

Обзор литературы

ЗОБОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА И ФАКТОРЫ (Обзор литературы)

Н.А. Абрамова¹, В.В. Фадеев¹, Г.А. Герасимов³, Г.А. Мельниченко^{1, 2}

¹Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

²Эндокринологический научный центр РАМН (директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

³Международный совет по контролю над йододефицитными заболеваниями

В представленном обзоре литературы обсуждаются зобогенные факторы окружающей среды, механизмы их зобогенного эффекта и их потенциальный удельный вес в патогенезе эндемического зоба.

Environmental Goitrogens and Goitrogenic Factors

Abramova N., Fadeyev V., Gerasimov G., Melnichenko G.

Department of Endocrinology of Moscow Medical Academy, Endocrinological Research Center of Russian Academy of Sciences ICCIDD.

This review of literature is dedicated to goitrogenic environmental factors, their goitrogenic mechanisms and their potential role in pathogenesis of endemic goiter.

Зобогенные вещества (гойтрогены, струмогены) можно условно разделить на 3 основные группы:

1) лекарственные средства, блокирующие функцию щитовидной железы (тиреостатики);

2) “естественные” зобогены, находящиеся в продуктах питания и воде (наиболее изученными являются флавоноиды и тиоцианаты);

3) зобогены преимущественно промышленного происхождения.

Все зобогены объединяет то, что они способны с разной степенью интенсивности блокировать функцию щитовидной железы (ЩЖ) и вызывать ее рост, в том числе и за счет активации секреции тиротропного гормона (ТТГ). Клинический эффект зобогенов первой группы достаточно хорошо изучен. Что касается естественных и промышленных зобогенов, то по степени изученности их также можно разделить на 3 группы:

1) вещества с доказанным зобогенным действием по данным популяционных исследований;

2) зобогены, эффект которых доказан только в экспериментальных исследованиях;

3) вещества с потенциальным, но недоказанным зобогенным эффектом.

В ряде случаев для обозначения зобогенов второй и третьей основных групп используется собирательный термин “экопатогены”. Поскольку в зарубежной литературе этот термин не используется, приходится предполагать, что он “перекрывается” терминами “зобогены” (вещества, способствующие увеличению

ЩЖ), “эндокринные дизрапторы” (вещества, нарушающие течение естественных процессов биосинтеза, секреции, реализации эффекта гормонов), а также “поллютанты” (загрязнители). В отечественной литературе термин “экопатогены” используется для обозначения различных внешнесредовых факторов, неблагоприятных для здоровья человека, в том числе и для функции ЩЖ.

По ключевому слову “goiter” (зоб) в MEDLINE (электронная база данных Национальной медицинской библиотеки США) найдена 24 381 ссылка, по “endocrine disrupter” — 87 ссылок, “pollutants” — 53 ссылки. База MEDLINE как источник литературных ссылок выбрана потому, что относится к числу быстро реагирующих на публикацию информационных систем с огромным числом источников, при этом, меняя условия поиска, можно отбирать исследования с различным уровнем доказательности. К числу наиболее часто упоминаемых зобогенов относятся в первую очередь тиоцианаты.

Тиоцианаты и изотиоцианаты. Цианогенные гликозиды

По ключевым словам “goitrogenes + thiocyanates” найдено 102 ссылки. Влияние зобогенных веществ, находящихся в продуктах питания, впервые было отмечено Chesney et al. (1928), описавших развитие зоба у зайцев, которых кормили капустой. Растения из семейства крестоцветных, к которым относятся капуста, брюссельская капуста, цветная капуста, брок-

коли, репа, рапс, хрен и кресс, содержат тиоцианаты и изотиоцианаты. Кроме того, цианогенные гликозиды содержатся в маниоке, сладком картофеле, кукурузе [6]. Эти вещества входят в состав табака и попадают в организм при курении. Зависимость между курением и распространенностью зоба проявляется в йододефицитных регионах и менее выражена на остальных территориях [22]. Механизм зобогенного действия этих веществ заключается в ингибировании захвата йода ЩЖ и стимуляции его высвобождения.

Regalbuto C. et al. (1996) в исследованиях, проведенных на северо-востоке Сицилии, сравнивали распространенность зоба у школьников в эндемичных районах и регионах с достаточным потреблением йода. Авторы изучали экскрецию йода и тиоцианатов с мочой, а также захват ^{131}I ЩЖ. Было показано, что соотношение между экскрецией йода и тиоцианатов (SCN) является одним из факторов, влияющих на развитие эндемического зоба в регионах с йодным дефицитом [37]. Развитие зоба находится в обратной зависимости от отношения йод/SCN, то есть чем меньше экскреция йода и чем больше тиоцианатов, тем чаще встречается зоб. Соотношение йод/SCN < 3,5 является фактором риска развития зоба [26]. Повышение поступления йода даже при продолжающемся поступлении тиоцианатов в организм является надежной профилактикой развития зоба [22].

Флавоноиды

По ключевым словам “goitrogenes + flavonoides” найдено 87 ссылок. Флавоноиды являются широко распространенными полициклическими фенольными органическими соединениями. Флавоноиды играют важную роль в метаболизме растений. Они существуют более чем в 3000 разновидностях в свободной, конъюгированной или метилированной формах. Наш обычный ежедневный рацион питания содержит около 2 г флавоноидов. Показано, что флавоноиды, которые в настоящее время применяются в “народной медицине”, могут влиять на функцию гипofиза и секрецию ТТГ (таблица 1). Интраперитонеальное или пероральное введение экстрактов *Lycopus europ* самцам крыс в состоянии эутиреоза приводило к подавлению уровня ТТГ в крови через 24 ч после введения экстрактов. Уровень ТЗ снижался промежутке между 3 и 24 ч, в то время как уровень Т4 снизился более чем через 24 ч после перорального введения экстрактов [48, 49]. Также было обнаружено снижение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона в крови. При хроническом введении экстрактов растений у крыс с зобом, которые получали пищу с пониженным содержанием йода или пропилтиоурацил, было отмечено подавление уровня

ТТГ [40]. Этот эффект носил дозозависимый характер, не изменял содержание ТТГ в гипofизе, транзиторно снижал содержание Т4 и ТЗ в плазме крови и подавлял тиреоидную секрецию путем уменьшения количества коллоида и числа коллоидных полостей в фолликулах. Кроме этого, было обнаружено снижение уровня пролактина в плазме крови и в гипofизе. Исходя из этого исследователи сделали вывод о том, что при воздействии экстрактов растений на функцию гипоталамуса может быть вовлечена и дофаминовая система.

Комбинированное анти tireотропное и антигипотропное воздействие растительных экстрактов, применяемых в “народной медицине”, было также выявлено у грызунов, морских свинок, кроликов и кур [24]. Подавление секреции ТТГ приводит к снижению секреции тиреоидных гормонов. Помимо прямого влияния на продукцию ТТГ экспериментально доказано прямое взаимодействие компонентов, растительных экстрактов с тиреоидстимулирующими иммуноглобулинами, в результате которого происходит инактивация циркулирующих ТТГ-экстракт-комплексов [49].

Совместное введение ТТГ и экстрактов *Lithospermum* крысам приводит к снижению выработки тиреоидных гормонов, стимулированной ТТГ. Экспериментально было показано, что экстракты лекарственных растений родов *Melissa*, *Lycopus* или *Europ*, *Lithospermum* подавляют связывание ТТГ и тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов с рецептором [3].

Некоторые экстракты растений и их компоненты также ингибируют захват йода и его последующую органификацию. Однако в настоящее время отсутствуют сведения, которые бы проливали свет на механизм подобного воздействия. Изучение структуры и функции натрий-йодидного симпортера (NIS) выявило, что его активность зависит от ТТГ, влияние которого опосредовано каскадом цАМФ. Тем не менее нельзя исключить не прямое воздействие флавоноидов на действие ТТГ, что может привести к ингибированию захвата йода [24]. С другой стороны, функция NIS как симпортера предполагает, что агенты, влияющие на транспорт натрия и взаимодействующие с натрий-калиевой АТФ-азой, также блокируют захват йода. Хорошо известны ингибирующие эффекты тиоцианатов и изотиоцианатов, компонентов выделяющихся из С- и N-гликозидов семейства крестоцветных. Эти анионы конкурируют за транспорт йода с NIS.

Лучше всего изучен эффект флавоноидов на тиропероксидазу (ТПО). С целью изучения структурной активности и дозозависимых взаимодействий были проведены исследования *in vitro* с очищенной

Таблица 1. Воздействие экстрактов лекарственных растений и флавоноидов на гипоталамогипофизарно-тиреоидную ось [24]

Место воздействия	Механизм воздействия
Гипоталамус	Дофаминоподобное действие
Передняя доля гипофиза	1. Подавление секреции и синтеза ТТГ 2. Повышенное поглощение Т4
Щитовидная железа	1. Подавление захвата йода 2. Подавление ТПО, органификации йода и процесса конденсации 3. Повышение секреции Т3
Сыворотка крови	Конкурирование с тиреоидными гормонами за связывание с транстиретином, но не с тиреоглобулином
Печень и другие органы	1. Ингибирование активности 5'-дейодиназы 1-го типа 2. Ингибирование захвата тиреоидных гормонов и ядерного транспорта 3. Взаимодействие с ферментами, участвующими в конъюгации тиреоидных гормонов
Почки и кишечник	Повышение элиминации тиреоидных гормонов

ТПО, эксперименты с интактными клетками и исследование *in vivo*. Флавоноиды являются наиболее активными, обладающими антитиреоидной активностью компонентами различных видов проса (*Pennisetum leele* или *Digitaria exilis*), потребление которого приводит к развитию зоба в регионах с дефицитом йода в питании.

Наиболее активные зобогенные компоненты проса содержатся в отрубях, которые, кроме того, богаты белками. Исследователями описано действие 3 основных флавоноидов и их С-гликозилконъюгатов по отношению к ТПО. К данным веществам относятся витексин, гликозилвитексин и гликозило-риентил. Для изучения антитиреоидной активности витексина исследовали 24 самки крыс линии Wistar, которые были разделены на группы по 6 самок в каждой. 1-я группа получала диету, богатую йодом (12 микрограмм/день), 2-я — воду, не содержащую зобогенных веществ, 3-я группа — тиамазол (0,5 мкмоль), 4-я — витексин (20 и 80 мкмоль). Через 1 ч после введения вышеуказанных веществ интраперитонеально вводился радиоактивный йод, а через 2 ч после инъекции крысы были забиты. ЩЖ крыс были исследованы на содержание общего йода и меченого йода. У крыс, получавших витексин по сравнению с теми, которые получали тиамазол, не наблюдалось снижение захвата йода. Однако при введении витексина в высоких дозах происходило ингибирование механизма конденсации (высокое отношение меченого йода: монойодотирозина + дийодотирозина к Т3 + Т4, а также низкие концентрации Т3 и Т4) [24].

Исследователи наблюдали развитие зоба, а также развитие энтерогепатонефропатии у нубийских коз, которых кормили просом в количестве от 0,25 до 1 г/кг веса на протяжении 2 мес. При этом происходили изменения в морфологической картине ЩЖ:

в размере фолликулов, содержании коллоида, лимфатической инфильтрации, содержании йода и селена. Точные механизмы данных изменений до настоящего времени неизвестны [1].

Известно, что флавоноиды обладают ингибирующим воздействием на рост линий клеток в экспериментах *in vitro*. Наибольшее внимание было привлечено к изучению ингибирующей активности изофлавоноидов (генистина и биохинина А) на клеточный рост опухоли молочной и предстательной желез. Эпидемиологические исследования показали низкий уровень частоты возникновения опухолей молочной и предстательной желез в регионах с повышенным потреблением растительной пищи и соевых продуктов, которые содержат данные фитоэстрогены в высоких концентрациях. Пока не ясно, каким образом изофлавоноиды ингибируют рост клеток — через эстрогеновые рецепторы или посредством клеточных киназных сигнальных путей. Недавно стало известно, что апегинин и лютеолин ингибируют рост культуры клеток рака ЩЖ [50, 51]. Было продемонстрировано, что ингибирующий эффект флавоноидов осуществляется через тирозин-киназу, MAP-киназу и через активацию с-мус, приводя к апоптозу [50, 51].

Флавоноиды воздействуют на связывание тиреоидных гормонов с транспортными белками. В исследованиях *in vitro* с использованием очищенных тироксинсвязывающих протеинов, а также в исследованиях *in vivo* на экспериментальных животных (крысах), были продемонстрированы эффекты флавоноидов на связывание тиреоидных гормонов с транспортными белками сыворотки крови. Как оказалось, происходит специфическое взаимодействие флавоноидов только с транстиретином, а не с тиреоглобулином и альбумином. Введение флавоноидов быстро повышает уровень свободных тиреоидных гормонов в сыворотке. Быстрое повышение

уровня Т4 и Т3 приводит к подавлению секреции и синтеза ТТГ, что, в свою очередь, ведет к нарушению распределения гормонов во внеклеточном пространстве, тканях и органах [24]. Однако возникает вопрос, влияют ли флавоноиды на связывание тиреоидных гормонов с транспортными белками у человека, поскольку основным белком, связывающим тиреоидные гормоны у человека, является тироксинсвязывающий глобулин, а не транстиретин.

К сожалению, отсутствуют данные о влиянии флавоноидов на клеточный и ядерный транспорт тиреоидных гормонов. Однако известно, что такие флавоноиды, как калхон (chalcone) и флоретин (phloretin), которые являются хорошо известными ингибиторами транспортеров глюкозы, могут дозозависимо ингибировать захват Т3 линией клеток HepG2 гепатомы человека [34].

Более чем 100 натуральных и синтетических флавоноидов способны оказывать ингибирующее действие на активность 5-дейодиназы 1-го типа. По отношению к 5-дейодиназе 2-го типа флавоноиды обладают намного меньшей активностью. Среди синтетических флавоноидов наибольшей активностью обладает F21 388. Среди натуральных флавоноидов наиболее активно ингибируют активность 5-дейодиназы 1-го типа лютеолин и апигенин. Большинство флавоноидов обратимо ингибируют 5-дейодиназу 1-го типа. Подавление активности 5-дейодиназы 1-го типа флавоноидами наблюдалось в экспериментах на интактных гепатоцитах крыс, что свидетельствует о том, что флавоноиды могут воздействовать на внутриклеточные ферменты [41]. Подавление активности 5-дейодиназы 1-го типа происходило даже в тех концентрациях, которые не влияли на жизнеспособность клеток. Более того, не подавлялся глюконеогенез из лактата, что является наиболее чувствительным тестом, показывающим интактность клеток.

В экспериментах *in vivo* на крысах синтетический флавоноид F21 388 вызывал быстрое повышение секреции ТТГ и уровня ТТГ в сыворотке крови. Вытеснение Т4 и Т3 из связи с транстиретином приводило к повышению содержания тканевого Т4 без одновременного повышения уровня Т3 в гипофизе и печени. Очевидно, что транзитное повышение уровня Т4 в гипофизе быстро инактивировало 5-дейодиназу 2-го типа [24].

Влияние флавоноидов на реакции конъюгации и элиминации тиреоидных гормонов до сих пор дискутируется. Конъюгированные тиреоидные гормоны имеют большое значение в энтерогепатоцитарном метаболизме и трансплацентарном переносе от матери к плоду во время беременности. Как известно, флавоноиды воздействуют на процессы метаболизма и конъюгации некоторых лекарств, возможно, что

таким же образом они могли бы воздействовать и на процесс элиминации тиреоидных гормонов. Повышение элиминации тиреоидных гормонов было замечено после приема большого количества орехового масла и соевых бобов [47]. В заключение следует отметить, что все вышеперечисленные изменения в ЩЖ, развивающиеся под воздействием зобогенных флавоноидов, могут происходить только в условиях йодного дефицита.

Экстракты каменного угля

По ключевым словам “goitrogens + carbon” найдено 107 ссылок. Ряд авторов полагает, что эндемический зоб в таких обеспеченных йодом регионах, как США и Колумбия, связан с потреблением питьевой воды, загрязненной углем и глинистым сланцем. Каменный уголь является источником различных зобогенных веществ: фенолов, дигидроксифенолов (резорцинол), тиоцианатов, дисульфидов, пиридинов и полициклических ароматических гидрокарбонатов. В исследовании, проведенном Lindsay et al., изучалась возможная антигипотиреоидная активность осадочных пород угля и глинистого сланца. Оказалось, что осадочные породы угля и глинистого сланца являются ингибиторами тиреоидной пероксидазы и органификации ^{125}I [30].

Gaitan E. et al. исследовали антигипотиреоидные эффекты экстрактов каменного угля у крыс после острого и хронического их перорального введения. Все самки крыс линии Buffalo получали богатую йодом диету (12 мкг/день). Самки основной группы получали воду, содержащую экстракты каменного угля, контрольной — воду, не содержащую зобогены в течение 2 мес. В конце эксперимента крысам интраперитонеально был введен меченый ^{125}I . Через 4 ч после этого ЩЖ крыс были извлечены, взвешены, гистологически исследованы. Оказалось, что ЩЖ крыс, получавших экстракты каменного угля, больше, чем ЩЖ крыс контрольной группы ($7,2 \pm 0,3$ мг/100 г и $5,0 \pm 0,5$ мг / 100 г соответственно). У крыс основной группы наблюдались фолликулы меньшего размера, некоторые — с цилиндрическим эпителием, с плотным коллоидом. Также наблюдалось ингибирование конденсации тиреоидных гормонов (соотношение меченого моноидотирозина + диидотирозина к Т3 + Т4 в основной группе составило $5,1 \pm 0,2$, в контрольной — $3,9 \pm 0,1$, $p < 0,005$; содержание меченого Т3 + Т4 в основной группе — $10,6 \pm 0,3\%$, в контрольной $12,6 \pm 0,4\%$, $p < 0,005$) [18].

Поллютанты

По ключевым словам “goitrogenes & pollutants” найдено 187 ссылок. В течение последних 50–60 лет происходит загрязнение окружающей среды различ-

ными хлорсодержащими органическими веществами, включая пестициды и инсектициды, образующиеся в процессе химического синтеза: ДДТ, гексахлоробензин, хлорфеноксисодержащие гербициды; полихлорированные бифенилы, полихлорированные диоксины и фураны, наиболее токсичные среди которых 2-, 3-, 7-, 8-тетрахлородибензо-*p*-диоксин – TCDD [46].

В 1980-е годы было выдвинуто предположение о том, что нарушение размножения в дикой природе связано с загрязнением окружающей среды вышеперечисленными веществами, которые затем получили название “**эндокринные дизрапторы**”. Позднее Агентство по охране окружающей среды США определило “эндокринные дизрапторы” как “экзогенные агенты, которые вмешиваются в продукцию, высвобождение, транспорт, метаболизм, связывание, действие или элиминацию гормонов в организме, которые принимают участие в поддержании гомеостаза и регуляции процессов развития” [20].

Биохимические и токсические эффекты органических хлорсодержащих ароматических гидрокарбонатов передаются через арил-гидрокарбонатный рецептор. Механизм работы этого рецептора до конца не изучен. Однако P. Langer предполагает, что его действие может осуществляться через тиреоидно-стероидный рецептор [28]. Кроме влияния на эндокринную функцию организма органические хлорсодержащие вещества обладают карциногенностью, дермо-, иммуно-, гепатотоксичностью и тератогенностью [2].

Механизм, с помощью которого данные органические вещества вызывают увеличение объема ЩЖ и нарушение тиреоидной функции, до конца неизвестен. Прямыми эффектами полихлорированных дифенилов на гипотизарно-тиреоидную ось являются вытеснение тиреоидных гормонов из связи с плазменными белками, повышение их конъюгации в печени, участие во внутриклеточном метаболизме [7].

Поскольку органические полихлориды липофильны, они связываются с липидами плазмы и десятилетиями хранятся в жировой ткани. Они могут накапливаться в клеточных мембранах и нарушать их состояние [31], а также вызывать свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран [36]. В группе больных, подвергавшихся действию данных веществ, были обнаружены повышенные антитела к миелину, гладкой мускулатуре и другим тканям организма, а также у них была повышена распространенность аутоиммунного сахарного диабета [32], повышение уровня тиреоидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ).

Нельзя исключить, что хлорсодержащие органические вещества обладают эстрогено-подобным дей-

ствием. *In vivo* влияние эстрогенов на ЩЖ опосредовано их воздействием на синтез тироксинасвязывающего глобулина в печени. Доказательством роли эстрогенов в стимуляции роста тироцитов является ингибирующий эффект тамоксифена (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов) на рост опухолевых клеток, что проявляется повышенной пролиферацией FRTL-5-клеток после введения эстрадиола [17].

Langer P. et al. изучали состояние ЩЖ у взрослого населения Словакии в районах, сильно загрязненных полихлорированными дифенилами, в период с 1955 по 1985 гг. Объем ЩЖ был определен при УЗИ у 238 человек, которые работали на заводе, производящем полихлорированные дифенилы, и у 486 человек из группы контроля. Определялись также уровни ТТГ, Т4, АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ, полихлорированных дифенилов в жировой ткани, крови, а также медиана йодурии. В результате исследования у взрослого населения загрязненных районов было обнаружено повышение уровня полихлорированных дифенилов в жировой ткани (6870 нг/г) и в сыворотке (2890 нг/г) по сравнению с контрольной группой 1528 нг/г и 1122 нг/г, соответственно. Объем ЩЖ ($18,85 \pm 0,69$ мл) был выше у лиц, работавших на заводе, производящем полихлорированные дифенилы, по сравнению с контрольной группой ($13,47 \pm 0,48$ мл). АТ-ТПО в контрольной группе были выявлены у 28,4% женщин, в основной – только у 20,5% ($p < 0,05$), уровень АТ-ТГ отличался в двух группах только среди женщин в возрасте от 31 до 60 лет (в основной группе повышение наблюдалось в 21,3% случаев, а в контрольной – 14,6%, $p < 0,05$). Наиболее значимое различие было в основной и контрольной группах по уровню АТ-рТТГ (повышение уровня АТ-рТТГ было отмечено у 25 человек из 238 в основной группе, а в контрольной – только у 6 из 238, $p < 0,001$). Уровень общего Т4 не отличался в основной и контрольной группах ($116,1 \pm 31,2$ нмоль/л и $112,2 \pm 37,2$ нмоль/л соответственно). В исследовании не было значимых различий между двумя группами по распространенности гипотиреоза (ТТГ $> 4,5$ мЕд/л встречалось в 5,9% в основной группе и в 5,6% в контрольной) и тиреотоксикоза (ТТГ $< 0,1$ мЕд/л – 2,1% в основной и 2% в контрольной группе) [28].

Селен

По ключевым словам “goitrogenes & selenium” найдена 51 ссылка. Наряду с йодом другим важным микроэлементом, участвующим в синтезе, активации и метаболизме тиреоидных гормонов, является селен. Среди различных органов человека ЩЖ занимает первое место по содержанию селена на грамм ткани. Несколько селено-цистеинсодержащих про-

теинов экспрессировано в ЩЖ, в основном, в тиропитах. К этим протеинам относятся 3 формы глутатионпероксидаз (сGРх, рGРх, РН-GРх), 5-дейодиназа 1-го типа и селенопротеин Р. Поскольку тиропиты постоянно активно выделяют перекись водорода, необходимо присутствие эффективной системы защиты против действия перекиси водорода и свободных радикалов. В экспериментах на животных было показано, что длительная недостаточность селена приводит к некрозу и фиброзу в ЩЖ в условиях повышенного потребления йода [25].

Активация дейодиназ приводит к переходу Т4 в Т3 и обратно. Метаболизм тиреоидных гормонов может нарушаться в условиях недостаточности селена. С целью изучения эффектов йода и селена на функцию ЩЖ было проведено эпидемиологическое исследование на территории Чехии, которая ранее являлась регионом йодного дефицита. Однако с введением программ по ликвидации йодного дефицита этот регион принято считать оптимальным по потреблению йода, о чем свидетельствуют уменьшение распространенности зоба и нормализация уровня йодурии. В Чешской Республике наблюдается слабый недостаток селена. Средняя концентрация селена в сыворотке крови у населения Чехии в возрасте от 6 до 65 лет составила 42–62 мкг/л, в моче — 8–15 мкг/л. Была обнаружена статистически значимая связь между коэффициентами содержания селена и уровнем тиреоидных гормонов [27].

Особенно опасна одновременная недостаточность йода и селена, которые являются ключевыми элементами в регуляции гормональной функции. Moreno-Reyes et al. изучали эффективность назначения селена пациентам с болезнью Кашина–Бека, которая представляет собой остеоартропатию и встречается в эндемичных по дефициту йода и селена районах Тибета. Было проведено двойное слепое плацебо, контролируемое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 324 ребенка в возрасте от 5 до 15 лет. 280 человек, которые до начала исследования в качестве йодной профилактики получали йодированное масло, были разделены на 2 группы (одна группа получала селен, другая — плацебо). Контрольная группа состояла из 44 человек, которые не получали ни йод, ни селен. Наблюдение продолжалось 12 мес. Частота возникновения болей в суставах, пониженная мобильность в суставах и радиологические признаки существенно не отличались в 3 группах. Показатели роста значительно увеличились у детей, получавших плацебо и йод или селен и йод. Концентрация селена в сыворотке крови через 12 мес была значительно выше в группе детей, получавших селен и йод, чем у получавших йод и плацебо. Концентрация тиреоидных гормонов

повысилась до нормальных значений после приема йода и не менялась в зависимости от приема селена. В результате данного исследования были сделаны следующие выводы: селен не предотвращает возникновение остеоартропатии, а также не влияет на течение уже развившегося заболевания, рост и тиреоидную функцию, пока не будет ликвидирован йодный дефицит [33].

Tong Y.J. et al. провели эпидемиологическое исследование в 3 районах Китая с различным содержанием йода (йоддефицитный регион, регион с повышенным содержанием йода и регион с достаточным содержанием йода). Целью исследования было выявление взаимосвязи между потреблением селена и функцией ЩЖ в регионах с различным содержанием йода. В основную группу вошли 329 пациентов с различными нарушениями тиреоидной функции (манифестный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, манифестный тиреотоксикоз, субклинический тиреотоксикоз), которым определяли содержание селена в сыворотке крови, уровень ТТГ и Т4. Контрольную группу составили 183 пациента без нарушений функции ЩЖ. В результате исследования были получены следующие результаты:

1) медиана концентрации селена в сыворотке в регионе с йодным дефицитом составила 91,4 мкг/л, в регионе с достаточным содержанием йода — 89,1 мкг/л, в регионе с избыточным потреблением йода — 83,2 мкг/л;

2) среди пациентов с субклиническим гипотиреозом, манифестным гипотиреозом, манифестным тиреотоксикозом и контрольной группой не наблюдалось различий в концентрации селена;

3) у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом медиана концентрации селена было значительно ниже по сравнению с группой контроля (82,6 и 87,3 мкг/л соответственно);

4) взаимосвязи между полом, возрастом и уровнем селена в контрольной группе не было установлено;

5) в группе контроля уровень селена находился в обратной зависимости с уровнем ТТГ. Так, у пациентов с уровнем селена менее 80 мкг/л обнаруживался уровень ТТГ 2,1 мЕд/л, в то время как у пациентов с уровнем селена 80–100 мкг/л уровень ТТГ был около 1,29 мЕд/л;

6) уровень селена в сыворотке крови и уровень АТ-ТПО находились в обратной зависимости.

Таким образом, исследователи пришли к выводу, что между уровнем селена и развитием нарушения функции ЩЖ очевидной взаимосвязи не наблюдается. Однако дефицит селена может приводить к нарушению метаболизма тиреоидных гормонов и снижению антиоксидантной активности ЩЖ [45].

Железо

Интересным представляется исследование, проведенное итальянскими учеными. Его целью было изучение взаимосвязи между тиреоидной функцией и содержание таких микронутриентов, как селен, цинк, а также ретинола и альфа-токоферола у пациентов в возрасте от 90 до 107 лет. В исследовании участвовали 3 группы пациентов: 1-я группа — 44 пациента в возрасте от 90 до 107 лет, 2-я группа — 44 пациента в возрасте от 20 до 65 лет, 3-я группа — 44 пациента в возрасте от 65 до 89 лет.

В первой группе наблюдался самый высокий уровень ТТГ, сниженный уровень св. Т3, отношение св. Т3 к св. Т4, уровень цинка и селена по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп. В исследовании не было обнаружено различий в содержании ретинола и альфа-токоферола в 3 группах пациентов. Взаимосвязь между микронутриентами и тиреоидными гормонами исследовалась с помощью мультивариантного анализа. У пациентов первой группы уровень ретинола в плазме негативно коррелировал с уровнем св. Т4 ($p = 0,019$) и уровнем ТТГ ($p = 0,040$), в то время как уровень цинка положительно коррелировал с уровнем св. Т3 ($p = 0,010$) и отношением св. Т3 к св. Т4 ($p = 0,011$). У пациентов 2-й и 3-й групп связи между содержанием микронутриентов и тиреоидными гормонами найдено не было [38].

Возможная взаимосвязь между метаболизмом селена и йода изучалась в исследовании, проведенном Zagrodzki P. et al. в Юго-Восточной Польше, которая относится к региону йодного дефицита, загрязненному серой. В основную группу вошли 136 детей в возрасте от 7 до 16 лет, проживающие в этом регионе; контрольная группа состояла из 38 детей, проживающих за его пределами. В результате были получены следующие данные:

1) концентрация селена в сыворотке и глутатионпероксидазная активность были значительно ниже в основной группе ($64,1 \pm 15,7$ мкг/л; $111,0 \pm 27,6$ Ед/л) по сравнению с контрольной ($85,3 \pm 19,6$ мкг/л; $182,4 \pm 35,6$ Ед/л);

2) уровень ТТГ и св. Т4 находился в пределах нормальных значений. Статистически значимых различий между уровнем тиреоидных гормонов в основной и контрольных группах не выявлено;

3) были выявлены статистически значимые различия в уровне тиреоидных гормонов у девочек с высоким (св. Т4 — $14,5 \pm 2,2$ пмоль/л; ТТГ — $1,26 \pm 0,9$ мЕд/л) и низким уровнем селена (св. Т4 — $16,1 \pm 3,3$ пмоль/л; ТТГ — $1,86 \pm 1,05$ мЕд/л; $p < 0,05$). Группы не отличались по экскреции йода с мочой, возрасту и индексу массы тела. Авторами сделан вывод о существовании взаимосвязи между метаболизмом йода и селена только у лиц женского пола [52].

По ключевым словам “goitrogenes & iron” найдено 68 ссылок. Как известно, железо, наряду с йодом и селеном, является основным элементом, необходимым для нормального синтеза и метаболизма тиреоидных гормонов. Недостаточное содержание железа приводит к нарушению синтеза тиреоидных гормонов, так как снижает активность гензависимой тиреоидной пероксидазы. Многочисленные исследования на животных и у людей установили связь между железодефицитной анемией и нарушением тиреоидной функции. Однако в литературе имеются данные, опровергающие такую взаимосвязь. Целью исследования, проведенного группой авторов во главе с Tienboon P., явилось изучение влияния железодефицитной анемии на функцию ЩЖ у детей. В исследовании участвовали 9 детей в возрасте от 1 года до 3 лет с железодефицитной анемией. Пациентам определялся уровень Т4, св. Т4, Т3 и св. Т3, тироксинсвязывающего глобулина, а также ТТГ. Эти показатели были исследованы до и после внутривенного болюсного введения тиреотропин-релизинг-гормона, а также до и после перорального приема железа. В контрольную группу вошли 8 детей того же возраста, у которых отсутствовал дефицит железа. Исходно среднее значение гемоглобина и ферритина у детей основной группы составляло 93 г/л и 6 г/л соответственно. Через 2,3 месяца после начала терапии уровень гемоглобина повысился до 121 г/л, а уровень ферритина — до 54 г/л. В контрольной группе средний уровень гемоглобина составил 125 г/л, а ферритина — 51 г/л. Базальные уровни тироксинсвязывающего глобулина и тиреоидных гормонов как до, так и после терапии железом у пациентов основной группы не отличались от контрольной группы. По сравнению с группой контроля у пациентов основной группы как до, так и после лечения железодефицитной анемии время ответа ТТГ на введение тиреотропин-релизинг-гормона, площадь под кривой ответа ТТГ и пиковое значение ТТГ после стимуляционной пробы были ниже. Однако эти различия не были статистически значимыми [44].

Дефицит йода может снижать эффективность йодной профилактики в йододефицитных регионах. M. Zimmermann et al. провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с целью изучить влияние йодной профилактики у детей с зобом и железодефицитной анемией, а также определить, влияет ли прием железа на ответ при приеме йодированных масла и соли. В данном исследовании показатели объема ЩЖ, уровня ТТГ и общего Т4 улучшились после приема йодированных продуктов у детей без железодефицитной анемии. Йодированные продукты были менее эффек-

тивны у детей с более низким исходным уровнем гемоглобина и у тех детей, у которых наблюдался слабый ответ на введение железа. Данное исследование свидетельствует о том, что широкое распространение детей с железодефицитной анемией в йододефицитных регионах может снижать эффективность йодной профилактики [53].

Заслуживает внимания тот факт, что исследования последних лет показали способность сульфата железа снижать гастроинтестинальное всасывание левотироксина у пациентов с гипотиреозом. В связи с этим некоторые авторы рекомендуют дополнительные исследования тиреоидной функции и корректировку дозы левотироксина при сочетании гипотиреоза и железодефицитной анемии [39].

Медь

По данному сочетанию терминов найдено 54 источника. По не вполне понятной причине медь относится к числу металлов, постоянно упоминающихся в отечественной литературе как вещество с “экопатогенными” свойствами по отношению к ЩЖ, то есть вещества, способствующего формированию зоба, нарушающего течение естественных процессов биосинтеза, выделения и реализации эффекта гормонов, хотя с клинической точки зрения очевидно, что ни заболевания с депонированием меди (болезнь Вильсона–Коновалова), ни, напротив, генетические поражения, приводящие к утрате способности накапливать медь (синдром Менкеса) не сопровождаются изменением функции и объема ЩЖ. Более того, ситуации, когда у больных с нарушением метаболизма меди выявляются тироидальные проблемы, описываются как казуистические. Трудно предположить и механизм возможного влияния избытка или дефицита меди на функцию собственно ЩЖ, хотя медь влияет на синтез гемоглобина, метаболизм соединительной ткани, развитие костей через оксидоредуктазу.

В поисках ответа на причины возникновения идей о возможном влиянии избытка или дефицита меди на структуру и функцию ЩЖ нами были выбраны ключевые слова “copper & thyroid” и “copper & thyroid”. В первом варианте найдены две вышеупомянутые отечественные работы общего обзорного плана, во втором — найдено более 50 ссылок, как оказалось, различных авторов по фамилии Соорер, изучавших те или иные заболевания ЩЖ. Несмотря на фамилии, никто из них не уделил в своих работах никакого внимания роли меди в тиреоидной патологии.

Кобальт

Сочетание терминов кобальт и зобогены найдено в 255 работах. Кобальт традиционно относится к переклассифицируемому в отечественной литературе “анти-

тиреоидным экопатогенам”. Кобальт является составной частью витамина В12, и синдромы недостаточности кобальта связаны с недостаточностью данного витамина. Сообщалось о развитии кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности с выпотом в перикард, полицитемии, увеличении ЩЖ и неврологических нарушениях как проявлении токсического действия кобальта у лиц, потребляющих большое количество пива, в которое этот элемент добавлялся в качестве стабилизатора пены [4].

По ключевым словам “cobalt & thyroid” найдены 255 ссылок, большинство из которых посвящено потенциальному влиянию дистанционной лучевой терапии (“кобальтовая пушка”) на развитие рака ЩЖ [23], а также использованию кобальтового гамма-счетчика для оценки характера излучения, достигающего различные органы при приеме радиоактивного йода.

Достаточно интересным оказался и тот факт, что работающая под руководством Costagliola группа [11] использовала именно кобальт-сепарозную хроматографию как этап очистки растворимого биоактивного терминала экстрацеллюлярного домена hTSH, и по этой причине слова “кобальт” и “щитовидная железа” употребляются как ключевые.

Вместе с тем избыточное поступление кобальта действительно может приводить к нарушению функции ЩЖ. Группа исследователей под руководством Chang изучала длительное влияние низких доз гамма-излучения на функцию ЩЖ у 1346 человек, проживающих в домах, стены которых загрязнены ⁶⁰Со. В ходе исследования проводились пальпация и УЗИ ЩЖ, определение тиреоидных гормонов и АТ-ТПО, тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований ЩЖ. Распространенность зоба находилась в прямой зависимости от полученной дозы. Дозозависимое повышение уровня трийодтиронина в сыворотке крови наблюдалось у мужчин моложе 15 лет [8]. Клинически значимые нарушения функции ЩЖ отмечены не были.

Прямо противоположные результаты были получены при обследовании групп лиц, длительно подвергающихся воздействию значительного избытка кобальта. В Дании изучено влияние кобальта на ЩЖ у работников фабрик по производству фарфора. Prescott E. et al. показали, что только растворимые формы кобальтовых красителей (полурасстворимый силикат кобальта и цинка) могли поступать в организм в количествах, меняющих концентрацию этих веществ в моче, что сопровождалось статистически (не клинически) значимыми изменениями уровней Т4 и Т3, в том числе реверсивного, при этом не происходило изменений уровня ТТГ и отмечалась тенденция к уменьшению(!) размеров ЩЖ в сравнении

с группой контроля. Авторы подчеркивают, что поступление растворимых кобальтовых солей может изменять метаболизм тиреоидных гормонов без формирования клинически значимых проблем. Аналогичные данные получены по итогам оценки состояния здоровья работников фарфоровых заводов, проводившихся в Дании на протяжении 1982–1992 гг. [9]. Таким образом, кобальт относится, скорее, к веществам с потенциальным влиянием на метаболизм тиреоидных гормонов, чем к зобогенам, и в арсенале современных исследователей накоплено достаточно методов прямого определения кобальта в крови и в моче для получения непосредственной информации об избытке этого вещества в организме.

Оксид азота (NO)

По ключевым словам “thyroid and nitrogen oxide” найдено 72 ссылки. Оксид азота вырабатывается под воздействием стимулированной NO-синтазы (iNOS), эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и нейрональной NO-синтазы (nNOS) и представляет собой реактивное вещество, которое контролирует сосудистый тонус. Заболевания ЩЖ часто сопровождаются изменениями сосудистого тонуса. Так, при изучении влияния ТТГ на эндотелиальные клетки аорты были выявлены повышение продукции цАМФ, снижение уровня эндотелина, снижение секреции активатора плазминогена и повышение синтеза NO. Подобные результаты были получены при использовании иммуноглобулинов G (IgG) от пациентов с болезнью Грейвса. Авторы исследования предполагают, что ТТГ и IgG могут стимулировать секрецию прокоагулянтов и вазодилаторов [13]. С другой стороны, при гипотиреозе наблюдается снижение выработки вазодилаторов, в том числе NO, что ведет к повышению системного сосудистого сопротивления. Однако это связано не с прямым действием повышенного уровня ТТГ, а с дефицитом тиреоидных гормонов [16, 42].

Оксид азота играет ключевую роль в процессе дифференцировки тироцитов и васкуляризации опухолей ЩЖ. Costamagna M.E. et al. изучали эффекты NO на функцию и морфологию бычьих тироцитов. При длительном воздействии NO наблюдалась функциональная и морфологическая модификация тироцитов, сопоставимая с потерей дифференцировки фолликулярных клеток [12]. С целью изучения возможного воздействия NO на рост опухолей ЩЖ были исследованы 41 папиллярная карцинома, 9 фолликулярных карцином и 15 фолликулярных аденом ЩЖ. В этом исследовании определялись iNOS, eNOS и нитротирозин. Наблюдалось значительное увеличение iNOS, eNOS и нитротирозина в опухолевых клетках по сравнению с окружающими тироцитами [35].

Colin I.M. et al. изучали вазодилаторные явления, происходящие в ЩЖ при образовании зоба. С помощью ПЦР определялись мРНК эндотелина-1, рецептора эндотелина-1, мРНК эндотелинпревращающего фермента и 3 изоформы NO-синтазы в ЩЖ крыс. При развитии зоба, вызванного тироурацилом и диетой с низким содержанием йода, было отмечено увеличение экспрессии генов, кодирующих эндотелин-связанные протеины и двух изоформ NO-синтазы. В связи с этим наблюдением авторы делают вывод, что тироциты экспрессируют целый комплекс вазоактивных генов, которые участвуют в процессе формирования зоба, а продукция NO и других локально-продуцируемых субстанций вовлечены в процесс васкуляризации ЩЖ [10].

Свинец

Сочетание данных терминов отмечено в 72 литературных источниках. Liang Q.R. et al. и изучали воздействие свинца на рабочих плавильного завода. В результате исследования были выявлены повышенный уровень свинца в крови, сниженный уровень общего и свободного Т3 независимо от длительности воздействия. Авторы делают вывод о том, что повышенный уровень свинца в крови вызывает нарушение метаболизма тиреоидных гормонов, в частности конверсию Т4 в Т3 [29].

Цинк

По ключевым словам “thyroid and zinc” найдено 158 ссылок. Большинство исследований посвящено изучению влияния цинка на функцию ЩЖ у животных и рыб (крысы, мыши, жвачные животные, окуни и т.д.). Значительное количество исследований показывает, что высокие дозы цинка могут привести к снижению концентрации общей фракции тиреоидных гормонов, однако это не сопровождается изменением функции ЩЖ [21].

Itaka M. et al. изучали влияние цинка на процессы некроза и апоптоза в линии клеток рака ЩЖ. Под действием цинка происходила активация механизмов, направленных против апоптоза (повышение экспрессии протеина Bad, снижение экспрессии протеина Bax, повышение связывания ядерного фактора транскрипции NF-κappa B). Данные механизмы объясняют резистентность раковых клеток к апоптозу [19].

Терещенко И. и соавт. изучали влияние солей тяжелых металлов (цинк, свинец, медь, кадмий) на морфологическую структуру и функцию ЩЖ у 152 жителей региона Камы, умерших в 60-е, 90-е годы и 2000 гг. Содержание солей тяжелых металлов было повышено в ЩЖ лиц, умерших в 2000 г. по сравнению с 60-ми гг. Также в ЩЖ лиц, умерших в 2000-м г.,

Таблица 2. Зобогенные вещества и механизмы их действия на функцию ЩЖ

№ п/п	Зобогенные вещества	Механизм действия
1.	Тиоцианаты Изотиоцианаты	Нарушение транспорта йода в ЩЖ
2.	Гойтрин Флавоноиды Резорцин и фенолы 3-,4-дегидроксibenзойная кислота Пиридины	Нарушение процессов органификации и конденсации
3.	Йод Литий	Протеолиз, высвобождение йодтиронинов, конверсия Т4 в Т3

чаще обнаруживалась лимфоидная инфильтрация. Авторы делают вывод, что в последние годы усилилось загрязнение окружающей среды солями тяжелых металлов, что привело к увеличению аутоиммунных заболеваний ЩЖ и зобной эндемии [43].

Ртуть

Упоминание о действии ртути на ЩЖ найдено в 213 исследованиях. Источником ртути служат неорганическая (элементарная ртуть или соли ртути) или органическая, обычно метилированная ртуть, ее формы. Элементарная ртуть используется в термометрах, сфигмоманометрах и в смесях для пломбирования зубов. Возможное токсическое действие элементарная ртуть оказывает в результате ингаляций паров ртути на производстве. Органические соединения ртути присутствуют в красках, фунгицидах, косметических средствах. Из-за того что соли ртути метилируются бактериями, обитающими в окружающей среде, из отходов неорганической ртути образуется большое количество метиловой ртути, что приводит к загрязнению ртутью рыбы и массовому отравлению. Хроническое отравление ртутью в первую очередь влияет на центральную нервную систему, а также может вызывать генерализованную сыпь.

С целью изучения эффектов ртути на ЩЖ было проведено большое количество исследований. Остановимся лишь на некоторых из них. В 1994 г. Varregard L. et al. изучали воздействие паров ртути на функцию гипофиза, ЩЖ, яичек и надпочечников у рабочих. Уровень св. Т4 и отношение св. Т4 к св. Т3 были несколько повышены у рабочих, постоянно вдыхающих пары ртути. Это может быть связано с ингибирующим эффектом ртути на 5-дейодиназу. Различий в концентрации свободного тестостерона, пролактина, ТТГ и свободного кортизола в моче между основной и контрольной группами обнаружено не было [5].

Сходные результаты были получены и Ellingsen D. et al., которые изучали функцию ЩЖ у 47 рабочих, вдыхающих пары ртути в течение 13,3 года, по сравнению с контрольной группой. Исследовали следующие параметры: концентрация ртути в моче, уровень

креатинина крови, уровни св. Т4 и св. Т3, а также концентрация йода в моче. У рабочих при концентрации йода в моче менее 67,8 нмоль/л наблюдалось повышение уровня св. Т3 и отношения св. Т4 к св. Т3. Можно предположить, что низкая концентрация йода в моче является фактором риска воздействия ртути на метаболизм тиреоидных гормонов [14].

Хлор

В 319 работах отмечено влияния хлора на ЩЖ. Влияние хлора на функцию ЩЖ рассматривается в рамках воздействия различных хлорсодержащих органических веществ: гексахлоробензин, хлорфеноксисодержащие гербициды, полихлорированные бифенилы, полихлорированные диоксины и фураны, наиболее токсичный среди которых 2-, 3-, 7-, 8-тетрахлородибензо-п-диоксин – TCDD. Механизмы влияния на функцию ЩЖ и эффекты подробно рассматривались выше в разделе “Поллютанты”.

Сера

Влияние серы на функцию ЩЖ обсуждалось в 97 работах. Сера входит в состав таких соединений, как тиоцианаты, цианогенные гликозиды и серосодержащие экстракты каменного угля, влияние которых на функцию ЩЖ также рассматривалось выше.

Фтор

По ключевым словам “fluorid & goiter” или “fluorid & thygoid” ссылок обнаружено не было. В литературе обнаружены данные, посвященные проблеме фторированных продуктов (фторированная соль) и даже найдены ссылки по фторированно-иодированной соли, но обсуждается это вещество только в аспекте проблем флюороза и кариеса. Таким образом, предложенная гипотетическая конструкция, которую мы ранее цитировали, вообще не имеет на сегодняшний день экспериментального обоснования.

В заключение приводим таблицу наиболее изученных зобогенов с указанием на предполагаемый или доказанный механизм их действия [15].

Проведенная работа по изучению современных литературных данных о роли тех и иных зобогенов

и поллютантов в развитии тиреоидной патологии подтвердила факт неоправданно расширенного списка потенциальных зоогенов, обычно используемого в отечественной литературе позволила суммировать имеющиеся данные по механизму воздействия и способам оценки роли поллютантов, их роли в развитии нетиреоидной органной патологии, зачастую доминирующей в клинической картине. В итоге можно сделать вывод о том, что основным природным фактором, ведущим к развитию зоба, является, прежде всего, дефицит йода, а роль различных сопутствующих зоогенов более чем скромна.

Список литературы

1. Abdel Gadir W.S., Adam S. Development of goiter and enterohepato-nephropathy in Nubian goats fed with pearl millet (*Pennisetum Thyphoides*) // *Veterinary J.* 1999. V. 157. P. 178–185.
2. Ahlborg U.G., Brouwer A., Fingerhut M.A. et al. Impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls on human and environmental health, with special emphasis on application of the toxic equivalency factor concept // *Eur J Pharmacol.* 1992. V. 228. P. 179–199.
3. Aufmkolk M., Ingbar J.C., Amir S.M. et al. Inhibition by certain plant extracts of the binding and adenylate cyclase stimulatory effect of bovine thyrotropin in human thyroid membranes // *Endocrinology.* 1984. V. 115. P. 527–534.
4. Barceloux D.G. Cobalt // *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999. V. 37. P. 201–206.
5. Barregard L., Lindstedt G., Schutz A. et al. Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers // *Occup Environ Med.* 1994. V. 51. P. 536–540.
6. Boyages S.C. Iodine deficiency disorders // *J Clin Endocrinol Metab.* 1993. V. 77. P. 587–591.
7. Byrne J.J., Carborne J., Hanson E. Hypothyroidism and abnormalities in the kinetics of thyroid hormone metabolism in rats treated chronically with polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl // *Endocrinology.* 1987. V. 21. P. 520–527.
8. Chang T.C., Chen W.L., Chang E.P. et al. Effect of prolonged radiation exposure on the thyroid gland of residents living in ⁶⁰Co-contaminated buildings // *Int J Radiat Biol.* 2001. V. 77. P. 1117–1122.
9. Christensen J.M., Poulsen O.M. A 1982–1992 surveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes // *Sci Total Environ.* 1994. V. 150. P. 95–104.
10. Colin I.M., Nava E., Toussaint D. et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation. // *Endocrinology.* 1995. V. 136. P. 5283–5290.
11. Cornelis S., Uttenweiler-Joseph S., Panneels V. et al. Purification and characterization of a soluble bioactive amino-terminal extracellular domain of the human thyrotropin receptor // *Boiochemistry.* 2001. V. 40. P. 9860–9869.
12. Costamagna M.E., Cabanillas A.M., Coleoni A.H. et al. Nitric oxide donors inhibit iodide transport and organification and induce morphological changes in cultured bovine thyroid cells // *Thyroid.* 1998. V. 8. P. 1127–1135.
13. Donnini D., Ambesi-Impimbato F.S., Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells // *Thyroid.* 2003. V. 13. P. 517–521.
14. Ellingsen D.G., Efskind J., Haug E. et al. Effects of low mercury vapour exposure on the thyroid function in chloralkali workers // *J Appl Toxicol.* 2000. V. 20. P. 483–489.
15. Falk S.A. Thyroid disease (Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy). Second Edition. 1997. P. 432.
16. Fukuyama K., Ichiki T., Takeda K. et al. Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone // *Hypertension.* 2003. V. 87. P. 5636–5640.
17. Furlaneto T.W., Nguyen L.Q., Jameson J.L. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells // *Endocrinology.* 1999. V. 140. P. 5705–5711.
18. Gaitan E., Cooksey P.C., Legan J. et al. Antithyroid and goitrogenic effects of coal-water extracts from iodine-sufficient goiter areas // *Thyroid.* 1993. V. 3. P. 49–53.
19. Iitaka M., Kakinuma S., Fujimaki S. et al. Induction of apoptosis and necrosis by zinc in human thyroid cancer cell lines // *J Endocrinol.* 2001. V. 169. P. 417–424.
20. Kavlock R.J., Daston G.P., DeRosa C. et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: A report of the U.S. EPA-sponsored workshop // *Environ Health Perspect.* 1996. V. 104. P. 715–740.
21. Kececi T., Keskin E. Zinc Supplementation decreases total thyroid hormone concentration in small ruminants // *Acta Vet Hung.* 2002. V. 50. P. 93–100.
22. Knudsen N., Laurberg P., Perrild H. et al. Risk factors for goiter and thyroid nodules // *Thyroid.* 2002. V. 12. P. 879–888.
23. Kochabati L., Boussen H., Benna F. et al. Second Malignancies following Hodgkins disease treatment in Tunisia. Retrospective study of 26 cases observed at the institute Salah-Azaiz // *Cancer Radiother.* 2003. V. 7. P. 302–307.
24. Kohrle J. Flavonoids as a risk factor for goiter and hypothyroidism. Merck European Thyroid Symposium. 2000. P. 41–53.
25. Kohrle J. The trace element selenium and the thyroid gland // *Biochimie.* 1999. V. 81. P. 527–533.
26. Kramer A., Meng W., Reinwein D. et al. Experimental and epidemiological studies on the interrelationship of thiocyanate and thyroid function // *Z Gesamte Hyg.* 1990. V. 36. P. 383–387.
27. Kvalica J., Zamrazil V. Effect of iodine and selenium upon thyroid function // *Cent Eur J Public Health.* 2003. V. 11. P. 107–113.
28. Langer P., Tajtakova M., Kocan A. et al. Industrial pollution by polychlorinated biphenyls and the thyroid status of adult and adolescent populations. Merck European Thyroid Symposium. 2000. P. 79–91.
29. Liang Q.R., Liao R.Q., Su S.H. et al. Effects of lead on thyroid function of occupationally exposed workers // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2003. V. 21. P. 111–113.
30. Lindsay R.H., Hill J.B., Gaitan E. et al. Antithyroid effects of coal-derived pollutants // *J Toxicol Environ Health.* 1992. V. 37. P. 467–481.
31. Lopez-Aparicio O., Merino M., Sanchez E. et al. Effect of Aroclor 1248 and two pure congeners upon the membrane fluidity of rat

- renal tubular cultures // *Pesticide Biochem Physiol.* 1997. V. 57. P. 54–62.
32. Michalek J.E., Akhtar F.Z., Kiel J.L. Serum dioxin, insulin, fasting glucose and sex-hormone binding globulin in veterans of operation Ranch Hand // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999. V. 84. P. 1540–1543.
33. Moreno-Reyes R., Mathieu F., Boelaert M. et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin–Beck osteoarthropathy // *Am J Clin Nutr.* 2003. V. 78. P. 137–144.
34. Movius E.G., Phyllaier M.M., Robbins J. Phloretin inhibits cellular uptake and nuclear receptor binding of triiodothyronine in human Hep G2 hepatocarcinoma cells // *Endocrinology.* 1989. V. 124. P. 1988–1997.
35. Patel A., Fenton C., Terrell R. et al. Nitrotyrosine, inducible nitric oxid synthase (iNOS), and endothelial nitric oxide synthase (e NOS) are increased in thyroid tumors from children and adolescents // *J Endocrinol Invest.* 2002. V. 25. P. 675–683.
36. Peltova V., Mantyla E., Huhtaniemi I. et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the rat testis after cigarette smoke inhalation or administration of polychlorinated biphenils or polychlorinated naphthalens // *J Andrology.* – 1994. V. 15. P. 353–361.
37. Regalbuto C., Squatrito S., La Rosa G.L. et al. Longitudinal study on goiter prevalence and goitrogen factors in northeastern Sicily // *J Endocrinol Invest.* 1996. V. 19. P. 638–645.
38. Revaglia G., Forti P., Maioli F. et al. Blood micronutrient and thyroid hormone concentrations in the oldest-old // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. V. 85. P. 2260–2265.
39. Shakir K.M., Chute J.P., Aprill B.S., Lazarus A.A. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism // *South Med J.* 1997. V. 90. P. 637–639.
40. Sourgens H., Winterhoff H., Gumbinger H. et al. Antihormonal effects of plant extracts: TSH- and prolactin suppressing properties of *Lithospermum officinale* and other plants // *Planta Med.* 1982. V. 45. P. 78.
41. Spanka M., Hesch R., Irmischer K. et al. 5-Deiodination in rat hepatocytes: Effects of specific flavonoid inhibitors // *Endocrinology.* 1990. V. 126. P. 1660–1667.
42. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. Impaired Endothelin-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy // *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. V. 88. P. 3731–3737.
43. Tereshenko I.V., Goldyreva T.P., Bronnikov V.I. Trace elements and endemic goiter // *Klin Med.* 2004. V. 82. P. 62–68.
44. Tienboon P., Unachak K. Iron deficiency anaemia in childhood and thyroid function // *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003. V. 12. P. 198–202.
45. Tong Y.J., Teng W.P., Jin Y. et al. An epidemiological study on the relationship between selenium and thyroid function in areas with different iodine intake // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003. V. 10, 83. P. 2036–2039.
46. Vial T., Nicolas B., Descortes J. Clinical immunotoxicity of pesticides // *J Toxicol Environ Health.* 1996. V. 48. P. 215–229.
47. Winterhoff H. Arzneipflanzen mit endokriner Wirksamkeit – Auswirkungen auf Schilddrüsen- und Ovarfunktion // *Zeitschrift für Phytotherapie.* 1993. V. 14. P. 83–94.
48. Winterhoff H., Gumbinger H., Vahlensiek U. et al. Endocrine effects of *Lycopus europaeus* L. following oral application // *Arzneimittelforschung.* 1994. V. 44. P. 41–45.
49. Winterhoff H., Sourgens H., Kemper F.H. Antihormonal effects of plant extracts – pharmacodynamic effects of *Lithospermum officinale* on the thyroid gland of rats; comparison with effects of iodide // *Horm Metab Res.* 1983. V. 15. P. 503–507.
50. Yin F., Giuliano A.E., Van Herle A.J. Growth inhibitory effects of flavonoids in human thyroid cancer cell lines // *Thyroid.* 1999. V. 9. P. 369–376.
51. Yin F., Giuliano A.E., Van Herle A.J. Signal pathways involved in apigenin inhibition of growth and induction of apoptosis of human anaplastic thyroid cancer cells // *Anticancer Res.* 1999. V. 19. P. 4297–4303.
52. Zagrodzki P., Szmigiel H., Ratajczak Z. et al. The role of selenium in iodine metabolism in children with goiter // *Environ Health Respect.* 2000. V. 108. P. 67–71.
53. Zimmermann M.B. Iron Status influences the efficacy of iodine prophylaxis in goitrous children in Cote d'Ivoire // *Int J Vitam Res.* 2002. V. 72. P. 19–25.