

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ СТРУМОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ

М.В. Велданова

Представительство ООО "Берлин-Хеми/Менарини Фарм ГмбХ" ФРГ, ул. Гашека 7, офис 320, Москва 123056 Россия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: зобная эндемия, струмогенные факторы, йод, щитовидная железа.

РЕЗЮМЕ: В статье проведен анализ факторов, участвующих в развитии зоба (увеличении объема щитовидной железы). Особое внимание уделено влиянию йода. Дефицит йода характерен для ряда территорий, и зоб является первым клиническим симптомом йодного дефицита. Подробно описаны йоддефицитные регионы России. Охарактеризована роль других микроэлементов, таких как селен, цинк, кобальт, марганец, железо, ртуть и проч., а также роль техногенных струмогенов (фенола, галогенизированных органических соединений, нитратов и др.) и курения.

За последние 10–15 лет заболевания щитовидной железы (ЩЖ), опередив сахарный диабет, стали самой распространенной эндокринной патологией как у детей, так и у взрослых. Высокая частота заболеваний ЩЖ (до 70% в некоторых регионах) зависит от многих причин. К их числу относят прекращение йодной профилактики, повышение радиационного фона в ряде областей России после аварии на ЧАЭС, техногенное загрязнение окружающей среды, высокую частоту хронических инфекций, аллергизацию, нефизиологическую структуру питания. Вместе с тем, заметное увеличение числа больных с выявленной патологией ЩЖ прослеживается в связи с ее целенаправленным поиском после аварии ЧАЭС, а также

в связи с повышением качества диагностики патологии щитовидной железы.

Интерес исследователей к тиреоидной патологии объясняется не столько её распространённостью, сколько огромным значением тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина) для формирования центральной нервной системы, интеллектуальных способностей, физиологического течения многих метаболических процессов, нормального роста и развития скелета детей.

В настоящее время известен целый ряд заболеваний, обусловленных влиянием йодной недостаточности в различные периоды жизни (табл. 1).

Увеличение объема щитовидной железы принято называть зобом. Эндемический зоб — диффузное увеличение щитовидной железы, встречающееся в популяции более, чем у 5% детей младшего и среднего школьного возраста, обусловленный дефицитом поступления в организм йода или другими зобогенными факторами.

Говоря об эндемическом зобе, как правило, подразумевают йоддефицитный зоб, однако на самом деле эти понятия не всегда совпадают. Зоб может наблюдаться в большой группе компактно проживающего населения и не зависеть от дефицита йода или не только от него, поэтому очевидна важность установления струмогенного фактора(ов) — природного,

Таблица 1.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВЛИЯНИЕМ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ.

в любом возрасте	зоб, клинический или субклинический гипотиреоз
у плода и новорожденного	высокая перинатальная смертность, врожденные пороки развития, врожденный гипотиреоз, кретинизм
у детей и подростков	— задержка умственного и физического развития и снижение работоспособности, плохая успеваемость, — высокая заболеваемость и склонность к хроническим заболеваниям, нарушение полового развития.
у взрослых и пожилых людей	— снижение физической и интеллектуальной работоспособности — акселерация атеросклероза
у женщин детородного возраста	бесплодие и невынашивание беременности, тяжелое течение беременности, анемия

техногенного или антропогенного — как для выбора метода лечения, так и для поиска превентивных мер.

На сегодняшний день известен ряд факторов, участвующих в развитии зоба:

- 1) неадекватное потребление йода — дефицит или избыток;
- 2) генетические причины;
- 3) микроэлементозы;
- 4) техногенные поллютанты (компоненты промышленных отходов, удобрений, пестицидов);
- 5) курение;
- 6) пищевые струмогены, дефицит белкового питания;
- 7) медикаменты, обладающие струмогенным эффектом;
- 8) беременность.

Из этого перечня, вероятно, неполного, следует, что по анамнестическим данным лишь у части больных можно предположить причину развития зоба.

Йод

Йод относится к галогенам и к эссенциальным микроэлементам; он рассеян во всех объектах биосферы — лито- и атмосфере, природных водах и живых организмах, не образуя самостоятельных месторождений. Основным его резервом служит Мировой океан. В природе йод находится в различных соединениях — органических и неорганических; значительная его часть представлена йодидами и йодатами. Основными физико-химическими свойствами йода являются высокая химическая активность, летучесть в типичном для него элементном состоянии (I_2) и способность к проявлению переменной валентности (Кашин, 1987).

Значение йода для человека определяется тем, что этот микроэлемент является обязательным структурным компонентом тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Следовательно, адекватное его поступление является необходимым этапом физиологического синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Йод поступает в организм с пищевыми продуктами растительного и животного происхождения, и лишь небольшая его доля поступает с водой и воздухом. Потребление йода на протяжении жизни человека обычно не превышает 5 г, а общее содержание его в организме составляет 15–20 мг, почти половина — в ЩЖ. В течение суток ЩЖ поглощает около 60 мкг йодида для поддержания адекватной продукции тиреоидных гормонов (Langer, 1996). Согласно современным представлениям суточная потребность в йоде составляет:

младенцы и дети до 6 лет	90 мкг/с
дети 7–10 лет	120 мкг/с
подростки и взрослые 11–51 год	150 мкг/с
беременные и кормящие	200 мкг/с

Потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния: в период полового созревания, во время беременности и лактации она повышается.

В пубертатном периоде, несмотря на повышенную потребность подростков в тиреоидных гормонах и усиленное поглощение йода ЩЖ, выделение йода с мочой тоже повышается, что приводит к относительному дефициту этого микроэлемента, даже в условиях его нормального поступления извне. У девочек экскреция йода достоверно превышает таковую у мальчиков, в среднем на 10%. Предположительные объяснения сводятся к специфическому действию эстрогенов на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему или более частым у лиц женского пола врожденным дефектам тиреоидного гормонагенеза, ведущим к снижению поглощения и (или) органификации йода (Касаткина и др., 1999). Относительный недостаток йода в организме может быть следствием нарушения его всасывания (например, при хронической диарее) при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Определенные пищевые ограничения также могут нарушить баланс йода в организме. Tislarij et al. (1987) показали различие экскреции йода у пациентов стационара, получающих обычную и лечебные диеты. Экскреция йода на обычной диете составила 104,7 мкг/г креатинина, на разгрузочной диете у лиц с ожирением — 63,2, на высококалорийной диете — 145, на фоне гепатопротекторной диеты — 96,8, на фоне противоязвенной диеты — 76,4.

Однако чаще всего дефицит йода чаще всего встречается как стабильный природный феномен, наиболее характерный для высокогорья и равнинных территорий, удаленных от морей и океанов. Такие территории с пониженным содержанием йода во всех объектах биосферы и вследствие этого с массовым нарушением метаболизма у человека и животных представляют собой йодные биогеохимические провинции (Кашин, 1987). Зоб является первым клиническим симптомом йодного дефицита, но далеко не единственным. Если физиологическая потребность в йоде в данной популяции не удовлетворяется, развиваются гипотиреоз, эндемическая задержка умственного развития (у взрослых — снижение интеллектуальных способностей), кретинизм, снижается фертильность, возрастают перинатальная и младенческая смертность, учащаются врожденные аномалии развития, замедляется рост. Всю эту патологию объединяет понятие “йоддефицитные заболевания”, которым подвержены свыше 1 миллиарда мировой популяции. В условиях дефицита йода включаются адаптационные механизмы его экономии: усиливается поглощение йодида ЩЖ из циркулирующей крови, стимулируется синтез тиреоидных гормонов с относительным преобладанием Т3, которому свойственны меньшее содержание йода, но большая биологическая активность по сравнению с Т4; ускоряется кругооборот йода в щитовидной железе (Dunn, 1997; Schlienger et al., 1997).

Дети значительно более чувствительны к недостатку йода, чем взрослые, поэтому общепринятые критерии оценки йоддефицита основаны на данных обследования детей школьного возраста и новорож-

дённых. Доказано существование обратной связи между объёмом ЩЖ у детей и экскрецией йода; развитие зоба наблюдают, когда содержание йода в моче оказывается ниже критического уровня 100 мкг/л (Hetzl, 1989; Gutekunst, Delange, 1992; Delange et al., 1997). Чем младше ребёнок, тем тяжелее последствия йоддефицита. Даже лёгкий недостаток этого микроэлемента, которому подвергается плод, обуславливает в дальнейшем лёгкие нейропсихологические нарушения. Индивидуальные особенности реакции на йоддефицит модулируются генетическими факторами и факторами окружающей среды (Schlienger et al., 1997; Pinchera et al., 1998; Щеплягина, 1997). Дети и подростки с эндемическим зобом имеют худшие показатели физического развития по сравнению со сверстниками, получающими адекватное количество йода; особенно часто отмечаются низкие показатели роста у детей (Ибрагимова, 1999). В эндемическом регионе задержку полового и физического развития у мальчиков и юношей наблюдали в 2 раза чаще, чем в условиях достаточного потребления йода. У больных с зобом прослеживалась большая степень выраженности симптомов и изменение пропорций тела — сглаживание евнухоидности и усиление инфантильности (Гурский, 1988). Чем больше размеры ЩЖ, тем чаще обнаруживали субклинический гипотиреоз. Наибольшие размеры ЩЖ выявляли в возрастных группах 13–14 и 15–17 лет по сравнению с детьми младшего возраста (Лузина, 1998; Ибрагимова, 1999).

У детей с эндемическим зобом высока частота сопутствующей хронической патологии по сравнению с детьми с неувеличенной ЩЖ. При среднем тяжёлом йодном дефиците их распространённость в 1,6–2,0 раза выше, чем в среднем по России. Прослеживается тенденция к развитию хронических болезней с первых лет жизни с последующими подъёмами в критические возрастные периоды: 3 года (960,6‰), 5 лет (1481,4‰), 7 лет (2245,8‰) и 12 лет (2292,2‰) (Щеплягина, 1997). Количество заболеваний нарастает параллельно и возрасту, и степени увеличения ЩЖ (Свинарёв, 1995). Риск развития хронических заболеваний повышается при зобе 1 ст на 24%, при зобе 2–3 степени — на 45% (Щеплягина, 1997).

Проблема йоддефицита актуальна во многих регионах России: в Забайкалье, в Кузбассе, на Алтае, в Республике Тыва, на Северном Кавказе, в Башкортостане, в Ямало-Ненецком автономном округе, в Удмуртии и т.д.

Наиболее впечатляющие данные получены в результате обследования населения Республики Тыва. Распространённость эндемического зоба среди детей допубертатного возраста составила 42%, среди подростков — 98%, среди взрослых — 39%. Выявлены кретинизм, врождённый и приобретённый гипотиреоз, многоузловые зобы. Йодная недостаточность выявлена у 100% обследованных, медиана йодурии составила 16 мкг/л, медиана Тг — 86,1 нг/мл, что характерно для тяжёлой зобной эндемии (Осокина, Манчук, 1999). В Ямало-Ненецком автономном округе

выявлена эндемия средней тяжести. Частота эндемического зоба у детей составила 29%, медиана экскреции йода — 51 мкг/л, число детей со сниженной экскрецией йода — 81,9% (Лузина и др., 1998).

Даже в Центральном Черноземье — Воронежской и Белгородской областях — установлен йоддефицит лёгкой степени (экскреция йода снижена у 63% детей 5–14 лет из 1419, экскреция йода 69–86 мкг/л.). Декомпенсация и утяжеление йоддефицитных заболеваний обусловлены не только прекращением йодной профилактики, но и изменением структуры питания населения России, в том числе детей (Касаткина и др., 1999).

Обследование 120 000 детей, проживающих в регионах, пострадавших от аварии ЧАЭС, проведенное по единому протоколу в 5 медицинских диагностических центрах Беларуси, России, Украины установило наибольшую частоту зоба в следующих регионах: 54% в Киеве, 41% в Брянске, 38% в Житомире, 22% в Могилёве, 18% в Гомеле. Исследование содержания йода в моче указывало на его дефицит в Киеве, Брянске и Житомире. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между распространённостью зоба и медианой содержания йода в моче ($r = -0.35$, $P = 0.025$) (Ashizawa et al., 97).

Таблица 2.

Проявление зобного эндемизма в Германии (по: STUBBE, HEIDEMANN, 1983).

Возраст	Девочки	Мальчики
6 лет	8,3%	7,3%
9 лет	11,1%	5,3%
12 лет	20,6%	20,6%
15 лет	35,6%	14,8%

Изучение проблемы йоддефицита в Восточной Европе показало, что в большинстве стран она не потеряла своего значения. Наиболее тяжелый дефицит йода обнаружен в Болгарии (потребление йода 20–60 мкг/сут), от умеренного до тяжёлого — в Румынии (40–130 мкг/сут) и Польше (40–70 мкг/сут), в восточной Германии (20–70 мкг/сут), в отдельных областях Венгрии и Хорватии (Gutekunst, Delange, 1992; Hubaveshki et al., 1997). Обследование 1700 детей в Германии в 1983 г выявило зоб с разной частотой с разных возрастных группах — см табл. 2 (Stubbe, Heidemann, 1983).

Подобно дефициту йода, его избыточное поступление в организм с пищей или в виде лекарственных препаратов может привести к усиленной пролиферации тиреоидного эпителия и формированию зоба, хотя в клинической практике такое явление встречается редко. ЩЖ обладает собственным регуляторным механизмом, обеспечивающим её стабильную функцию в условиях поступления в организм различных количеств йода — от 50 мкг до нескольких мг в день. Введение большой дозы йода (десятки мг)

снижает органификацию йода и последующий синтез тиреоидных гормонов, что называют эффектом Wolff-Chaikoff, однако это транзиторное явление. Синтез тиреоидных гормонов затем возобновляется несмотря на продолжающееся избыточное поступление йода, что предупреждает развитие гипотиреоза и образование зоба — это феномен ускользания (Nagataki, 1991; Schlienger et al., 1997). Наконец, избыточное потребление (введение) йода снижает протеолиз коллоида и секрецию ранее синтезированных тиреоидных гормонов. Полагают, что адаптация к избытку йода осуществляется в рамках ауторегуляторного процесса в ЩЖ, по всей видимости независимого от ТТГ (Nagataki 1991; LeMar et al., 1995; Roti, Braverman, 1997).

ЩЖ плода человека начинает накапливать йод примерно с 10-й недели беременности, но способность “ускользать” из-под эффекта Wolff-Chaikoff появляется только за 4 недели до родов. Поэтому избыток йода у плода и недоношенного новорожденного может вызвать зоб и гипотиреоз, особенно в районах йодной недостаточности (Fisher, Klein, 1981; Roti et al., 1983; Roti, Braverman, 1997).

Вопрос о верхней границе нормы потребления йода не имеет на сегодняшний день однозначного ответа. Наибольшее количество йода, не влияющее на функцию ЩЖ, определяется разными авторами в пределах 500–1000 мкг/сутки, что соответствует обычному потреблению йода в США (Paul et al., 1988; Roti, Braverman, 1997; WHO, 1994; Langer, 1996). В других исследованиях было показано, что ежедневное введение 500 мкг йода вызывает небольшой, но статистически значимый прирост базальной и стимулированной ТРГ концентрации ТТГ в сыворотке (Gardner et al., 1988; Chow et al., 1991). Прием 1500 мкг йода в день в течение 15 дней постоянно приводил к существенному снижению концентрации cT_4 в сыворотке и индекса cT_4 со значительным компенсаторным повышением базального и стимулированного уровня ТТГ (Paul et al., 1988 Gardner et al., 1988; Chow et al., 1991). Вместе с тем в Японии суточное потребление йода достигает нескольких мг (мегадозы по сравнению с европейскими странами), экскреция йода составляет 700–3200 мкг в сутки (Nagataki, 1993), при этом не прослеживается увеличения частоты тиреоидных заболеваний, в том числе АИТ (Langer, 1996). Очень высоким содержанием йода отличаются рентгеноконтрастные препараты, и хотя исследования с их применением проводятся очень часто, побочные эффекты в отношении ЩЖ нельзя отнести к закономерным явлениям.

Избыточное потребление йода (до 150 мг/сутки) снижает не только синтез, но и секрецию T_4 и T_3 щитовидной железой, что приводит к некоторому уменьшению их концентрации в сыворотке с компенсаторным возрастанием базального и стимулированного ТРГ уровня ТТГ, хотя все эти показатели не выходят за пределы нормальных колебаний. При этом сохраняется эутиреоидное состояние, а уровни

тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке при отмене йодида полностью восстанавливаются. Слабые изменения функции щитовидной железы все же сопровождаются увеличением ее объема, что установлено с помощью УЗИ, и снижением кровотока в ней, регистрируемого с помощью цветной доплерометрии (Namba et al., 1993; LeMar et al., 1995; Roti, Braverman, 1997). Некоторым людям свойственна повышенная восприимчивость к йодиндуцированным заболеваниям, имеются данные о развитии “йодного зоба” и тиреоидита Хасимото с гипотиреозом после потребления йода 500–3000 мкг в день (WHO, 1994). Хорошо известна повышенная чувствительность к йоду больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и с автономно функционирующим узлом (узлами) (Schlienger et al., 1997).

Йоддефицитный или йодиндуцированный зоб могут быть отнесены к группе заболеваний, получивших название “микроэлементозы”, о которых речь пойдет ниже.

Микроэлементозы

В литературе представлены данные о коррелятивной зависимости между распространением зобной болезни и аномалиями содержания в окружающей среде фтора, брома, кальция, марганца, кобальта, стронция, цинка, молибдена, хрома, меди, ртути (Коломийцева, 1968, 1972; Ковальский, 1974; Кашин, 1987). В экспериментальных работах на животных 1950–1960-х годов было показано, что кальций, бор, кремний, теллур, хлорид кобальта могут привести к образованию зоба, причём струмогенное действие этих веществ сводилось на нет применением препаратов йода (Юлес, Холло, 1963). Описано также струмогенное действие рубидия у крыс, механизм которого неизвестен (Bach et al., 1961).

Селен участвует в метаболизме тиреоидных гормонов, поскольку является компонентом дейодиназы — семейства селеноэнзимов. Особенно важная роль принадлежит дейодиназе 2-го типа, катализирующей активирующее дейодирование T_4 с образованием T_3 , тем самым модулируя наличие T_3 в отдельных тканях (Sanetti et al., 1999). Дефицит селена рассматривают как фактор экономии йода, но в условиях йодного дефицита сопутствующий дефицит селена способствует снижению функции ЩЖ (Kvicala et al., 1994; Samir, el-Awady, 1998), повышает чувствительность тиреоцитов к некрозу. В условиях дефицита селена снижается пролиферация тиреоидных клеток и усиливается пролиферация фибробластов, что способствует развитию фиброза и препятствует восстановлению тиреоидной ткани (Contempre, 1998). Кроме того, дефицит селена отрицательно сказывается на состоянии иммунитета, на репродуктивной функции. Отмечена зависимость между дефицитом селена и внезапной “колыбельной” смертью у детей. Селен принимает участие в окислении восстановленного глутатиона и тесно связан с метаболизмом витамина Е. Он входит в

состав глутатионпероксидазы, разрушающий перекиси, образующиеся из ненасыщенных жирных кислот; показаны его радиопротекторные свойства (Беркоу, Флетчер, 1997; Скальный, Кудрин, 2000) Селен является антагонистом ртути и мышьяка, способен защищать организм от этих элементов и кадмия, в меньшей степени — свинца и таллия. Если имеется дефицит селена, эти элементы накапливаются в организме, что в свою очередь усугубляет дефицит селена в организме. Среди причин дефицита селена перечисляют: низкое содержание белков и жиров в рационе, болезни печени, влияние токсических металлов, радиационное воздействие, дисбактериоз, алкоголизм, опухоли, парентеральное питание, а также низкое содержание этого микроэлемента в почвах, воде и продуктах. Суточная потребность составляет 20–100 мкг (Скальный, 1999а,б). В России селендефицитными провинциями являются Северо-Западный регион (Карелия, Ленинградская область), Верхнее Поволжье (Ярославская, Костромская, Ивановская области), Удмуртия и Забайкалье.

Имеются экспериментальные и клинические данные, подтверждающие гипотезу зобогенного влияния дефицита цинка — важного компонента многих метаболических процессов, особенно в условиях неадекватного потребления йода. Цинк является компонентом более 200 металлопротеинов, в том числе ядерного рецептора Т3 (Orpenheimer et al., 1994), что объясняет необходимость данного МЭ для реализации биологического эффекта тиреоидных гормонов. Дефицит цинка влияет на характеристики Т-клеточного иммунитета; кроме того, прослеживается связь между дефицитом этого МЭ и задержкой пубертата у мальчиков. Дефицит цинка может приводить к усиленному накоплению в организме кадмия, свинца, меди (функциональных антагонистов цинка) и железа, особенно на фоне дефицита белков в рационе. Канцерогенные свойства кадмия, никеля и других металлов связывают с их способностью замещать ионы цинка в “фингерных” белках клеточных ядер, транскрипционных факторах и гормонсвязывающих белках, что нарушает внутриклеточную трансдукцию сигналов и экспрессию генов (Predki, Sarkar, 1994). Суточная потребность в цинке составляет 5–15 мг для детей и 15–20 мг для взрослых. (Скальный, 1999а,б). Установлено, что дефицит цинка (но не селена и меди) потенцирует эффект дефицита йода в развитии эндемического зоба в Турции (Ozata et al., 1999), но не участвует в его генезе в Германии (Hampel et al., 1997).

Основное значение кобальта состоит в том, что он является компонентом витамина В₁₂. Вместе с тем, известно, что кобальт подавляет связывание йодида ЩЖ по неизвестному механизму, а передозировка кобальта у детей иногда приводит к гипотиреозу и гиперплазии ЩЖ (Беркоу, Флетчер, 1997; Скальный, 1999б). Тиреостатический эффект этого МЭ достаточно заметен, поэтому в 1950-х годах хлорид кобальта пытались применять для лечения гипертиреоза (Pimentel-Malauzera et al., 1958). На территории Рос-

сии есть биогеохимические провинции с эндемическим дефицитом кобальта, в таёжно-лесной нечернозёмной зоне — с дефицитом кобальта и йода (Ковальский, 1974; Утенина, 1999). У детей, проживающих в этих районах, развивается зоб, нередко со снижением функции ЩЖ. Суточная потребность в кобальте составляет 14–78 мкг для взрослых и 2–10 мкг для детей 1–7 лет (Кашин, 1987; Скальный, 1999а,б).

Марганец является компонентом многих ферментов, в том числе супероксиддисмутаза, защищающих от перекисных радикалов (Скальный, 1999а,б). Распространение эндемического зоба на юге Средней Сибири, не связанное с дефицитом йода, объясняют повышенным содержанием в окружающей природной среде марганца и свинца (на 50–70% выше физиологической потребности в этих элементах) и сниженным содержанием кобальта. Покатилов (1992) обращает особое внимание на повышенное содержание марганца как на весомый дополнительный патогенетический фактор (при недостатке йода) зобной эндемии в Прибайкалье. Сходные данные о роли марганца опубликованы В.В. Ковальским (1974). Примечательно, что на юге Средней Сибири наиболее часто эндемический зоб обнаруживали у лиц старше 40 лет, т.е. влияние дисбаланса МЭ выявляется после достаточно длительного проживания в данном регионе — 10 лет и более. В основном это женщины и переселенцы. Коренные жители подвержены эндемическому зобу в значительно меньшей степени.

Zimmermann et al. представили данные о том, что дефицит железа у детей с эндемическим йоддефицитным зобом и железодефицитной анемией препятствует терапевтическому эффекту йодированного макового масла. Не исключается, что железо участвует в синтезе тиреоидных гормонов или его дефицит снижает абсорбцию йода (Zimmermann et al., 2000; Report, 1999).

В условиях биогеохимической провинции с повышенной концентрацией ртути в Горном Алтае (в населённых пунктах Средний и Нижний Акташ) при нормальном содержании йода в почвах, водах и растениях у людей с высокой частотой выявляли узловой (56%) и смешанный зобы (17%). Массовая профилактика йодированной солью и антиструмином не снизила заболеваемость, в то время как в Горно-Алтайске это же мероприятие снизило заболеваемость в 2 раза (Ерогов, 1967). Отсутствие эффекта от йодной профилактики объяснили влиянием повышенного содержания ртути в окружающей среде (ртутные рудники). Ртуть способна вступать в соединения с йодом и переводить его в неактивное состояние (Кашин, 1987).

Избыток кальция может потенцировать эффект йоддефицита и привести к манифестации его проявлений (DeGroot et al., 1996).

Бром слабо концентрируется ЩЖ, препятствуя поглощению 131-йода ЩЖ животных и человека, вероятно, конкурентно подавляя йодный транспорт в ЩЖ (DeGroot et al., 1996).

Фтор не накапливается ЩЖ, хотя описано развитие зоба у животных при высоком его потреблении. Количество фтора, потребляемое в зонах эндемического флюороза, недостаточно для подавления тиреоидной функции или формирования зоба (Gedalia, Brand, 1963; Siddiqui, 1960), но есть и другие данные, указывающие на то, что фтор, содержащийся в пище может усилить проявления йодного дефицита (Day, Powell-Jackson, 1972). Эндемический зоб у школьников в нескольких городах на юге Африки на фоне достаточного потребления йода предположительно связали с высоким содержанием соединений фтора в питьевой воде, хотя четкой коррелятивной зависимости выявить не удалось (Jooste et al., 1999). Имеются сведения о том, что фтор нарушает конверсию Т4 в Т3, способствует увеличению почечной экскреции йода (Терещенко, 1996).

Сведения о значении меди в тиреоидной патологии очень скудные. Полагают, что дефицит меди может приводить к нарушению синтеза Т4 и женских половых гормонов. Суточную потребность определяют в 1–2 мг для взрослых и 0,4–1 мг для детей (Скальный, 1999а,б).

Свинец оказывает токсическое действие на гипоталамо-гипофизарную систему, в ранней стадии интоксикации возможен гипертиреоз, сменяющийся гипотиреозом (субклиническим или явным), возможен струмогенный эффект (Терещенко, 1996).

Никель и уран способствуют снижению функции ЩЖ, возможен струмогенный эффект (Терещенко, 1996).

Антропогенное загрязнение оказывает большое влияние на состав химических элементов в разных объектах биосферы, те микроэлементозы могут рассматриваться и как результат неблагоприятных экологических факторов. Покатилов (1992) приводит данные о том, что под воздействием сернистых и фтористых химических соединений, поступающих дополнительно в почвы, в растениях существенно нарушается как абсолютное, так и относительное количество йода и кобальта — в сторону снижения, марганца и свинца — в сторону увеличения, что имеет большое значение для растений, животных и человека. Во многих случаях трудно выделить МЭ, избыток или недостаток которого играл бы основную роль в развитии зоба. Определение микроэлементов в сыворотке и волосах детей с нетоксическим зобом в Оренбургской области выявило дисбаланс эссенциальных МЭ — цинка, а также кобальта, железа, меди и марганца (хронический дефицит), наряду с повышенным уровнем токсичных элементов — никеля, стронция и хрома, что рассматривается как один из струмогенных факторов в данном регионе России (Утенина, 1999). В Перми загрязнение окружающей среды пятиокисью ванадия, соединениями марганца, хрома, меди, никеля, свинца поддерживает и утяжеляет зобную эндемию. Сложным влиянием этих МЭ на кругооборот йода в организме и метаболизм тиреоидных гормонов объясняют неэффективность йодной профилактики (Голдырева, 1998).

Данные о содержании различных МЭ в почвах, питьевых водах, основных пищевых продуктах, приведенные в различных источниках, варьируют в больших пределах. Скорее их можно рассматривать как ориентировочные, чем определенно установленные. Неизвестны также количественные пределы элементов, приводящих к расстройству гомеостаза, в том числе патологии ЩЖ, у людей разного возраста, пола, национальности (Покатилов, 1992).

Техногенные струмогены

Установлено большое число факторов окружающей среды, как природных, так и антропогенных, оказывающих анти-тиреоидное и/или зобогенное действие на человека. Эти вещества могут поступать в организм с пищей, водой или воздухом. Их эффекты могут суммироваться с влиянием йодной недостаточности и усиливать функциональные и структурные изменения в ЩЖ. В обеспеченных йодом регионах эти вещества могут быть причиной спорадического эутиреоидного зоба или сохранения зобной эндемии, а также учащения случаев аутоиммунных заболеваний ЩЖ и, возможно, рака ЩЖ (Gaitan et al., 1991; Gaitan, 1997). Достаточно длинный перечень этих факторов представлен в работе Gaitan (1997).

Уголь и сланцы содержат большое число органических веществ, обладающих струмогенным эффектом. К их числу относятся фенол, резорцин, замещенные дигидроксибензолы, тиоцианат, дисульфиды, фталевые кислоты, пиридины, а также галогенизированные и полициклические ароматические углеводороды (Pitt et al., 1979; Klibanof et al., 1983; Gaitan, 1997). Высокие концентрации фенола и его производных, гидроксипиридинов, тиоцианата и дисульфидов обнаружены в сточных водах углеперерабатывающих производств. Механизм действия обусловлен торможением органификации йодида в щитовидной железе. Реальный струмогенный потенциал основных водорастворимых веществ, присутствующих в угле и сланцах, определяется сочетанием эффектов отдельных соединений, а не действием какого-либо одного из них (Gaitan, 1988, 1997).

Биологические эффекты галогенизированных органических соединений, образующихся в процессе хлорирования питьевой и сточных вод, тоже включают струмогенное действие. Таких соединений очень много. Так, установлено, что 4-хлоррезорцинол и 3-хлор-4-гидроксибензойная кислота, концентрации которых в обработанных бытовых сточных и охлаждающих водах составляют несколько мкг/л, обладают анти-тиреоидной активностью: они ингибируют тиреоидную пероксидазу (ТПО) и органификацию йодида в ЩЖ (Gaitan, 1988, 1997).

В сельском хозяйстве и промышленности широко применяются производные 2,4-динитрофенола (ДНФ) в качестве инсектицида, гербицида и фунгицида и т.д. Его токсичность обусловлена разобщением окислительного фосфорилирования в митохондриях всех клеток организма. Анти-тиреоидный

эффект 2,4-ДНФ связан с угнетением секреции ТТГ вследствие чего уменьшается синтез и секреция T_4 и T_3 , ослаблением их связывания с сывороточными белками-носителями и ускорением клиренса T_4 (Lindsay, Gaitan, 1989; Gaitan, 1988, 1997).

Известным фактом является нейротоксическое действие полихлорированных бифенилов и диоксинов у младенцев и подростков, однако пока не установлено — является ли оно прямым или опосредованным внутриутробным поражением ЩЖ (Brucker-Davis, 1998). Sher et al. (1998) предполагает, что эти вещества препятствуют физиологическому воздействию тиреоидных гормонов на митохондрии. Langer сообщил об увеличении объема ЩЖ у взрослых, работающих на фабрике в условиях загрязнения полихлорированными бифенилами (18,85 мл vs. 13,47 мл) и у подростков, проживающих в районе загрязнения (9,37 мл vs. 8,07 мл). У женщин-работниц фабрики чаще обнаруживали антитела к ТПО, а у подростков частота их выявления не отличалась от контрольной группы. Потребление йода у обследованных было адекватным, экскреция йода не отличалась от контроля. Механизм действия полихлорированных бифенилов объясняют влиянием на иммунную систему, подавлением белкового связывания тиреоидных гормонов в плазме, ускорением их метаболизма (Langer et al., 1997; Report, 1997).

Эпидемиологическое исследование детей 3–14 лет, постоянно употребляющих питьевую воду с высоким содержанием нитратов и проживающих в условиях йоддефицита, показало высокую частоту зоба — 35% vs 8,1% в контрольной группе (Gatseva et al., 1997). Данное наблюдение имеет подтверждение в работе Bloomfield et al. (1961), показавших, что содержащиеся в рационе нитраты (0,3–0,9%) могут влиять на поглощение 131 -йода ЩЖ крыс и овец.

Данные обследования детей 6–16 лет с эндемическим зобом, проживающих в Бухаресте в условиях достаточного потребления йода (экскреция йода 101,8 мкг/л) указывают на струмогенное влияние синтетических азотсодержащих удобрений и органических хлорсодержащих пестицидов. Исследования мочи на нитриты и компоненты хлорсодержащих пестицидов показало, что частота их выявления и концентрации достоверно выше у детей с зобом по сравнению с контрольной группой. Влияние этих веществ авторы объяснили нарушением йодного метаболизма (Simescu et al., 1999).

Выявлен струмогенный эффект повышенных концентраций окиси углерода (выше предельно переносимой концентрации $104 \pm 13,7$ мг/м³). Заболеваемость эндемическим зобом у жителей домов с печным отоплением (к тому же обычно применяющих угольные самовары) в 3,3 раза выше, чем у проживающих в домах с местным водяным или центральным отоплением. Струмогенная роль окиси углерода подтверждена в эксперименте на белых крысах, причём она проявлялась как при дефиците йода, так при достаточном содержании его в пищевом рационе, йодная недостаточность оказывала потенцирующее действие на развитие зоба (Чупрун, 1984).

Курение

Роль упомянутых выше тиоцианатов следует вспомнить и в связи с курением. Высокие концентрации тиоцианатов обнаружены в биологических жидкостях курильщиков (метаболиты циановодорода) (Gaitan, 1988, 1997). По данным Gasparoni et al. (1998), пассивное курение также влечёт за собой повышение содержания тиоцианатов и тиреоглобулина в крови, что показано у новорождённых и годовалых младенцев (при продолжении пассивного курения). Содержание тиоцианатов в крови у новорожденных — детей некурящих родителей равно 3,3 ммоль/л, у детей курящих родителей — 27,8 ммоль/л, если курит только отец — 12,9 ммоль/л; у годовалых младенцев эти величины равны соответственно — 3,1 ммоль/л, 20,3 и 6,0 ммоль/л. Уровни Тг в крови у новорожденных равны 30,2 нг/мл, 56,3 и 76,0 нг/мл, у годовалых младенцев — 14,9 нг/мл, 20,0 и 19,5 (различия достоверны). По данным Hegedys et al. (1985, 1990), частота зоба у курильщиков в 10 раз выше, а объём ЩЖ в 1,5 раза больше, чем у некурящих. Авторы, объясняя результаты исследования, не исключают также роль повышенной адренергической стимуляции у курильщиков. Обследование близнецов, проведённое в Дании, показало, что курение повышает риск развития клинически явного заболевания ЩЖ, причём этот фактор риска наиболее чётко проявляется в развитии аутоиммунных заболеваний ЩЖ (Brix et al., 1999). По данным Georgiadis et al. (1997), курение оказывает зобогенное действие только на лиц с наследственной отягощённостью по зобу.

Дефицит йода является самым главным этиологическим фактором эутиреоидного эндемического зоба. Вместе с тем его развитие в каждом конкретном регионе предполагается существование своего комплекса биогеохимических, гигиенических и социально-экономических условий, формирующих йодную недостаточность. При дефиците йода и антропогенном загрязнении зоб у подростков развивается реже, если они проживают в хороших социально-бытовых условиях. На примере двух групп подростков Перми — учащихся гимназии и “трудных” подростков — показано существенное различие заболеваемости йоддефицитным зобом: в первом случае 19,5%, во втором — 68% (Голдырева, 1998). Генетическая предрасположенность имеет значение в развитии йоддефицитного заболевания, но не первостепенное. В случае спорадического зоба значение перечисленных факторов сохраняется, но на первый план выходит генетическая предрасположенность. Струмогенные факторы, природные и антропогенные, нарушают физиологический механизм утилизации йода и реализацию его биологического действия, что наиболее наглядно проявляется в условиях йодной эндемии. Совокупное влияние йоддефицита и струмогенных факторов нередко превышает компенсаторные возможности гипо-

таламо-гипофизарно-тиреоидной системы, утяжеляя клинические проявления заболевания и препятствуя терапевтическому эффекту препаратов йода.

Несмотря на участие в генезе зоба ряда МЭ или нарушение баланса нескольких МЭ, всё же следует признать ведущую роль дефицита йода вследствие низкого содержания в пищевых продуктах и кормах, а также тот факт, что влияние струмогенных факторов во многих (если не во всех) случаях так или иначе опосредовано нарушением кругооборота йода в организме.

Список литературы

- Беркоу Р., Флетчер Э. 1997. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. Т.1: Пер с англ. М.: Мир. 667 с.
- Голдырева Т.П. 1998. Особенности течения йод-дефицитного зоба в экологически неблагоприятной местности. Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед.н. Самара. 21 с.
- Гурский А.И. 1988. Клиника и реабилитация нарушений сомато-полового развития у детей и подростков зобно-эндемического района. Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед.н. Киев. 23с.
- Ерогов В.П. 1967. О роли ртути в развитии зобной эндемии // Микроэлементы в биосфере и их применение в сельском хозяйстве и медицине Сибири и Дальнего Востока. Улан-Удэ. С.578–581.
- Ибрагимова Е.В. 1999. Распространённость зоба и состояние йодной обеспеченности детей школьного возраста Удмуртской Республики. Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед.н. М. 24 с.
- Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Петрова Л.М. и др 1999. Йодное обеспечение детского населения на юге центрально-чернозёмного региона России // Пробл. эндокринолог. Т.45. № 1. С.29–34
- Кашин В.К. 1987. Биогеохимия, физиология и агрохимия йода Л.: Наука. 261 с.
- Ковальский В.В. 1974. Геохимическая экология. М.: Наука. 280 с.
- Коломийцева М.Г. 1968. Геохимические особенности зобной эндемии на Алтае // Географические аспекты некоторых эндемических болезней в Сибири и на Дальнем Востоке. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние. С.61–81.
- Лузина И.Г., Суплотова Л.А., Осадченко Г.А. 1998. Эндемический зоб на Крайнем Севере Западной Сибири // Клин. мед. Т.76. № 1. С.38–39.
- Лузина И.Г. 1998. Состояние зобной эндемии на Крайнем Севере Западной Сибири. Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед.н. М. 23 с.
- Осокина И.В., Манчук В.Т. 1999. Состояние зобной эндемии в Республике Тыва // Пробл. эндокринолог. Т.45. № 4. С.24–27.
- Покатилов Ю.Г. 1992. Биогеохимия элементов, нозогеография юга Средней Сибири. Новосибирск: Наука, Сибирское отделение. 168 с.
- Свинарёв М.Ю. 1995. Эндемический зоб и некоторые показатели антигипотиреоидного аутоиммунитета (по материалам обследования детей Хвалынского района Саратовской области). Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед.н. Саратов. 35 с.
- Скальный А.В. 1999а. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). М.: изд-во КМК. 96 с.
- Скальный А.В. 1999б. Микроэлементозы у детей (распространённость и пути коррекции). М.
- Скальный А.В., Кудрин А.В. 2000. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет (микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС). Москва: Лип Маркет. 421 с.
- Терещенко И.В. 1996. Эндемический зоб в экологически загрязнённой местности (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика). Методическое пособие. Пермь. 15 с.
- Утенина В.В. 1999. Диффузный нетоксический зоб у детей (проблема и решение). Автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед.н. Оренбург. 42 с.
- Щеплягина Л.А. 1997. Медико-социальные последствия роста напряжённости зобной эндемии для детей и подростков // Тиреоид Россия. С.41–42
- Юлес М., Холло И. 1963. Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний. Будапешт. С.457–464.
- Ashizawa K., Shibata Y., Yamashita S., et al. 1997. Prevalence of goiter and urinary iodine excretion levels in children around Chernobyl // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 82. No.10. P.3430–3433.
- Bach I., Braun S., Gati T., et al. 1961. Effect of rubidium on the thyroid // Pitt-Rivers R. (ed.). Advances in Thyroid Research. New York: Pergamon Press. P.505.
- Brix T.H., Hansen P.S., Kyvik K.O., Hegedus L. 1999. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease — a population based twin case-control study // J. Endocrinol. Invest. Vol.22. Suppl. to No.6. P.67.
- Brucker-Davis F. 1998. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function // Thyroid. Vol.8. No.9. P.827–856.
- Canettieri G., Celi F.S., Sibilla R et al. 1999. Isolation and characterization of human type 2 deiodinase gene promoter // J. Endocrinol. Invest. Vol.22. Suppl. to No.6. P.1
- Chow C.C., Phillips D.I.W., Lazarus J.H., Parkes A.B. 1991. Effects of low dose iodide supplementation on thyroid function in potentially susceptible subjects: are dietary iodide levels in Britain acceptable? // Clin. Endocrinol. (Oxf.) Vol.34. P.413–416.
- Contempre B. 1998. Environmental factors disrupting thyroid function: selenium and iodine interaction // Abstracts IV European congress of endocrinology, 9-13 May 1998, Sevilla. P.5–3.
- Day T.K., Powell-Jackson P.R. 1972. Fluoride water hardness and endemic goiter // Lancet. Vol.1. P.1135.
- DeGroot L.J., Larsen P.R., Hennemann G. 1996. The Thyroid and its Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 793 pp.
- Delange F., Benker G., Caron P., et al. 1997. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency // Eur. J. Endocrinol. Vol.136. No.2. P.180–187.
- Dunn J.T. 1997. Adverse effects of iodine deficiency and its eradication // L.E. Braverman (ed.). Diseases of the thyroid. Totowa, New Jersey: Humana Press. P.349–360.
- Gaitan E. 1997. Environmental goitrogens // L.E. Braverman (ed.). Diseases of the thyroid. Totowa, New Jersey: Hu-

- mana Press. P.331–348.
- Gaitan E., Nelson N.C., Poole G.V. 1991. Endemic goiter and endemic thyroid disorders // *World J. Surg.* Vol.15. P.205–215.
- Gardner D.F., Centor R.M., Utiger R.D. 1998. Effects of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* Vol.28. No.3. P.283–288.
- Gatseva P., Vladeva S., Pavlov K. 1997. The role of nitrates in the genesis of goiter morbidity // *Probl. Khig.* Vol.22. P.92–98.
- Gedalia I., Brand N. 1963. The relationship of fluoride and iodine in drinking water in the occurrence of goiter // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* Vol.142. P.312.
- Georgiadis E., Papapostolou C., Korakis T., et al. 1997. The influence of smoking habits on thyroid gland volume: an ultrasonic approach // *J. R. Soc. Health.* Vol.117. No.6. P.355–358.
- Gutekunst R., Delange F. 1992. Report of behalf of the International Council for the control of iodine deficiency disorders to UNICEF and WHO.
- Hampel R., Кьһlberg T., Schneider K.P., et al. 1997. Serum zinc levels and goitre epidemiology in Germany // *Z. Ernährungswiss.* Bd.36. Nr.1. S.12–15.
- Hetzel B.S. 1989. The story of iodine deficiency. Oxford University Press.
- Hubaveshki S., Powles J., Lozanov B. 1997. Prevalence of goitre in the southern mountainous regions of Bulgaria, 1986–1989 // *Cent. Eur. J. Public Health.* Vol.5. No.4. P.205–207.
- Jooste P.L., Weight M.J., Kriek J.A., Louw A.J. 1999. Endemic goitre in the absence of iodine deficiency in school-children of the Northern Cape Province of South Africa // *Eur. J. Clin. Nutr.* Vol.53. No.1. P.8–12.
- Kvicala J., Zamrazil V., Soutorovč M., Tomiňka F. 1995. Correlations between parameters of body selenium status and peripheral thyroid parameters in the low selenium region // *Pap. 5th Nord. Symp. Trace Elem.Hum.Health and Disease, Loen, June 19–22, 1994 / Analyst.* Vol.120. No.3. P.959–965.
- Langer P. 1996. Increased iodine intake and autoimmune thyroiditis: exclamation and question marks, facts and myths // *The Thyroid Gland.* No.1.
- LeMar H.J., Georgitis W.J., McDermott M.T. 1995. Thyroid adaptation to chronic tetraglycine hydroperiodide water purification tablet use // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol.80. No.1. P.220–223.
- Lindsay R.H., Gaitan E. 1989. Polyhydroxyphenols and phenol derivatives // E. Gaitan (ed.). *Environmental Goitrogenesis.* CRC, Boca Raton. P.73–93.
- Nagataki S. 1991. Autoregulation: effects of iodide // L.E. Braverman, Utiger R.D. (eds.). *The thyroid*, 6th ed. Philadelphia: Lipincott. P.306–312.
- Nagataki S. 1993. Status of iodine nutrition in Japan // F. Delange, Dunn J.T., Glinioer D. (eds.). *Iodine deficiency in Europe.* New York: Plenum Press. P.141–145.
- Namba H., Yamashita S., Kimura H., et al. 1993. Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol.76. P.605–608.
- Oppenheimer J.H., Schwartz H.L., Strait K.A. 1994. Thyroid hormone action 1994: the plot thickens // *Eur. J. Endocrinol.* Vol.130. No.1. P.15–24.
- Ozata M., Salk M., Aydin A., et al. 1999. Iodine and zinc, but not selenium and copper, deficiency exists in a male Turkish population with endemic goiter // *Biol. Trace Elem. Res.* Vol.69. No.3. P.211–216.
- Paul T., Meyers B., Witorsch R.J., et al. 1988. The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects // *Metabolism.* Vol.37. P.121–124.
- Pimentel-Malauzera E., Roche M., Lavrisse M. 1958. Treatment of eight cases of hyperthyroidism with cobaltous chloride // *JAMA.* Vol.167. P.1719.
- Pinchera A., Rago T., Vitti P. 1998. Physiopathology of iodine deficiency // *Ann. Ist. Super. Sanita* Vol.34. No.3. P.301–305.
- Pitt W.W., Jolley R.L., Jones G. 1979. Characterization of organics in aqueous effluents of coalconversion plants // *Environ.Int.* Vol.2. P.167–171.
- Report of the 71th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Sept 16–20, 1998, Portland, USA. 1999 // G. Hennemann (ed.). *Thyroid International.* No.1.
- Roti E., Braverman L.E. 1997. Iodine-induced thyroid disease // E. Braverman (ed.). *Diseases of the thyroid.* Totowa, New Jersey: Humana Press. P.369–384.
- Samir M., el-Awady M.Y. 1998. Serum selenium levels in multinodular goitre // *Clin. Otolaryngol.* Vol.23. No.6. P.512–514.
- Schlienger J.L., Goichot B., Grunenberger F. 1997. Iodine and thyroid function // *Rev. Med. Interne.* Vol.18. No.9. P.709–716.
- Sher E.S., Xu X.M., Adams P.M., et al. 1998. The effects of thyroid hormone level and action in developing brain: are these targets for the actions of polychlorinated biphenyls and dioxins? // *Toxicol. Ind. Health.* Vol.14. No.1–2. P.121–158.
- Siddiqui A.H. 1960. Incidence of simple goiter in areas of endemic fluorosis // *J. Endocrinol.* Vol.20. P.201.
- Simescu M., Neagu C., Rusea D. et al. 1999. Nitrites (N) and organochlorine pesticides (OCP) in subjects with simple goiter with normal iodine uptake // *J. Endocrinol. Invest.* Vol.22. Suppl to No.6. P.94.
- Stubbe P., Heidemann P.H. 1983. Struma neonatorum — Blande Struma im Kindesalter // *Dtsch. Dtztebl.* Bd.6. S.52–62.
- Тiňlarix D., Solter M., Petek M., Sekso M. 1987. The urinary iodide excretion in subjects on different diets // *Exp. clin. Endocrinol.* Vol.90. No.1. P.123–125.
- WHO — Iodine and health. A statement by the World Health Organization. 1994. Geneva: WHO.
- Zimmermann M., Adou P., Torresani T., et al. 2000. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil // *Eur. J. Endocrinol.* Vol.142. No.3. P.217–223.