. *Жукова Л.А., Зориков А.Ю.* Влияние препарата «Йодисконцентрата» на продуктивность и воспроизводительные качества свиноматок // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2011. – № 1. – С. 56–57.

117. *Жучков А.А., Беликов Р.П.* Маркетинговая оценка обеспеченности населения пищевыми продуктами, обогащенными йодом // Вестн. ОрелГИЭТ. – 2013. – № 2. – С. 6–10.

118. *Зак В.И.* Особенности распространения, этиологии и патогенеза эндемического зоба на южных отрогах Уральских гор и эффективные меры его профилактики: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 1973. – 49 с.

119. *Затолокина Е.Н., Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф.* Зобная эндемия у жителей сельской местности и факторы, ее определяющие // *Общественное здоровье и организация здравоохранения.* – 2009. – № 3. – С. 16–20.

120. *Захарова И.Н., Творогова Т.М., Скоробогатова Е.В., Обычная Е.Г.* Применение антиоксидантных препаратов в педиатрической практике // *Трудный пациент.* – 2010. – № 3. – С. 4.

121. *Зверева Т.В., Байматов В.Н.* Йод-пектиновые добавки – новое научное направление в профилактике йододефицитных заболеваний // *Актуальные вопросы биологии и медицины: сб. науч. тр.* – М.; Уфа, 2006. – С. 71–75.

122. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. – М.: Наука/Интерпериодика, 2001. – 343 с.

123. *Золоедов В.И.* Активность глутатионовой антиоксидантной системы при гипертиреозе при действии мелатонина // *Проблемы эндокринологии.* – 2008. – № 3. – С. 47–50.

124. *Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И.* Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. – Киев: Морин, 2006. – 159 с.

125. *Калинин А.П., Котов С.В., Карпенко А.А.* Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез, клиника, диагностика // *Клиническая медицина.* – 2003. – № 10. – С. 58–62.

126. *Камилов Ф.Х., Аглетдинов Э.Ф., Головатских И.В., Бикметова Э.Р.* Биохимические маркеры йододефицитного состояния у детей при профилактике йодированным молоком // *Здоровье человека в XXI веке: сб. науч. статей VI Росс. науч.-практ. конф., посвященной 200-летию Казанского государственного университета:* – Казань, 2014. – С. 571–578.

127. *Камилов Ф.Х., Егорова Н.Н., Кузнецова Е.В., Лобырева О.В.* Особенности тиреоидного статуса и физического развития детей в условиях йодного дефицита // *Развитие научной деятельности в малых городах на основе сотрудничества с предприятиями и участниками Болонского процесса: мат-лы междунар. науч.-практ. конф.* – Уфа: Вагант, 2011. – С. 247–251.

128. *Камилов Ф.Х., Лобырева О.В.* Активность сукцинат- и малатдегидрогеназ при экспериментальной тиреоидной патологии по типу эндемического эффекта // *Инновационное развитие малых городов России: научный, технологический и образовательный потенциал: мат-лы междунар. науч.-практ. конф.* – Мелеуз, 2013. – С. 117–119.

129. Камилев Ф.Х., Мамцев А.Н., Абдуллина Г.М., Лобырева О.В., Козлов В.Н. Активность ферментов пентозофосфатного цикла окисления глюкозы при гипотиреозе и его коррекции // Праці Тавріського державного агротехнологічного університету. – 2011. – Т. 8, вып. 11. – С. 45–49.

130. Камилев Ф.Х., Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Абдуллина Г.М. и др. Активность антиоксидантных ферментов и процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном гипотиреозе и коррекции тиреоидных сдвигов йодированным полисахаридным комплексом // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 116–119.

131. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.

132. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреоидологии // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 1. – С. 3–8.

133. Кандрор В.И., Бронштейн М.Э., Федотов В.П. Основы морфологии и физиологии щитовидной железы // Болезни органов эндокринной системы (руководство для врачей) / под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – С. 252–264.

134. Капустина Ю.А., Жамсаранова С.Д. Оценка функционального состояния щитовидной железы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2 (66). – С. 106–108.

135. Кармолиев Р.Х. Свободнорадикальная патология в этиопатогенезе болезней животных // Ветеринария. – 2005. – № 4. – С. 42–47.

136. Касаткина Э.П. Актуальные проблемы тиреоидологии: профилактика йододефицитных заболеваний // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 30–32.

137. Касаткина Э.П. Йододефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – Т. 50, № 1. – С. 9–13.

138. Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. Эффективность йодной профилактики в России: пути оптимизации // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 8–11.

139. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Петрова Л.М. и др. Йодное обеспечение детского населения на юге центрально-черноземного региона России // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 29–34.

140. Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Затолокина Е.Н. Проблема йодного дефицита у жителей сельского региона // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 70–72.

141. *Кеттайл В.М., Арки Р.А.* Патофизиология эндокринной системы / пер. с англ. – М.: Изд-во БИНОМ, 2007. – 336 с.
142. *Кику П.Ф., Нагирная Л.Н.* Проблемы йододефицитных заболеваний у населения Дальневосточного региона // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 110–115.
143. *Киселева И.А., Каменский А.В.* Исследование влияния комбинированного применения йода и селена на течение наиболее частой патологии щитовидной железы // Междунар. эндокринол. журнал. – 2015. – № 2 (6). – С. 117–121.
144. *Кичикова Ж.Д., Латкина Н.В., Антонова С.С. и др.* Сравнительная характеристика морфологических особенностей зоба в различных эндемических регионах России // Клиническая эндокринология – достижения и перспективы: тезисы конф. – СПб., 2003. – С. 188–189.
145. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.
146. *Кияев А.В., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М. и др.* Влияние избыточного потребления йода на функциональное состояние щитовидной железы и спектр ее патологии у жителей г. Туринска Свердловской области // Клинич. и эксперим. тиреологика. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 43–49.
147. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. Н. Тица; пер. с англ. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
148. *Клюева Н.Н.* Влияние стероидных гормонов на активность глутаматдегидрогеназы митохондрий печени крыс // Вопросы медицинской химии. – 1978. – № 1. – С. 49–51.
149. *Ковалева Н.И., Корнеева Н.А.* Аутоиммунный тиреозит. Современные методы диагностики и лечения // Лекарственный вестник. – 2006. – № 7. – С. 22–26.
150. *Ковальжина Л.С.* Социальные технологии управления профилактикой микронутриентной недостаточности населения. – Тюмень: ТюмГНГУ. – 2014. – 188 с.
151. *Ковальжина Л.С., Макарова О.Б.* Массовая профилактика йодного дефицита: особенности законодательства и информированность разных групп населения региона зобной эндемии // Профилактическая медицина. – 2015. – № 3. – С. 35–39.
152. *Коган А.Х., Грачев С.В., Елисеева С.В.* Модулирующая роль CO_2 в действии активных форм кислорода. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224 с.
153. *Козлов В.Н.* Морфофункциональные изменения в печени у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе // Ветеринарная медицина. – 2006. – № 2–3. – С. 33–35.

154. *Козлов В.Н.* Морфофункциональные изменения в щитовидной железе у белых крыс при моделировании тиреоидной патологии // Ветеринарная медицина. – 2006. – №1 – С. 18–19.

155. *Козлов В.Н.* Патоморфологические изменения в почках у крыс при гипотиреозе и его коррекции йодобогатенными рационами // Российский ветеринарный журнал. – 2007. – № 2. – С. 19–21.

156. *Козлов В.Н.* Структура щитовидной железы белых крыс при экспериментальной оценке биологической активности йодполисахаридных соединений // Вестник Башкирского университета. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 31–33.

157. *Козлов В.Н.* Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 63, № 5. – С. 27–30.

158. *Козлов В.Н., Пономарёва Л.Ф., Кузбеков Р.С.* Суточные ритмы терморегуляции как объективный критерий достоверной модели экспериментального гипотиреоза // Перспективы развития пищевой промышленности России: мат-лы науч.-практ. конф. (Оренбург, 15–17 марта 2005 г.). – Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2005. – С. 407–410.

159. *Козлов В.Н., Байматов В.Н., Максюттов Р.Р., Пономарева Л.Ф.* Изучение тиреоидного статуса крыс при коррекции нарушений, индуцированных экспериментальным гипотиреозом // Российский ветеринарный журнал. – 2013. – № 3. – С. 36–38.

160. *Козлов В.Н., Байматов В.Н., Смирнов Д.Ю.* Моделирование соотношений тиреоидных гормонов у крыс // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2009. – № 2. – С. 49–51.

161. *Козлов В.Н., Пономарев Е.Е., Пономарева Л.Ф.* Витаминный состав хлеба, обогащенного йодом // Приволжский научный вестник. – 2012. – № 4 (8). – С. 22–25.

162. *Кольцова Г.А.* Йод в почвах Башкирского Предуралья: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 1970. – 21 с.

163. *Кондрахин И.П.* Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник / под ред. И.П. Кондрахина. – М.: Колосс, 2004. – 520 с.

164. *Конюхов В.А.* Методический подход к комплексной экологогигиенической оценке йододефицита у населения на региональном уровне // Вестник ОГУ. – 2010. – № 12 (118). – С. 123 – 129.

165. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майоров И.Г.* Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

166. *Крюк Ю.Я., Махнева А.В., Золотухин С.Е., Битюков Д.С.* Особенности проявления оксидативного стресса при гипотиреозе

разной степени тяжести в эксперименте // Патология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 62–65.

167. *Кубарко А.И.* Влияние тиреоидных гормонов на процессы обмена веществ и энергии // Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / под ред. А.И. Кубарко и S. Yamashita. – Минск; Нагасаки, 1998. – С. 153–178.

168. *Кузнецова И.Ю., Кейль В.Р., Селяницкая В.Г.* Стратегия разработки программ профилактики тиреоидной патологии в Мирном // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты: мат-лы всерос. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 125–126.

169. *Кузьменок О.И., Романовский А.А., Данилова Л.И. и др.* Нарушения Т-клеточного звена иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 44–48.

170. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Обмен глутатиона // Успехи биологической химии. – 1990. – Т. 71. – С. 157–179.

171. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Молекулярные механизмы действия гормонов. Рецепторы. Нейромедиаторы. Системы со вторыми посредниками // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 1. – С. 33–50.

172. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, вып. 1. – С. 107–122.

173. *Курец Н.И.* Неонатальный транзиторный гипотиреоз // Медицинские новости. – 2002. – № 12. – С. 20–26.

174. *Левченко И.А., Фадеев В.В.* Субклинический гипотиреоз // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 13–21.

175. *Лейкок Дж.Ф.* Основы эндокринологии / пер. с англ.; под ред. И.И. Дедова, Дж.Ф. Лейкок, П.Г. Вайс. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.

176. *Лобырева О.В., Абдуллина Г.М., Камилев Ф.Х.* Активность антиоксидантных ферментов печени крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции йодсодержащим полисахаридным комплексом // Омский научный вестник. Ресурсы Земли. Человек. – 2011. – № 1. – С. 92–94.

177. *Лужецкий К.П., Корюкина И.П., Устинова О.Ю. и др.* Особенности клинико-лабораторного статуса детей с йододефицитными заболеваниями, проживающих в условиях комбинированного воздействия природно-техногенных факторов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 2. – С. 65–67.

178. *Лукьянова Л.Д., Дунченко А.М.* Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие

с транскрипционной активностью // Вестник Российской АМН. – 2007. – № 2. – С. 3–10.

179. *Любимов А.В.* Биохимические исследования антигипоксического эффекта апипрепаратов на уровне митохондриальной дыхательной цепи // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2001. – № 3–4. – С. 99–103.

180. *Ляпиков С.А.* Антиоксидантная активность белков острой фазы у детей в зависимости от йодной обеспеченности // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 7. – С. 1–6.

181. *Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б.* Активная защита при окислительном стрессе // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 9. – С. 1183–1197.

182. *Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Выборова И.С., Гармаева Д.В.* Структура печени при стрессе животных с гипотиреозом // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 69–71.

183. *МакДермот М.* Секреты эндокринологии / пер. с англ. – СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский диалект, 2001. – 464 с.

184. *Малакян М.Г., Вардеванян Л.А., Егиазарян Д.Э. и др.* Антиоксидантные и антирадикальные свойства новых аминокислотных производных аминоспиртов // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 8. – С. 19–21.

185. *Малиевский О.А.* Диффузный нетоксический зоб у детей в Республике Башкортостан: распространенность, структура, лечение, профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / БГМУ. – Уфа, 2001. – 42 с.

186. *Мамцев А.Н.* Исследование влияния пектина, йодосодержащей биологически активной добавки и неорганического йода на процессы свободнорадикального окисления в желточных липопротеидах in vitro // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 59–62.

187. *Мамцев А.Н.* Оценка антиокислительной активности йодполисахаридных соединений методом регистрации хемилюминесценции на модельных системах // Инновации в интеграционных процессах образования, науки, производства: сб. науч. тр. (г. Мелеуз, 17–18 апреля 2006 г.). – Уфа: Гилем, 2006. – С. 7–12.

188. *Мамцев А.Н.* Сравнительный анализ влияния неорганической и органически связанной форм йода на свободнорадикальное окисление липидов молока // Наука, техника и высшее образование: проблемы и тенденции развития: сб. науч. тр. – Ростов, 2006. – С. 205–207.

189. *Мамцев А.Н., Байматов В.Н., Козлов В.Н., Байматов Н.В. и др.* Биохимический статус у кроликов при коррекции гипотиреоза йодпектином // Ветеринария. – 2009. – № 6. – С. 53–56.

190. Мамцев А.Н., Бондарева И.А., Камиллов Ф.Х., Козлов В.Н. Оценка физиологической активности йодсодержащей БАД на основе пектина при экспериментальном гипотиреозе // Вестник Оренбургского университета. – 2005. – № 12. – С. 81–84.

191. Мамцев А.Н., Бондарева И.А., Козлов В.Н., Камиллов Ф.Х., Байматов В.Н., Фархутдинов Р.Р. Пат. РФ, 2265377 С 1 А 23 L 1/30. 1/304. Биологически активная добавка к пище для профилактики йодной недостаточности и способ ее получения. Заявл. 20.07.2004; Оpubл. 10.12.2005 // Бюлл. – 2005. – № 34.

192. Мамцев А.Н., Камиллов Ф.Х., Козлов В.Н., Абдуллина Г.М. и др. Влияние йодпектинового комплекса на процессы аэробного метаболизма углеводов в норме и в экспериментальных условиях // Актуальные проблемы горно-металлургического комплекса Казахстана: науч. труды междунар. науч.-практ. конф. (Сагиновские чтения № 1), 23–24 декабря 2009 г. Ч. 1. – Караганда: Изд-во КарГТУ, 2009. – С. 76–78.

193. Мамцев А.Н., Касьянова Ю.В., Лобырева О.В., Камиллов Ф.Х., Абдуллина Г.М. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в ткани печени при экспериментальной тиреоидной дисфункции // Научно-исследовательские работы ОНАХТ. – 2012. – Т. 2, вып. 42. – С. 134–136.

194. Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Бондарева И.А., Холостова Т.П. Экологические факторы окружающей среды и эпидемиология эндемических заболеваний щитовидной железы по Мелеузовскому району РБ // Экологическая химия. – 2004. – Т. 13, № 3. – С. 209–212.

195. Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Динякова М.В. Технология производства кисломолочного напитка, обогащенного йодом // Переработка молока. – 2016. – № 11. – С. 42–45.

196. Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Максютов Р.Р., Пономарев Е.Е. Технология производства йодобогащенного кумысного напитка // Переработка молока. – 2016. – № 4 (98). – С. 32–34.

197. Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Пономарев Е.Е., Лобырева О.В. Влияние йод-полисахаридных соединений на свободнорадикальные процессы в печени крыс // Интеграционные евразийские процессы в науке, образовании и производстве: мат-лы всерос. науч.-практ. конф. – Уфа, 2006. – С. 144–147.

198. Мамцев А.Н., Моргунова Е.М., Пономарев Е.Е., Васильев Л.И., Козлов В.Н. Влияние йодбиополимеров на процессы свободнорадикального окисления в модельных тест-системах // Вестник Могилевского государственного университета продовольствия. – 2010. – № 2 (9). – С. 61–66.

199. Мамцев А.Н., Пономарева Л.Ф., Байматов В.Н., Козлов В.Н. и др. Биохимические и морфологические изменения у крыс при гипотиреозе и коррекции его йодпектином // Ветеринария. – 2010. – № 3. – С. 47–52.

200. Манчук В.Т., Шагарова С.Г., Савченко А.А., Догадин С.А. Состояние иммунного статуса и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных диффузным токсическим зобом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76). – С. 67–72.

201. Манюк Е.С., Изатулин В.Г., Васильева Л.С., Иванова Л.А. Коррекция экспериментального гипотиреоза растительным препаратом «Баякон» // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 82–84.

202. Марова Е.И. Остеопороз в клинике эндокринных заболеваний // Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 363–396.

203. Маршал В.Дж. Клиническая биохимия / пер. с англ. – М.; СПб.: Бином–Невский диалект, 2002. – 348 с.

204. Матвеевко Е.Г. Исследование кинетики обмена йода в норме и при заболеваниях щитовидной железы методом динамической радиометрии всего тела и отдельных органов // Радиация и риск. – 2002. – № 13. – С. 60–72.

205. Медведев Ю.В., Толстой А.Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. – М.: ООО «Терра-Календер и Промоушн», 2000. – 232 с.

206. Мельникова Н.В. Содержание йода в почве как фактор, определяющий биогеохимические провинции зобной эндемии // Живые системы и биологическая безопасность населения: мат-лы V-й междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых. – М.: 2006. – С. 275–276.

207. Мельниченко Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: мат-лы 2-го всерос. тиреологического конгресса. – М., 2002. – С. 5–18.

208. Мендельсон К.Р. Механизмы действия гормонов // Физиология эндокринной системы / пер. с англ.; под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – С. 67–113.

209. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Патологические состояния. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.

210. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

211. Методическое письмо о распространенности, причинах развития и профилактике эндемического зоба и кариеса зубов в Башкирской АССР / сост. Я.Н. Аскарлова, А.А. Сатаева, Т.А. Байбурина. – Уфа, 1974. – 12 с.

212. *Мирошников С.В., Лебедев С.В., Барабаш А.А., Тимашева А.Б.* Показатели неспецифической реакции адаптации лабораторных животных с различным уровнем функции щитовидной железы // Вестник ОГУ. – 2011. – № 1 (120). – С. 141–144.

213. *Мисникова И.В., Древаль А.В., Барсуков И.А.* Новый подход к проведению скрининга для выявления ранних нарушений углеводного обмена // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 80–85.

214. *Митчелл М.Л.* Скрининг заболеваний щитовидной железы у новорожденных // Болезни щитовидной железы / пер. с англ.; под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – С. 78–90.

215. *Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Диагностика и лечение гипотиреоза // Врач. – 2004. – № 3. – С. 26–27.

216. *Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В. и др.* Проблема йодной обеспеченности в Республике Беларусь: результаты внедрения стратегии ликвидации йодного дефицита // Междунар. эндокринолог. журнал. – 2016. – № 1 (73). – С. 11–18.

217. *Мухамадиева Е.О., Шаритов К.О., Жетнисбай Д.Ш., Яхин Р.Ф.* Активность ферментов цикла Кребса у новорожденных и беременных матерей при гипотиреозе // Вестник Казахского НМУ. – 2016. – № 1. – С. 269–271.

218. *Мухтарова М.З.* Взаимосвязь некоторых показателей клеточного иммунитета и тиреоидного статуса при патологии щитовидной железы // Дизрегуляторная патология органов и систем: тез. докл. 3-го рос. конгресса по патофизиологии. – М., 2004. – С. 105.

219. *Мысник О.Ф., Алборов Р.Г.* Гемостаз и перекисное окисление липидов при глубоком гипотиреозе, вызванном введением 6-МУ // Научный вестник ТГМА. – 2000. – № 3. – С. 87–88.

220. *Надольник Л.И., Валентюкевич О.И., Габеев Т.Н., Виноградов В.В.* Свободнорадикальное окисление при экспериментальном гипотиреозе у крыс // Цитология. – 1999. – Т. 41, № 9. – С. 744.

221. *Надольник Л.И., Валентюкевич О.И., Чумаченко С.С.* Функциональное состояние гипофиз-адреналовой и антиоксидантной системы у крыс с экспериментальным гипотиреозом // Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии: тез. докл. 2-й науч. конф. с междунар. участием. – Новосибирск, 2002. – С. 74–75.

222. *Надольник Л.И., Емельянов Н.В., Пастер И.П., Виноградов В.В.* Кортикостероидсвязывающий глобулин при экспериментальном

гипотиреозе у самцов и самок крыс // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 5. – С. 35–39.

223. *Наумова Н.Л., Ребезов М.Б.* Микроэлементный статус челябинцев как обоснование развития производства обогащенных продуктов питания // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – Т. 1, № 4–1. – С. 196–200.

224. *Немцов Б.Ф., Сапожникова И.Е.* Йододефицитные заболевания: причины и следствия // *Вятский медицинский вестник*. – 2007. – № 2. – С. 27–32.

225. *Никитин Ю.П.* Обеспеченность йодом взрослого населения Новосибирска // *Вопросы питания*. – 2008. – Т. 77, № 2. – С. 64–66.

226. *Николаев О.В., Смирнов Н.П.* Основные итоги изучения и перспективы борьбы с эндемическим зобом в СССР // *Проблемы эндокринологии*. – 1967. – Т. 13, № 5. – С. 17–28.

227. *Ночевная Л.Б., Павленко О.А., Килина О.Ю., Столярова В.А.* Состояние костной ткани у больных с впервые выявленным гипотиреозом // *Сибирский мед. журнал*. – 2011. – Т. 26, № 4. – С. 189–193.

228. *Оберлис Д.* Новый подход к проблеме дефицита микроэлементов // *Микроэлементы в медицине*. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 2–7.

229. *Окампо Э.Л., Серкс М.И.* Вопросы терапии гипотиреоза // *Болезни щитовидной железы* / пер. с англ.; под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – С. 173–193.

230. *Оппенгеймер Дж.Г., Шварц Г.Д., Стрейт К.А.* Биологические эффекты тиреоидных гормонов // *Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике* / под ред. Б.Д. Вайнтрауба; пер. с англ. под ред. Ю.А. Панкова. – М.: Медицина, 2003. – С. 241–261.

231. *Орлова М.М., Родионова Т.И.* Состояние функции почек у пациентов с гипотиреозом // *Медицинский альманах*. – 2010. – № 3 (12). – С. 112–114.

232. *Охеда С.Р.* Передний гипофиз и гипоталамус // *Физиология эндокринной системы* / под ред. Дж.Е. Гриффина и С.Р. Охеды; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – С. 152–182.

233. *Павлов А.В., Шапкина М.В., Гансбургский М.А. и др.* Получение изолированных клеток для цитологических и цитогенетических исследований эпителия щитовидной железы // *Морфология*. – 2006. – Т. 130, № 6. – С. 81–83.

234. *Павлова Т.В., Пешкова Э.К., Колесников Д.А.* Клинические наблюдения и анализ стоматологического статуса пациентов с заболеваниями щитовидной железы // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 4. – С. 97–100.

235. Пальчикова Н.А., Осанина И.В., Савченков М.Ф. и др. Основные группы факторов, влияющих на формирование заболеваний щитовидной железы // Йод и здоровье населения Сибири. – Новосибирск: Наука, 2002. – С. 16–34.

236. Пальчикова Н.А., Селяницкая В.Г., Герасимова И.Ш. и др. Йододефицитные состояния и подходы к их профилактике у детей и подростков, проживающих в Новосибирске (итоги 10-летнего изучения) // Микроэлементы в медицине. – 2001. – № 4. – С. 23–30.

237. Памптус С.Н. Микроэлементы Zn, Mn, Ni, Cr и Pb в компонентах крови и тканях щитовидной железы у оперированных по поводу зоба в Ярославском эндемическом регионе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 1999. – 14 с.

238. Панків І.В. Фактори ризику розвитку остеопорозу при первинному гіпотиреозі // Травма. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 90–94.

239. Парамонова О.В., Романов А.И., Гонтарь И.П., Зборовский А.Б. Антителообразование к тиреоидным гормонам при ревматоидном артрите как возможный механизм нарушения функции щитовидной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008. – С. 91–93.

240. Петрова В.Н., Никифоровский Н.К., Тройина Е.А., Петрова С.В., Болтаева Н.В. Эффективность пренатальной йодной профилактики в условиях природного йодного дефицита // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 18–20.

241. Петунина Н.А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 16–21.

242. Петунина Н.А. Клиническое и эпидемиологическое значение аутоиммунного тиреоидита в структуре тиреоидной патологии йододефицитного региона // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы. – М., 2002. – С. 19–28.

243. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 222 с.

244. Печерская Н.В., Байков В.Г., Кочеткова А.А., Бессонов В.В. Сравнительная характеристика антиоксидантов растительного происхождения в составе жировых эмульсионных продуктов // Вопросы питания. – 2006. – № 4. – С. 20–22.

245. Писаревский Ю.Л., Сарафанова А.Б., Писаревский И.Ю. и др. Функциональное состояние щитовидной железы у лиц с патологией пародонта в условиях природного дефицита йода // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 2, (102). – С. 149–152.

246. Платонова Н.М., Трошина Е.А. Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт) // *Consilium medicum*. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 44–50.

247. Пономарев Е.Е., Козлов В.Н., Мамцев А.Н., Пономарева Л.Ф. Антиоксидантные свойства йодосодержащей биологически активной добавки «Йодхитозан» // *Достижения науки и техники АПК*. – 2011. – № 2. – С. 74–76.

248. Пономарев Е.Е., Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Пономарева Л.Ф. Технология производства и комплексная товароведная оценка качества БАД «Йодхитозан» // *Пищевая промышленность*. – 2011. – № 6. – С. 16–17.

249. Попов С.С., Пашков А.Н., Попова Т.Н. и др. Влияние мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз в тканях крыс при тиреотоксикозе // *Биомедицинская химия*. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 114–120.

250. Раков А.Л., Якоб О.В. Гипер- и гипотиреоз: профилактика и лечение // *Новая аптека*. – 2010. – № 6. – С. 12–16.

251. Рахманин Ю.А. и др. Медико-гигиенические проблемы дефицита йода // *Гигиена и санитария*. – 2004. – № 4. – С. 6–11.

252. Рачев Р.Р., Ещенко Н.Д. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.

253. Решетник Л.А., Михалева О.Г., Огнев В.Н. Распространенность эндемического зоба и эффективность его лечения в условиях техногенного загрязнения // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты: мат-лы всерос. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 160–161.

254. Рогалева А.В. Активность свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы в лимфоцитах периферической крови у больных аутоиммунным тиреоидитом // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2010. – № 3. – С. 11–15.

255. Рогалева А.В., Кравец Е.Б., Уразова О.В. и др. Активность прооксидантной и антиоксидантной реакций в лимфоцитах крови у подростков при аутоиммунных тиреопатиях // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. – № 8. – С. 43–46.

256. Рогожин В.В. Пероксидаза как компонент антиоксидантной системы живых организмов. – СПб.: ГИОРД, 2004. – 240 с.

257. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 86 с.

258. Ролл Э. Посттранскрипционные эффекты тиреоидных гормонов. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования

и их отражение в клинике / пер. с англ.; под ред. Б.Д. Вайнтрауба, Ю.А. Панкова. – М.: Медицина, 2003. – С. 234–240.

259. *Роти Э., Браверман Л.И.* Заболевания щитовидной железы, индуцированные йодом // *Болезни щитовидной железы* / пер. с англ.; под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – С. 401–417.

260. *Руководство по клинической эндокринологии* / под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 1996. – 544 с.

261. *Рустембекова С.А., Барабошкина Т.А.* Здоровье населения и факторы эколого-геохимического риска // *Наука, образование, производство в решении экологических проблем: мат-лы науч. конф.* – Уфа, 2003. – С. 328–330.

262. *Савченко А.А., Смирнова С.В., Борисов А.Г.* Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у пришлых жителей Эвенкии // *Бюллетень СО РАМН.* – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 33–38.

263. *Савченков М.Ф.* Актуальность проблемы дефицита йода для населения Сибири. – Новосибирск: Наука, 2002. – С. 9–15.

264. *Савченков М.Ф., Селятицкая В.Т., Колесников С.И. и др.* Йод и здоровье населения Сибири. – Новосибирск: Наука, 2002. – 287 с.

265. *Савчик С.А., Жукова Г.Ф., Люблинский С.Л.* Изучение физико-химических свойств йодированных белков, предназначенных для профилактики йододефицитных заболеваний // *Вопросы питания.* – 2005. – № 5. – С. 3–8.

266. *Савчик С.А., Жукова Г.Ф., Хотимченко С.А.* Йододефицитные заболевания и их распространенность // *Микроэлементы в медицине.* – 2004. – № 2. – С. 1–9.

267. *Садыков Ф.Г.* Заболевания щитовидной железы у детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 30 с.

268. *Самохин В.Т.* Профилактика нарушений обмена микроэлементов у животных. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2003. – 136 с.

269. *Самохин В.Т.* Хронический комплексный гипомикроэлементоз и здоровье животных // *Ветеринария.* – 2005. – № 12. – С. 3–5.

270. *Самсонова Л.Н.* Нормативы уровня тиреоидного гормона в крови: современное состояние проблемы // *Проблемы эндокринологии.* – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 40–43.

271. *Самыкина Л.Н., Самыкина Е.В., Косова Л.Н. и др.* Особенности антиоксидантной защиты в условиях воздействия факторов риска производственной среды // *Известия Самарского центра РАН.* – 2010. – Т. 12, № 1 (6). – С. 1503–1506.

272. *Самыкина Л.Н., Федосейкина И.В., Гомжина А.В.* Влияние дисбаланса эссенциальных микроэлементов в крови у жителей Самары и Самарской области на формирование йодной недостаточности // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты: мат-лы всерос. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 167-168.

273. *Сапронов Н.С., Масалова О.О.* Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1533–1541.

274. *Селятицкая В.Г.* Йодная обеспеченность, структура и функция щитовидной железы у жителей г. Мирного Республики Саха (Якутия) // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 23–25.

275. *Семененя И.Н.* Функциональное значение щитовидной железы // Успехи физиологических наук. – 2004. – № 2. – С. 41–55.

276. *Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю.* Болезни энергетического обмена в педиатрической практике: взгляд из будущего // Современная педиатрия. – 2009. – № 1 (23). – С. 25–30.

277. *Скальный А.В.* Биэлементы в медицине. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век», Мир, 2004. – 272 с.

278. *Скулачев В.П.* Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клеточные органы: роль активных форм кислорода // Соровский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 6. – С. 4–10.

279. *Смирнов А.Н., Ткачук В.А.* Элементы эндокринной регуляции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 352 с.

280. *Соболева Д.Е., Дора С.В., Волкова А.Р.* Йодная обеспеченность женщин репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге // Медицина. – 2015. – № 2–3 (31–32). – С. 48–53.

281. *Солохина М.Е.* К истории развития профилактики йододефицитных заболеваний // Мед. помощь. – 2004. – № 3. – С. 45–48.

282. *Старкова Н.Т.* Клиническая эндокринология / под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 2002. – С. 122–182.

282а. *Степанова Е.М., Моругова Т.В., Авзалетдинова Д.Ш., Денисова С.А.* Оценка эффективности йодной профилактики в г.Уфе // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 6. – С.71–75.

283. *Субхангулова З.М., Давлетшин Р.А.* Гистоморфология щитовидной железы и показания к применению циклоферона при аутоиммунном тиреоидите // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 86–90.

284. *Сыч Ю.П., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 3. – С. 48–52.

285. *Таббергенов С.О., Таббергенов Т.С., Прозор И.И., Олжаева Р.Р.* Сравнительная оценка влияния радиации, гипотиреоза и ртутной интоксикации на активность ферментов обмена пуриновых нуклеотидов, антиоксидантной системы и иммунный статус // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 6. – С. 13–17.

286. *Тепперман Дж., Тепперман Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – 656 с.

287. *Терещенко И.В.* Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // *Клиническая медицина*. – 2000. – Т. 78, № 9. – С. 8–13.

288. *Терещенко И.В., Голдырева Т.П., Бронников В.И.* Микроэлементы и эндемический зоб // *Клиническая медицина*. – 2004. – № 1. – С. 62–68.

289. *Терпугова О.В.* Эндокринологические аспекты проблемы пищевых дисэлементозов и других пищевых дисбалансов: учебное пособие. – Ярославль: Александр Рутман, 2001. – С. 37–38.

290. *Ткаченко В.И.* Гипотиреоз: патогенетические основы клинических проявлений // *Семейная медицина*. – 2008. – № 1. – С. 15–19.

291. *Ткачук В.А., Ратнер Е.И.* Нейроэндокринная система регуляции // *Клиническая биохимия* / под ред. В.А. Ткачука. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 263–322.

292. *Товажнянская Е.Л.* Аторвастатин в лечении больных первичным гипотиреозом с неврологическими осложнениями // *Международный медицинский журнал*. – 2008. – № 2. – С. 22–26.

292а. *Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов* / под ред. проф. Н.И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1015 с.

293. *Трошина Е.А.* Заболевания, связанные с дефицитом йода: уроки истории и время принятия решений // *Проблемы эндокринологии*. – 2011. – № 1. – С. 60–65.

294. *Трошина Е.А., Платонова Н.М.* Современные стандарты эпидемиологических исследований в тиреологии // *Проблемы эндокринологии*. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 39–42.

295. *Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Ильин А.В., Арбузова М.И.* Профилактика йододефицитных состояний у подростков // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 34–40.

296. *Трошина Е.А., Соловьева С.И., Платонова Н.М. и др.* Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клиническим эутиреоидным зобом в регионах с различным йодным обеспечением // *Педиатрическая фармакология*. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 43–48.

297. Туракулов Я.Х., Далимова С.Н., Камалиева И.Р. и др. Регуляция тироксином функциональной активности митохондрий печени и головного мозга развивающихся крыс и участие в этом процессе цитоплазматических белковых факторов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 45–48.

298. Турчанинов Д.В., Вильме Е.А. Эффективны ли биологически активные добавки нутрицевтики? // Вестн. МАНЭБ в Омской области. – 2013. – № 1 – С. 18–20.

299. Уильямс Г.Р., Брент Г.А. Генетические структуры, воспринимающие действие тиреоидного гормона // Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике / пер. с англ.; под ред. Б.Д. Вайнтрауба, Ю.А. Панкова. – М.: Медицина, 2003. – С. 213–233.

300. Уразова О.И., Кравец Е.Б., Новицкий В.В. и др. Особенности окислительного метаболизма лимфоцитов крови у больных аутоиммунными тиреопатиями // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 35–38.

301. Фадеев В.В., Топалян С.П., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Динамика распространенности нарушений функции щитовидной железы среди беременных женщин в Москве с 1999 по 2008 г. // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 14–18.

302. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. – Уфа.: БГМУ, 1995. – 90 с.

303. Фархутдинова Л.М. Возможности решения проблемы эндемического зоба с позиций медицины и геоэкологии // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 1. – С. 73–77.

304. Фархутдинова Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема. – Уфа: Гилем, 2005. – 232 с.

305. Фархутдинова Л.М. О роли микроэлементов в патогенезе эндемического зоба // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 3. – С. 226.

306. Фархутдинова Л.М., Никуличева В.И., Сперанский В.В. О роли микроэлементов в развитии эндемического зоба и соматических заболеваний // Вестник Башкирского университета. – 2007. – № 3. – С. 39–42.

307. Фенченко Н.Г., Сиразетдинов Ф.Х. Биологически активные вещества в питании животных. – Уфа, 2003. – 200 с.

308. Филлипова И.А. Йод исцеляющий. – СПб.: ИД «ВЕСЬ», 2001. – 128 с.

309. *Фокин В.Ф. и др.* Энергетический метаболизм мозга у старших возрастных групп при патологии щитовидной железы // Клиническая геронтология. – 2008. – № 7. – С. 51–56.

310. *Фролов Б.А.* Физиология и патология нейроэндокринной регуляции. – М.: Медицина, 2006. – 320 с.

311. *Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В.* Свободнорадикальное окисление и старение. – СПб.: Наука, 2003. – 327 с.

312. *Халмурадов А.Г.* Ниацин (витамин PP) // Экспериментальная витаминология (справочное руководство). – Минск: Наука и техника, 1979. – С. 411–437.

313. *Халмурадов А.Г., Чаговец Р.В., Шушевич С.И., Турганбаева Т.М.* О метаболизме никотиновой кислоты в тканях животных и его регуляции // Витамины. – Киев, 1974. – Т. 7. – С. 28.

314. *Хвойницкая Л.Г., Рябков А.Н.* Оценка биохимических показателей углеводного, липидного и электролитического обменов при фитотерапии экспериментального гипертиреоза // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2003. – № 1–2. – С. 42–47.

315. *Хмельницкий О.К.* Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 228 с.

316. *Хобракова В.Б., Аюшьева С.Ц.* Влияние милдроната йодистого на состояние иммунной системы организма // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 67–69.

317. *Хомич Т.И.* Активность антиоксидантных систем и перекисное окисление липидов в узловой и неузловой ткани щитовидной железы больных, оперированных по поводу эутиреоидного узлового зоба // Биомедицинская химия. – 2006. – № 4. – С. 403–411.

318. *Хотимченко Ю.С., Сергущенко И.С.* Сравнительная эффективность низкоэтерифицированного пектина и антиструмина при экспериментальной гипопункции щитовидной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, № 12. – С. 641–644.

319. *Хундерякова Н.В., Захарченко М.В., Захарченко А.В., Кондрашова М.Н.* Гиперактивация сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови новорожденных крысят // Биохимия. – 2008. – Т. 73, вып. 3. – С. 414–419.

320. *Цыб А.Ф.* Функциональная пригодность «Йодказеина» для профилактики йодной недостаточности // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 6. – С. 17–21.

321. *Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.* Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы // *Современные наукоемкие технологии.* – 2006. – № 6. – С. 28–34.

322. *Чин У.П., Чен П.М.* Молекулярные механизмы внутриядерного действия тиреоидных гормонов // *Болезни щитовидной железы / пер. с англ.; под ред. Л.И. Браверманна.* – М.: Медицина, 2000. – С. 1–17.

323. *Чубарова Д.Ю.* Репродуктивное здоровье женщин в регионе легкой зобной эндемией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 23 с.

324. *Шабельникова Е.И.* Морфофункциональные характеристики митохондрий у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 28 с.

325. *Шагарова С.Г.* Особенности иммунного статуса и активность оксидоредуктаз лимфоцитов крови у больных аутоиммунным тиреоидитом // *Якутский медицинский журнал.* – 2010. – № 4 (32). – С. 30–33.

326. *Шагарова С.Г., Манчук В.Т.* Взаимосвязь концентрации тиреоидных гормонов с активностью оксидоредуктаз лимфоцитов крови у больных аутоиммунным тиреоидитом // *Цитокины и воспаление.* – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 135–136.

327. *Шакенов Д.И., Яковенко Г.И., Шакенов А.Д. и др.* Динамика морфологических изменений, показателей антиоксидантной защиты и активности процессов перекисного окисления липидов при экспериментальном гипотиреозе // *Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии.* – 2005. – № 3. – С. 74–76.

328. *Шарухо Г.В., Онищенко Г.Г., Суплотова Л.А.* Организация модели сочетанной профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода и железа // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2011. – № 1. – С. 138–142.

329. *Шевчук В.В., Кашкина Н.В.* Подходы к профилактике и реабилитации молодежи в условиях экологического неблагополучия йододефицита // *Современные наукоемкие технологии.* – 2010. – № 11 – С. 20–23.

330. *Широкова В.И., Голоденко В.И., Демин В.Ф. и др.* Йодная недостаточность: диагностика и коррекция // *Педиатрия.* – 2005. – № 6. – С. 68–72.

331. *Шкуматов Л.М.* Динамика концентрации тиреоидных гормонов в крови после полной или частичной тиреоидэктомии у крыс // *Проблемы эндокринологии.* – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 39–41.

332. Шрейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. – Прага: Авицenum. Мединское издательство, 1987. – 493 с.
333. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 9. – С. 8–13.
334. Щеплягина Л.А. Препараты йода в укреплении здоровья детей // Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 12–16.
335. Щеплягина Л.А. Проблемы йодного дефицита // Русс. мед. журнал. – 1999. – Т. 7, № 11. – С. 523–527.
336. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Мусеева Т.Ю. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики // Педиатрия. Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 16. – С. 730–731.
337. Эседова А.Э. Реакция костной ткани на заместительную гормональную терапию у женщин в постменопаузе при тиреоидной дисфункции, обусловленной дефицитом йода // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 51–54.
338. Юдина Т.В., Цыкуниб А.Д., Истомин А.В. и др. Медико-биологические проблемы взаимосвязи качества продуктов питания и состояния свободнорадикального окисления в организме // Вопросы питания. – 2000. – Т. 69, № 5. – С. 28–31.
339. Янголенко В.В., Окороков А.Н. Уровень в крови среднемолекулярных пептидов и активность перекисного окисления липидов в дифференциальной диагностике токсического зоба // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 10–12.
340. Ястребов А.П., Мещанинов В.Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. – Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005. – 220 с.
341. Afify Z., Shaw P.J., Clavano-Harding A., Cowell C.T. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan / cyclophosphamide // Bone Marrow Transplant. – 2000. – Vol. 25, № 10. – P. 1087–1092.
342. Alnady A., Al-Maskari M. Determination of the levels of anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibody with thyroidperoxidase in Omani patients with Graves, disease // Med. Princ. – 2005. – Vol. 14, № 4. – P. 209–212.
343. Arai T., Inoue A., Uematsu Y. et al. Activities of enzymes in the malate-aspartate shuttle and the isoenzyme pattern of lactate dehydrogenase in plasma and peripheral leukocytes of lactating Holstein cows and riding horses // Res. Vet. Sci. – 2003. – Vol. 75, № 1. – P. 15–19.

344. *Baran D.T., Braverman I.E.* Thyroid hormones and bone mass // Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. – Vol. 72, № 6. – P. 1182–1185.
345. *Bech K., Damsbo P., Eldrup E. et al.* Beta-cell function and glucose and lipid oxidation in Graves, disease // Clin. Endocrin. (Oxf.). – 1996. – Vol. 44, № 1. – P. 59–66.
346. *Beliakova E.I., Mendzheritskii A.M.* Adrenocortical and thyroid systems of rats at the initial stage of mociceptive // Ross. Fiziol. Zh. Im. I/M/ Sechenova. – 2005. – Vol. 91. – P. 611–615.
347. *Boersma B., Otten B.J., Stoeling G.B., Wit J.M.* Catch-up growth after prolonged hupothyroidism // Eur. J. Pediatr. – 1996. – Vol. 155. – P. 362–367.
348. *Bougma K., Aboud F.E., Harding K.B., Marquis G.S.* Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and metaanalysis // Nutrients. – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 1384–1416.
349. *Bozhko A.P., Gorodetskaia I.V.* The role of thyroid hormones in prevention of disorders of myocardial contractile function and antioxidant activity during heat stress // Ross. Fiziol. Zh. Im I.M. Sechenova. – 1998. – Vol. 84, № 3. – P. 226–232.
350. *Buzzard J.J., Morrison J.R., O'Brayn M.K. et al.* Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis // Biol. Reprod. – 2000. – Vol. 62. – P. 664–669.
351. *Cardoso L.F., Maciel L.M., de Paula F.J.A.* The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism // Arg. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 58/5. – P. 452–463.
352. *Caturegli P.* Autoimmune thyroid diseases // Curr. Opin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 44–48.
353. *Chan S., Kilby M.D.* Thyroid hormone and central nervous system development // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 1–8.
354. *Chaouki M.L., Benmiloid M.* Prevention of iodine deficiency disorders by oraladministration of lipiodol during pregnancy // Eur. Y. Endocr. – 1994. – Vol. 130. – P. 547–551.
355. *Chaurasia S., Kar A.* Protective effect of vitamin E against lead-induced deterarioration of membraneassciate type-1 iodthyronine 5'-monodeiodinase activity in male mice // Toxicology. – 1997. – Vol. 124, № 3. – P. 203–209.
356. *Chaurasia S.S., Gupta P., Kar A., Maiti P.K.* Free radical mediated mem-brane perturbation of type-I iodothyronine 5'-mono-deiodinase activity by lead and cadmium in rat liver homogenate // Biohem Mol. Biol. Int., 1996. – Vol. 39, № 4. – P. 765–770.
357. *Cohen L.E.* Endocrine late effects of cancer treatment // Curr. Opin. Pediatr. – 2003. – Vol. 15, № 1. – P. 3–9.

358. *Crill C.M.* Iodine in enteral and parenteral nutrition // *Best Pract Res Clin Endocrinol metab.* – 2010. – № 1 (24). – P. 143–158.
359. *Das K., Chainy G.B.* Thyroid hormone influences antioxidant defense system in adult rat brain // *Neurochem. Res.* – 2004. – Vol. 29, № 9. – P. 1755–1766.
360. *Dawson K.D., Howarth K.R., Tarnopolsky M.A.* Shortterm training muscle TCA cycle expansion during exercise in women // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95, № 3. – P. 999–1004.
361. *Delange F.* Iodine deficiency as cause of brain damage // *Postgrad. Med. J.* – 2001. – Vol. 77. – P. 217–220.
362. *Dhawan D., Goel A.* Hepatoprotective effect of Liv-52 and its indirect influence on the regulation of thyroid in rat liver toxicity induced by carbon tetrachloride // *Res. Exp. Med. (Berlin).* – 1994. – Vol. 194, № 3. – P. 203–215.
363. *Dickinson A.J., Perros P.* Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment // *Clin. Endocrinol.* – 2001. – № 55. – P. 283–303.
364. *Dirican M., Tas S., Sarandol E.* High-dose taurina supplementation increases serum paraoxonase and arylesterase activities in experimental hypothyroidism // *Clinical and Experimental Pharmacology.* – 2007. – № 34. – P. 833–837.
365. *Dohan O., De la A., Vieja V., Paroder et al.* The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 48–77.
366. *Donnini D., Ambesi-Impiombato F.S., Curcio F.* Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13. – P. 517–521.
367. *Dunn A.D., Crutchfeld H.E., Dunn J.T.* Thyroglobulin processing by thy-roidal proteases: major sites of cleavage by cathepsins B, D and L // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 20198–20204.
368. *Dunn J.T.* Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 3132–3135.
369. *Dunn J.T.* Удовлетворенность – самый страшный враг в войне против йододефицита // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10, № 8. – P. 681–683.
370. *Duntas L.H.* Thyroid disease and lipids // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 287–293.
371. *Durak I., Bayram F., Kavutcu M.* Impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in cancerous human thyroid tissues // *J. Endocrin. Invest.* 1996. – Vol. 19, № 5. – P. 3.

372. *Erdamar H., Demirci H., Yaman H.* The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2008. – Vol. 46, № 7. – P. 1004–1007.

373. Fortification of food – grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. – WHO. – 2014. Режим доступа: (http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/fortification_foodgrade_saltwithiodine/en/). – Дата обращения: 25.06.2015.

374. *Gan L., Jonson J.A.* Oxidative damage and the Nrf2-ARE pathway in neurodegenerative diseases // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1842, № 8. – P. 1208–1218.

375. *Gao T.S., Teng W.P., Shan Z.V. et al.* Effect of different iodine intake on schoolchildren's thyroid diseases and intelligence in rural areas // *Clin. Med. J. (Engl.)*. – 2004. – vol. 117. – P. 1518–1522.

376. *Garcia S.C. et al.* Evaluation of lipid damage related to pathological and physiological conditions // *Drug Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 306–312.

377. *Gartner R., Gasnier B.C.H.* Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis // *Bio Factors*. – 2003. – № 19. – P. 165–170.

378. *Gavin C., Meggison H., Ooi T.C.* Proposing a causal link between hormone resistance and primary autoimmune hypothyroidism // *Med. Hypotheses*. – 2008. – Vol. 70, № 5. – P. 1024–1028.

379. *Gleeson H.K., Shalet S.M.* Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2001. – Vol. 13, № 4. – P. 346–351.

380. *Glock G., McLean P.* Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver // *Biochem. J.* – 1953. – Vol. 55, № 3. – P. 400–408.

381. *Gorodetskaia I.V.* The role of thyroid status in the cardiac protection during heat adaptation in rats // *Russ. Fiziol. Zh. I.M. Sechenova*. – 2002. – Vol. 89, № 1. – P. 46–54.

382. *Gruber R., Czerwenka K., Wolf F. et al.* Expression of vitamin D receptor, of estrogen and thyroid hormone receptor alpha- and beta-isoforms, and the androgen receptor in cultures of native mouse bone marrow and of atromal/osteoblastic cells // *J. Physiol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 465–473.

383. *Gupta P., Kar A.* Role of ascorbic acid in cadmium-induced thyroid dysfunction and lipid peroxidation // *J. Appl. Toxicol.* – 1998. – Vol. 18, № 5. – P. 317–320.

384. *Helmreich D.L.* Peripheral triiodothyronine (T3) levels during escapable and inescapable footshock // *Physiol. Behav.* – 2006. – Vol. 87. – P. – 114-119.
385. *Hertz L., Hertz E.* Cataplerotic TCA cycle flux determined as glutamate-sustained oxygen consumption in primary cultures of astrocytes // *Neurochem. Int.* – 2003. – Vol. 43, № 4–5. – P. 355–361.
386. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Programmed Report of joints. – Geneva: WHO/UNICEF/ICCIDD, 1993. – 58 p.
387. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. – Geneva: WHO/NUT, 1994. – № 6. – 55 p.
388. *Jiang Z., Akey M.J., Shi J. et al.* A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels // *Hum. Genet.*, 2001. – Vol. 109 (1). – P. 95–98.
389. *Johnson D., Lardy H.* Methods in enzymologi. – New Jork, 1967. – Vol. 10. – P. 94–102.
390. *Kanne A., Schiilein R., Krauze G.* Primary and secondary thyroid hormone transporters // *Thyroid Res.* – 2011. – Vol. 3(4). – Suple. 1:57.
391. *King J.* Practical clinical enzymologi – Toronto, 1965. – P. 93–99.
392. *Komosinska-Vassev K., Olczyk K., Kuchars E.J. et al.* Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves, disease during therapy // *Clin. Chim. Acta.* – 2000. – Vol. 300, № 1-2. – P. 107–117.
393. *Krassas G.E., Poppe K., Glinde D.* Thyroid function and human reproductive health // *Endocrine Reviews.* – 2010. – Vol. 31 (5). – P. 702–755.
394. *Lanni A., Moreno M., Lombardi A. et al.* Control of energy metabolic by qodtironines // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 27. – P. 897–913.
395. *Larsen P.R., Berry M.J.* Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases // *Ann. Rev. Nutr.* – 1995. – Vol. 15. – P. 323–352.
396. *Lazar M.A.* Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities // *Endocr. Rev.* – 1993. – Vol. 14. – P. 184–193.
397. *Lee S.J. et al.* HNE-induced 5-LO expression is regulated by NF-B/ERK and Sp1/p38 MAPK pathways via EGF receptor murine macrophages // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 353–359.
398. *Martines B.* Thyroid hormone regulates oxidative phosphorylation in the cerebral and striatum of neonatal rats // *Journal of Neurochemistry.* – 2001. – № 78. – P. 1054–1063.

399. *Morgan M.J., Liu Z.* Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling // *Cell. Res.* – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 103–115.
400. *Nicholls J.J., Brasill N.J., Williams G.R., Bassett J.H.D.* The skeletal consequences of thyrotoxicosis // *J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 213. – P. 209–221.
401. *Nolan L.A.* Chronic iodine deprivation attenuates stress-induced and diurnal variation in corticosterone secretion in female Wistar rats // *J. Neuroendocrinol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 1149–1159.
402. *Ochoa S.* Methods in enzymology. – 1955. – Vol. 1. – P. 739.
403. *Onyango A.N., Baba N.* New hypotheses on the pathways of formation of malondialdehyde and isofurans // *Free Rad. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49, № 10. – P. 1594–1600.
404. *Patil D.S., Patil S., Gururaj T.R.* Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: a systemic review // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 253–261.
405. *Prumel M.F., Strieder T., Wiersinga W.M.* The environment and autoimmune thyroid diseases // *European J. Endocrin.* – 2004. – Vol. 150, № 5. – P. 605–614.
406. *Quevedo C.L., Franco C.M., Caudillo R.M. et al.* 3,5,3'-Triiodothyronine administered to rat dams during lactation increases milk yield and triglyceride concentration and hastens pups growth // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 66, № 21. – P. 2013–2021.
407. *Rapoport B., McLachlan S.M.* Thyroid autoimmunity // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108, № 9. – P. 1253–1259.
408. *Resch U., Hesel G., Tatzber F., Sinzinger H.* Antioxidant status in thyroid dysfunction // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1132–1134.
409. *Sahin K., Kucuk O., Salin N., Sari M.* Effects of vitamin C and vitamin E on lipid peroxidation status, serum hormone, metabolite and mineral concentration of Japanese quails reared under heat stress (34 degrees C) // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2002. – Vol. 72. – P. 91–100.
410. *Sarandol E., Dirican M., Serdar Z.* Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: Effect of vitamin E supplementation // *Cell Biochem. Func.* – 2005. – № 23. – P. 1–8.
411. *Schwartz A.N., Sellmeyer D.E., Strotmeyer E.S. et al.* Bone turnover markers in hypothyroid patients // *J. Bone Miner. Res.* 2006. – Vol. 20 (4). – P. 596–603.
412. *Segni M., Gorman C.A.* The aftermath of childhood hyperthyroidism // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 14. – P. 1277–1282.

413. *Sgarbi J.A., Maciel R.M.* Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 5–14.
414. *Shalu Ch., Manish B.* Oral manifestations of thyroid disorders and its management // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 15. (suppl. 2). – S. 113-S. 116.
415. *Shinohara R., Mano T., Nagasaka A. et al.* Lipid peroxidation levels in rat cardiac muscle are affected by age and thyroid status // *J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 97–102.
416. *Smyth P.A., Dwyer R.M.* The sodium iodide symporter and thyroid disease // *Clin. Endocrinology.* – 2002. – Vol. 56. – P. 427–429.
417. *Spitzweg C., Heufelder A.E., Morris J.C.* Thyroid iodine transport // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 20. – P. 321–330.
418. *Suwa K., Nakano M.* Thyroxine deiodination associated with NADPH – dependent lipid peroxidation in a submicrosomol system // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1975. – Vol. 150, № 2. – P. 401–406.
419. *Tapia G., Pepper I., Smak G., Videla L.A.* Rupffer all function in thyroid hormone-induced liver oxidative stress in the rat // *Free Radic. Res.* – 1997. – Vol. 26, № 3. – P. 267–279.
420. *Taylor P.N., Okosieme O.E., Dayan C.M., Lazarus J.H.* Impact of iodine supplementation in mild to moderate iodine deficiency: Systematic review of meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 170 (1). – P. 1–15.
421. *Toh S., Brown P.H.* Bone mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement: A 3-year study. // *J. Bone Mineral Res.* – 1990. – Vol. 5. – P. 463–467.
422. *Tonlis K.A., Anastasilakis A.D., Tzellas T.G. et al.* Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and meta-analysis // *Thyroid.* – 2010. – № 20. – P. 1163–1173.
423. *Tuchendler D., Bolanowski M.* Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism // *Endocrinologia Polska.* – 2013. – Vol. 64, № 1. – P. 40–44.
424. *Vayre L., Sabourin J.Ch., Caillou B. et al.* Immunohistochemical analysis of Na⁺/I⁻ symporter distribution in human extra-thyroidal tissues // *Europ. J. Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141. – P. 263–265.
425. *Walsh J.P.* Thyroid dysfunction and lipids: a community-based study // *Clinical Endocrinology.* – 2005. – № 63. – P. 670–675.
426. *Waung J.A., Bassett J.H.D., Williams G.R.* Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 23 (4). – P. 155–162.
427. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. – Geneva. World Health Organization, 2007. – 94 p.

428. *Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J. et al.* Clinical assessment of patients with Graves orbitopathy: the European Group on Graves Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – № 155. – P. 387–389.

429. *Williams G.R., Harvey C.B.* Mechanism of thyroid hormone action // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12 (6). – P. 441–446.

430. *Wojewoda B., Juzwizyn J., Rosinczuk-Tonderys J.* Quality of life after surgical treatment of thyroid gland diseases // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* – 2005. – Vol. 50, № 1. – P. 133–136.

431. *Yamada S., Kumazawa S., Ishii T. et al.* Immunochemical detection of lipofuscin-like fluorophore derived from malondialdehyde and lysine // *J. Lipid Res.* – 2001. – Vol. 42, № 8. – P. 1187–1196.

432. *Yamauchi M., Kambe F., Cao X. et al.* Thyroid hormone activates adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase via intracellular calcium mobilization and activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 893–903.

433. *Zarkovic N. et al.* Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications // *J. Proteom.* – 2013. – Vol. 92. – P. 239–247.

434. *Zhang S.S., Carrillo A.J., Darling D.S.* Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 3 (7). – P. 555–562.

435. *Zimmerman M.B.* Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013 // *Endocr. Pract.* – 2013. – Vol. 19 (5). – P. 839–846.

436. *Zimmermann M., Boelaen K.* Iodine deficiency and thyroid disorders // *Lancet Diabetes and Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3(4). – P. 286–295. doi: 10.4158/EP13180.RA.

Оглавление

Список сокращений	3
Введение	5
Глава 1. Метаболизм йода и функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы	10
Глава 2. Эффекты тиреоидных гормонов	20
2.1. Механизмы действия тиреоидных гормонов	20
2.2. Влияние на метаболизм белков, углеводов, липидов	25
2.3. Влияние тиреоидных гормонов на энергетический обмен	28
2.4. Влияние на систему окислительного гомеостаза	30
Глава 3. Дефицит йода в организме и йододефицитные заболевания	36
Глава 4. Профилактика йододефицитных состояний	73
Глава 5. Морфофункциональные изменения щитовидной железы при коррекции гипотиреоза «Йодпектином»	79
Глава 6. Активность тиреоидзависимых ферментов печени крыс в условиях коррекции экспериментального гипотиреоза йодполисахаридным комплексом	
6.1. Активность ферментов цикла трикарбоновых кислот	88
6.2. Активность ферментов гексозомонофосфатного пути окисления глюкозы в печени при гипотиреозе и его коррекции	91
6.3. Активность ферментов азотистого метаболизма	92
Глава 7. Эффективность коррекции содержания АТФ и никотинамидных нуклеотидов йодполисахаридным комплексом при экспериментальном гипотиреозе	
7.1. Содержание АТФ	98
7.2. Содержание в печени окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов	99

Глава 8. Характеристика свободнорадикального окисления и активности ферментов антиоксидантной защиты при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции «Йодпектином»

- 8.1. Интенсивность хемилюминесценции гомогенатов печени и почек.....103
- 8.2. Активность ферментов антиоксидантной системы.....107

Глава 9. Эффективность профилактики дефицита йода с использованием йодированного молочного продукта112

Заключение117

Литература121



Научное издание

**Камилов Феликс Хусайнович, Мамцев Александр Николаевич,
Козлов Валерий Николаевич, Пономарева Лилия Фаясовна,
Ганеев Тимур Ирекович, Юнусов Ренат Рамизович**

**ЙОДНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПРОФИЛАКТИКА
ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ**

Редактор *Л.Д. Петрова*

Технический редактор *Д.Н. Махмутова*

Компьютерная верстка *Е.Т. Хомяковой*

Подписано в печать 27.06.2017.

Формат 60×90 1/16. Бумага офисная «Снегурочка».

Гарнитура «Таймс». Печать на ризографе.

Усл. печ. л. 10,00. Уч.-изд. л. 9,12.

Тираж 500 экз. Заказ №



ГАУН РБ «Башкирская энциклопедия».
450006, РБ, г. Уфа, ул. Революционная, 55. Тел.: 8 (347) 250-06-72.
gilem@bashenc.ru

Отпечатано с предоставленных файлов в ООО «Альфа-реклама».
450052, РБ, г. Уфа, ул. К. Маркса, д. 37, корп. 3, оф. 205. Тел.: 8 (347) 291-13-60