

УДК 577.175.44:612.392.64(57.084)
© Коллектив авторов, 2021

Л.Ф. Алмакаева¹, Г.А. Байбурина¹, Д.Э. Байбурина¹, Ф.Х. Камилов¹, Д.Ю. Гребнев²

**РЕФЕРЕНТНАЯ И ОПЕРАТИВНАЯ ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ПАМЯТЬ
ПОТОМСТВА КРЫС С МЕРКАЗОЛИЛОВЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ
И КОРРЕКЦИЕЙ ГИПОТИРЕОЗА ЙОДСАХАРИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Екатеринбург

Цель работы – исследование референтной и оперативной пространственной памяти потомства животных с экспериментальным гипотиреозом и оценка эффективности коррекции гипотиреоза новым йодсахаридным комплексом.

Материал и методы. Двухмесячные крысы-самцы – потомство крыс с гипотиреозом (мерказолил внутрижелудочно 2,5 мг/100 г массы тела 21 день) (опытная группа), часть из которых до спаривания 30 дней находилась на общевиварном рационе (группа сравнения), а часть на йодобогатенном – получала йодсахаридный комплекс йодстевиолгликозид ребаудиозид А 2,5 мкг йода/100 г массы тела (основная группа). В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли уровни тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина, общего трийодтиронина. Для оценки пространственного обучения и памяти животных использовали тест «Восьмирукавный радиальный лабиринт».

Результаты проведенных исследований показали, что мерказолиловый гипотиреоз у родителей экспериментальных животных негативно отражается на тиреоидном гормоногенезе потомства, вызывает развитие нарушений оперативной и долговременной памяти, существенно снижая средний балл на этапах тестирования. У потомства крыс, которые провели 30-дневный восстановительный период на общевиварном питании, уровень тиреотропина в плазме крови оставался повышенным, а уровень свободного тироксина сниженным, что свидетельствует о сохранении гипотиреоза. Содержание животных на йодобогатенном рационе способствовало восстановлению у потомства функциональной активности щитовидной железы и улучшению показателей референтной и оперативной пространственной памяти.

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, референтная и оперативная память, йодсахаридный комплекс.

L.F. Almakava, G.A. Bayburina, D.E. Bayburina, F.Kh. Kamilov, D.Yu. Grebnev
**REFERENCE AND OPERATIVE SPATIAL MEMORY OF RATS BROOD
WITH MERCAZOLYL HYPOTHYROIDISM AND CORRECTION
OF HYPOTHYROIDISM WITH IODINE SACCHARIDE COMPLEX**

The aim of this work is to study the reference and operational spatial memory of animals brood with experimental hypothyroidism and to evaluate the effectiveness of hypothyroidism correction with a new iodine-saccharide complex.

The object of the study: two-month-old male rats – the offspring of rats with hypothyroidism (mercazolyil intragastrically 2.5 mg / 100 g body weight for 21 days) (experimental group), some of which were on a general food ration for 30 days before mating (comparison group), and some on iodine-enriched - received iodine-saccharide complex iodosteviol glycoside rebaudioside A 2.5 µg iodine / 100 g body weight (main group). In blood plasma, the levels of thyroid-stimulating hormone, total and free thyroxine, and total triiodothyronine were determined by enzyme immunoassay. To assess the spatial learning and memory of animals we used the test «Eight-arm radial maze».

The results of the studies showed that mercazolyil hypothyroidism in parents of experimental animals negatively affects the thyroid hormone genesis of the offspring, causes the development of impaired operative and long-term memory, significantly reducing the average score at the testing stages. In the offspring of rats that underwent a 30-day recovery period on general food, the level of thyrotropin in the blood plasma remained elevated, and the level of free thyroxine decreased, indicating the persistence of hypothyroidism. Keeping animals on an iodine-enriched diet promoted the restoration of the functional activity of the thyroid gland in the offspring and an improvement in the indices of reference and operational spatial memory.

Key words: experimental hypothyroidism, thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine, reference and operative memory, iodine-saccharide complex.

В большинстве стран патология щитовидной железы занимает одно из ведущих мест в структуре эндокринных заболеваний [16], что определяется многими факторами, в том числе природным дефицитом йода. Наиболее уязвимыми группами населения к влиянию йододефицита, вызывающего снижение функциональной активности щитовидной железы, являются беременные женщины, кормящие матери и дети. Вопрос влияния дефицита йода на развитие мозга плода и новорожденного, на состояние интеллектуальных способностей и когнитивных

функций детей привлекает особое внимание. Более того, по мнению ряда авторов [2,5,9,13] дефицит йода препятствует социально-экономическому прогрессу в развитии общества. Влияние йодного дефицита на интеллектуальные способности человека представляется ведущим аргументом при внедрении стратегии йодной профилактики в странах, где йододефицит является проблемой государственного уровня. На территории Башкортостана, являющегося одним из регионов России с природной недостаточностью содержания йода в почве и

воде, распространенность зоба среди женского населения фертильного возраста составляет более 20% [8]. Тиреоидная недостаточность значительно повышает риск развития выкидыша, врожденных аномалий, увеличению младенческой смертности, задержке физического и умственного развития, вплоть до кретинизма, формированию неонатального или врожденного зоба. Йододефицит является единственной главной причиной предотвратимого повреждения головного мозга у плодов и младенцев, а также замедленного психомоторного развития у маленьких детей [1,2,5,9]. Наиболее частым проявлением йододефицита являются зоб и его осложнения, гипотиреоз и нарушения когнитивных функций [16].

Применение в питании йодированной поваренной соли в качестве простой и эффективной меры профилактики позволило снизить остроту проблемы в большинстве стран [9,16]. Однако при использовании йодированной соли нередко развиваются побочные эффекты. Для их предотвращения предлагается применять продукты, в которых йод связан с органическими соединениями, что позволяет корректировать интенсивность поступления йода. В отличие от поваренной соли йод в этих органоминеральных комплексах лучше сохраняется, выдерживает повышение температуры при термической обработке пищи, не меняет органолептических свойств продуктов и, что наиболее существенно, более равномерно всасывается из желудочно-кишечного тракта, предотвращая временную гиперйодизацию и развитие эффекта Вольфа–Чайкова [10,11]. Для расширения производства йодсодержащих продуктов повседневного спроса (хлебо-булочные изделия, молочные продукты, колбасы и т.д.) особое внимание привлекают применяемые в пищевой промышленности углеводные структуры (пектин, инулин, хитозан, олигосахара), обладающие адъювантными свойствами в отношении йода.

Цель работы – исследование референтной и оперативной пространственной памяти у потомства животных с экспериментальным мерказолиловым гипотиреозом и оценка эффективности коррекции гипотиреоза новым йодсахаридным комплексом.

Материал и методы

Исследования проведены на 40 двухмесячных крысах-самцах, родившихся у животных соответствующих групп: контрольной (1-я), опытной (2-я), сравнения (3-я), основной (4-я), по 10 особей в каждой, с соблюдением этических норм и рекомендаций по гуманному обращению с лабораторными жи-

вотными. Крысы находились на виварном рационе (комбикорм для лабораторных животных ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия) со свободным доступом к воде. У родителей (самки и самцы) крысят опытной группы вызвали развитие гипотиреоза путем внутрижелудочного ежедневного введения в течение 21 суток мерказолила (тиамазола), тормозящего включение йода в тиреоглобулин, по 2,5 мг / 100 г массы тела [4]. Контрольным животным вместо мерказолила ежедневно внутрижелудочно вводили физиологический раствор. На 22-е сутки животных 1- и 2-й групп (каждую в отдельности) спаривали, помещая в клетки по 2 самки и 1 самца. В результате скрещивания крыс, беременность и лактация самок опытной (2-й) группы проходили в условиях мерказолилового гипотиреоза. Родители крысят 3- и 4-й групп в течение 21 суток так же, как и животные 2-й группы, подвергались воздействию тиреостатика, затем в течение 30 суток проходили реабилитацию, после чего их спаривали. Крысы 4-й группы в восстановительном периоде дополнительно к виварному питанию получали новый йодсахаридный комплекс в виде йодстевиолгликозида ребаудиозид А из расчета 2,5 мкг йода/100 г массы тела [6]. Стевиолгликозид ребаудиозид А совместим с технологиями пищевых производств. Он является подсластителем, заменителем сахарозы. Это один из гликозидов растения *Stevia Rebaudiana Bertony*, которое расщепляется в желудочно-кишечном тракте.

У крыс в плазме крови определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ – реагенты ТТН EIA-5296 фирмы DRG Diagnostics HmbH, общего (oT_4) и свободного тироксина (cT_4), общего трийодтиронина (oT_3) (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», Россия) методом иммуноферментного анализа (анализатор «Stat Fox 2100», США) и рассчитывали отношение oT_3/oT_4 , характеризующее процессы йодизации тиреоглобулина и $oT_3+oT_4/ТТГ$ и свидетельствующее о нарушении механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [7].

Для оценки пространственного обучения и памяти животных был использован тест «Восьмирукавный радиальный лабиринт». При составлении протокола тестирования руководствовались рекомендациями [3,15]. Крыс тестировали 2 раза в день с интервалом 60 минут. Общая продолжительность исследования составила 6 дней, пятый – день отдыха. В ходе эксперимента фиксировались количество корректных входов в рукава (с извлечением приманки) и число ошибок (любой некорректный вход в рукав) с последующей

оценкой памяти (в баллах) по формуле: (количество корректных входов) – (количество некорректных входов) / (количество корректных входов) + (количество некорректных входов) [15]. Способ подсчета описывает индивидуальную производительность памяти: показатель 1, отражает безошибочное выполнение испытания, а показатель -1, указывает на противоположный результат (ни одного корректного входа).

Описательная статистика данных включала расчет средних значений и среднеквадратичных отклонений $M \pm \sigma$. При нормальном распределении признака в группах выборки (критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка) данные обрабатывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, post-hoc анализа и теста Бон-

феррони. При асимметричном распределении признаков применяли непараметрические критерии множественного сравнения Крускала–Уоллиса (H) и Данна. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Развитие мерказолилового гипотиреоза у родителей негативно отражается на когнитивной функции потомства. У двухмесячных крысят, рожденных от родителей с мерказолиловым гипотиреозом, были установлены существенные изменения пространственной памяти. Как и ожидалось, лучшую обучаемость по показателю усредненного (за второй и третий этапы теста) уровня памяти в течение всего испытания (долговременная память) показывали животные контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Усредненное значение балла памяти (за второй и третий этапы теста) в каждый день исследования у потомства крыс с экспериментальным гипотиреозом и с коррекцией гипотиреоза йодсахаридным комплексом, $M \pm \sigma$

Группы животных	Дни исследования				
	1-й	2-й	3-й	4-й	6-й
1-я группа - контрольная	-0,58±0,11	-0,60±0,10	-0,53±0,12	-0,50±0,10	-0,44±0,11
2-я группа - опытная	-0,77±0,10	-0,80±0,04	-0,70±0,04	-0,61±0,05	-0,57±0,08
	p=0,004	p=0,001	p=0,006	p=0,137	p=0,029
3-я группа - сравнения	-0,71±0,04	-0,65±0,08	-0,65±0,13	-0,58±0,12	-0,51±0,09
	p=0,036 p1=0,948	p=1,0 p1=0,008	p=0,023 p1=0,977	p=0,197 p1=0,955	p=1,0 p1=0,892
4-я группа - основная	-0,60±0,07	-0,59±0,09	-0,61±0,10	-0,52±0,11	-0,44±0,12
	p=0,943 p1=0,004	p=1,0000 p1<0,001	p=0,9916 p1=0,086	p=0,9875 p1=0,217	p=1,0 p1=0,022
	p2=0,043	p2=1,0	p2=0,238	p2=0,306	p2=0,876

Примечание. Статистическая значимость различий p – с 1-й; p1 – со 2-й; p2 – с 3-й группами по критерию Данна.

Следует подчеркнуть, что перерыв между 4-м и 6-м днями не нарушают тенденции к повышению среднего балла памяти ни в одной из групп, что указывает на активацию долговременной пространственной памяти у потомства независимо от факта воздействия тиреостатика на родителей, однако степень активации зависит от времени начала коррекции мерказолилового гипотиреоза у родителей.

Оперативную память анализировали, используя оценку памяти на разных этапах теста в фазе тестирования в каждый день обучения. При двукратном тестировании в течение одного дня с перерывом в течение 60 минут наблюдалась тенденция к повышению среднего балла памяти, что свидетельствует об активации оперативной пространственной памяти. Это отмечалось в каждой группе животных на протяжении всего периода исследования, хотя и в разной степени. У животных контрольной и основной групп скачок активации рабочей памяти регистрировался на 4- и 6-й дни обучения (табл. 2), что характерно для неинбредных животных без серьезных нарушений когнитивных функций [3]. В 3-й груп-

пе крыс статистическая достоверность между этапами наблюдалась только в первый день ($p < 0,001$). Стабильная тенденция к прогрессирующему улучшению рабочей памяти была очевидна во все последующие дни обучения.

Результаты наших исследований не противоречат данным литературы, в которой продемонстрировано снижение показателей когнитивного и моторного развития детей, рожденных матерями с йододефицитной гипотироксинемией в периоде гестации [2,14]. Гипофункция щитовидной железы во время внутриутробного развития и в раннем детском возрасте приводит к задержке созревания и становления функций головного мозга ребенка. Тиреоидные гормоны стимулируют и контролируют пролиферацию, миграцию и организацию нейронов, глиальных клеток, необходимых для миелинизации нервных волокон, организации синапсов, участвуют в формировании наиболее важных для интеллекта структур головного мозга [12,13,14]. При дефиците гормонов щитовидной железы нарушается регуляция активности генов, кодирующих синтез основных белков в различных

типах нервных клеток, своевременность и синхронизация воздействия тиреоидных гормонов, совпадающих с периодом чувствительности специфических генов к ним, являются необходимым аспектом процессов раз-

вития мозга. Тиреоидные гормоны как своеобразный таймер обеспечивают строгую последовательность событий, синхронизируя формирование, созревание и функционирование мозга [5].

Таблица 2

Средний балл памяти на 2- и 3-м этапах теста в фазе тестирования у потомства крыс с экспериментальным гипотиреозом и с коррекцией гипотиреоза йодсахаридным комплексом, $M \pm \sigma$

Дни и этапы исследования		Группы животных							
		1-я контрольная		2-я опытная		3-я сравнения		4-я основная	
		средний балл	p	средний балл	p	средний балл	p	средний балл	p
1-й день	2 этап	-0,60±0,10	0,531	-0,77±0,11	0,995	-0,76±0,06	<0,001	-0,61±0,07	0,527
	3 этап	-0,57±0,12		-0,77±0,09		-0,65±0,03		-0,59±0,07	
2-й день	2 этап	-0,64±0,10	0,137	-0,83±0,05	0,021	-0,67±0,09	0,266	-0,61±0,08	0,287
	3 этап	-0,56±0,11		-0,78±0,04		-0,62±0,07		-0,57±0,10	
3-й день	2 этап	-0,58±0,10	0,093	-0,75±0,03	<0,001	-0,68±0,13	0,342	-0,63±0,09	0,383
	3 этап	-0,48±0,15		-0,65±0,04		-0,62±0,14		-0,59±0,10	
4-й день	2 этап	-0,56±0,08	0,025	-0,62±0,05	0,429	-0,60±0,11	0,557	-0,57±0,09	0,047
	3 этап	-0,43±0,14		-0,60±0,06		-0,56±0,13		-0,45±0,14	
6-й день	2 этап	-0,50±0,10	0,041	-0,58±0,08	0,569	-0,53±0,08	0,362	-0,53±0,08	0,003
	3 этап	-0,38±0,13		-0,56±0,07		-0,49±0,10		-0,31±0,19	

Примечание. Статистическая значимость различий между этапами вычислена с применением критерия Манна-Уитни.

Плацента лишь частично проницаема для тироксина, и важнейшее значение в поддержании уровня тиреоидных гормонов после начала функционирования щитовидной железы плода имеет активность плацентарных тирониндейодиназ, прежде всего дейодиназы типа 3 – D3, уровень которой в плаценте непрерывно увеличивается на протяжении всего периода гестации [2]. Её функция в этих условиях сводится к обеспечению плода дополнительным количеством йода. В крови плода активность тирониндейодиназы D3 снижается. С одной стороны, эти изменения являются ключевым фактором в обеспечении плода йодом и поддержании достаточной концентрации тиреоидных гормонов в его организме, с другой – приводят к увеличению использования фетоплацентарным комплексом T_3 - и T_4 -матери, повышению потребности в йоде и дополнительной стимуляции щитовидной железы беременной. При гипофункции щитовидной железы у матери плод постоянно испытывает нехватку микроэлемента, и в результате фетальная щитовидная железа подвергается хронической непрекращающейся стимуляции, последствиями которой являются нарушения чувствительности тироцитов к регуляторным сигналам с развитием дистиреоза, неонатального и врожденного зоба [2,5]. Введение животным мерказолила приводит к развитию гипотироксинемии в результате ингибирования активности тиреопероксидазы, катализирующей процессы окисления и присоединения йодида к тирозильным остаткам в структуре тиреоглобулина [7].

С этих позиций изучение тиреоидного статуса у потомства, рожденного от крыс, беременность и лактация которых проходили в

условиях мерказолилового гипотиреоза (2-я, опытная группа), представляло существенный интерес. Определение содержания в плазме крови у этой группы животных ТТГ выявило его увеличение на фоне снижения уровня тироксина (табл. 3), что характеризует наличие гипофункции щитовидной железы. Об этом свидетельствуют и результаты расчета отношения oT_4/oT_3 и oT_4+oT_3/TTG (табл. 4). Расчетный показатель oT_4/oT_3 у потомства животных опытной группы по сравнению с крысами контрольной группы был снижен, вследствие течения разных процессов. Во-первых, его уменьшение может отражать смещение процессов йодизации тиреоглобулина с превалированием образования T_3 в тироцитах в условиях йододефицита [7], во-вторых – характеризовать повышение интенсивности периферической конверсии тироксина в трийодтиронин под действием дейодиназ типов D1 и D2. Снижение другого расчетного показателя oT_4+oT_3/TTG констатирует нарушение контроля метаболизма и функционального состояния тироцитов со стороны тиреотропина или других механизмов регуляции оси гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа.

У потомства крыс с мерказолиловым гипотиреозом даже после 30-дневного восстановительного периода на общевиварном питании (3-я группа) признаки гипотиреоза сохранялись: несколько повышенной оказалась концентрация тиреотропина ($p<0,001$), сниженной – концентрация свободного тироксина ($p=0,0098$). Более того, у животных данной группы показатель oT_3+oT_4/TTG оставался сниженным ($p=0,0131$) по сравнению с контрольной группой крысят, что указывает на сохранение явлений дистиреоза.

Таблица 3

Содержание в плазме крови гормонов тиреоидной системы у крысят-самцов двухмесячного возраста (потомства крыс с мерказолиловым гипотиреозом и с коррекцией гипотиреоза йодсахаридным комплексом), $M \pm \sigma$

Гормоны	Группы животных, n=10			
	1-я контрольная	2-я опытная	3-я сравнения	4-я основная
ТТГ, мМЕ/л	1,03±0,05	1,41±0,20 p<0,0001	1,15±0,08 p=0,1717 p1<0,0001	1,07±0,07 p=1,0 p1<0,0001 p2=0,9683
сТ4, пмоль/л	15,2±1,28	13,3±0,81 p=0,0027	13,6±0,90 p=0,0098 p1=1,0	15,2±1,28 p=1,0 p1=0,0032 p2=0,0116

Примечание. Статистическая значимость различий p – с 1-й; p1 – со 2-й; p2 – с 3-й группами (по результатам ANOVA и теста Бонферрони).

Таблица 4

Отношение гормонов тиреоидной системы у потомства крыс с экспериментальным гипотиреозом и с коррекцией гипотиреоза йодсахаридным комплексом, $M \pm \sigma$

Показатели	Группы животных, n=10			
	1-я, контрольная	2-я, опытная	3-я, сравнения	4-я, основная
оТ4/оТ3	30,9±4,66	22,3±2,49 p=0,0011	27,8±4,50 p=0,8679 p1=0,0647	30,6±6,00 p=1,0 p1=0,0015 p2=1,0
оТ4+оТ3/ТТГ	72,6±4,40	47,4±6,51 p<0,0001	64,1±5,81 p=0,0131 p1<0,0001	70,57±6,02 p=1,0 p1<0,0001 p2=0,1006

Примечание. Статистическая значимость различий p – с 1-й, p1 – со 2-й, p2 – с 3-й группами (по результатам ANOVA и теста Бонферрони).

Содержание животных, подвергнутых действию тиреостатика, на йодобогащенном рационе в периоде реабилитации способствовало значительному улучшению у потомства функционирования тиреоидной системы – содержание ТТГ и гормонов щитовидной железы (оТ₃, оТ₄ и сТ₄) в плазме крови крысят 4-й группы не отличалось от показателей группы контроля.

Полученные данные указывают на возможность эффективной коррекции тиреоидной дисфункции применением нового йодсахаридного комплекса на основе биоразлагаемого стевииолгликозида ребаудиозида А. Гипотиреоз, вызванный ингибированием йодирования тиреоглобулина при действии мерказолила, обуславливает в последующем высокую степень потребности и поглощения йода щитовидной железой [7]. Содержание животных только на виварном питании в восстановительном периоде после прекращения введения тиреотоксиканта (3-я группа крыс-родителей) не обеспечивает йодом в полной мере необходимый уровень его в фолликулах. Йод, стабилизированный органической матрицей, способствует длительному и равномерному во времени его усвоению [11], создавая повышенную концентрацию микроэлемента в плазме крови (4-я группа крыс-родителей). Сравнительно давно установлено, что уровень йодида изменяет метаболические

процессы в клетках фолликул, оказывая влияние на каскад сигнальных передач по цАМФ и Ca²⁺-инозитолфосфатным путям [7,9]. Однако механизмы корректирующего влияния йодстевииолгликозида ребаудиозида А на восстановление тиреоидного статуса при мерказолиловом гипотиреозе требуют дальнейших целенаправленных исследований.

Выводы

1. Моделирование гипотиреоза ежедневным внутрижелудочным введением в течение 21 суток мерказолила в дозе 2,5 мг/100 г массы тела животного вызывает у потомства крыс нарушения когнитивной функции мозга, что снижает показатели референтной и оперативной памяти в тесте «Восьмирукавный радиальный лабиринт».

2. Снижение показателей пространственного обучения и памяти у крысят, родившихся от самок, находившихся в гестации и лактации в состоянии гипотироксинемии, происходит на фоне нарушений тиреоидного гормоногенеза и явлений дистиреоза.

3. При ежедневном введении йодсахаридного комплекса на основе стевииолгликозида ребаудиозида А из расчета 2,5 мкг йода на 100 г массы тела крыс в течение 30 суток восстановительного периода после завершения экспозиции мерказолила у потомства животных улучшается когнитивное развитие и восстанавливается тиреоидный статус.

Сведения об авторах статьи:

Алмакаева Лилиана Фавадисовна – ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Байбурина Гульнар Анузовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gulnar.2014@mail.ru.
Байбурина Дина Эльгизовна – студентка ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Камилов Феликс Хусанович – д.м.н., профессор, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Гребнев Дмитрий Юрьевич – д.м.н., доцент, завкафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимova, И.Л. Маски тяжелого приобретенного гипотиреоза у детей дошкольного возраста / И.Л. Алимova, Ю.В. Лабuзова // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, №2. – С.117-120.
2. Бельх, Н.А. Йодный дефицит и интеллект ребенка: механизмы негативного влияния и пути профилактики / Н.А. Бельх // Наука молодых. – 2017. – №2. – С. 251-264/ doi:10.23888/HMJ20172251-264
3. Восмирукавный радиальный лабиринт как инструмент для оценки пространственного обучения и памяти у мышей / Я.В. Горина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – Т.101, №5. – С.46-52.
4. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс / Ф.Х. Камилов [и др.] // Биомедицина. – 2018. – №1. – С. 59-70.
5. Дёмин, Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) / Д.Б. Дёмин // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 115-127.
6. Йодсодержащая биологически активная добавка к пище / Ф.Х. Камилов [и др.] // Патент РФ на изобретение №2716971 от 09.01.2019. Оpubл. 17.03.2020. Бюл. №8.
7. Тепперман, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Тепперман, Х. Тепперман. – М.: Изд-во: «Мир» – 1989. – 652 с.
8. Фархутдинова, Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема / Л.М. Фархутдинова. – Уфа: Гилем, 2005. – 232 с.
9. Choudhry, N. Iodine consumption and cognitive performance: Confirmation of adequate consumption / N. Choudhry, M. Nasrullah // Food Sci Nutr. – 2018. – Vol. 6, №6. – P.1341-1351. doi: 10.1002/fsn3.694.
10. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis / E.C. Keats [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2019. – Vol. 109, №6. – P.1696-1708. doi: 10.1093/ajcn/nqz023.
11. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders / J.A.R. Santos [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 12, № 2(2). – P. CD010734. doi: 10.1002/14651858.CD010734.pub2.
12. Maternal thyroid hormone is required for parvalbumin neurone development in the anterior hypothalamic area / L. Harder [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2018. – Vol.30, № 3. – P. e12573. doi: 10.1111/jne.12573.
13. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 µIU/mL have congenital hypothyroidism / F.C. Christensen-Adad [et al.] // J. Pediatr (Rio J). – 2017. – Vol. 93, №6. – P.649-654. doi: 10.1016/j.jped.2017.05.003.
14. Noda, M. Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron-Glia Interaction / M.Noda // Vitam Horm. – 2018. – Vol. 106. – P. 313-331. doi: 10.1016/bs.vh.2017.05.005. Epub 2017 Jul 17.
15. Where have I been? Where should I go? Spatial working memory on a radial arm maze in a rat model of depression / S.H. Richter [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, №4. – P. e62458. doi:10.1371/journal.pone.0062458
16. WHO, UNISEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. – Geneva, 2007. – 94 p.

REFERENCES

1. Alimova IL, Labuzova YV. Masks of severe acquired hypothyroidism in preschool children. Problemy endokrinologii. 2017; 63(2): 117-120. (In Russ.). doi: 10.14341/probl2017632117-120
2. Belykh NA. Iodine deficiency and neurodevelopment in infants: negative influence and methods of iodine prophylaxis / Belykh NA. // Eruditio juvenium. 2017;2:251-264. doi:10.23888/HMJ20172251-264. (In Russ.).
3. Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK [et al.]. Radial arm maze as a tool for assess the spatial learning and memory in mice. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2016; 101(5):46-52. (In Russ.).
4. Kamilov FK., Ganeyev TI, Kozlov VN. [et al.]. The choice of a method of application and dosage of thiamazole for modeling hypothyroidism in laboratory rats. Biomedicina. 2018;1:59-70. (In Russ.).
5. Demin DB. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review) / DB Demin // Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy. 2018;6(2):115-127. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115. (In Russ.).
6. Kamilov F.Kh., Konkina I.G., Murinov Yu.I. [et al.]. Jodsoderzhashchaya biologicheskii aktivnaya dobavka k pishche. Patent RUS №2716971/ 09.01.2019. Byul. №8. (In Russ.).
7. Tepperman, Dzh. Metabolic and endocrine physiology / Dzh. Tepperman, H. Tepperman. – М.: 1989. – 652 s.
8. Farhutdinova LM. Zob kak mediko-geologicheskaya problema (Goiter as a medico-geological problem). Ufa: Gilem, 2005.
9. Choudhry H, Nasrullah M. Iodine consumption and cognitive performance: Confirmation of adequate consumption. Food Sci Nutr. 2018;6(6):1341-1351. doi: 10.1002/fsn3.694.
10. Keats EC, Neufeld LM, Garrett GS [et al.]. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2019;109(6):1696-1708. doi: 10.1093/ajcn/nqz023.
11. Santos JAR, Christoforou A, Trieu K. [et al.]. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 12;2(2):CD010734. doi: 10.1002/14651858.CD010734.pub2.
12. Harder L, Dudazy-Gralla S, Müller-Fielitz H. [et al.]. Maternal thyroid hormone is required for parvalbumin neurone development in the anterior hypothalamic area. J Neuroendocrinol. 2018 Mar;30(3):e12573. doi: 10.1111/jne.12573.
13. Christensen-Adad FC, Mendes-Dos-Santos CT, Goto MMF [et al.]. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10µIU/mL have congenital hypothyroidism. J Pediatr (Rio J). 2017;93(6):649-654. doi: 10.1016/j.jped.2017.05.003.
14. Noda M. Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron-Glia Interaction / Noda M. // Vitam Horm. 2018;106:313-331. doi: 10.1016/bs.vh.2017.05.005. Epub 2017 Jul 17.
15. Richter SH, Zeuch B, Lankisch K [et al.]. Where have I been? Where should I go? Spatial working memory on a radial arm maze in a rat model of depression. PLoS One. 2013;8(4):e62458. doi: 10.1371/journal.pone.0062458.
16. WHO, UNISEF, ICCIDD Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva, 2007. – 94 p.