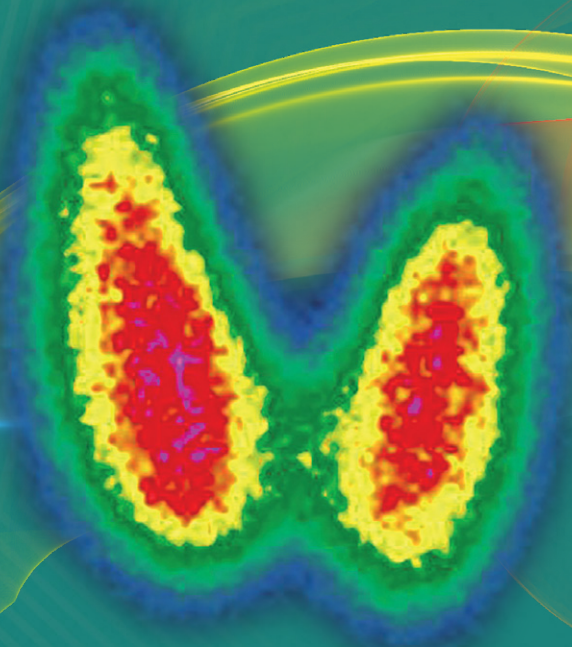


Научно-практический медицинский журнал

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 17
2021
№4



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 17, №4 Октябрь-Декабрь 2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,853

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: Россия, Москва, ул. 3-я Мытищинская, д.16.
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 22.12.2021 г.
Подписано в печать 30.12.2021 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848 от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

МОРГУНОВА Т.Б.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)
БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)
ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
КАНДРОР В.И., д.м.н., профессор (Москва)
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)
ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва)
СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)
ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

**«CLINICAL AND EXPERIMENTAL
THYROIDOLOGY»:**

Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2019

0.853

EDITORIAL CONTACT

Address: 16, 3rd Mytischinskaya str., Moscow,
Russian Federation, 129626

E-mail: ket@endojournals.ru

WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 17 Issue 4 October-December 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

MEL'NICHENKO G.A.,

MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

FADEYEV V.V.,

MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

MORGUNOVA T.B., MD, PhD

EDITORIAL BOARD

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)

BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)

VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)

GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

KANDROR V.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)

RUMYANTSEV P.O., MD, PhD (Moscow, Russia)

POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)

TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
Л. Цуркан, Г.А. Герасимов, И. Парванта, А. Тиммер ПРОГРЕСС В ПРОФИЛАКТИКЕ И УСТРАНЕНИИ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ЙДЗ) В РЕГИОНЕ ЕВРОПЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ (ЕЦАР) В 2010–2020 ГОДАХ	4	Turcan L., Gerasimov G.A., Parvanta I., Timmer A. PROGRESS IN IODINE DEFICIENCY DISORDERS (IDD) CONTROL AND ELIMINATION IN EUROPE AND CENTRAL ASIA REGION (ECAR) IN 2010–2020
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
А.Г. Сарибекян, Д.А. Петренко, Д.А. Трухина, А.Г. Кузьмин, Л.К. Дзеранова, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова ² ФЕНОМЕН МАКРО-ТТГ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ В ИСХОДЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА	17	Saribekian A.G., Petrenko D.A., Trukhina D.A., Kuzmin A.G., Dzeranova L.K., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S. MACRO-TSH IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM DUE TO AUTOIMMUNE THYROIDITIS
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ		SHORT
Д.В. Юдаков, С.П. Бондаренко, А.А. Трухин ОТ ФИЗИКИ ДО МЕДИЦИНЫ. ФУНДАМЕНТАЛИСТ ЛЕОНИДАС Д. МАРИНЕЛЛИ	21	Yudakov D.V., Bondarenko S.P., Trukhin A.A. FROM PHYSICS TO MEDICINE, FUNDAMENTALIST LEONIDAS D. MARINELLI
А.П. Лущикова, А.И. Чемшит К ЮБИЛЕЮ ЭДИТ ХИНКЛИ КВИМБИ	26	Lushchikova A.P., Chemshit A.I. ANNIVERSARY OF EDITH HINKLEY QUIMBY
ЮБИЛЕЙ		ANNIVERSARY
К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН ГАЛИНЫ АФАНАСЬЕВНЫ МЕЛЬНИЧЕНКО	30	ON THE ANNIVERSARY OF GALINA A. MELNICHENKO, ACADEMICIAN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

ПРОГРЕСС В ПРОФИЛАКТИКЕ И УСТРАНЕНИИ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ЙДЗ) В РЕГИОНЕ ЕВРОПЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ (ЕЦАР) В 2010–2020 ГОДАХ



© Л. Цуркан, Г.А. Герасимов*, И. Парванта, А. Тиммер

Международная неправительственная организация «Глобальная сеть по йоду» (ГСЙ), Оттава, Канада

Йодирование соли в странах региона Европы и Центральной Азии (ЕЦАР) имеет долгую историю. Стратегии всеобщего йодирования соли (ВЙС) были повторно введены в странах ЕЦАР в середине 1990-х гг. и получили мощный импульс в течение десятилетия 2000–2009 гг.: к концу 2009 г. доступ населения в ЕЦАР к адекватно йодированной соли увеличился до 55%. Это было качественным скачком по сравнению с предыдущим десятилетием, но все еще ниже целевого показателя в 90%. Целью этого обзора было задокументировать достижения и проблемы ВЙС в 18 странах ЕЦАР за десятилетие 2010–2020 гг. и разработать рекомендации по устойчивому поддержанию ВЙС. Обзор проводился на основе анализа информации, полученной из различных источников, включая офисы ЮНИСЕФ и национальных координаторов глобальной сети по йоду (ГСЙ), а также общедоступных онлайн-ресурсов и публикаций. Исходя из имеющейся информации, страны ЕЦАР делятся на 3 группы. *Группа 1. Йодный дефицит устойчиво устранен*: 11 стран (Армения, Азербайджан, Босния и Герцеговина, Косово, Северная Македония, Черногория, Сербия, Туркменистан, Казахстан, Кыргызстан и Грузия) успешно сохранили достигнутый ранее адекватный йодный статус. Эта группа стран должна сосредоточиться на поддержании ВЙС, обеспечить включение цели ВЙС по использованию йодированной соли в домашних хозяйствах и пищевой и хлебопекарной промышленности в соответствующие национальные программы. *Группа 2. Йодный дефицит устранен, но есть риск отката назад*: 3 страны (Албания, Молдова и Кыргызстан) сохранили адекватный йодный статус населения, но потребление адекватно йодированной соли в домохозяйствах остается низким, а использование йодированной соли в промышленно обработанных пищевых продуктах (ПОПП) — неоднородным, тогда как слабая система мониторинга надзора ставит под угрозу устойчивость ВЙС. Этим странам даны рекомендации по обеспечению строгого мониторинга и соблюдения национальных стандартов йодированной соли для обеспечения постоянного и высокого (>90%) использования йодированной соли на уровне домашних хозяйств, а также при производстве основных солосодержащих ПОПП (в основном хлеба). *Группа 3. Устранение йодного дефицита требует дополнительных усилий*: в 4 странах (Россия, Таджикистан, Украина и Узбекистан) население в целом и наиболее уязвимые группы в частности сохраняют неадекватный йодный статус. Этой группе стран необходимо усилить внедрение ВЙС путем более тесного взаимодействия с производителями соли и частным сектором и выявления ресурсов для улучшения мониторинга. Принятие законодательства по ВЙС имеет первостепенное значение для достижения высокого охвата йодированной солью и оптимального йодного статуса населения в России и Украине. Материалы настоящего обзора подтверждают, что стратегия ВЙС успешно поддерживается в большинстве стран ЕЦАР. Опыт, накопленный в этом регионе, дополняет растущее количество свидетельств того, что ВЙС является эффективной стратегией снижения йодной недостаточности у населения, и поддерживает точку зрения о том, что глобального успеха можно добиться, сделав йодирование пищевой соли нормой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный статус; йодированная соль; дети школьного возраста; беременные женщины; Европа; Центральная Азия; Глобальная сеть по йоду; ЮНИСЕФ.

PROGRESS IN IODINE DEFICIENCY DISORDERS (IDD) CONTROL AND ELIMINATION IN EUROPE AND CENTRAL ASIA REGION (ECAR) IN 2010–2020

© Lilia Turcan, Gregory A. Gerasimov*, Ibrahim Parvanta, Arnold Timmer

International NGO “Iodine Global Network” (IGN), Ottawa, Canada

Salt iodization in Europe and Central Asia Region (ECAR) countries has a long history. Universal salt iodization (USI) strategies were reintroduced in ECAR countries in the mid-1990s and gained strong momentum during the 2000–2009 decade: by the end of 2009, access to adequately iodized salt by the population in ECAR had risen to 55% — a quantum leap improvement compared to a previous decade but still short of the operational target of 90%. The objective of this review was to document the USI achievements and challenges in the 18 ECAR countries during the decade of 2010–2020 and developed recommendations for actions to maintain the USI. The review was conducted by analysis of information obtained from a variety of sources, including communication with UNICEF country offices, IGN National Coordinators as well as online resources and publications available publicly. Based on available information, countries of the ECAR fall into 3 groups. *Group 1. USI at scale*: 11 countries (Armenia, Azerbaijan, Bosnia and Herzegovina, Kosovo, North Macedonia, Montenegro, Serbia, Turkmenistan, Kazakhstan, Kyrgyzstan and Georgia) successfully sustained the adequate iodine status achieved earlier. This group should

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



focus on USI maintenance ensuring that the USI target of uninterrupted universal use of iodized salt in households and food/bakery industry is included into relevant national programs, along with the salt reduction targets. *Group 2. USI at scale but risk of slippage*: 3 countries (Albania, Moldova and Kyrgyzstan) sustained the adequate iodine status of population but their household use of adequately iodized salt remains low and the use of iodized salt in processed foods — patchy, with weak regulatory monitoring and enforcement systems in place putting sustainability at risk. Recommendations for these countries are to secure strong regulatory monitoring and enforcement of the national iodized salt standards to ensure consistent and high (>90%) use of iodized salt at household level as well as in production in key salt-containing industrially processed staple foods (especially, bread). *Group 3. USI — more efforts needed*: in 4 countries (Russia, Tajikistan, Ukraine and Uzbekistan), the population and, specifically, most vulnerable groups continued to suffer from inadequate iodine status. This group of countries will need to enhance and expand their existing USI effort by better engaging with salt producers and private sector and identifying resources for improved regulatory monitoring. Adoption of USI legislation is paramount to reaching high iodized salt coverage and optimum iodine nutrition in Russia and Ukraine. The data and information in the present review confirm that USI strategy is successfully sustained in the majority of countries in the ECAR. The experiences in this region add to the growing evidence that USI is effective in alleviating iodine deficiency in the population and support the view that global success can be achieved by ensuring that food-grade salt iodization becomes the norm in the salt industry and society.

KEYWORDS: iodine status; iodized salt; school children; pregnant women; Europe; Central Asia; Iodine Global Network; UNICEF

INTRODUCTION

The 43rd World Health Assembly (1990) proclaimed the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) as a major public health goal for all countries, and both the World Health Organization (WHO) and United Nations Children's Fund (UNICEF) have recommended Universal Salt Iodization (USI) as a safe, cost-effective and sustainable strategy to ensure sufficient intake of iodine by all individuals [1]. The global Agenda 2030 and Sustainable Development Goals (SDG) adopted by the UN General Assembly [2] in 2015 introduced the SDG target 2: "By 2030, end all forms of malnutrition and leave no one behind" [3]. At least 10 out of 17 SDG are related to optimal nutrition status of individuals and nations, and, by implication, to the achievement of the adequate iodine status.

USI involves the iodization of all human and livestock salt, including salt used in the food industry. Adequate iodization of all salt delivers iodine in the required quantities to the population on a continuous and self-sustained basis [4].

Salt iodization in Europe and Central Asia Region (ECAR)^a countries has a long history. The first regulation on salt iodization in the former Yugoslavia was introduced in 1937, initially for only household salt directed to endemic goiter areas. In 1954, iodization was expanded to all salt for human and animal consumption and made mandatory for the entire country. The main source of iodized salt in that country was "Solana Tuzla", which was originally established in 1885. Based in Bosnia and Herzegovina (B&H), the company continued producing iodized salt even during the siege of Tuzla during the Balkan war in the 1990s [5].

In the former USSR, pilot salt iodization programs started in 1938 and resumed after the Second World War. In 1954, the USSR Ministry of Health (MoH) issued an Executive Order that required iodized salt supply to all "endemic goiter areas" of the country. The list of these areas was defined by the MoH and, in fact, covered most of the administrative regions of Russia and other Soviet Republics. As salt iodization was not mandatory otherwise, the amount of iodized

salt production was defined by the annual supply requests from the Ministries of Trade and of Food Industry of each of the Soviet Republics. After large-scale goiter surveys during the late 1960s demonstrated that new cases of cretinism had ceased and the prevalence of goiter had fallen to a sporadic level in the endemic regions, the USSR MoH proclaimed endemic goiter as "virtually eliminated disease". It also discontinued the monitoring of iodized salt supplies and iodine status of the population (i.e., goiter incidence and prevalence). As would be expected in hindsight, high prevalence of iodine deficiency recurred once the salt iodization system entirely collapsed after the dissolution of the USSR in 1991 [6].

USI strategies were reintroduced in ECAR countries in the mid-1990s and gained strong momentum during the 2000–2009 decade. By the end of the first decade, several countries in the Region had already reached the goal of optimum iodine nutrition; other countries were quickly approaching this goal, and in only a few countries the progress toward USI had remained slow or high-level political commitment had not yet materialized in enacting a mandate [5].

More recently, the emphasis across ECAR countries has started shifting toward approaches that can self-sustain the USI successes. The importance for iodine nutrition of industrially processed foods (IPF) is becoming paramount, provided these foods are formulated with iodized salt in the recipe [7]. To tackle population-wide high blood pressure levels, national strategies to reduce salt intakes are also gaining momentum, and to avoid counter-productive policy practices, the need to ensure synergy between the two strategies has come to the fore [8].

The COVID-19 pandemic which started in late 2019 had adversely affected the region through the collapse in global commodity prices, disruptions to regional supply chains and the decline in domestic demand. These trends project medium to long-term risks to the health and wellbeing of children and their families, which may impede the SDG progress towards the 2030 deadline, through the risks of decreased budgets for public services [9], including, for health and agriculture and the disruption to the implementation of national programs, including those related to micronutrient nutrition.

^a Formerly — Central and Eastern Europe and Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region of UNICEF

UNICEF and IGN started supporting the national counterparts in ECAR in reaching for USI from the mid-1990s using the lessons learned from experience in other parts of the world. The global USI record showed that by the year 2000 only about 20% of the population in the majority of countries in the region was using iodized salt.

In 2009 UNICEF commissioned a report aimed at documenting the experiences, achievements and lessons learned from USI strategies in 20 countries of the region during the previous decade (2000–2009) that was published in 2010. It showed that by the end of 2009, access to adequately iodized salt by the population in ECAR countries had risen to 55% — a quantum leap improvement compared to a decade ago but still short of the operational target of 90%. The report demonstrated that during 2000–2009 the USI strategy was accomplished, along with a demonstration of adequate population iodine nutrition, in 9 countries of the region. USI was close and population iodine nutrition indicators showed mostly minor imperfections in 6 countries. “True” USI (i.e. mandatory iodization of salt all salt for human consumption, including salt for food industry) had been enacted in 13 of these 15 countries. The report concludes that exemplary progress has been made during the 2000–2009 decade in the region but numerous problems remained to be solved [10].

In this context, a decade later, in late 2020, UNICEF ECAR Office commissioned IGN to document the progress in USI, including the achievements and challenges in countries during the period of 2010–2020, in order to develop recommendations to support country teams to safeguard their USI achievements from potential pandemic-imposed risks. This article is based on the proceedings of this progress review.

METHODOLOGY

The objective of the present review, conducted by an IGN team in 2021 with support from UNICEF ECAR Office, was to document USI achievements and challenges in the ECAR countries during the decade of 2010–2020 and formulate recommendations for actions to sustain the national salt iodization programs. The review is based on analysis of information obtained from a variety of sources, including UNICEF country offices, national nutrition focal points and IGN National Coordinators as well as publicly available online resources, such as population-based studies and WHO Global GINA database [11]. The analysis of data was conducted based on the framework of the (2007) WHO/UNICEF/IGN Guideline “Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination” [12] and builds on the monitoring formats applied earlier by the UNICEF in similar assessments [10]. These allowed monitoring the progress and indicating achievement of sustainable elimination of IDD through USI as well as identifying implementation gaps. Addressing these gaps will help to ensure maintenance of USI through continuous sustainability. The status of the indicators in countries and their integrated analysis is presented in the next sections of the article.

The analysis includes 18 countries of the region, namely the four Eastern European countries: Belarus, Moldova, Russia^b and Ukraine; the three states of the South Caucasus:

Armenia, Azerbaijan and Georgia; and the five Central Asian republics: Kazakhstan, Kyrgyz Republic, Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan. It also includes the six West-Central European states of Bosnia and Herzegovina, Kosovo^c, North Macedonia, Montenegro, Serbia and Albania.

FINDINGS

Legislation and normative base:

Recent international evidence confirms that salt with iodine content at an “adequate” level (around 25 mg/kg), when it makes up a high proportion of the total amount of salt consumed, provides sufficient amount of dietary iodine to ensure adequate iodine nutrition in all population groups, including pregnant and lactating women and breastfed infants [13]. It is also well established that the commitment to IDD elimination by a national government is essential to the achievement of the USI. Evidence of political commitment to USI and IDD elimination comes in the form of legislation that mandates that all salt for human consumption must be iodized [11].

By 2010 mandatory USI legislation and/or normative base had already been enacted in all ECAR countries, except in Ukraine and Russia. Post 2010, changes in policy or legislation were reported in several ECAR countries. In Bosnia and Herzegovina, the use of only KIO₃ was made compulsory and salt iodization level increased to 20–30 mg/kg. In Moldova, the salt iodine standard was lowered in 2011 to 20–35 mg/kg and the provision of iodized salt was made obligatory in restaurants and public catering. In 2015, the Parliament in Uzbekistan adopted an amendment to the USI law, which abolished the previous requirement to provide non-iodized salt to people with “contraindications” to iodized salt; now all the salt intended for human consumption must be iodized. In Tajikistan a more comprehensive Food Fortification Law had been adopted in 2019 that replaced previous IDD Prevention Law of 2002. Montenegro in 2020 updated its Rulebook on salt iodization and increased iodine level in salt to 20–30 mg/kg from previous 12–18 mg/kg. In Albania the revised USI Law (2020) requires the use of iodized salt for human and animal consumption and in the food industry. Some countries, such as Moldova, Russia and Turkmenistan, mandate the use of iodized salt in public (state-funded) catering, such as school lunches.

In terms of the salt iodization standard, all the former USSR countries, except Moldova, share a common standard of 25–55 mg iodine/kg salt. The Balkan countries apply lower iodization levels (20–30 mg/kg), with the lowest (12–18 mg/kg) still remained in Serbia. It should be noted that the majority of the countries require the use of iodized salt through the application of food standards, therefore, ensuring a higher level of sustainability.

USI standalone programs versus integration in other nutrition and non-communicable disease (NCD) related programs:

Before 2010, dedicated stand-alone USI national programs operated in the majority of the ECAR countries. Situation changed post-2010 as no evidence of stand-alone USI Programs were found in countries during the 2021

^b While Russia is not formally part of UNICEF ECAR since 2012, it was included in the previous [11] and current reviews.

^c United Nations Security Council Resolution 1244

progress review. In ECAR countries, nutrition activities are operated under various types of programs: “Nutrition” or “Food and Nutrition” (in 4 countries), “Non-communicable disease (NCD) prevention” (in 9 countries) and “Health” (in 2 countries). Evidence of USI objectives or targets, however, could be found in only 4 of these programs — in Moldova, Albania, Turkmenistan and Uzbekistan [16]. In a number of countries, such as Armenia and Belarus [14], where salt iodization practices are included in routine regulatory monitoring mechanisms these targets were not included into programming documents. The experience from other regions, however demonstrates that downgrading of the USI objectives and targets based on apparent achievement of program targets and/or misunderstanding that IDD had been “eliminated” leads to a fall in program coverage and iodine intake levels and must be prevented by all means [16].

It should be noted, however, that despite the absence of standalone USI programs, the USI goal has been sustained in majority of the ECAR countries because salt iodization requirements became part of wide array of normative and regulatory documents, as well as routine practice.

In the context of the ECAR, re-establishing national IDD prevention or stand-alone vertical programs could potentially be counterproductive. As countries embrace the NCD programming approach focused on prevention and mitigation of the health risks to the population, it is important that USI is part of the approach, as one of the most cost-effective micronutrient deficiency prevention strategies. Furthermore, it is critical that a salt reduction strategy, one of the NCD “best buys” recommended by the WHO [17], is linked to the USI effort of countries in the ECAR, especially, those in Central Asia and the Caucasus, which have the highest per capita salt consumption levels in the world [18]. It has been long recognized that polices on salt reduction and salt iodization are compatible [19]. Monitoring of both salt intake and salt iodization at country and sub-national levels is needed to adjust salt iodization levels over time, as necessary.

Iodized salt production and supply:

In the USSR salt production and processing was highly centralized: Raw salt was extracted predominantly from large mines in Ukraine, Belarus and Russia. The former Soviet Republics which lacked their own salt production relied on salt supplies from other parts of the USSR. For example, most of iodized salt supplied to the Central Asia republics (Kyrgyzstan, Tajikistan, Uzbekistan), Moldova, Georgia and Azerbaijan were produced in Ukraine and Russia. After the dissolution of the USSR, local salt production by large number of small enterprises started in Azerbaijan, Tajikistan and Uzbekistan. In the absence of domestic salt deposits, Moldova and Georgia continued importation of iodized salt (mainly from Ukraine) while Kyrgyzstan imported both iodized salt and raw salt (for local iodization) from Kazakhstan [6].

In the Balkan area “Tuzla Solana” in Bosnia and Herzegovina is the main supplier of iodized salt to domestic market and also for export to many former Yugoslav republics (Serbia, North Macedonia, Montenegro, Kosovo and others) that lack their own salt production. These countries are also importing iodized salt from Greece, Belarus,

Egypt and other countries and partially iodize imported raw salt inside the country [8].

In the ECAR, currently 10 countries produce iodized salt domestically, with the remaining 7 relying on import. While large producers account for most of edible salt production, significant proportion of the salt is still produced by a large number of small producers in three Central Asian countries (Tajikistan, Uzbekistan, Kyrgyzstan) creating challenges in ensuring good quality of salt iodization.

In the past decade many salt producers in the ECAR have instituted food production management systems focused on food quality and safety, such as ISO 9000 and ISO 22000 series, Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) or Good Manufacturing Practices (GMP). Given the widespread use of iodized salt in the processed foods in the ECAR it is assumed that the quality assurance and quality control (QA/QC) procedures do reasonably include the use of iodized salt [20]. Large salt producers in Ukraine, Belarus, Kazakhstan, Azerbaijan, Armenia and Russia have established rigorous QA/QC procedures and achieved ISO and HACCP certification. These large factories have no major problems in the ability to supply quality iodized salt according to national standards. In Azerbaijan, a new salt factory (under the “Azersun” Holding) has been put into operation during the 2010–2020 decade for the production of quality iodized salt which currently covers the entire national demand and replaced the low-quality salt that was previously manufactured by many small producers [21].

Problems with QA/QC of iodized salt supplies remain in Tajikistan, Uzbekistan and Kyrgyzstan (mainly with small producers that are iodizing locally imported raw salt). The 2015 assessments showed that more than 90% of the iodized salt in the Khatlon region of Tajikistan is of inadequately quality, which is connected with intermittent sourcing of potassium iodate [22]. Significant problems with the procurement of potassium iodate remain also in Uzbekistan. In Kyrgyzstan, the Association of Salt Producers established a revolving fund to facilitate stable supply of good quality and reasonably priced potassium iodate through the Global Alliance for Improved Nutrition (GAIN) Premix Facility. Quality assurance procedures at production and inspections of iodized salt import at borders guarantee that adequately iodized salt is consistently produced or imported into the country [23].

Taxes and subsidies:

To ensure that iodized salt is available to populations at affordable prices, the governments in selected countries have passed bills that exempt iodized salt from Value Added Tax (VAT), including, more recently, in response to the negative economic effects of COVID-19 pandemic [24]. In the ECAR, Kyrgyzstan and Georgia have earlier waived VAT and import tax on iodized salt, Kazakhstan reduced the VAT on iodized salt to 8 percent and Belarus — to 10 percent. While these measures are aimed at ensuring affordability of the iodized salt, globally 60% of food producers interviewed by GAIN in a recent review of barriers to food fortification did not consider these to be effective [25]. In general, it is not clear how the exemption influences the effectiveness of the USI effort as we were unable to identify relevant reviews on the subject. More research is required in this area.

Role of industrially processed foods (IPF):

IPF account for an increasing proportion of total salt intake in many populations. Understanding the contribution of key salt containing processed foods to the total salt intake and to potential iodine intake if this salt is iodized, is important to sustain optimal iodine nutrition in countries. IGN developed a Programme Guidance "The Use of Iodised Salt in Industrially Processed Foods"^d, recently piloted in the three countries of the ECAR (Armenia, North Macedonia and Moldova) to assess contribution of IPF to iodine nutrition [26].

All 3 countries had optimal iodine status of population, high use of iodized household salt in Armenia and North Macedonia, and mandatory legislation for iodization of all salt for human consumption. The percent of households using adequately iodized salt was estimated to be over 90% in Armenia and North Macedonia and 60% in Moldova.

The results from Armenia indicate that, for non-pregnant adults, 100% of the Recommended Nutrient Intake (RNI) for iodine could be met through current levels of consumption and iodization for household salt and bakery salt, at least at the national level. In North Macedonia iodine from iodized household salt on its own could be meeting RNI for iodine for non-pregnant adults. If a 30% reduction in household salt intake is achieved, then iodine from this source may drop below 100% of the RNI for iodine both in both countries. In Moldova less than 80% of the RNI for iodine for non-pregnant adults is likely being met through current levels of iodization and consumption of household salt and the eight processed foods included in the assessment. Total estimated iodine intake from household salt and the selected processed foods remains well below the upper limit (UL) for iodine of 600 µg in all countries for both non-pregnant adults and pregnant women.

This assessment provided estimates of significant contribution from processed foods to the overall iodine and salt intake that could be applied to other ECAR countries. The modelling has also clearly demonstrated that, if universally iodized, salt used at households and bread production could ensure adequate iodine intake in the entire population, including pregnant women.

Monitoring of iodized salt availability and quality:

Availability of sufficient quantity of adequately iodized salt throughout the food chain - in the wholesale, retail and food processing — is critical to the sustainability of the USI effort [23] and constitutes the purpose of the regulatory monitoring. Historically in the ECAR, food safety and quality monitoring were carried out by the public health departments (former State Sanitary and Epidemiological Service), under the Health Ministries [27, 28] and at least four countries of Central Asia, Russia and Belarus still maintain this model for monitoring of iodized salt quality at the production (factory) and retail levels as well as in mass catering establishments, hospitals, bread bakeries and food industry.

In other countries this role is being transferred to the newly established food security agencies (FSA) as a result of the reforms of the food control systems related to the accession or association agreements with the European Union (EU). For example, Moldova initiated in 2010 a comprehensive reform of food safety system aimed at alignment with EU

food safety law and driven by the EU integration agenda and the agreement signed in June 2016. As a result, the ANSA (National Food Safety Agency) became operational in 2013 and, by February 2020, took over the entirety of the food control functions, as the single competent authority [29].

However, the FSA capacity for monitoring of the salt iodization chain might be low and in need of strengthening, as some authors argue that regulatory monitoring systems for fortified foods are not yet effective [25]. It is recognized that earlier food control systems were focused on safety and did not prioritize fortification, especially where resources were limited. Furthermore, preventing food contamination that presents high safety risks typically has a clear budget line while lower safety risks, including under-fortification or checking quality parameters of foods is often under-budgeted. Analysis of the FSA capacities and opportunities for enforcement of quality fortified foods and iodized salt in countries is, therefore, recommended and could guide the improvement of the regulatory monitoring.

With regard to regulatory monitoring at import and salt production, the inquiry by the Global Fortification Data Exchange (GFDx) project revealed no publicly available external monitoring protocols in countries of the European region [30]. Similarly, we have not been able to identify dedicated or integrated regulatory monitoring protocols at commercial sites (retail). The existing Codex Standard for food grade salt — *CX STAN 150-1985* revised in 2012 — provides guidance on the methods of iodine content analysis (Section 9) [31]. Equivalent national salt standards, however, may not necessarily include the sampling and analysis provisions, the assumption being that other, related regulatory documents cover the subject.

Impact of the COVID-19 pandemic on salt iodization in the ECAR:

Overall, there were no reports of substantial or long-term shortages of iodized salt in Armenia, Georgia, Kyrgyzstan, Moldova and Uzbekistan. No problems with availability of salt packaging were reported in Armenia, Kyrgyzstan, and Moldova. Based on that, perhaps the same was the case in the other countries of ECAR, even though specific information was not provided by the informants. According to representatives of the largest salt producers in Belarus and Ukraine, there were no substantial problems in procurement of KIO₃ and production of iodized salt in those countries. An increase in market price of iodized salt was reported only for Georgia^e, due to apparent monetary inflation in that country since the start of the pandemic, and in Moldova due to multiple reasons.

A reported partial subsidy from GAIN toward the transportation cost of KIO₃ to Kyrgyzstan likely helped to keep the market price of iodized salt relatively stable in that country. There was a near doubling of shipping cost of KIO₃ to Uzbekistan in 2021 compared to 2017. That substantial shipping cost may have also led to an increase in the market price of iodized salt in that country. Despite the lack of reported information for Turkmenistan, since the country has adequate domestic supplies of raw salt and also produces KIO₃, the market availability of iodized salt in that country was likely not affected significantly. Though not confirmed, it is also highly likely that salt iodization was sustained during the pandemic

^d <https://www.ign.org/program-guidance-on-the-use-of-iodized-salt-in-industrially-processed-foods.htm>

^e Import of iodized salt in Georgia in 2020 amounted to 39,300 tones compared to 37,500 tones in 2016 (R.Tziklauri, personal communication)

Table 1. Epidemiologic criteria for assessment of iodine nutrition in a population based on median or range of median urinary iodine concentrations [5]

Median urinary iodine concentration (µg/L)	Iodine intake	Iodine nutrition
School aged children		
<20	Insufficient	Severe iodine deficiency
20–49	Insufficient	Moderate iodine deficiency
50–99	Insufficient	Mild iodine deficiency
100–299	Adequate	Optimum
>300	Adequate*	Risks of adverse health consequences***
Pregnant women		
<150	Insufficient	
150–250	Adequate	
250–500	More than adequate	
≥500	Excessive*	
Lactating women**		
<100	Insufficient	
≥100	Adequate	
Children less than 2 years of age		
<100	Insufficient	
≥100	Adequate	

Comments: * — The term “excessive” means in excess of amount to prevent and control iodine deficiency; ** — In lactating women, the numbers of median urinary concentrations are lower than the iodine requirements, because of the iodine excreted in breast milk; *** — Consequences include iodine induced hyperthyroidism, autoimmune thyroid disease [5].

in the salt producing countries of the former Yugoslavia because of the long history of such practice by the salt production companies, even during the Balkan wars in the 1990s.

Although the pandemic did not have a direct impact on the USI achievements, UNICEF’s systematic capacity development initiatives to promote and sustain the USI programs in Tajikistan, Ukraine, Albania, Bosnia and Herzegovina, and Turkmenistan have been delayed by almost a year. This has been mainly due to shift in the priorities of the engaged stakeholders in all countries due to the pandemic situation. In some countries such as Ukraine the undertaking of the national iodine survey has been delayed for almost a year. This has slowed the momentum gained in the development and adoption the USI legislation which demanded fresh evidence on the iodine nutrition status in the country.

Monitoring and surveillance of USI impact.

The effect of salt iodization on iodine intake in the population is monitored using biological markers of iodine status. Since more than 90% of ingested iodine is excreted in the urine over the next 24–48 hours, urinary iodine concentration (UIC) is a reliable indicator of iodine intake. In population-based surveys, it is recommended that the UIC be measured in spot urine sample collected from a representative group of the target population [12]. Table 1 presents the epidemiological criteria for assessing the iodine status of the population based on the range of the median UIC [32].

In 2010–16, national or subnational iodine surveys have been conducted in Albania [33], Kazakhstan [34], Tajikistan [35] and Kyrgyzstan [36]. Only in Kazakhstan the survey was funded entirely by the national government,

while in other countries these surveys depended on external funding (mostly from USAID through UNICEF).

In 2016–2017 national surveys were conducted in Georgia [37] and Armenia [38] and showed sustained success in USI and IDD elimination. Iodine assessments were also conducted in regions of Abkhazia [39] and Nagorno-Karabakh [40]. In 2017–2020 iodine surveys were conducted in Montenegro [41], Uzbekistan [42], Belarus [43], Kosovo [44], Albania [45], North Macedonia [46] and Moldova [47]. Periodic iodine surveys were not conducted in the decade of 2010–2020 in Azerbaijan, Serbia^f, Bosnia and Herzegovina and Turkmenistan.

In 2020, the National Research Center for Endocrinology resumed iodine research and conducted subnational assessments of iodine status in 3 regions of Russia. In the Republic of Tuva, previously known for severe iodine deficiency, an effective IDD prevention program has led to the coverage of 95% of the population with iodized salt and an increase in the median UIC in school aged children to the optimal level of 153 µg/L [48]. However, in two other regions (Crimea and Bryansk), a mild iodine deficiency has persisted [49, 50].

Thus, based on the available information, 11 countries of the ECAR sustained USI during the 2010–2020 decade with optimum iodine status of population and high household coverage with iodized salt. Three countries (Albania, Moldova and Kyrgyzstan) have USI at scale but relatively low coverage with iodized salt pose a substantial risk of slippage. Four countries (Russia, Tajikistan, Ukraine and Uzbekistan) need more efforts to achieve and sustain USI and equitably optimum iodine status of the population (Table 2).

^f In Serbia limited assessment (74 urine samples) was conducted in 2018 within the framework of EUthyroid project and revealed optimum mUIC (187 mcg/l) in schoolchildren [52].

Table 2. ECA Region Population Iodine Status Dashboard (2021)

Country or territory	mIUC (µg/L) before 2010	Year of survey	Population Group	mIUC (µg/L) 2010-2020	Year of survey	Group 1. USI at scale		Current iodine intake status	NH use of IS (Total/ Adequate) before 2010	Year of survey	NH use of IS % (Total/ Adequate) 2010-2020	Year of survey	Use of IS in processed foods
						Population Group	Year of survey						
1 Armenia	313	2005	SAC	242 225	2017 2017	SAC PW	Adequate	-/97	2005	93/93	2017	Mandatory (except cheese)	
2 Belarus	179	2006	SAC	191 121	2018 2018	SAC PW	Adequate	94/-	2006	81/81	2018	Mandatory (except seafood)	
3 North Macedonia	180	2003	SAC	236 167	2016 2016	SAC PW	Adequate	-/94	2005	98/98	2016	Mandatory	
4 Kosovo	176	2009	SAC	148	2018	SAC	Adequate	79/-	2007	95/95	2018	Mandatory	
5 Georgia	321	2005	SAC	298 211	2017 2017	SAC PW	Adequate	90/-	2005	98/98	2017	Mandatory	
6 Kazakhstan	- 249	2006	SAC WRA	- 311	- 2015	SAC Adults	No data Adequate	92/-	2005	97/-	2015	Mandatory	
7 Azerbaijan	204 195	2007 2007	SAC PW	-	-	-	No data	-/45	2007	94/-	2013	Mandatory	
8 Serbia	195 158	2007 2007	SAC PW	187	2018	SAC	Adequate	100/68	2007	-	-	Mandatory	
9 Bosnia & Herzegovina	157 158	2005 2005	SAC PW	-	-	-	No data	65/-	2008	-	-	Mandatory	
10 Monte-negro	174	2007	SAC	173 134	2020 2017	SAC PW	Adequate Border-line	-/53	2007	81/81	2020	Mandatory	
11 Turkmenistan	188	2006	SAC	-	-	-	No data	-/87	2006	100/-	2018	Mandatory	

Table 2 continuation

Country or territory	mUC (µg/L) before 2010	Year of survey	Population Group	mUC (µg/L) 2010-2020	Year of survey	Population Group	Current iodine intake status	HH use of IS (Total/Adequate) before 2010	Year of survey	HH use of IS % (Total/Adequate) 2010-2020	Year of survey	Use of IS in processed foods
Group 2. USI at scale but risk of slippage												
1 Moldova	165	2005	SAC	204	2012	SAC	Adequate	-/60	2005	77/57	2016	Mandatory (bread)
				173	2012	PW	Adequate					
				134	2016	Adults	Adequate					
2 Kyrgyzstan	114	2007	SAC	103	2016	PW (Chui-obi)	No data	-/39	2007	98/92	2018 MICS	Mandatory
3 Albania	86 95	2006 2006	SAC PW	136	2020	SAC	Adequate	-/60	2006	68/-	2020	Mandatory
Group 3. USI - more efforts needed												
1 Russia	<100	-	SAC	78 to 153	2020	SAC	Regional data only	<30	-	15 to 95	2020	Voluntary
2 Uzbekistan	-	-	-	-	2017 2017	SAC WRA PW	No data	-/53	2006	65/20	2017	Mandatory
				135 117			Adequate Inadequate					
3 Tajikistan	108	2009	WRA	- 75	2016	SAC WRA	No data Inadequate	58/-	2009	74/0	2016	Mandatory
4 Ukraine	90	2002	WRA	-	-	-	Inadequate	-/18	2005	21/-	2012	Voluntary

Two countries in the region, Georgia and Turkmenistan, attempted to move away from the survey-based monitoring to the facility-based sentinel nutrition surveillance system, inclusive of data collection on iodine status of the population [51]. Given the almost universal access to primary health care in the former USSR countries, such systems are justified as they can adequately reflect the population's iodine status and require relatively smaller budgets compared to the large cost associated with population surveys.

The recent "EUthyroid" project was aimed to establish the first standardized map of iodine status in Europe by using standardized median UIC data from 23 countries (among them — Montenegro and North Macedonia included in the present study). Of the 40 studies, 16 were conducted in schoolchildren, 13 in adults, and 11 in pregnant women. Median UIC was $<100 \mu\text{g/L}$ in 1 out of 16 (6%) studies in schoolchildren, while in adults 7 out of 13 (54%) studies had a median standardized UIC $<100 \mu\text{g/L}$. Seven out of 11 (64%) studies in pregnant women revealed a median UIC $<150 \mu\text{g/L}$. Results of EUthyroid project show that iodine deficiency is still present in European countries while adults and pregnant women, particularly, are at high risk for iodine deficiency, which calls for action [52].

Equity considerations:

Iodine deficiencies are known to be more prevalent in lower-income groups, especially in countries with limited access to iodized salt as well as in groups with higher iodine requirements, such as pregnant and breastfeeding mothers where iodine deficiency can linger. Almost all countries in the ECAR have data on the iodine status of school-age children (SAC) and some — of pregnant women (PW) and women of reproductive age (WRA). However, the situation by socio-economic status (SES) groups in the ECAR is largely unknown. Generally, there are only few studies presented below which include data disaggregated by SES, residence/geographical location or education level of participants.

The importance of equity data is revealed in the example of Moldova where a study conducted in 2012 clearly indicated disparities in the iodine status of population sub-groups. While median UIC was $237 \mu\text{g/l}$ in SAC whose parents completed high school/university education, it was $169 \mu\text{g/l}$ in children whose parents had primary (eight grades school) education only. Similarly, median UIC in PW residing in rural areas was $151 \mu\text{g/l}$ (or, just above the threshold of iodine sufficiency) where the iodized salt use was also the lowest, comparing to $199 \mu\text{g/l}$ in PW from urban areas [53]. In Uzbekistan, the median UIC in WRA ($135,3 \mu\text{g/l}$) was above the cut-off level of $100 \mu\text{g/l}$ which defines an iodine-sufficient status in the population; however, the median UIC was higher in women from urban ($148,2 \mu\text{g/l}$) than rural ($129,3 \mu\text{g/l}$) areas. In some districts, such as Namangan and Samarkand, median UIC in WRA was well below the cut-off defining population iodine sufficiency and WRA from the poorest households had borderline low median UIC [42].

In contrast, in North Macedonia, where high levels of household coverage with adequately iodized salt were sustained for decades, no statistically significant differences in the median UIC were found between children from low and high SES households. The USI strategy consistently applied in the country for more than sixty years contributed

to reducing the inequalities related to iodine status among population of different social strata [46].

These countries' examples point out to the need for disaggregated equity-based data to allow in-depth monitoring of iodine status in countries with household use of iodized salt less than recommended 90%, and adjustment of action.

Progress in the ECAR towards the USI goal.

The goal of sustainable and equitable elimination of iodine deficiency through the USI as part of the Agenda 2030 is achievable for the majority of countries in the ECAR based on three indicators (Table 2):

1. Iodine status of population (impact indicator):

- **Group 1:** 11 countries (Armenia, Azerbaijan, Bosnia and Herzegovina, Kosovo, North Macedonia, Montenegro, Serbia, Turkmenistan, Kazakhstan, Kyrgyzstan and Georgia) successfully maintained the adequate iodine status achieved earlier ("USI at scale").
- **Group 2:** 3 countries (Albania, Moldova, Kyrgyzstan) achieved significant progress but have weak regulation and/or enforcement systems putting sustainability at risk ("USI at scale but risk of slippage").
- **Group 3:** 4 countries — Russia, Ukraine, Tajikistan and Uzbekistan and the region of Abkhazia continued to suffer from inadequate iodine status ("USI — more efforts needed").
- Limited data is available on the status of iodine nutrition at sub-national level and in vulnerable population sub-groups of rural, remote and poor young children, adolescent girls and pregnant or breastfeeding mothers as well as certain geographical areas, such as Transnistria region in Moldova. Therefore, the equity status in relation to iodine nutrition cannot be firmly determined in the majority of countries.

2. Household use of iodized salt (outcome indicator):

- 11 countries — Armenia, Azerbaijan, Bosnia and Herzegovina, Kosovo, North Macedonia, Montenegro, Serbia, Turkmenistan, Kazakhstan, Kyrgyzstan and Georgia achieved or maintained over 90% household use of adequately iodized salt;
- While household use of iodized salt in the region was 55% by 2009, the number for 2020 could not be firmly established as only 8 countries out of 17 have recent (after 2015) survey data.

3. Earlier decade's progress was also maintained in the use of iodized salt by food industry (output indicator):

- 16 out of 18 countries (except Ukraine and Russia) maintained the mandatory provision in the law on the use of iodized salt in IPF;
- Data on actual use of iodized salt (coverage) by food industry are not, however, readily available;
- Contribution of iodized salt from IPF was assessed in 3 countries of the region and is estimated to provide a significant proportion of daily iodine intake — from 35% of RNI in Moldova to 66% in Armenia, with bread being the main source. Ensuring and maintaining the use of iodized salt in key salt-containing foods, such as bread, as opposed to just household use is, therefore, critical.

The progress towards the USI goal at the regional and country level is an opportunity for governments and partners to celebrate their achievements but also a prime

opportunity to assess their capacity and take appropriate action and address the remaining implementation gaps. The decreased revenues, re-allocation of public resources and various fiscal measures in response to COVID-19 pandemic as well as the prices and supply chain disruptions that followed, may pose serious risks to the sustainability of national food and nutrition security efforts, including, for the maintenance of the USI [54].

USI Roadmap recommendation for the ECAR.

Although tremendous progress has been made in making salt iodization universal in the ECAR, the fact still remains that sub-populations in at least 7 countries of the region are at risk of iodine deficiency. The proposed Roadmap recommendations outlines smart investments that countries can adopt to further sustain as well as achieve the USI goal of sufficient iodine nutrition status at national and sub-national levels. It offers a platform for governments, private sectors, development partners and civil society organizations to work together for USI in the ECAR post-2021.

As seen from the evidence presented in the previous section of this paper, the maintenance and sustainability of the USI in the ECAR is primarily dependent on the consistent implementation of regulatory monitoring to ensure that adequately iodized salt is available to all population groups and used throughout the food chain. Applying good regulatory practice even in a crisis, such as COVID-19 pandemic, is essential and must be supported and sustained [48]. When it comes to guaranteeing the effectiveness and relevance of regulatory effort in relation to iodized salt and fortified foods, in general, the collective, collaborative and coordinated action remain as critical as ever.

Countries with sustained USI — focus on maintenance.

Over the last decade, 11 countries of the ECAR reached or maintained the USI target of >90% household use of adequately iodized salt and have continuously realized an equitable iodine nutrition status, as estimated through the median UIC in SAC or PW. These countries also mandated and successfully enforced the use of iodized salt by food producers, predominantly, for bread production. This has been done through ensuring a strong positive engagement and consistent compliance with national salt iodization standard by the private sector, mainly represented by the large food and salt producers. It should be noticed that Azerbaijan, Bosnia and Herzegovina, and Turkmenistan do not have recent (less than 10 years) population-based median UIC data. Given that high household use of iodized salt has been confirmed in these countries for several decades, it is safe to assume that they maintained the adequate iodine nutrition status; however, recent median UIC data are needed to confirm this assumption.

Given the supportive environment created and enforced, these countries need to ensure that the success is maintained and are recommended to focus on a set of the following actions:

- Ensuring that the USI target of continuous/uninterrupted universal use of iodized salt at households and bread industry is included into relevant national programs, along with the salt reduction targets and objectives;

- Conduct assessments of the contribution of processed foods to salt and iodine intake of population, as relevant, as well as estimate the salt/iodine intake in the case of salt reduction target application and adjust the salt standard, as needed;
- Safeguard strong regulatory monitoring of iodized salt use throughout the food chain and integrated within the existing food control systems, including through availability, dissemination and feedback on compliance data for the use of iodized salt at salt production, commercial retail and food industry sites;
- Periodically (once in five years) monitor population iodine status to track progress and provide evidence for potential adjustments as part of the national decision-making process. The population status monitoring could be potentially conducted through nutrition sentinel surveillance (facility or school-based) and integrated with the surveillance of the outcome and impact of other fortified foods, such as fortified wheat flour.

Countries with USI within reach — focus on stronger regulatory monitoring:

Three countries — Albania, Moldova and Kyrgyzstan — achieved an adequate iodine nutrition status at national level but their household use of adequately iodized salt remains low and the use of iodized salt in processed foods — patchy, with a weak regulatory monitoring and enforcement system. These may lead to inadequate iodine status in population groups with higher iodine intake needs (pregnant and breastfeeding women) and areas with no data, such as Transnistria region in Moldova. Given the USI awareness and support created, these countries need to preserve the momentum and focus on the following set of actions:

- Secure a strong regulatory monitoring and enforcement of the national iodized salt standards to ensure consistent and high (>90%) use of iodized salt at household level as well as >90% use of iodized salt in key salt-containing industrially produced foods (mainly, bread); Conduct assessments of the contribution of processed foods to salt and iodine intake of population (Kyrgyzstan).
- Ensure that the USI target of continuous/uninterrupted universal use of iodized salt at households and bread industry is included into relevant national programs, along with the salt reduction targets and objectives. Use the opportunity of programs' renewal to include USI objectives and targets and couple these with the salt reduction strategy.
- Periodically (once in five years) monitor population's iodine status to track progress. The population status monitoring could be potentially done through nutrition sentinel surveillance (facility or school-based) and integrated with the surveillance of the impact of other fortified foods, such as fortified wheat flour.

Countries not achieved USI — focus on reaching USI targets:

The remaining four countries of the region — Russia, Ukraine, Tajikistan and Uzbekistan continued to suffer from both inadequate iodine nutrition and low use of iodized salt at household level. In Tajikistan and Uzbekistan, the quality of iodized salt remains low as quality assurance and quality control at the production level and regulatory monitoring

of the many small salt producers are challenging to ensure. The voluntary character of legislation in Ukraine and Russia have not contributed to increased use of iodized salt in households and will require a mandatory provision which, however, continues to face political challenges. This group of countries will need to enhance and expand their existing USI effort by better engaging with salt producers and private sector and identifying resources for improved regulatory monitoring. An in-country review of the USI implementation gaps is recommended and could potentially focus on the following actions:

- Facilitating the dialogue between government and salt industry representatives with the view to consolidate and strengthen the salt production industry (Uzbekistan and Tajikistan)
- Facilitate coordination and collaboration between USI stakeholders to provide transparent food control and law enforcement, including, through the timely reporting and feedback between food control and business sector or the launching of the USI law (Ukraine, Russia)
- Use the opportunity of programs' renewal to include USI objectives and targets and couple these with the salt reduction strategy;
- Assess the feasibility of monitoring population's iodine status through nutrition sentinel surveillance (facility or school-based) system, potentially integrated with the surveillance of the impact of other fortified foods, such as fortified wheat flour.

Depending on each country's context, the proposed sets of actions have to be discussed and validated by the national stakeholders and actions planned around a country-based Road Maps, inclusive of timelines, resources and roles and accountability.

CONCLUSIONS

During the decade of 2010–2020, the scaled-up USI strategies introduced earlier in the Europe and Central Asia Region have largely attained and maintained the USI goal of adequate iodine nutrition, with 11 countries operating a sustainable USI effort and 3 more countries having

the sustainable USI within reach. Importantly, the need to extend salt iodization to food industry and key salt-containing processed foods have been embraced in all countries of the region, while contribution of iodized salt to the iodine intake of population has been estimated to be significant, from 33 to 65%, thus pointing out to the importance of iodized salt use in processed foods, mainly, bread.

While tremendous progress has been made in making salt iodization universal in the ECAR, the fact still remains that in 4 countries (Uzbekistan, Tajikistan, Russia and Ukraine) population in general and/or most vulnerable groups remain at the risk of iodine deficiency. It is clear that a sustainable USI effort in these countries requires strong regulatory monitoring on the mandatory iodization of household and food industry salt and this can be achieved only when there is a strong and continuous government commitment toward the goal of adequate iodine nutrition status.

The data and information in the present paper confirm that USI strategy is successfully sustained in the majority of countries in the region. The experiences in this region add to the grown evidence that USI is effective in alleviating iodine deficiency in the population and support the view that global success can be achieved by ensuring that food-grade salt iodization becomes the norm in the salt industry and society.

ADDITIONAL INFORMATION

Source of funding. The research was conducted with the financial support of UNICEF Office for Europe and Central Asia (ECARO) and United States Agency for International Development (USAID).

Conflict of interests. Authors declare no explicit and potential conflicts of interests associated with the publication of this article.

Authors involvement. All authors contributed to writing this article and reviewing the final draft.

Acknowledgements. Authors express the gratitude to all partners in countries of the ECAR who provided with updates on situation in their respective countries, especially during extraordinary difficult time of COVID-19 pandemic. We are especially grateful to Amir Yarparvar, Nutrition specialist on UNICEF ECAR office for support to this project.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. UNICEF/WHO (1994) World Summit for Children — Mid-decade goal: Iodine Deficiency Disorders. In Joint Committee on Health Policy. UNICEF/WHO: Geneva.
2. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution A/70/L.1 adopted by the General Assembly on 25 September 2015.
3. United Nations Department of Global Communications. Available at: <https://sdgs.un.org/goals>
4. World Health Organization (2014) Guideline: Fortification of Food-Grade Salt with Iodine for the Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders. Geneva: WHO; available at http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/fortification_foodgrade_saltwithiodine/en
5. Knowles J, van der Haar F, Sherata M, et al. Iodine intake through the processed food: Case studies from Egypt, Indonesia, the Philippines, the Russian Federation and Ukraine, 2010–2015. *Nutrients*. 2017;9(8):797.
6. Gerasimov G. Iodine Deficiency Disorders (IDD) in the Russian Federation: A Review of Policies towards IDD Prevention and Control and Trends in IDD Epidemiology (1950–2002). Moscow, 2002.
7. Van der Haar F. Strengthening IDD prevention in Eastern Europe and Central Asia. *IDD Newsletter*. 2015;43(4):6–7.
8. Gerasimov G, van der Haar F, Lazarus J. Overview of Iodine Deficiency Prevention Strategies in the South-Eastern Europe and Central Asia Region: 2009–2016. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(4):4–10. doi: 10.14341/ket9531
9. The World Bank Group. Global Economic Prospects — June 2020: Europe and Central Asia. Available at: <https://www.worldbank.org/en/region/eca/brief/global-economic-prospects-europe-and-central-asia>
10. Van Der Haar F, Gerasimov G, Tyler VQ, Timmer A. Universal salt iodization in the central and eastern europe, commonwealth of independent states (CEE/CIS) region during the decade 2000–09: Experiences, achievements, and lessons learned. *Food Nutr Bull*. 2011;32(SUPPL. 4). doi: <https://doi.org/10.1177/156482651103245401>
11. WHO GINA database. Available at: <https://extranet.who.int/nutrition/gina/en/policies/summary>
12. WHO, UNICEF, ICCIDD (2007, Third ed.). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. Geneva: WHO

13. Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, et al. Universal salt iodization provides sufficient dietary iodine to achieve adequate iodine nutrition during the first 1000 days: A cross-sectional multicenter study. *J Nutr*. 2018;148(4):587-598. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy015>
14. Authors personal communications with national nutrition /USI focal points.
15. WHO Global database on the Implementation of Nutrition Actions (GINA). Available at: <https://extranet.who.int/nutrition/gina/en/policies/summary>
16. Codling K, Quang NV, Phong L, et al. The Rise and Fall of Universal Salt Iodization in Vietnam: Lessons Learned for Designing Sustainable Food Fortification Programs with a Public Health Impact. *Food and Nutrition Bulletin*. 2015;36(4):441-454. doi: <https://doi.org/10.1177/0379572115616039>
17. WHO. 'Best buys' and other recommended interventions for the prevention and control of non-communicable diseases updated (2017): Appendix 3 of the global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020.
18. Powles J, Fahimi S, Micha R, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013;3:e003733. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003733>
19. Fifty-Seventh World Health Assembly. Resolution WHA57.17 on the Global strategy on diet, physical activity and health. 2004.
20. Rowe LA. Addressing the Fortification Quality Gap: A Proposed Way Forward. *Nutrients*. 2020 Dec 20;12(12):3899. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12123899>. PMID: 33419334; PMCID: PMC7766708.
21. Bagriansky J, Gerasimov G. Cooperation between salt farmers and a salt producer improves the quality of iodized salt in Azerbaijan. *IDD Newsletter*. 2017;45(1):6-7.
22. Garrett G, Latypova M. Tajikistan scales-up efforts to tackle iodine deficiency. *IDD Newsletter*. 2015;43(3):12-13.
23. Global Alliance for Improved Nutrition (GAIN). Regulatory Monitoring of National Food Fortification Programs: A Policy Guidance Document. Global Fortification Technical Advisory Group (GF-TAG). 2018. Available at: <https://www.gainhealth.org/sites/default/files/publications/documents/regulatory-monitoring-policy-guidance-doc-2018.pdf>
24. IMF. Policy responses to Covid19. (Mozambique, in particular). Available at: <https://www.imf.org/en/Topics/imf-and-covid19/Policy-Responses-to-COVID-19>
25. Luthringer CL, Rowe LA, Vossenaar M, Garrett GS. Regulatory Monitoring of Fortified Foods: Identifying Barriers and Good Practices. *Glob Heal Sci Pract*. 2015;3(3):446-461. doi: <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-15-00171>
26. Gerasimov GA, Turcan L, Aslanian H, et al. Modeling of iodine consumption with industrial processed foods made with iodized salt in the adults and pregnant in Armenia and Moldova. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021;90(1):49-56. doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-49-56> (in Russian).
27. International Finance Corporation (IFC). Reforming Food Safety Regulation in Ukraine: Proposals for Policymakers. A BACKGROUND POLICY PAPER. Nr 48669. 2009/
28. International Finance Corporation (IFC). Legal and institutional review of inspection functions/official controls in the REPUBLIC OF MOLDOVA. 2016/
29. PARLAMENTUL Republicii Moldova. LEGE Nr. 306 din 30-11-2018 privind siguranța alimentelor. Publicat : 22-02-2019 în Monitorul Oficial Nr. 59-65 art. 120 (Food Safety Law)/
30. GFDx. FOOD FORTIFICATION Dashboard. Available at: <https://fortificationdata.org/list-of-countries-for-the-food-fortification-dashboard/>
31. FAO. Available at: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/>
32. Zimmermann MB, Andersson M. GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(1):R13-R21. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0171>
33. Assessment of iodine nutrition status in school-aged children (6-12 years) of Albania. Survey report, Tirana, 2021.
34. Sharmanov T, Tazhibayev R, Ospanova F. The organization of the permanent biological monitoring of iodine, iron, folic acid and vitamin A nutrition in all regions and cities Astana and Almaty, 2011, Report by Kazakh Academy of Nutrition.
35. National Nutrition Survey in Tajikistan, UNICEF. Dushanbe, 2017. 119 p.
36. Sultanalieva RB, Beishekeyeva GI, Gerasimov GA. Assessment of the provision of iodine supply to pregnant and lactating women in Kyrgyzstan. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(1):34-37. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2016134737>
37. Gerasimov G, Sturua L, Ugulava T, van der Haar F. Georgia celebrates sustained optimal iodine nutrition. *IDD Newsletter*. 2018;1:1-5.
38. Hutchings N, Gerasimov G. Salt iodization in Armenia: A model of sustained success. *IDD Newsletter*. 2017;45(4):2-3.
39. Gerasimov G, Tulisov A, Tuzhba A, et al. Children and pregnant women in Abkhazia are iodine deficient. *IDD Newsletter*. 2016;44(3):15-16.
40. Hutchings N, Baghdasaryan S, Qefoyan M, et al. IODINE NUTRITION IN THE REPUBLIC OF ARTSAKH (NAGORNO KARABAKH). *Endocr Pract*. 2018;24(5):468-472. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0054>
41. Assessment of Iodine Status of School-Age Children in Montenegro. Report by Institute of Public Health of Montenegro, Podgorica, 2021.
42. Gerasimov G. Uzbekistan: low iodine intake in pregnant women reflects poor coverage with iodized salt. *IDD Newsletter*. 2020;1:15-17.
43. Mokhort TV, Petrenko SV, Leushev BY, et al. Assessment of iodine status among school age children and pregnant women of Belarus in 2017-2018. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):149-155. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9732>
44. Assessment of the quality of iodine in salt and iodine statuses of school age children. 2018. Report by National Institute of Public Health, Kosovo.
45. Assessment of iodine nutrition status in school-age children (6-12 years) of Albania. Unpublished report by Albanian Society of Endocrinology, Tirana, 2021
46. Kostova N, Karanfiski B, MiladinovaD, et al. Universal salt iodization contributes to health equity: socio-economic status does not affect iodine status in children in Macedonia. *bioRxiv*. 2020.12.24.424286; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.424286>
47. D'Elia L, Obreja G, Ciobanu A, Breda J, Jewell J, Cappuccio FP. Sodium, Potassium and Iodine Intake, in a National Adult Population Sample of the Republic of Moldova. *Nutrients*. 2019;11(12):2896. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11122896>
48. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Сеньюшкина Е.С., и др. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, в Республике Тыва // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 60-68. [Troshina EA, Mazurina NV, Senyushkina ES, et al. Monitoring of iodine deficiency disorders in the Republic of Tyva. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):60-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12715>
49. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Маколина Н.П., и др. Йоддефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Республике Крым // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2020. — Т. 16. — №4. — С. 19-27. [Troshina EA, Senyushkina ES, Makolina NP, et al. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Republic of Crimea. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(4):19-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12700>
50. Трошина Е.А., Маколина Н.П., Сеньюшкина Е.С., и др. Йоддефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Брянской области // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 84-93. [Troshina EA, Makolina NP, Senyushkina ES, et al. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Bryansk Region. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):84-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12793>
51. Tsiklauri R, Parvanta I, Jijeishvili L, Kherkheldidze M, Kazakhshvili N. Nutrition Status Surveillance System in Georgia. *Acta Sci Nutr Heal*. 2019;3(10):03-06. doi: <https://doi.org/10.31080/ASNH.2019.03.0434>
52. Ittermann T, Albrecht D, Arohonka P, et al. Standardized Map of Iodine Status in Europe. *Thyroid*. 2020;30(9):1346-1354. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0353>
53. Ministerul Sanatatii al RM. Statutul nutrițional în iod al populației din Republica Moldova. Raport final. 2012 (in Romanian).
54. OECD. Regulatory Quality and COVID-19: Managing the Risks and Supporting the Recovery. Note by the Secretariat in consultation with the Chairs and the Bureaus of the Regulatory Policy Committee and the Network of Economic Regulators.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Герасимов Григорий Анатольевич**, д.м.н., профессор [Gregory A. Gerasimov, MD, PhD, professor];
ORCID: 0000-0002-6299-7319; e-mail: gerasimovg@inbox.ru

Цуркан Лилия [Lilia Turcan, MPH]; ORCID: 0000-0001-5347-1007; e-mail: lturcan@gwmail.gwu.edu
Парванта Ибрагим [Ibrahim Parvanta, MS]; ORCID: 0000-0002-4635-4803; e-mail: iparvanta@gmail.com
Тиммер Арнольд [Arnold Timmer, MS]; ORCID: 0000-00002-5569-7031; e-mail: timmerarnold@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Цуркан Л., Герасимов Г.А., Парванта И., Тиммер А. Прогресс в профилактике и устранении йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в регионе Европы и Центральной Азии (ЕЦАР) в 2010–2020 годах // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2021. — Т. 17. — №4. — С. 4-16. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12713>
Рукопись получена: 19.12.2021 Рукопись одобрена: 20.12.2021

TO CITE THIS ARTICLE:

Turcan L, Gerasimov GA, Parvanta I, Timmer A. Progress in Iodine Deficiency Disorders (IDD) Control and Elimination in Europe and Central Asia Region (ECAR) in 2010–2020. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(4):4-16.
doi: <https://doi.org/10.14341/ket12713>
Received: 19.12.2021 Accepted: 20.12.2021

ФЕНОМЕН МАКРО-ТТГ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ В ИСХОДЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

© А.Г. Сарибекян^{1*}, Д.А. Петренко¹, Д.А. Трухина², А.Г. Кузьмин², Л.К. Дзеранова², Л.В. Никанкина², Г.С. Колесникова²

¹Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Тиреотропный гормон (ТТГ) является одним из ключевых показателей в диагностике функциональных нарушений щитовидной железы. Незначительные изменения в концентрации ТТГ позволяют заподозрить нарушения работы щитовидной железы еще до клинических проявлений, что повышает ценность корректного и своевременного измерения данного показателя. В клинической практике эндокринолога нередко встречается феномен макропролактинемии; куда менее известным и реже встречающимся феноменом является макротиротропинемия (макро-ТТГ). Наличие комплексов макро-ТТГ возможно заподозрить при определении в сыворотке крови нетипично высоких значений ТТГ при референсных значениях свободного тироксина без каких-либо признаков гипотиреоза. Поскольку в основе феномена лежит аутоиммунный механизм, макро-ТТГ может нередко определяться при аутоиммунном тиреоидите (АИТ). В данной статье представлены клинические случаи пациентов с сочетанием феномена макро-ТТГ и первичного гипотиреоза в исходе АИТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреотропный гормон; аутоиммунный тиреоидит; левотироксин; макро-ТТГ; макротиреотропинемия; полиэтиленгликоль-преципитация.

MACRO-TSH IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM DUE TO AUTOIMMUNE THYROIDITIS

© Anna G. Saribekian^{1*}, Daria A. Petrenko¹, Diana A. Trukhina², Anatoly G. Kuzmin², Larisa K. Dzeranova², Larisa V. Nikankina², Galina S. Kolesnikova²

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Thyroid stimulating hormone (TSH) is one of the key indicators in the diagnosis of the thyroid gland functional disorders. Minor changes in TSH concentration make it possible to suspect thyroid dysfunction even before clinical manifestations, which increases the value of correct and timely measurement of it. In the clinical practice, an endocrinologist often encounter the well-known phenomenon of macroprolactinemia; a much less common phenomenon is macrothyrotropinemia (macro-TSH). The presence of macro-TSH complexes can be suspected when the serum detects atypically high TSH values with reference values of FT4 without any signs of hypothyroidism. Since the phenomenon is based on an autoimmune mechanism, macro-TSH can often be detected in patients with autoimmune thyroiditis (AIT). This article presents clinical cases of patients with a combination of the macro-TSH phenomenon and primary hypothyroidism due to AIT.

KEYWORDS: thyroid stimulating hormone; autoimmune thyroiditis; Levothyroxine; macro-TSH; macrothyrotropinemia; polyethylene glycol precipitation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) имеет ключевое значение в диагностике патологических состояний щитовидной железы (ЩЖ). Незначительные изменения в концентрации ТТГ позволяют заподозрить нарушения работы ЩЖ еще до клинических проявлений, что повышает ценность корректного и своевременного измерения данного показателя [1, 2].

В последнее время исследователями активно обсуждается лабораторный феномен, при котором возможны конъюгация и дальнейшее связывание белка с гормоном, в результате чего биологическая активность определяемого вещества значительно снижается. Данный

феномен усложняет диагностику заболеваний, так как полученные лабораторные результаты зачастую не соответствуют клинической картине. На сегодняшний день в литературе описаны случаи связывания иммуноглобулинов (в частности, IgG) с такими гормонами, как пролактин, ТТГ, фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон. В основе данного феномена лежит механизм, в результате которого образуются аутоантитела к гормонам и гормонпродуцирующим клеткам. Образующиеся комплексы с большой молекулярной массой не имеют гормональной активности (или она крайне низка); в сыворотке крови их концентрация выше референсных значений, что и является ключевым в проблеме данного феномена [3, 4].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В своей практической деятельности врач-эндокринолог нередко может сталкиваться с данными феноменами. О макропролактинемии клиницист задумывается в том случае, если наблюдается стертое, нетипичное течение гиперпролактинемии или когда пациент вовсе не предъявляет жалоб [5, 6]. Наличие же комплексов макро-ТТГ возможно заподозрить при определении в сыворотке крови нетипично высоких значений ТТГ (более 10–20 мМЕ/л) и отсутствии ответа на лечение левотироксином натрия, когда исключены вторичные причины повышения ТТГ [7, 8].

Макро-ТТГ — одна из циркулирующих форм ТТГ, состоящая из комплекса мономерного ТТГ и IgG к ТТГ. По данным гель-фильтрационной хроматографии молекулярная масса мономерного ТТГ — 28 кДа, в то время как макро-ТТГ — более 150 кДа, ввиду чего клиренс этой молекулы почками затруднен, что приводит к ее накоплению в системе кровообращения и ложнозавышенному уровню ТТГ. В настоящее время ни один из доступных иммунометрических анализов, используемых для определения ТТГ в рутинной практике, не может полностью идентифицировать макро-ТТГ от биоактивного [9]. В ходе диагностического поиска эндокринолог может рассмотреть в качестве предполагаемого диагноза такое редкое патологическое состояние, как ТТГ-секретирующая аденома гипофиза (ТТГ-АГ). ТТГ-АГ является крайне редкой опухолью и составляет не более 1% всех новообразований гипофиза [10, 11]. Однако, несмотря на избыточную продукцию ТТГ, концентрация гормона редко достигает высоких цифр, свойственных для макро-ТТГ, а уровни свободного тироксина (Т4 св.) и свободного трийодтиронина (Т3 св.) чаще всего выходят за пределы референсных значений [12].

Поскольку в основе феномена, как было сказано выше, лежит аутоиммунный механизм, нередко макро-ТТГ определяется при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) [7, 8, 13]. В данной статье мы описываем клинические случаи пациентов с макро-ТТГ в сочетании с первичным гипотиреозом.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Пациентка А., 20 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в декабре 2019 г. с жалобами на сонливость, снижение настроения, наблюдаемые в течение года, и «невозможность снизить уровень ТТГ». При осмотре вес 50,0 кг, рост 158 см, ИМТ 20 кг/м²; при пальпации ЩЖ узловые образования не пальпируются, ЩЖ не увеличена; АД 120/75 мм рт. ст., пульс 76 уд/мин; менструальный цикл регулярный. Из анамнеза: в августе 2019 г. отмечено повышение ТТГ до 54,19 мМЕ/л (0,35–5,5), Т3 св. — 5,68 пмоль/л (3,5–6,5), Т4 св. не исследовался. По месту жительства на основании полученных результатов предположен диагноз «первичный гипотиреоз» и назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 50 мкг/сут. Через 2 мес после терапии уровень ТТГ составил 99,9 мМЕ/л (0,27–4,2); антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) равнялись 12,8 МЕ/л (0–4), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) — более 1300 МЕ/мл,

Т4 св. — 15,39 пмоль/л (10–23,2). По данным УЗИ ЩЖ общий объем 12,9 мл, выявлены эхографические признаки выраженных диффузных изменений паренхимы по типу тиреоидита. Пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для исключения диагноза ТТГ-АГ. Учитывая клиническую картину и признаки АИТ по данным УЗИ ЩЖ, повышение антител к ТПО и ТГ в сочетании с предельно высокими цифрами ТТГ, предположено наличие первичного гипотиреоза в исходе АИТ в сочетании с макро-ТТГ. Для подтверждения диагноза в НМИЦ эндокринологии в декабре 2019 г. проведен анализ крови на ТТГ — 67,549 мМЕ/л (0,25–3,5) и биоактивный ТТГ 5,05 мМЕ/л. На основании полученных результатов предварительный диагноз подтвержден, доза левотироксина натрия увеличена до 100 мкг/сут. При контрольном анализе в январе 2020 г. ТТГ составил 17,868 мМЕ/л, биоактивный ТТГ — 3,1 мМЕ/л. В июле 2020 г. уровень ТТГ равнялся 17,715 мМЕ/л, биоактивный ТТГ — 2,7 мМЕ/л, Т4 св. — 11,95 пмоль/л (9,0–19,0), доза левотироксина натрия не менялась, состояние пациентки улучшилось, в частности, восстановились настроение и циркадный ритм. В марте 2021 г. пациентка отметила учащенное сердцебиение, вследствие чего снизила дозу левотироксина натрия со 100 мкг до 75 мкг/сут. При контрольном анализе ТТГ — 22,2 мМЕ/л (0,25–3,5), биоактивный ТТГ — 4,8 мМЕ/л, ввиду чего рекомендован прием левотироксина натрия в дозе 88 мкг/сут. Пациентка находится под наблюдением.

Клинический случай 2

Пациент, Г., 16 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в марте 2021 г. в связи с повышенным уровнем ТТГ, несмотря на терапию левотироксином натрия по поводу первичного гипотиреоза в исходе АИТ. При осмотре: вес 55 кг, рост 170 см, ИМТ 19 кг/м². Из анамнеза: первичный гипотиреоз установлен в сентябре 2020 г.: ТТГ 74,4 мМЕ/л (0,17–4,05), Т4 св. 10,5 пмоль/л (11,5–23,0), Т3 св. 5,1 пмоль/л (1,9–8,6), АТ к ТПО более 1000 МЕ/л (0–50); по данным УЗИ ЩЖ — общий объем 16,4 мл, диффузные изменения паренхимы ЩЖ, пониженная экзогенность (тиреоидит). По месту жительства диагностирован «первичный гипотиреоз», назначена терапия левотироксином натрия в дозе 50 мкг/сут. Переносимость терапии — удовлетворительная, состояние субъективно не изменилось. По данным анализов от февраля 2021 г. уровень ТТГ составил более 75 мМЕ/л (0,17–4,05). В связи с чем заподозрен феномен макро-ТТГ в сочетании с первичным гипотиреозом. При анализе ТТГ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России его уровень составил 52,876 мМЕ/л (0,43–4,2), после разделения фракций с использованием преципитации с полиэтиленгликолем (ПЭГ-преципитация) биоактивный ТТГ — 10,9 мМЕ/л. Доза левотироксина натрия увеличена до 75 мкг/сут. При динамическом контроле в НМИЦ эндокринологии в октябре 2021 г. ТТГ составил 38,9 мМЕ/л (0,43–4,2), биоактивный ТТГ 8,2 мМЕ/л, Т4 св. — 11,4 пмоль/л (9,0–19,1). Рекомендовано увеличение дозы левотироксина натрия до 100 мкг/сут, под контролем биоактивного ТТГ. Пациент находится под наблюдением.

Выявление макро-ТТГ проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. — Никанкина Л.В.). Определение биоактивного ТТГ проводилось с использованием ПЭГ-преципитации. Для осаждения макро-ТТГ в 200 мкл исследуемой сыворотки добавляли 200 мкл 25% раствора ПЭГ, тщательно перемешивали на Vortex (5 с) и центрифугировали 30 мин со скоростью 3000 об./мин при температуре 4°C. В результате центрифугирования макро-ТТГ выпадал в осадок. В надосадочной жидкости оставался биоактивный ТТГ, содержание которого измерялось методом иммуноанализа на Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, США). Полученные результаты умножались на 2, так как сыворотка была изначально разведена в 2 раза раствором ПЭГ. Полученные результаты соответствуют содержанию биоактивного ТТГ, определяющего клиническую картину.

Метод ПЭГ-преципитации удобен и может быть использован для скрининга на наличие макро-ТТГ, однако имеет свои недостатки — при повышении уровня глобулина сыворотки крови большее количество ТТГ подвергается преципитации [14, 15].

В обоих случаях, учитывая клиническую картину гипотиреоза, признаки АИТ по данным УЗИ ЩЖ, отсутствие диффузного увеличения ЩЖ, повышение антител к ТПО и ТГ, низкий уровень Т4 св. в сочетании с предельно высокими цифрами ТТГ [8, 12], МРТ головного мозга для исключения вторичных причин тиреотоксикоза не проводилась. Уровень Т4 св. сохраняется в пределах референсного интервала на фоне лечения левотироксином натрия, что также не укладывается в картину вторичных причин тиреотоксикоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Феномен макро-ТТГ в сочетании с первичным гипотиреозом интересен многим исследователям. Э.М. Биктагирова и соавт. в своей работе выявили, что феномен макро-ТТГ встречается в 53,33% случаев (22 из 40) среди пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом, 25% случаев (4 случая из 10) — в группе контроля. Наибольшая распространенность макро-ТТГ наблюдалась у пациентов с ТТГ более 10,0 мЕд/л. Результаты их работы показали явную корреляцию между уровнем АТ-ТПО и содержанием макротиротропинового комплекса [16].

N. Hattori и соавт. в 2014 г. провели двухлетнее поперечное обсервационное исследование, где в 681 образцах сыворотки крови пациентов с субклиническим гипотиреозом у 117 выявлено повышение преципитруемого ТТГ. В дальнейшем образцы были подвергнуты гель-фильтрационной хроматографии и всего в 11 экземплярах элюирован ТТГ более 100 кДа, соответственно, 11 пациентам выставлен диагноз макро-ТТГ (1,62%). 8 пациентов имели аутоиммунную этиологию в виде аутоантител класса IgG против ТТГ, 2 — не ассоциированы с IgG и у 1 выявлены человеческие ан-

тимышинные антитела. Таким образом, исследователи показали, что феномен макро-ТТГ крайне редок и имеет в основном аутоиммунную причину. Присутствие макро-ТТГ следует подозревать при уровне макро-ТТГ после ПЭГ-преципитации более 90%, с последующим подтверждением при помощи гель-фильтрационной хроматографии [17].

В 2017 г. С. Balázs и соавт. провели масштабное исследование, в котором участвовали 880 пациентов с АИТ, средний возраст составил 44,8 года. В ходе проведения ПЭГ-преципитации с последующим использованием гель-фильтрационной хроматографии феномен макро-ТТГ выявлен у 41 пациента (4,6%); средний уровень биоактивного ТТГ составил $5,55 \pm 1,8$ МЕ/л (уровень общего ТТГ равнялся $185,4 \pm 35$ МЕ/л) [13].

В 2021 г. С. Larsen и соавт. представили интересный клинический случай молодого мужчины с постоянно повышенным уровнем ТТГ (148 мМЕ/л), определенным методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, ECLIA (Cobas; Roche, Basel, Швейцария). Жалобы пациента были неспецифическими, явных признаков гипо- или гипертиреоза не обнаружено. Уровни Т4 св. и Т3 св., АТ-ТПО, АТ-ТГ находились в пределах референсных значений; по УЗИ ЩЖ патологии не выявлено. Во время пробного периода приема левотироксина натрия уровень ТТГ снизился почти до верхней границы референсного интервала, однако появились признаки тиреотоксикоза. Уровень ТТГ, измеренный другим иммуноферментным методом (Architect; Abbott, Chicago, IL, США), показал также повышенные уровни ТТГ. После проведения гель-фильтрационной хроматографии подтверждено присутствие макро-ТТГ, левотироксин натрия отменен [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеперечисленного, становится очевидной ценность выявления макро-ТТГ при изолированном повышении ТТГ с неспецифическими клиническими проявлениями. Точность и верные значения уровня ТТГ для практикующего врача необходимы, поскольку именно от этого показателя будет зависеть тактика ведения пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Авторы внесли одинаковый вклад в описание клинического случая. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Panday P, Arcia Franchini AP, Iskander B, et al. Subclinical Hypothyroidism in Geriatric Population and Its Association With Heart Failure. *Cureus*. 2021;13(4):e14296. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.14296>
- Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs*. 2012;72(1):17-33. doi: <https://doi.org/10.2165/11598070-000000000-00000>
- Chihara K, Hattori N, Matsuda T, et al. Procedures for the diagnosis of macro-follicle stimulating hormone (FSH) in a patient with high serum FSH concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(2):e40-e43. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0846>
- Olukoga AO. Macroprolactinemia is clinically important. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4833-4834. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020936>
- Губина Е.В., Шипилов А.А. Феномен макропролактинемии // *Проблемы Эндокринологии*. — 2008. — Т. 54. — №1. — С.20–23. [Gubina YV, Shipilov AA. Macroprolactinemia phenomenon. *Problems of Endocrinology*. 2008;54(1):20-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200854120-23>
- Булатов А.А. Феномен макропролактинемии, его происхождение и клинико-диагностическое значение // *Проблемы Эндокринологии*. — 1997. — Т. 43. — №3. — С. 50-55. [Bulatov AA. The macroprolactinemia phenomenon: origin and clinical diagnostic significance. *Problems of Endocrinology*. 1997;43(3):50-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10397>
- Сорокин М.Ю. Феномен макротиротропинемии в современной клинической практике // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2012. — Т. 8. — №4. — С.25-26. [Sorokin MY. Macrothyrotropinemia in clinical practice. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;8(4):25-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20128425-26>
- Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocr J*. 2009;56(3):435-440. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.k08e-361>
- Ким Е.И., Димитрова Д.А., Катамадзе Н.Н., и др. Влияние эндогенных и экзогенных факторов на иммунологические тесты оценки функции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 16–24. [Kim EI, Dimitrova DA, Katamadze NN, et al. Endogenous and exogenous interferences in thyroid function immunoassays. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):16-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12698>
- Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*. 1996;17(6):610-638. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-610>
- Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):626-635. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3362>
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [published correction appears in *Thyroid*. 2017;27(11):1462]. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- Balázs C, Rác K. A makro-TSH diagnosztikus és terápiás jelentősége Hashimoto-thyreoiditises betegekben [Diagnostic and therapeutic significance of macro-TSH in patients with Hashimoto's thyroiditis]. *Orv Hetil*. 2017;158(34):1346-1350. doi: <https://doi.org/10.1556/650.2017.30831>
- Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, et al. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt5):416-420. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563213476271>
- Воротникова С.Ю., Дзеранова Л.К., Федорова Н.С., и др. Исследование уровня мономерного пролактина с использованием методики преципитации с полиэтиленгликолем и технологии TRACE // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2021. — Т. 66. — №2. — С. 69-74. [Vorotnikova SYu, Dzeranova LK, Fedorova NS, et al. Evaluation of macrothyrotropin level by TRACE method and precipitation with polyethylene glycol. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021;66(2):69-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-69-74>
- Биктагирова Э.М., Вагапова Г.Р., Семмаков Г.П., и др. Определение феномена макротиротропинемии у пациентов с аутоиммунным тиреодитом и субклиническим гипотиреозом // *Медицинская иммунология*. — 2019. — Т. 21. — №6. — С.1063-1072. [Biktagirowa EM, Vagapova GR, Semakov GP, et al. Detection of macrothyrotropinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis and subclinical hypothyroidism. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(6):1063-1072. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1063-1072>
- Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):923-930. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12643>
- Larsen CB, Petersen ERB, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: A Diagnostic Challenge. *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):93-97. doi: <https://doi.org/10.1159/000509184>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сарибекян Анна Гевориковна**, студент [Anna G. Saribekian, student]; адрес: Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119992 [address: 8 Trubetskaya street, 119992 Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 240-00-73; ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-2408-1541>; eLibrary SPIN: 7206-6210; e-mail: nairiann@mail.ru

Петренко Дарья Андреевна, студент [Daria A. Petrenko, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5849-5585>; e-mail: petrenkodasha17@yandex.ru

Трухина Диана Аршалуйсовна [Diana A. Trukhina, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1359-8297>; eLibrary SPIN: 5618-8971; e-mail: diadavtyan@gmail.com

Кузьмин Анатолий Геннадиевич, к.м.н. [Anatoly G. Kuzmin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1387-8536>; eLibrary SPIN: 7804-2128; e-mail: kuzmin.anatoly@endocrincentr.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8698-0681>; eLibrary SPIN: 7716-9680; e-mail: kolesnikova@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сарибекян А.Г., Петренко Д.А., Трухина Д.А., Кузьмин А.Г., Дзеранова Л.К., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С. Феномен макро-ТТГ у пациентов с первичным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреодита // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2021. — Т. 17. — №4. — С. 17-20. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12710>
Рукопись получена: 30.09.2021. Одобрена к публикации: 29.11.2021.

TO CITE THIS ARTICLE:

Saribekian AG, Petrenko DA, Trukhina DA, Kuzmin AG, Dzeranova LK, Nikankina LV, Kolesnikova GS. Macro-TSH in patients with primary hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(4):17-20. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12710>

Received: 30.09.2021. Accepted: 29.11.2021.

ОТ ФИЗИКИ ДО МЕДИЦИНЫ. ФУНДАМЕНТАЛИСТ ЛЕОНИДАС Д. МАРИНЕЛЛИ

© Д.В. Юдаков^{1*}, С.П. Бондаренко², А.А. Трухин³

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Леонидас Д. Маринелли является величайшим американским физиком-радиологом итальянского происхождения. Благодаря его стараниям мы имеем представление о влиянии радиации на организм, во врачебной практике появился уникальный метод лечения онкологии щитовидной железы с помощью радиоизотопа I¹³¹. В статье подробно освещены жизненный путь и становление ученого. Это заслуживает особого внимания читателей, так как Маринелли пришел к успеху благодаря собственному упорству и труду, несмотря на все трудности и препятствия, он получил высшее образование в Америке и обрел наставника в лице доктора Джоаккино Файлла. Именно с ним Леонидас впоследствии стал сотрудничать, реализовал свой потенциал, сделал множество открытий на стыке физики и медицины, являющихся актуальными по сей день. Отдельное внимание в данной работе уделяется двум весомым открытиям Маринелли: это сосуды Маринелли, позволяющие регистрировать гамма-излучение, и формула Маринелли, предназначенная для расчета терапевтической активности I¹³¹. Мы осветили в своей статье различные жизненные этапы и жизненные сферы ученого, постарались максимально доступно разъяснить суть его деятельности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Леонидас Д. Маринелли; медицинская физика; радиобиология; ядерная медицина; радиология; эндокринология; история медицины.

FROM PHYSICS TO MEDICINE, FUNDAMENTALIST LEONIDAS D. MARINELLI

© Danila V. Yudakov^{1*}, Sofia P. Bondarenko², Alexey A. Trukhin³

¹National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University (RSMU), Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Leonidas D. Marinelli is the greatest Italian-born American radiological physicist. Thanks to his efforts, we have an idea of the effect of radiation on the body; in medical practice a unique treatment for thyroid cancer with the help of the radioisotope I¹³¹ has appeared. The article describes in detail the life path and the formation of a scientist, which deserves special attention from readers, since Marinelli came to success thanks to his own perseverance and work, despite all the difficulties and obstacles, he received a higher education in America, found a mentor in the person of Dr. Joachino File, with whom they later became colleagues, realized their potential, made many discoveries at the intersection of physics and medicine, which are relevant to this day. Special attention in this work is paid to two significant discoveries of Marinelli, these are Marinelli's vessels, which allow registering gamma-radiation, and Marinelli's formula, designed to calculate the therapeutic activity of I¹³¹. We analyzed all the available materials, selected, highlighted in our article various life stages and life spheres of a scientist, tried to explain the essence of his activities as much as possible.

KEYWORDS: Leonidas D. Marinelli; medical physics; nuclear medicine; radiology; endocrinology.

Леонидас Д. Маринелли — физик-радиолог с итальянскими корнями. Несмотря на то что он не был связан с медициной напрямую, смог воплотить свои идеи на благо медицинского сообщества и укрепить принципы трансляционной медицины. Благодаря его усилиям, жизненному труду и стремлениям мы имеем представление о влиянии радиации на организм, в частности на щитовидную железу, широкие диагностические и терапевтические возможности, огромное количество спасенных жизней не одного поколения, вектор развития медицины и смежных наук.

СТАНОВЛЕНИЕ

Леонидас Маринелли (рис. 1) родился в семье владельца банка Винченцо Маринелли и Амелии Саммартино Маринелли в Буэнос-Айресе, Аргентина, 28 ноября 1906 г., был старшим сыном среди 6 детей. Ему было 11 лет, когда его отец умер от сердечного приступа. В этот период его жизни он вместе с семьей мигрировал на родину, в Аньоне, Италия, где семья Маринелли основала свой литейный цех еще в XII в. [1]. Леонидас

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.





Рисунок 1. Леонидас Д. Маринелли

окончил технический колледж «Институт Вольта» в Неаполе в октябре 1925 г. с отличием и золотой медалью королевы Виктории.

Через 2 месяца после своего 19-летия он эмигрировал в Нью-Йорк и обеспечивал себя, работая лаборантом в вечерней школе электротехники «Купер Юнион». В 1929 г. Джоаккино Файлла, бывший студент Марии Кюри, пригласил Леонидаса в биофизическую лабораторию Мемориальной онкологической больницы в Нью-Йорке, известной сегодня как Мемориальный онкологический центр Слоана Кеттеринга.

Год спустя Леонидас Маринелли измерил интенсивность гамма-излучения радия, ранее не поддающегося количественной оценке, в электростатических единицах, которые были преобразованы в экспозиционную мощность дозы. Это сделало возможным сравнение рентгеновских и гамма-лучей. Ученым был сделан вывод, что рентгеновские лучи имеют большие по значению длины волн, чем гамма-лучи, впоследствии это оказалось полезным для оценки методов оказания медицинской помощи [2].

1930-е годы стали одним из наиболее важных периодов в жизни Маринелли. В это время он начал свою активную деятельность в области радиологии. Он получил степень бакалавра наук в электротехнике в «Купер Юнион» в Нью-Йорке в 1931 г. В 1933 г. Леонидас начал взаимодействовать с Дж. Файлла, Эдит Куимби и Джоном Э. Роузом. Результатом данного сотрудничества является множество совместных открытий. Одним из таких трудов является работа по «Влиянию фильтрации на интенсивности поверхности и глубины рентгена на 200 КэВ». В 1935 г. он стал ассистентом медицинского физика. Затем Леонидас Д. Маринелли сделал ряд публикаций (около 10 работ), сотрудничая с другими известными учеными, такими как Фэрроу Дж. Х. и др.

Степень магистра физики он получил в Колумбийском университете в 1938 г. В этом же году у него было опубли-

ковано 5 работ в радиологических журналах, и в 1939 г. он вступил в экспертное сообщество Северной Америки в области радиологии.

В 1940 г. Маринелли стал независимым ученым, начал заниматься научными исследованиями без прямой зависимости от какого-либо научного института или университета. Обязанности директора лаборатории были возложены на него вследствие ухода Дж. Файлла и Э. Куимби из Мемориального онкологического центра [3].

В 1941 г. ученый связал свою деятельность с исследованием постлучевых изменений крови и поиском способов обнаружения раковых клеток на ранних стадиях; в 1942 — с производством хромосомных разрывов в растительных клетках и с теорией временного распределения лучевых обработок. В это же время был совершен методический прорыв в радиойодтерапии: заручившись поддержкой директора больницы Монтефиоре М. Лейтера и в сотрудничестве с медицинским физиком Л.Д. Маринелли из Мемориального центра Слоана Кеттеринга, доктор Сейдлин заказал наработку терапевтической активности 102 мКи смеси I^{130}/I^{131} у профессора Р.Д. Эванса. В марте 1943 г. пациент с метастазами щитовидной железы получил первую лечебную активность радиойода (I^{130}/I^{131}). Используя счетчик Гейгера, С. Сейдлин и его коллеги, в том числе Леонидас Д. Маринелли, смогли показать накопление радиойода в проекции костных метастатических очагов [4].

СОСУДЫ МАРИНЕЛЛИ

Особое место в его карьере и научной деятельности имеет такое изобретение, как сосуд Маринелли. Малоизвестные ученые, Р.Ф. Хилл и Г. Дж. Хин, в своем докладе из Института Слоана Кеттеринга писали «Данное оборудование, впервые разработанное Л.Д. Маринелли и используемое в нашей лаборатории с 1943 г., теперь можно приобрести в компании Technical Associates («Технические партнеры»), Корпорации Глендейла, Калифорния»^a [5, 6].

В 1940–1950 гг. основное предназначение стакана Маринелли заключалось в анализе I^{131} в жидкостях (например, в моче). Изначально сосуд Маринелли представлял собой пирексовый лабораторный стакан с выступающей снизу полой трубкой (рис. 2).

Детектор представляет собой обычно стеклянную трубку Гейгера–Мюллера (счётчик Гейгера–Мюллера). Он предназначен для регистрации гамма-излучения. Для проведения измерений счетчик помещается в центральной трубке, а сосуд заполняется изучаемым образцом. Благодаря такой конструкции прибора точность измерений получается довольно высокой [2].

В лабораторных условиях используют стаканы Маринелли различных размеров: для изучения образцов малого объема применяли небольшие сосуды, для образцов большого объема — большие. К сожалению, при увеличении объема путем разбавления образца измерения теряли свою эффективность^b.

^a Hill, R.F., Hine, G.J. and Marinelli, L.D. (February 1950). The Quantitative Determination of Gamma Radiation in Biological Research. *American Journal of Roentgenology and Radium therapy*: 160.

^b Marinelli, L.D. and Hill, R.F. (1948). «Brookhaven National Laboratory Conference Report BNL-C-5»: 98.



Рисунок 2. Сосуд Маринелли (оригинальная версия).

В середине — конце 1950-х гг. начали появляться жидкостные сцинтилляционные счетчики. Вследствие этого сцинтилляционный метод регистрации (наиболее распространенными сцинтилляторами являются кристаллы йодистого натрия, NaI) стал широко доступен. В это время основной вариант анализа образцов был с использованием сосудов Маринелли, кольцевых трубок Гейгера-Мюллера и погружающихся трубок Гейгера-Мюллера (рис. 3).

Следует отметить, что сосуды Маринелли могли вместить большее количество образца, чем кольцевые счетчики Гейгера-Мюллера, следовательно, они являлись более эффективными для измерений гамма-излучения. В противоположность этому, для подсчета бета-частиц они были менее результативны, чем кольцевые трубки, так как бета-частицы должны были проникать через



Рисунок 3. Сосуды Маринелли (лабораторный вариант).

оболочку сосуда, а также в стенку детектора. Одним из наиболее существенных недостатков использования кольцевых детекторов является сложность их очистки при работе с долгоживущими радионуклидами.

Альтернативный способ анализа образца заключается в его сушке и подсчете с помощью описанного выше детектора или электроскопа (например, Landsverk Model L-75). Разумеется, что данный способ было сложно осуществить, а также был риск появления неточности из-за испарения йода [8].

По мере того, как сцинтилляторы NaI становились наиболее популярными, ученые решили применять тот контейнер для образцов, который сегодня известен как сосуд Маринелли (рис. 4): достаточно большой пластмассовый стакан с кольцевым дном, которое передвигалось по кристаллу NaI [9].

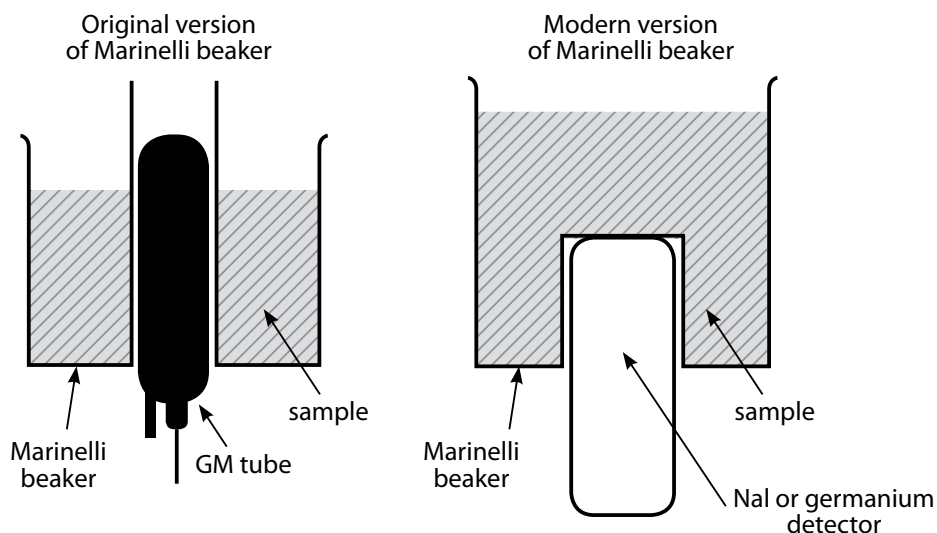


Рисунок 4. Схема сосуда Маринелли.

В феврале 1942 г. он опубликовал теоретические основы дозиметрии внутреннего облучения, которые легли в основу ядерной медицины и радиобиологии. В 1946 г. ученый опубликовал работу по применению радиоактивного лечения функционального рака щитовидной железы. За этим прорывом последовали методики автордиографии и отчет по обзору современной физики о бета-лучах. Популярность ядерной медицины расширила его обязанности в качестве главы отдела физики в Мемориал Слоан Кеттеринг институте. В 1948 г. он добавил к своей публикации дозиметрии внутреннего облучения дополнительные биологические соображения, представленные Эдит Куимби.

В 1948 г. Леонидас Д. Маринелли переехал в Аргонскую национальную лабораторию, здесь он был назначен на должность на факультете Чикагского университета, где продолжил свою карьеру и с Джоном Э. Роузом взял научное руководство Отделением радиологической физики и одновременно Отделом биологических и медицинских исследований.

ФОРМУЛА МАРИНЕЛЛИ

Нельзя не сказать о совместной работе Э. Куимби и Л. Маринелли, проделанной в 1948 г. Эти медицинские физики были первыми, кто попробовал оптимизировать лечение с использованием радиоактивных веществ. Основой их методики является использование дозиметрических методов расчета внутреннего облучения равномерно распределенными источниками ^{226}Ra . Данный радиофармпрепарат использовался как эталонный источник для получения коэффициента модели 25. Для лечения заболеваний щитовидной железы ^{226}Ra не применяется. В своих расчетах ученые делали допущение, что энергия бета-частиц ^{131}I поглощается в местах их рождения. По мнению медицинских физиков, особое место при вычислении терапевтической активности (A) ^{131}I занимали этапы исследования фармакокинетики и физико-математическое моделирование распределения частиц в организме. Учитывая вышеперечисленные факторы, была предложена довольно простая формула для расчета:

$$A = \frac{25 \times m \times D}{U_{24\text{ч}} \times T_{\text{eff}}};$$

где T_{eff} — эффективное время полувыведения ^{131}I , с;
m — масса щитовидной железы от 24-го к 48-му часу происходящего процесса, г;

$U_{24\text{ч}}$ — процентное содержание захваченных частиц ^{131}I на 24-й час после введения препарата, %;

25 — конверсионный коэффициент между активностью и дозой D, Гр, учитывающий среднюю энергию бета-частиц ^{131}I [10].

Главное преимущество использования данной формулы заключается в учете экспоненциального уменьшения изотопа в мишени и массы самой мишени, однако есть и существенные недостатки — в вычислениях учитывается среднее значение энергии частиц и расчет требует длительного периода наблюдения для определения эффективного времени полувыведения ^{131}I из щитовидной железы.

Также они стали основоположниками принципа ALARA (As Low As Reasonably Achievable), который был сформулирован в 1954 г. Международной Комиссией

по Радиологической защите. Данный принцип заключался в минимизации воздействия ионизирующего излучения [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ЖИЗНЕННОГО ПУТИ

Леонидас Д. Маринелли вышел на пенсию в 1971 г., проработав пять лет директором Отдела радиологической физики. Маринелли был членом или консультантом более 30 комитетов, подкомитетов и международных комиссий по исследованию некоторых аспектов облучения, от фундаментальных единиц до биологического взаимодействия.

Он принимал активное участие в работе Радиологического общества Северной Америки, Международной комиссии по радиационной защите («Комитет по допустимой дозе», the International Commission on Radiation Protection), Консультативного комитета Комиссии по атомной энергии («Биология и медицина»), Журнале Правления по физике здоровья, Всемирной организации здравоохранения («Экспертно-консультативная группа по радиации»), нескольких учреждениях Службы общественного здравоохранения США и многих других организаций.

Маринелли опубликовал свой 100-й и последний документ в 1974 г., за несколько месяцев до смерти. Его коллега доктор Р. Майкл Фрай прокомментировал: «Возможно, это статья, в которой можно кратко описать работу его жизни, сконцентрированной на исследованиях, связанных с риском развития рака». В статье оцениваются методы, предложенные другими учеными, и за семь шагов читатель приходит к выводу, что не существует такой внутренней радиоактивности, которая могла бы гарантировать, что в дальнейшем не будет обязательных последствий [12].

Жизненный путь этого гениального ученого сам по себе является невероятным феноменом: 19-летний молодой человек без средств эмигрировал из Италии в США, начал свою деятельность с должности лаборанта в электротехническом колледже и 40 лет спустя стал одним из самых авторитетных членов Международного совета сотрудников Minerva Nucleare, журнала Итальянского общества радиологии и ядерной медицины, внес огромный вклад в современную медицину в целом. Маринелли обладал способностью объединять и сплетать результаты и выводы других ученых и внедрять свои собственные инновационные экспериментальные методы с научной строгостью и точностью.

Леонидас Маринелли был не только великим исследователем, но и любящим и заботливым семьянином. Дочь ученого, Джудит Маринелли Годфри, в своей рукописи, посвященной отцу, отмечает, что он был предан своей семье, своей жене Елене Акампора и дочерям Джудит и Амелии Линда. Своим бесконечным любопытством к жизни он вдохновлял своих близких с интересом смотреть вокруг и верить в историческую перспективу своих открытий.

Природа щедро одарила Маринелли жизненными силами и здоровьем духа, но затем позволила им истощиться, ознаменовав ранним появлением проблем со здоровьем. Таким образом, тень грусти и беспокойства пришла на последние годы ученого, к великой скорби

всех тех, кто был благословлен теплотой дружбы с этим невероятным человеком. Маринелли ушел из жизни 13 сентября 1974 г. в возрасте 67 лет в городе Хинсдейл, округ Дюпейдж, штат Иллинойс.

Следует отметить, что Маринелли является автором некоторых статей из сборника по дозиметрии: Annual Review of Nuclear Science, Radiation Biology, Handbook of Medical Radiology. В области радиологии ученый является одним из первых, кто обнаружил, какое влияние оказывает радиоактивность на человека, изучив, как радиоактивные вещества распределяются в тканях. Благодаря его усилиям, появился Центр радиобиологии человека, который на данный момент несет ответственность за все исследования по воздействию радиоизотопов, введенных внутрь организма, поддерживаемые комиссией по атомной энергии.

Маринелли-Роуд в Роквилле, штат Мэриленд назван в честь Леонидаса Д. Маринелли, а также место, где расположен американский офис штаба Комиссии по ядерному регулированию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Леонидас Д. Маринелли является величайшим американским физиком-радиологом с итальянскими корнями. Удивительно, что человек, несмотря на то, что не был связан с медициной напрямую, смог реализовать свое желание помогать людям в наивысшей степени. Благодаря его усилиям, жизненному труду и стремлениям мы имеем представление о влиянии радиации на организм, широкие диагностические и терапевтические возможности, огромное количество спасенных жизней не одного поколения, вектор развития медицины и около медицинских направлений науки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Leonidas_D_Marinelli
2. Brucer M. Leonidas D. Marinelli, Ph.D. *Radiology*. 1975;115(2):488-489. doi: <https://doi.org/10.1148/115.2.488>
3. Available at: https://infogalactic.com/info/Leonidas_D_Marinelli
4. Румянцев П.О., Корнев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2015. — Т. 11. — №4. — С. 51-55. [Rumiantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(4):51-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015451-55>
5. Fano U. Leonidas D. Marinelli (1906-1974). *Radiat Res*. 1975;61(3):538-539. doi: <https://doi.org/10.2307/3574129>
6. Available at: <https://www.orau.org/ptp/collection/Miscellaneous/marinelli.htm>
7. Marinelli LD, Hill RF. In *Brookhaven National Laboratory Conference Report BNL-C-5*; 1948, 98 p.
8. Bruner, H.D. and Perkinson, J.D. *A Comparison of Iodine-131 Counting Methods*. *Nucleonics* October 1952, 57 p.
9. Dratz, A.F. *Well-Bottom Container Improves Gamma Counting*, *Nucleonics* August 1957, 83 p.
10. Marinelli LD. Dosage determination in the use of radioactive isotopes. *J Clin Invest*. 1949;28(6 Pt 1):1271-1280. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI102194>
11. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/АЛАРА>
12. Godfrey JM. Leonidas Marinelli: Pioneer in Radiological Physics. September 2013.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Юдаков Данила Витальевич [Danila V. Yudakov]**; адрес: Россия, 115409, Москва, Каширское ш., д. 31, [address: 31, Kashirskoe hwy, 115409, Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0001-9708-0470; eLibrary SPIN: 9299-6542; e-mail: danila27.03@mail.ru

Бондаренко София Павловна [Sofia P. Bondarenko]; ORCID: 0000-0003-0259-372X; eLibrary SPIN: 8352-1085; e-mail: sofiyabondrnimu@gmail.com

Трухин Алексей Андреевич [Alexey A. Trukhin]; ORCID: 0000-0001-5592-4727; eLibrary SPIN: 4398-9536; e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Юдаков Д.В., Бондаренко С.П., Трухин А.А. От физики до медицины. Фундаменталист Леонидас Д. Маринелли // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2021. — Т. 17. — №4. — С. 21-25.

doi: <https://doi.org/10.14341/ket12547>

Рукопись получена: 24.07.2020. Одобрена к публикации: 29.11.2021.

TO CITE THIS ARTICLE:

Yudakov DV, Bondarenko SP, Trukhin AA. From physics to medicine, fundamentalist Leonidas D. Marinelli. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(4):21-25. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12547>

Received: 24.07.2020. Accepted: 29.11.2021.

К ЮБИЛЕЮ ЭДИТ ХИНКЛИ КВИМБИ

© А.П. Лущикова^{1*}, А.И. Чемшит²

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

В начале XX в. весь мир находился в поисках направлений применения радиоактивных веществ, в частности радия. Радий стали использовать для лечения онкологии, однако никто не знал грани между чрезмерной и недостаточной поглощенной дозой облучения. Родоначальником радиобиологии можно считать Льюиса Гарольда Грея, который смог определить поглощенную дозу радиации, единица измерения которой в системе СИ названа в его честь. Но именно Эдит Квимби занялась поиском той самой терапевтически эффективной поглощенной дозы. Ее задачей было рассчитать минимальную дозировку радиоактивности для каждого пациента. Ею были написаны 75 статей, выпущены книги, которые стали основой современных понятий биофизики и настольными книгами последующих поколений радиологов. Она стала первой женщиной и первым физиком, который стал президентом Американского Общества Радия, организацией, которая занимается изучением и лечением онкологии. В свое время Артур Комптон сказал о необходимости внедрять и применять физику в медицине, а Квимби в своей благодарственной речи высказала необходимость создания общества медицинских физиков, и в 1958 г. было создано Американское Общество Медицинских Физиков. Эдит Квимби была и остается знаковой фигурой в истории развития медицинской физики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Эдит Хинкли Квимби; медицинская физика; радиобиология; лучевая терапия; онкология щитовидной железы; эндокринология; радиология; история медицины.

ANNIVERSARY OF EDITH HINKLEY QUIMBY

© Anna P. Lushchikova^{1*}, Anastasia I. Chemshit²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

At the beginning of the 20th century, the whole world was searching for radioactive substances application, in particular radium. Radium can be used to treat oncology, but no one knew the verge of overdosing and underdosing. The founder of radiobiology can be considered Lewis Gray, who introduced unit for absorbed dose of radiation [1]. It was Edith Quimby who started looking for that therapeutically effective absorbed dose. It's to calculate the minimum effective dose of activity for each patient. She has written 75 articles, published books that have become used concepts in biophysics, and handbooks of modern editions of radiologists. She became the first woman and the first physicist to become president of the American Radium Society, an organization dedicated to the study and treatment of cancer. At one time, Arthur Compton spoke about the need to introduce and apply physics in medicine, and Quimby, in her acceptance speech, outlined the need for an organization of medical physicists, and in 1958, owing to her, the American Society of Medical Physicists was created. Edith Quimby was and remains an iconic figure in the history of the development of medical physics.

KEYWORDS: Edith H. Quimby; medical physics; radiobiology; radiation therapy; thyroid carcinoma; endocrinology; history of medicine.

ЖИЗНЬ И ПРОФЕССИЯ

Эдит Хинкли Квимби (рис.) родилась 10 июля 1891 г. в семье Артура и Нарриет Хинкли в Рокфорде, впоследствии семья переехала в Айдахо, где Квимби и закончила среднюю школу.

Эдит Хинкли росла очень любознательным ребенком и благодаря наставлениям отца и учителей научилась находить ответы на все интересующие вопросы в книгах. После окончания школы девушка получила возможность обучаться в колледже Уитмена Уолла, штат Вашингтон,

где стала первой женщиной, окончившей курс физики и математики.

После колледжа работала преподавателем естественных наук в Ниссе, штат Орегон. В 1916 г. окончила Калифорнийский университет и получила степень магистра по физике, а также вышла замуж за Ширли Леона Квимби [2].

Ее муж работал преподавателем в Антиохийском институте, однако после зачисления в военно-морской флот Эдит заняла его место. В 1919 г. стала преподавателем в Колумбийском университете и получила степень кандидата физических наук.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.





Рисунок. Эдит Хинкли Квимби.

Материальное положение семьи было тяжелым, и для того, чтобы продолжать жить в Нью-Йорке, девушка вынуждена была искать работу, помимо преподавания в Колумбийском университете. В это время в Мемориальной больнице физик Джоаккино Файлла занимался исследованиями применения радиации в медицине и искал себе помощника. С его слов, Файлла никогда не думал, что его ассистентом может стать юная девушка, однако готов был дать Эдит Квимби шанс с испытательным сроком в 6 мес. Их сотрудничество в дальнейшем продлилось более 40 лет [3, 4].

В то время не существовало общепринятых методов лечения, но уже тогда радий активно использовался в лечении онкологии. Радийсодержащие иглы апплицировались к опухолям в хаотичном порядке, без какой-либо уверенности в том, что опухоль получит достаточное радиационное воздействие. Квимби была первой, кто определил распределение поглощенной дозы излучения в тканях, в зависимости от порядка аппликации игл. Методы, описанные ей в 1932 г., по выбору наиболее эффективной позиции радиевых игл послужили основой для формирования системы Паркера–Патерсона (она же Манчестерская система, предусматривает получение однородной дозы в плоскости и объеме), а также широко применялись в США до середины восьмидесятых годов, до активного развития компьютерных технологий. В это же время она заметила, что различные количества бета- и гамма-лучей вызывают один и тот же биологический эффект — эритему кожи. Основываясь на этом, она сформировала концепцию относительной биологической эффективности радиации, использование которой существует и по сей день [5].

В 1940 г. она была награждена Медалью Дженуэй от Американского Радиевого Общества, а в 1941 г. получила Золотую медаль от Радиологического общества

Северной Америки. Жизнь Эдит Квимби была неразрывно связана не только с физикой, но и с медициной. С 1941 г. была доцентом кафедры радиологии медицинского колледжа Корнельского университета, а с 1942 по 1954 гг. — доцентом кафедры радиологической физики Колледжа врачей и хирургов Колумбийского университета, где работала с искусственными радиоизотопами. Исследования основывались на применении радиоактивного натрия йодида для диагностики и лечения рака щитовидной железы и опухолей головного мозга. Состояла в Американском физическом обществе и была президентом Американского общества радия, была членом Консультативного комитета по медицинскому использованию изотопов, Комиссии по атомной энергии. С 1954 г. посвятила себя преподаванию в Колумбийском университете. В 1960 г. стала заслуженным профессором радиологии [6].

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Свой вклад в эндокринологию Квимби внесла работой «О поздних осложнениях лучевой терапии у пациентов с гипертиреозом».

Статья была опубликована в 1949 г. В ней она и ее команда ответили на вопрос о безопасности проведения радионуклидной терапии гипертиреоза с применением радиоактивного йода. Опрос проводился среди 70 рентгенологов и 31 эндокринолога. Респонденты должны были ответить на ряд вопросов.

1. Наблюдали ли вы возникновение онкологии щитовидной железы после радионуклидной терапии гипертиреоза йодом? Если да, определялись ли в щитовидной железе узлы?
2. Наблюдали ли вы развитие онкологии в окружающих тканях после радионуклидной терапии гипертиреоза йодом?
3. Видели ли вы возникновение онкологических заболеваний в непораженной щитовидной железе, при воздействии излучения на эту зону в связи с другим заболеванием?
4. Видели ли вы развитие рака щитовидной железы у пациентов, которые подвергались лечению гипертиреоза не лучевыми методами?

Если ответом на один из вопросов являлось «Да», то специалист должен был прикрепить историю болезни данного пациента.

Всего 71 специалист ответили «Нет» на весь перечень вопросов, еще 4 посчитали себя некомпетентными в данной теме.

На первый вопрос 10 докторов ответили «Да» и прислали соответствующие истории болезней. Обобщая их, можно сказать, что излучение никак не повлияло на малигнизацию тканей у кого-либо из этих пациентов. Стоит отметить, что в то время технология наработки йода отличалась от современной, в состав могли входить примеси радиоактивных веществ, что могло сказаться на образовании неоплазий.

Отвечая на второй вопрос, 8 рентгенологов утверждали, что они видели развитие рака в окружающих тканях — коже шеи — после лучевой терапии гипертиреоза. Также были сведения о двух случаях рака гортани, одном случае рака пищевода и одном случае рака

трахеи. Пациенты с раком пищевода и трахеи, женщины 34 и 28 лет, получили довольно большую дозу радиации. Стоит отметить, что у обеих позже были выявлены обширные телеангиэктазии в области облученной зоны.

Отвечая на третий вопрос, никто не дал сведений о зарегистрированных случаях развития рака в непораженной щитовидной железе.

Что касается четвертого вопроса, 9 специалистов заявили об увиденных случаях развития рака щитовидной железы на фоне лечения гипертиреоза не лучевой терапией.

По результатам данного опроса, можно было сделать вывод, что если осложнения и существуют, то встречаются довольно редко. Исходя из этого, авторы сделали вывод, что польза от лучевой терапии радиоактивным йодом при гипертиреозе превосходила риски дальнейшей малигнизации железы и близлежащих тканей [7]. Эти исследования сделали Эдит Квимби пионером в области ядерной медицины и медицинской физики. Стоит отметить, что на сегодняшний день технология радиойодтерапии проводится безопасно. Многолетний опыт позволил минимизировать радиационное воздействие, в том числе это заслуга Квимби, которая дала первую математическую модель расчета терапевтической активности. Сегодня последователи применяют современные методы моделирования распространения элементарных частиц и умеют прогнозировать достижения эффекта лечения на предтерапевтическом этапе.

Помимо этого, будучи плодовитым писателем, она сделала ряд публикаций по различным аспектам медицинского применения рентгеновских лучей и радиоактивных изотопов. Эдит Квимби также была соавтором широко известной книги под названием «Физические основы радиологии». По мере того, как радиационная физика и биофизика становились все более важными и актуальными, возникла потребность в профессионально подготовленных специалистах во всех отраслях этой области.

В Колумбийском университете доктор Квимби оказала помощь в разработке двух программ повышения квалификации. Одна из них подразумевает получение степени магистра в радиологической физике, а другая — докторскую степень в области биофизики. И то и другое предполагает сотрудничество значительной группы профессорско-преподавательского состава, что способствовало формированию междисциплинарной команды специалистов. Несмотря

на свой уход на пенсию, доктор Квимби все еще активно преподавала в обеих этих программах [8]. Она всегда интересовалась профессиональными обществами и их деятельностью. Эдит Квимби была приглашенным экспертом Американского совета радиологии с 1934 г., членом Национального комитета по радиационной защите и измерениям с 1937 г.

Она много путешествовала по Европе и Южной Америке, принимала участие во многих международных и межамериканских конгрессах по радиологии, также являлась почетным членом нескольких латиноамериканских радиологических организаций.

Ее почести и награды были многочисленными. Эдит имеет две почетные докторские степени, одну в Уитмен-колледже и одну в Университете Ратгерса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

О себе Эдит Квимби говорила: «Моя жизнь была счастливой и интересной. Моя профессиональная карьера началась с области, которая тогда была полна захватывающих проблем и которая со временем стала только увлекательнее. У меня всегда было хорошее здоровье и способность работать не покладая рук. Я благодарна за поддержку и помощь всем, кто был опорой и помогал мне достичь такого успеха. Прежде всего, я глубоко обязана доктору Джоаккино Файлле, который заинтересовал меня этой сферой и всегда был рядом, критиковал и подсказывал. Также хочу выразить благодарность своим коллегам, без которых не было бы и десятой части моей работы. Рядом всегда был любящий и понимающий муж, гордившейся любым моим достижением и готовый помочь реализовать каждую мою идею. Я с уверенностью могу сказать, что моя жизнь прошла прекрасно, я счастливый человек!» [4].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Лущикова А.П. — ответственный за главу «Радиойодтерапия тиреотоксикоза», принимавший активное участие в написании главы «Жизнь и профессия», ответственный за внесение правок в статью; Чемшит А.И. — ответственный за главу «Заключение», принимавший активное участие в написании главы «Жизнь и профессия», консультант по вопросам медицинской физики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. peoples.ru [интернет]. Льюис Харольд Грэй [доступ от 09.08.2020]. Доступно по: https://www.peoples.ru/science/physics/louis_harold_gray/
2. yourdictionary.com [Internet]. Edith H. Quimby Facts. Encyclopedia of World Biography. The Gale Group, Inc.; c2010 [updated 10 June, 2020; cited 9 August 9, 2020]. Available from: <https://biography.yourdictionary.com/edith-h-quimby>.
3. Edith Hinkley Quimby. *J Nucl Med.* 1965;6:383-385.
4. Susan Ware. *Notable American women: A biographical dictionary. 5th edition.* Cambridge, Mass; London: Belknap press, 2004.
5. msu.edu [Internet]. Edith Quimby. The Health Physics Society. 1313 Dolley Madison Blvd., Suite 402 Mclean, Virginia 22101 [cited 09.08.2020]. Available from: <https://ehs.msu.edu/lab-clinic/rad/hist-figures/quimby.html>.
6. CWP at UCLA [Internet]. *Edith Hinkley Quimby*. P. 1997-2001. [cited 2020 Aug 9]. Available from: http://cwp.library.ucla.edu/Phase2/Quimby_Edith_Hinkley@842345678.html
7. Quimby EH. Late radiation effects in roentgen therapy for hyperthyroidism. *JAMA J Am Med Assoc.* 1949;140(12):1046. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1949.02900470050018>
8. Edith Quimby. *Phys Today.* July 2017. doi: <https://doi.org/10.1063/PT.6.6.20170710a>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лущикова Анна Павловна**, студент [**Anna P. Lushchikova**, student]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2 [8-2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1343-5252>; eLibrary SPIN: 9130-1274; e-mail: anlushch@gmail.com

Чемшит Анастасия Игоревна, студент [**Anastasia I. Chemshit**, student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2409-8706>; e-mail: chemshit2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Лущикова А.П., Чемшит А.И. К юбилею Эдит Хинкли Квимби // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2021. — Т. 17. — № 4. — С. 26-29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12542>
Рукопись получена: 22.07.2020. Одобрена к публикации: 29.11.2021.

TO CITE THIS ARTICLE:

Lushchikova AP, Chemshit AI. Anniversary of Edith Hinkley Quimby. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(4):26-29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12542>
Received: 22.07.2020. Accepted: 29.11.2021.

К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН ГАЛИНЫ АФАНАСЬЕВНЫ МЕЛЬНИЧЕНКО

Галина Афанасьевна Мельниченко — известный российский эндокринолог-исследователь, академик РАН, автор и руководитель фундаментальных и прикладных исследований. Г.А. Мельниченко — один из лидеров создания методологии по организации эндокринологической службы Российской Федерации. Г.А. Мельниченко внесла большой вклад в формирование современных представлений о роли аутоиммунных и йододефицитных состояний в развитии патологии щитовидной железы. Ведущий в России специалист по заболеваниям гипоталамо-гипофизарной системы, орфанным эндокринопатиям, надпочечниковой патологии, синдромам множественных эндокринных неоплазий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Галина Афанасьевна Мельниченко; эндокринолог; юбилей; академик РАН.

ON THE ANNIVERSARY OF GALINA A. MELNICHENKO, ACADEMICIAN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

Galina Afanasyevna Melnichenko is a well-known Russian endocrinologist-researcher, academician of the Russian Academy of Sciences, author and head of fundamental and applied research. G.A. Melnichenko is one of the leaders in creating a methodology for organizing the endocrinological service of the Russian Federation. G.A. Melnichenko made a great contribution to the formation of modern ideas about the role of autoimmune and iodine deficiency states in the development of thyroid pathology. Leading Russian specialist in diseases of the hypothalamic-pituitary system, orphan endocrinopathies, adrenal pathology, multiple endocrine neoplasia syndromes.

KEYWORDS: Galina A. Melnichenko; endocrinologist; anniversary; Academician of the Russian Academy of Sciences.



28 ноября все эндокринологи отмечают юбилей известного профессора, академика РАН, вице-президента Российской ассоциации эндокринологов, яркого педагога и главного редактора журнала «Клиническая и экспериментальная тиреодология» Галины Афанасьевны Мельниченко.

Галина Афанасьевна Мельниченко — один из лидеров создания методологии по организации эндокринологической службы Российской Федерации, ведущий в России специалист по заболеваниям гипоталамо-гипофизарной системы, орфанным эндокринопатиям, надпочечниковой патологии, синдромам множественных эндокринных неоплазий.

В 1972 г. успешно окончила лечебный факультет РГМУ (МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова). По окончании ординатуры и аспирантуры работала младшим научным сотрудником Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (ныне ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). С 1979 по 1987 гг. была ассистентом, а затем доцентом на кафедре внутренних болезней №1 ММА им. И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), где в 1988 г. при 1-м лечебном факультете под руководством профессора Ивана Ивановича Дедова была создана кафедра эндокринологии. С 1992 г. Галина Афанасьевна — профессор кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, с 2004 г. — член-корреспондент РАМН. В 2011 г. Г.А. Мельниченко присвоено ученое звание академика РАМН, а с 2013 г. — академик РАН, отделение медицинских наук. С 2002 г. Галина Афанасьевна являлась директором Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, с 2020 г. по настоящее время — заместитель директора Центра по научной работе.

Галина Афанасьевна — автор и руководитель многих фундаментальных и прикладных исследований в эндокринологии. Основные направления научной деятельности посвящены изучению проблем нейроэндокринной системы, вопросам персонифицированной диагностики и лечения заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, роли полиморфизма пролактина, клиническому значению его изоформ. Г.А. Мельниченко принадлежит разработка подходов к ведению пациентов с синдромом гиперпролактинемии, различными формами эндокринного бесплодия у мужчин и женщин.

Г.А. Мельниченко и ее учениками внедрены технологии диагностики и динамической стратификации папиллярно-го рака щитовидной железы, показания к использованию

радиоактивного йода при раке щитовидной железы, развернуты широкомасштабные исследования по мониторингу йододефицитных состояний в Российской Федерации, результаты которых легли в основу Постановления правительства Российской Федерации и Национальной программы «О мерах профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода». Г.А. Мельниченко до настоящего времени является руководителем и научным куратором Национальной программы по скринингу, мониторингу и профилактике йододефицитных состояний в России.

Г.А. Мельниченко и ее ученикам по праву принадлежит приоритет и международное признание в области изучения функциональной системы, регулирующей половые функции у мужчин и женщин, в изучении возможности и разработке методов коррекции репродуктивных нарушений при различных эндокринопатиях, в том числе с использованием методом вспомогательных репродуктивных технологий, а также способы гормональной реабилитации мужчин и женщин в пожилом возрасте.

Академик РАН Г.А. Мельниченко — член Европейских ассоциаций по эндокринологии, эксперт ВАК Российской Федерации по терапевтическим дисциплинам, главный редактор журнала «Клиническая и экспериментальная тиреология», заместитель главного редактора журналов «Проблемы эндокринологии» и «Ожирение и метаболизм», руководитель интернет-проекта «Тиронет».

Г.А. Мельниченко создана научная школа — под ее руководством защищено 20 докторских и 40 кандидатских диссертаций. Она — автор более 700 научных публикаций, монографий, руководств, методических пособий, в том числе выдержавшего уже три издания и переведенного на ряд языков стран СНГ учебника по эндокринологии для студентов медицинских вузов. Является куратором разработки более 30 клинических рекомендаций, выпущенных Российской ассоциацией

эндокринологии, в том числе в соавторстве с ассоциациями онкологов, радиологов, офтальмологов и др., а также является руководителем исследований, выполняемых по грантам Российского научного фонда, РФФИ.

Галина Афанасьевна Мельниченко является членом Бюро Отделения медицинских наук РАН; членом Президиума Высшей аттестационной комиссии РФ по терапевтическим дисциплинам; почетным членом академии наук Казахстана; вице-президентом Российской ассоциации эндокринологов; членом Европейской ассоциации нейроэндокринологов, Европейской тиреологической ассоциации, Международной ассоциации эндокринологов (Endo-society).

Галина Афанасьевна — талантливый ученый, замечательный лектор, неутомимый организатор. Она постоянно находится в творческом поиске и успешно воплощает в жизнь новые идеи, увлекая за собой своих многочисленных учеников. Галина Афанасьевна — очень щедрый человек, она охотно делится своими знаниями и временем со всеми, кто приходит к ней за помощью, молодыми врачами, пациентами, коллегами. Галина Афанасьевна для нас, коллег, учеников и студентов, — пример самоотдачи, настойчивости в профессии и жизненного успеха.

За последние годы Галиной Афанасьевной опубликовано третье издание учебника по эндокринологии для студентов, в рамках национального проекта «Здоровье» выпущен цикл рекомендаций для практических врачей. В 2008 г. она награждена орденом Почета Российской Федерации за вклад в науку. В 2011 г. академику РАН Мельниченко Г.А. присвоена первая премия Всероссийского конкурса «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». 24 сентября 2021 г. Галина Афанасьевна стала лауреатом премии года Правительства РФ в области образования.

Друзья, коллеги, ученики, читатели и редакция журнала «Клиническая и экспериментальная тиреология» сердечно поздравляют главного редактора Галину Афанасьевну с юбилеем, желают успехов, здоровья и новых творческих свершений.

Рукопись получена: 21.12.2021. Одобрена к публикации: 22.12.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

К юбилею академика РАН Галины Афанасьевны Мельниченко // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2021. — Т. 17. — №4. — С. 30-31. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12714>

TO CITE THIS ARTICLE:

On the anniversary of Galina A. Melnichenko, Academician of the Russian Academy of Sciences. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(4):30-31. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12714>

