

## ДЕФИЦИТ ЙОДА, ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА

Свиридонова М.А.

ФГБУ “Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения России”, Москва

Свиридонова М.А. — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ ЭНЦ.

Йод относится к жизненно важным микроэлементам, без которых невозможно нормальное формирование и функционирование человеческого организма. Дефицит йода — глобальная проблема: по различным оценкам, около 2 миллиардов людей во всем мире страдают от недостаточного потребления йода. Несмотря на то что зоб является наиболее визуально заметным проявлением йододефицита, к самым значимым его последствиям относятся нарушения развития центральной нервной системы, особенно в раннем детском возрасте. Кроме того, на фоне умеренного и тяжелого дефицита йода повышается риск спонтанного прерывания беременности, низкой массы тела новорожденных, младенческой смертности. У детей, внутриутробно пострадавших от дефицита йода, повышен риск нарушений умственного развития, крайней степенью которых является кретинизм. Кроме того, умеренный и тяжелый йододефицит в детском возрасте отрицательно сказывается на физическом развитии. Восполнение йододефицита оказывает благоприятное влияние на процессы формирования и развития организма. При этом йодная профилактика является чрезвычайно эффективным подходом к снижению неблагоприятных последствий дефицита йода в любом возрасте.

**Ключевые слова:** дефицит йода, умственное развитие, кретинизм, физическое развитие.

## Iodine Deficiency and Human Development

Sviridonova M.A.

Federal Endocrinological Research Center

Iodine is a vital microelements that are essential for the normal human development and functions. Iodine deficiency is a global problem: about 2 billion individuals worldwide suffer from a lack of iodine. Despite goiter is the most visually noticeable manifestation of iodine deficiency, the most significant consequence of the iodine deficiency is impaired neurodevelopment, particularly early in life. Moreover, moderate to severe iodine deficiency increases the risk of spontaneous abortion, low birth weight and infant mortality. Babies in utero affected by iodine deficiency are at increased risk of mental developmental disorders, cretinism is their extreme degree. In addition, moderate to severe iodine deficiency in childhood negatively affects somatic growth. Iodine deficiency compensation improves cognitive and motor function in children. Iodine prophylaxis of deficient populations is an extremely effective approach to reduce the substantial adverse effects of iodine deficiency throughout the life cycle.

**Key words:** iodine deficiency, cognitive development, cretinism, growth.

### Введение

Йод является обязательным структурным компонентом гормонов щитовидной железы, которые, в свою очередь, обеспечивают полноценное развитие и функционирование человеческого организма. Йод (в составе йодидов) широко, но неравномерно представлен в окружающей среде. Из-за наводнений, оледенений и засух во многих регионах земного шара содержание йода в почве снижено. Продукты питания растительного и животного происхождения, произведенные на этих территориях, обеднены йо-

дом, а потребляющие их люди страдают от йододефицита (ЙД).

Дефицит йода обладает многочисленными негативными последствиями в отношении развития и формирования организма человека. Нарушения, вызванные ЙД, объединены термином “йододефицитные заболевания” (табл. 1) и являются крайне актуальной медицинской и социальной проблемой [1, 2]. В основе йододефицитных заболеваний лежит неадекватная продукция гормонов щитовидной желе-

Для корреспонденции: Свиридоновой Марине Александровне — maska119@rambler.ru

Таблица 1. Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2007 г.)

Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной и детской смертности Эндемический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие, гипотиреоз, карликовость)
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз Замедление умственного развития Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах
Дети и подростки	Зоб (Субклинический) гипотиреоз (Субклинический) гипертиреоз Нарушения умственного и физического развития Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах
Взрослые	Зоб и его осложнения Гипотиреоз Спонтанный гипертиреоз пожилых Йод-индуцированный тиреотоксикоз Когнитивные нарушения Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

зы вследствие недостаточного поступления йода в организм.

В 1980 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о том, что около 60% человечества страдает от дефицита йода (наиболее тяжелого – в развивающихся странах). Вскоре стало известно, что самым простым и дешевым способом устранить ЙД является потребление йодированной соли [2]. С тех пор доля домашних хозяйств, использующих йодированную соль, возросла с 20 до 70% [3]. Несмотря на это, по данным ВОЗ, около 2 миллиардов человек, треть из которых составляют дети школьного возраста, продолжают существовать в условиях дефицита йода [4]. Широкомасштабные исследования в Российской Федерации свидетельствуют о сохранении йододефицита (различной степени тяжести) практически на всей территории страны [5]. При этом в структуре патологий щитовидной железы йододефицитные заболевания у взрослых составляют 65%, а у детей – 95% [6].

Суточная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния человека и составляет [7]:

- 90 мкг – для детей до 5 лет,
- 120 мкг – для детей с 5 до 12 лет,
- 150 мкг – для детей с 12 лет и взрослых,
- 250 мкг – для беременных и кормящих женщин.

Из-за того что йод выводится из организма преимущественно почками, уровень экскреции йода с мочой отражает его потребление, а классификация йодного статуса популяции основана на медиане концентрации йода в моче (медиане йодурии) (табл. 2).

### Дефицит йода и метаболизм гормонов щитовидной железы

Йодиды, поступающие в организм с пищей, быстро и практически полностью (>90%) всасываются в желудке и двенадцатиперстной кишке [8, 9]. Из кровеносного русла основное количество йода захватывается щитовидной железой (ЩЖ) и почками. Поступление йода в щитовидную железу зависит от его концентрации в крови.

Содержание йода в организме взрослого человека достигает 20 мг, причем 70–80% из них содержится в ЩЖ [10]. При условии достаточного йодного обеспечения ЩЖ ежедневно захватывает 60–80 мкг йода, что позволяет поддерживать достаточный уровень синтеза гормонов и компенсировать израсходованный на них йод [11, 12]. При более низком потреблении этого микроэлемента его содержание в щитовидной железе уменьшается, что у большинства людей сопровождается развитием зоба [13]. К тому же при длительном и тяжелом дефиците йода постепенно снижается функция ЩЖ, развиваются гипотиреоз и его осложнения.

Во время беременности потребность в йоде возрастает более чем на 50%. Это обусловлено: 1) усилением работы ЩЖ матери для снабжения ее гормонами плода в I триместре (пока ЩЖ плода не функционирует), 2) необходимостью снабжать йодом уже функционирующую во II и III триместрах ЩЖ плода и 3) повышенным почечным клиренсом йода во время беременности [14]. Если у длительно проживающей в условиях тяжелого дефицита йода женщи-

Таблица 2. Критерии оценки йодной обеспеченности населения [7]

Медиана йодурии, мкг/л	Потребление йода	Эпидемиологическая ситуация в регионе
Школьники		
<20	Недостаточное	Тяжелый йодный дефицит
20–49	Недостаточное	Йодный дефицит средней тяжести
50–99	Недостаточное	Йодный дефицит легкой степени
100–199	Адекватное	Нормальная йодная обеспеченность
200–299	Более чем адекватное	Повышенный риск развития йод-индуцированного гипертиреоза у предрасположенных лиц
>300	Избыточное*	Повышенный риск развития йод-индуцированного гипертиреоза, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы
Беременные женщины		
<150	Недостаточное	
150–249	Адекватное	
250–499	Более чем адекватное	
≥500	Избыточное*	
Кормящие женщины		
<100	Недостаточное	
≥100	Адекватное	
Дети в возрасте до 2 лет		
<100	Недостаточное	
≥100	Адекватное	

\* Под “избыточным” потреблением йода подразумевается потребление в количестве, превышающем необходимое для предупреждения и контроля йододефицита.

ны наступает беременность, то незначительные его запасы в организме быстро истощаются и у женщины развивается гипотиреоз, что крайне негативно сказывается не только на ее здоровье, но и на здоровье будущего ребенка.

### Дефицит йода и головной мозг

Щитовидная железа секретирует два гормона: преимущественно тироксин ( $T_4$ ) и небольшие количества трийодтиронина ( $T_3$ ). Однако  $T_3$  является наиболее биологически активным и образуется в периферических тканях (в том числе в головном мозге) путем дейодизации циркулирующего в крови  $T_4$ . Рецепторы гормонов ЩЖ в центральной нервной системе (ЦНС) в большей степени опосредуют эффекты  $T_3$  [15, 16]. Кроме того, тиреоидные гормоны способны реализовать свои эффекты в обход рецепторного пути и, воздействуя на плазматическую мембрану, регулируют работу ионных каналов и активируют различные сигнальные каскады [17].

Известно, что гипотиреоз оказывает негативное влияние на работу нервной системы на протяжении всей жизни [25, 26], однако его последствия на этапе внутриутробного развития наиболее серьезны [27]. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в развитии головного мозга, ускоряют миелинизацию, способствуют миграции клеток, их дифференцировке и созреванию [15, 18]. Кроме того, тиреоидные гормоны регулируют экспрессию генов

таких белков, как нейрогранин/RC3, нейромодулин/GAP-43, кальмодулин-зависимая протеинкиназа-II, принимающих участие в процессах синаптической пластичности и памяти [19–21].

В исследованиях на животных было показано, что гипотиреоз, вызванный дефицитом йода на этапе внутриутробного развития и в раннем послеродовом периоде, приводит к необратимым изменениям в синаптических структурах, уменьшает количество клеток гиппокампа, снижает активность синаптофизина, участвующего в формировании синаптических везикул и их экзоцитозе, и повышает активность мембранного белка кавеолина-1, участвующего в передаче клеточных сигналов и рецептор-независимом эндоцитозе [22].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что пагубное влияние гипотиреоза на развивающийся мозг зависит от его сроков, выраженности и продолжительности [18, 23, 24]. Рецепторы к гормонам щитовидной железы появляются в головном мозге плода на 9-й неделе гестации, поэтому уже в I триместре беременности дефицит йода может сказываться на развитии ЦНС [24]. Потребности плода в тиреоидных гормонах при достаточном поступлении йода восполняются за счет работы как собственной ЩЖ, так и ЩЖ матери. По данным исследований, проведенных в регионах с достаточной йодной обеспеченностью, в пуповинной крови младенцев с врожденными пороками щитовидной железы кон-

центрация  $T_4$  составляет 30–60% от концентрации  $T_4$  в пуповинной крови здоровых новорожденных; по всей видимости, такого количества  $T_4$  оказывается достаточно для нормального развития головного мозга на этапе внутриутробного развития [28]. Важно отметить, что на фоне умеренного и тяжелого дефицита йода продукция гормонов ЩЖ может снижаться как у матери, так и у плода и с большей вероятностью приводить к нарушениям развития головного мозга.

### **Неврологические последствия дефицита йода во внутриутробном периоде**

Известно, что тяжелый дефицит йода во внутриутробном периоде приводит к развитию кретинизма. Впервые две формы кретинизма (неврологическая и микседематозная) были описаны в 1908 г. [29]. Неврологический кретинизм, развивающийся вследствие гипотиреоза матери во время беременности, предполагает наличие умственной отсталости в сочетании со следующими нарушениями: слуховыми и речевыми отклонениями (большинство лиц с неврологическим кретинизмом являются в той или иной степени глухонемыми); косоглазием; спастической диплегией или парезом нижних конечностей; сложностями в поддержании позы, спастической походкой и атаксией. У лиц с неврологическим кретинизмом, как правило, наблюдается эутиреоз, зоб и гипофункция ЩЖ отмечаются лишь в некоторых случаях [30]. Гипотиреоз наблюдается при микседематозном кретинизме, другими проявлениями которого являются карликовость, микседема, сухость и утолщение кожи, редкие волосы, ломкость ногтей, хриплый голос, отставание в половом и физическом развитии, слабость мышц брюшной стенки, дисфункции желудочно-кишечного тракта и заторможенность сухожильных рефлексов. Особенности лицевого скелета заключаются в широко расставленных глазах, седловидной деформации носа, гипотрофии нижней челюсти и утолщении губ [30]. Микседематозный кретинизм развивается в ситуации, когда ребенку с врожденным гипотиреозом (гипо- или аплазия щитовидной железы) вовремя не назначается заместительная терапия. Таким образом, следствием тяжелого йодного дефицита является именно неврологический вариант кретинизма.

Возможность предупреждения кретинизма путем восполнения дефицита йода была продемонстрирована в исследовании, проведенном в регионе тяжелого йододефицита в Папуа — Новой Гвинее [31, 32]. Представителям основной группы исследования в возрасте до 12 лет внутримышечно вводили по 2 мл йодированного масла, старше 12 лет — по 4 мл йодированного масла. Участники контрольной группы внутримышечно получали физиологический раствор. Относи-

тельный риск эндемического кретинизма значительно уменьшился на фоне восполнения ЙД и составил в 4-летнем возрасте 0,27 (95% ДИ: 0,12–0,60), а в 10-летнем возрасте — 0,17 (95% ДИ: 0,05, 0,58). В дальнейшем была обследована небольшая выборка детей без признаков кретинизма (11 и 15 лет), рожденных участницами как основной, так и контрольной групп исследования; существенных различий в двигательных и когнитивных функциях между ними получено не было [33].

В недавнем исследовании, также проведенном на территории Новой Гвинеи, из 534 детей, рожденных не получавшими препаратов йода женщинами, было выявлено 26 случаев кретинизма. При этом среди 498 детей, получивших йодопрофилактику во внутриутробном периоде, было выявлено 7 случаев кретинизма. В 6 из них восполнение дефицита йода началось после зачатия, что свидетельствует о значительной роли йода на самых ранних сроках гестации [34].

В другом исследовании, проведенном в регионе тяжелого йодного дефицита в Заире, беременные женщины были случайным образом распределены на две группы: участницы одной из них получили йодированное масло, участницы другой — витамины. Средний срок беременности, на котором женщины были включены в исследование, составил 28 нед. Психомоторное развитие рожденных впоследствии детей оценивалось при достижении 6-летнего возраста. Средний балл психомоторного развития детей, внутриутробно получивших йодопрофилактику, составил  $91 \pm 13$ , детей, получивших витамины, —  $82 \pm 14$ . Однако необходимо отметить, что около 50% детей обеих групп в процессе наблюдения выбыли из исследования [35, 36].

В эндемичных по кретинизму западных регионах Китая было проведено исследование, в которое были включены дети в возрасте до 3 лет и женщины на различных сроках беременности [37]. В качестве йодопрофилактики участники исследования принимали йодированное масло. В группу контроля вошли дети 1–3 лет, дополнительно не получавшие йод к моменту включения в исследование. Дети основной группы находились под наблюдением до двухлетнего возраста. В ходе исследования проводилось неврологическое обследование детей, оценивалось когнитивное и двигательное развитие, измерялась окружность головы. Распространенность умеренных и тяжелых неврологических нарушений среди детей, внутриутробно получивших йодопрофилактику на сроках, соответствующих I и II триместрам беременности, составила 2%. Аналогичный показатель для детей, получивших йодопрофилактику в III триместре гестации или после рождения, составил 9%. Результаты исследования свидетельствуют о том, что воспол-

нение ЙД на поздних сроках гестации или после рождения не улучшает неврологический статус детей, но в целом благоприятно сказывается на их развитии. Среднее значение коэффициента развития ( $\pm$ SD) двухлетних детей, получивших йодопрофилактику, оказалось выше, чем у детей контрольной группы ( $90 \pm 14$  против  $75 \pm 18$ ) [37, 38].

Результаты исследований, проведенных в Заире и Китае, демонстрируют улучшение психомоторного развития детей раннего возраста на фоне внутриутробной йодной профилактики. Несмотря на то что по данным исследования, проведенного в Заире, коррекция дефицита йода даже в середине – конце беременности ассоциируется с улучшением когнитивного развития будущих детей, результаты других исследований указывают на то, что неврологический кретинизм возможно полностью предотвратить только при проведении йодопрофилактики до беременности или на ранних ее сроках. Важно отметить, что все представленные выше исследования проводились в регионах с тяжелым йодным дефицитом. Роль восполнения легкого и умеренного дефицита йода во время беременности в психомоторном развитии детей не столь очевидна.

Было выявлено, что при дополнительном потреблении испанскими беременными женщинами  $<100$  мкг йода в сутки индекс психомоторного развития будущего ребенка снижался на 5,2 балла (95% ДИ:  $-8,1, -2,2$ ), а вероятность того, что его значение окажется менее 85, повышалась в 1,8 раза (95% ДИ:  $1,0, 3,3$ ) по сравнению с детьми женщин, дополнительно получивших во время беременности  $\geq 150$  мкг йода в сутки [39].

Результаты двух проспективных исследований “случай–контроль”, проведенных в районах с достаточной йодной обеспеченностью, свидетельствуют о нарушениях развития детей, рожденных женщинами с минимальными отклонениями в работе ЩЖ. В исследовании, проведенном J.E. Haddow и соавт. [40], уровень IQ 7–9-летних детей, рожденных женщинами с субклиническим гипотиреозом (повышение ТТГ во II триместре), оказался на 4 пункта ниже, чем у детей, рожденных женщинами с нормальной функцией ЩЖ. В другом исследовании V.J. Ror и соавт. [41] выявили ухудшение показателей общего развития двухлетних детей, рожденных женщинами с гипотироксинемией, выявленной на 12-й неделе беременности (св.Т<sub>4</sub> ниже 10-го перцентиля).

Однако нарушения функции ЩЖ участниц этих исследований скорее всего не были вызваны дефицитом йода, так как проводились в регионах с его достаточным потреблением – в США [40] и Нидерландах [41]. Возникает ли гипотироксинемия и/или субклинический гипотиреоз у здоровых беременных

женщин на фоне легкого и умеренного йододефицита, остается открытым вопросом. По данным ряда источников, здоровая щитовидная железа способна адаптироваться к таким условиям и удовлетворять повышенные потребности в тиреоидных гормонах [42]. Однако в 2 из 6 контролируемых исследований на фоне восполнения легкого йодного дефицита у беременных женщин был выявлен более низкий уровень ТТГ (в пределах референсного интервала), чем в группах контроля. В то же время ни в одном из исследований не было продемонстрировано повышения св.Т<sub>4</sub> ни в крови беременных женщин, ни в крови новорожденных [42]. Психомоторное развитие детей в этих исследованиях не изучалось. Таким образом, потенциальное негативное влияние легкого и умеренного йодного дефицита остается до конца не изученным.

### **Исходы беременности, антропометрические показатели новорожденных и детская смертность на фоне дефицита йода**

По данным исследования, проведенного в регионе эндемического зоба в Алжире, вероятность спонтанного прерывания беременности, мертворождения и преждевременных родов у женщин, перорально получивших йодированное масло за 1–3 мес до зачатия или во время беременности, оказалась существенно ниже, чем у женщин, не получивших йодопрофилактики [43].

Результаты исследования, проведенного в Китае, свидетельствуют об уменьшении распространенности микроцефалии у новорожденных на фоне восполнения тяжелого йодного дефицита у беременных женщин ( $n = 295$ , 27% против 11%,  $p = 0,006$ ) [37]. В исследовании, проведенном в регионе легкого йододефицита в Испании, было выявлено, что риск гипотрофии у младенцев, рожденных женщинами с йодурией в III триместре на уровне  $100–149$  мкг/л, ниже, чем у младенцев, рожденных женщинами с йодурией  $<50$  мкг/л (ОШ 0,15; 95% ДИ:  $0,03–0,76$ ) [44]. В регионе йододефицита в Нигерии более высокие уровни Т<sub>4</sub> и более низкие значения ТТГ в крови матери и пуповинной крови перед родами (на 38–40-й неделе гестации) ассоциировались с более высоким весом новорожденных [45]. Противоположные результаты были получены J.V. Mason и соавт. [46] в исследованиях на Шри-Ланке и Филиппинах, в которых было отмечено снижение веса новорожденных на фоне приема беременными женщинами йодированного масла совместно с йодированной солью.

Была выявлена более высокая выживаемость детей, матери которых дополнительно получали йод до

или во время беременности. В ходе исследования, проведенного в трех регионах Китая с тяжелым дефицитом йода, в течение 2–3 лет после обогащения поливной воды йодатом калия отмечалось существенное снижение младенческой смертности (с 58,2 до 28,7/1000, с 47,4 до 19,1/1000 и с 106,2 до 57,3/1000 соответственно региону). Аналогичные результаты были получены в отношении неонатальной смертности, риск которой снизился приблизительно на 65% на фоне йодопрофилактики. При этом медиана йодурии у женщин детородного возраста увеличилась со значений <10 мкг/л до 55 мкг/л [47].

В исследовании, проведенном в Заире, внутримышечное введение йодированного масла на 28-й неделе беременности также оказало благоприятное влияние на выживаемость новорожденных [36]. В регионах с тяжелым дефицитом йода риск смерти младенцев у женщин, получивших йодированное масло, составил 113/1000, что существенно ниже показателя 243/1000, определенного в популяции женщин, не получавших йодопрофилактику. При этом в регионах с легким и умеренным дефицитом йода аналогичные показатели составили 146/1000 и 204/1000 соответственно. Кроме того, на фоне тяжелого ЙД была получена обратная взаимосвязь между уровнями  $T_4$  матери во время беременности и младенческой смертностью [48].

Результаты других исследований свидетельствуют о повышении выживаемости младенцев на фоне восполнения дефицита йода в период новорожденности. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было выполнено в районе предполагаемого дефицита йода в Индонезии для оценки влияния пероральной формы йодированного масла на уровень младенческой смертности [49]. Йод или плацебо были получены младенцами в 6-недельном возрасте ( $n = 617$ ). В ходе дальнейшего наблюдения было выявлено 72%-ное снижение риска смерти младенцев в течение первых 2 месяцев [49]. Крупное поперечное исследование в Индонезии также продемонстрировало снижение смертности новорожденных и детей до 5 лет на фоне применения йодированной соли [50]. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что восполнение тяжелого дефицита йода во время беременности и в раннем детском возрасте может снизить уровень младенческой смертности более чем на 50%.

### **Дефицит йода и когнитивное развитие детей**

Были выполнены многочисленные перекрестные исследования, сравнивающие умственное развитие детей в регионах с дефицитом йода и с достаточным йодным обеспечением как в Азии, так и в Европе

[51–60]. Результаты большинства из них свидетельствуют о нарушениях умственного и двигательного развития детей в йододефицитных регионах. Однако дизайн этих исследований не исключал вмешательства других факторов, оказывающих влияние на развитие детей [61]. Кроме того, невозможность отличить последствия внутриутробного дефицита йода от последствий его текущей недостаточности при поперечном дизайне исследований также существенно ограничивает их ценность.

В отечественном контролируемом исследовании оценивалось влияние йодопрофилактики на когнитивные функции детей в возрасте 3–6 лет. В исследование было включено 92 ребенка со среднетяжелым ЙД (медиана йодурии не превышала 50 мкг/л). Восполнение дефицита йода (препаратом Йодомарин®100) у детей основной группы ( $n = 46$ ) сопровождалось улучшением таких параметров как внимание, оперативность мышления, реакция на слово и звук, тонкая моторика; отмечалось улучшение речевой функции [62].

В нескольких контролируемых исследованиях оценивалось влияние йодопрофилактики на познавательные функции детей школьного возраста [63–66]. В трех из них такого влияния выявлено не было [63–65], в то время как в одном исследовании было отмечено улучшение познавательных функций детей после приема йодированного масла [66]. Однако следует заметить, что в двух из упомянутых работ было выявлено значимое уменьшение дефицита йода в контрольной группе [63, 65], а в двух других – группа детей, получавших препараты йода, при повторном обследовании оказалась по-прежнему недостаточно обеспеченной йодом [64, 66].

Недавно был выполнен метаанализ исследований (1966–2013 гг.), в ходе которых оценивалось влияние терапии йодом на функцию ЩЖ новорожденных и их матерей, неврологическое развитие младенцев и когнитивную функцию детей школьного возраста. В метаанализ были включены 9 рандомизированных контролируемых исследований и 8 описательных исследований. Было выявлено, что терапия йодом во время беременности ассоциируется с меньшим объемом ЩЖ и уровнем ТТГ, а также предупреждает повышение уровня ТТГ у матери. При этом у детей школьного возраста на фоне йодопрофилактики было отмечено умеренное улучшение способности рассуждать (стандартизованная разность средних (SMD) 0,55; 95% ДИ: 0,05, 1,04;  $p = 0,03$ ) и повышение общего когнитивного индекса (SMD 0,27; 95% ДИ: 0,10, 0,44;  $p = 0,002$ ) [67].

В другой метаанализ были включены исследования, изучавшие влияние йода на умственное развитие детей до 5 лет. Было выявлено, что уровень IQ у де-

тей дошкольного возраста, не получавших йодопрофилактики, на 6,9–10,2 балла ниже, чем у детей с компенсированным дефицитом йода [68].

В проведенном в Албании плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании продолжительность 6 мес дети 10–12 лет из регионов с умеренным йодным дефицитом ( $n = 310$ ) были рандомизированы на две группы: представители одной из них получили йодированное масло, другой – плацебо [68]. Когнитивные и двигательные навыки (способность к анализу информации, рабочая память, способность к визуальному поиску и решению визуальных задач, мелкая моторика) оценивались по семи шкалам. В группе детей, получивших йодопрофилактику, через 24 нед медиана йодурии составила 172 г/л, а средний уровень  $T_4$  возрос на  $\approx 40\%$ . По сравнению с контрольной группой результаты тестирования детей, получивших йодированное масло, оказались выше по четырем шкалам (из семи), оценивающим способность к анализу информации, мелкую моторику и визуальное решение задач. Результаты исследования свидетельствуют о том, что когнитивные нарушения у детей, родившихся и выросших в районах дефицита йода, по крайней мере частично обратимы при нормализации поступления йода в организм [69].

В ходе рандомизированного контролируемого исследования в Новой Зеландии [70] дети 10–13 лет ( $n = 184$ ) ежедневно получали 150 мкг калия йодида или плацебо в течение 28 нед. Когнитивные функции детей оценивались по четырем шкалам Векслера. Исходно уровень гормонов щитовидной железы был в пределах референсных значений у всех детей. Несмотря на это, пероральный прием йода ассоциировался с увеличением количества баллов по тестам, оценивающим восприятие изображения ( $p = 0,023$ ) и способность к рассуждению ( $p = 0,040$ ). Общая оценка когнитивной функции детей, получивших калия йодид, оказалась выше, чем в группе плацебо ( $p = 0,011$ ).

Результаты двух описанных выше исследований [69, 70] свидетельствуют об улучшении познавательной функции на фоне восполнения дефицита йода у детей старшего возраста. Этот эффект может быть связан с благоприятным влиянием тиреоидных гормонов на продолжающиеся процессы миелинизации в ЦНС [71, 72], передачу сигналов от нейронов и метаболизм глюкозы [73].

Следует отметить, что в албанском исследовании восполнение йододефицита сопровождалось улучшением функции щитовидной железы, а в исследовании, проведенном в Новой Зеландии, познавательная функция детей улучшилась без заметных изменений уровня тиреоидных гормонов.

N. Bleichrodt и соавт. был выполнен метаанализ влияния дефицита йода на процессы умственного развития [74]. Были обобщены данные поперечных и экспериментальных исследований. 16 из них были выполнены на детской популяции, 4 – на взрослой, в ходе двух – изучались новорожденные. Общее количество участников, включенных в метаанализ, составило 2214, их возраст оказался в интервале 2–45 лет. В качестве основного критерия умственного развития детей использовался IQ. Исследования были выполнены в регионах со средним и тяжелым дефицитом йода. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что уровень IQ детей с достаточной обеспеченностью йодом в среднем на 13,5 баллов выше, чем у детей с йододефицитом. Однако следует отметить, что включенные в метаанализ исследования отличались по качеству, большинство данных были получены из обсервационных исследований и результаты только шести из них были опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Критериями включения исследований в еще один метаанализ [75] были их проведение на территории Китая и участие детей до 16 лет. В ходе метаанализа сравнивались дети, проживающие в условиях достаточной йодной обеспеченности, с детьми из регионов с тяжелым ЙД (а), детьми из регионов с ЙД, рожденными до введения программ йодопрофилактики (б), детьми из регионов с ЙД, рожденными после введения программ йодопрофилактики (с). Уровень IQ оценивался при помощи шкал Бинета и Равена. Уровень IQ у детей с адекватным йодным потреблением оказался выше на 12,45, 12,3, 4,8 балла по сравнению с IQ детей из йододефицитных регионов, не получавших дополнительно йод, получавших неадекватную йодопрофилактику и получавших дополнительно йод как внутритрубно, так и после рождения. По сравнению с детьми, страдающими тяжелым дефицитом йода, уровень IQ у детей, рожденных через 3,5 и более лет после введения йодопрофилактики, оказался выше на  $\approx 12$  баллов. Несмотря на очевидные недостатки поперечного дизайна исследований, включенных в эти два метаанализа [73, 74], полученные в них результаты схожи и свидетельствуют о снижении уровня IQ на фоне хронического и тяжелого ЙД в среднем на 12–13,5 баллов.

### Дефицит йода и физическое развитие

При изучении особенностей физического развития детей на фоне йододефицита были получены противоречивые результаты. В ходе проведенного в Греции исследования [76] было выявлено снижение росто-весовых показателей и костного возраста у школьников из эндемичных по зубу регионов.

Однако корреляции между наличием зоба и ростом детей не наблюдалось. Также не было отмечено взаимосвязи между наличием зоба и ростом детей в Боливии [77] и Малайзии [78]. У детей из регионов с йодным дефицитом в Иране [51] и Индии [79] было выявлено отставание в росте и костном возрасте; при этом в Иране была отмечена обратная корреляция между ростом и уровнем ТТГ [51].

J.V. Mason и соавт. [46] проанализировали исследования, проведенные в разных странах (в Непале, Индии, Бангладеш, Шри-Ланке и на Филиппинах), и выявили положительную корреляцию между использованием йодированной соли, значениями коэффициента “вес/возраст” и окружностью средней трети плеча у детей до 3 лет. В то же время в ходе исследования, проведенного в Таиланде, между значениями йодурии и Z-критерием коэффициента “рост/возраст” была отмечена обратная взаимосвязь [80].

Следует отметить, что все вышеупомянутые исследования отличались поперечным дизайном, и при их проведении антропометрические параметры оценивались в соответствии с текущим йодным статусом, в то время как параметры физического развития в первую очередь отражают предшествующий уровень поступления йода в организм. Не исключено также, что домашние хозяйства, употреблявшие йодированную соль, могли иметь лучшие социально-экономические и экологические условия, способствующие росту детей.

Было проведено несколько интервенционных исследований по изучению влияния йодопрофилактики на физическое развитие детей разного возраста. После обогащения йодом поливной воды в йододефицитных регионах Китая у 5-летних детей среднее значение йодурии увеличилось со значений <10 мкг/л до 176 мкг/л, что ассоциировалось со снижением распространенности задержки роста [81].

В рамках контролируемого исследования, проведенного в Тибете, детям с болезнью Кашина–Бека в возрасте 5–15 лет внутримышечно вводили йодированное масло. В результате йодопрофилактики медиана йодурии у детей возросла с 10 мкг/л до 50–250 мкг/л, повысился Z-критерий коэффициента “рост/возраст”. В то же время коэффициент “вес/рост” и Z-критерий коэффициента “вес/возраст” снизились, свидетельствуя о том, что усиление линейного роста не сопровождалось адекватной прибавкой массы тела [82].

В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Мексике, дети старше 1 года ежедневно получали пищевые добавки с различными микронутриентами, содержащими в обязательном порядке 90 мкг йода. Через год не было выявлено благопри-

ятного влияния дополнительного приема йода на линейный рост [83]. В контролируемом исследовании в Южной Африке ежедневное употребление обогащенной микронутриентами пищи, содержащей 60 мкг йода, детьми 6–11 лет в течение 43 нед [84] ассоциировалось с увеличением медианы йодурии до значений >100 мкг/л. Однако подобные изменения произошли и в контрольной группе. Значимого влияния йодной профилактики на динамику роста в этом исследовании выявлено не было.

В Бангладеш было выполнено 4-месячное контролируемое исследование школьников из региона умеренного дефицита йода, в ходе которого на фоне перорального приема йодированного масла не было достигнуто компенсации дефицита йода и соответственно не было выявлено его влияния на антропометрические показатели [64]. В течение 22-месячного плацебо-контролируемого исследования школьников из региона йододефицита в Боливии, наоборот, значимое улучшение в йодном статусе произошло как в основной, так и в контрольной группах, однако в группе детей, получивших йодированное масло, была отмечена лучшая динамика показателей физического развития [63].

В отечественном контролируемом исследовании, в ходе которого дошкольники с умеренным ИД на протяжении 6 мес получали 100 мкг йода (препарат Йодомарин®100), нормализация поступления йода в организм была достигнута лишь в основной группе детей, что сопровождалось ускорением темпов линейного роста, особенно у мальчиков [62]. Предполагается, что ускорение роста детей на фоне восполнения дефицита йода может быть связано с улучшением функции ЩЖ. В то же время известно, что процессы физического развития, в том числе во внутриутробном периоде, реализуются посредством как тиреоидных гормонов, так и гормона роста (ГР) [85, 86, 87]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была выявлена необходимость тиреоидных гормонов для нормальной экспрессии ГР [88, 89, 90]. Было продемонстрировано, что гормоны щитовидной железы способствуют секреции ГР и модулируют его воздействие на специфические рецепторы [90–92]. Кроме того, была выявлена возможность тиреоидных гормонов напрямую регулировать эпифизарный рост и созревание костной ткани [86, 93].

Множество эффектов ГР реализуются посредством инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) [95, 96]. Около 95% циркулирующего ИРФ-1 связано с ИРФ-связывающим белком-3 (БСИРФ-3), что продлевает период его полужизни и определяет направление его воздействия на процессы роста в обход метаболизма глюкозы [95, 97]. БСИРФ-3 способен



как усиливать, так и ослаблять эффекты ИРФ-1, а его влияние может быть как ИРФ-зависимым, так и ИРФ-независимым [97]. Было выявлено, что на фоне гипотиреоза уровни сывороточных ИРФ-1 и БСИРФ-3 снижаются, а заместительная терапия тироксином сопровождается восстановлением их концентраций [98, 99] и ускорением роста [94]. У детей с отставанием в физическом развитии и йодным дефицитом в Малайзии была определена положительная корреляция между уровнем  $T_4$  и концентрациями ИРФ-1 и БСИРФ-3 [100]. В Турции у детей из регионов, эндемичных по зобу, были выявлены низкие уровни ИРФ-1 и БСИРФ-3 [101, 102].

Целью недавних исследований [103] явилась оценка влияния йодопрофилактики на рост детей школьного возраста. Три проспективных двойных слепых исследования были проведены в регионах с разной степенью дефицита йода. Исходно медиана йодурии детей, включенных в исследование в Марокко ( $n = 71$ ), составила 14–18 мкг/л, что свидетельствовало о тяжелом дефиците йода, средний уровень  $T_4$  оказался низконормальным, а у 21% детей – сниженным. Через 10 мес на фоне потребления йодированной соли было выявлено значимое повышение уровней  $T_4$ , ИРФ-1 (медиана повысилась более чем на 100%), Z-критериев коэффициентов “рост/возраст” и “вес/возраст”. В албанском плацебо-контролируемом исследовании исходная медиана йодурии детей ( $n = 310$ ) составила 42–44 мкг/л, что свидетельствовало о йодном дефиците средней тяжести, средний уровень  $T_4$  оказался низконормальным, а у 30% детей – сниженным. Через 6 мес у детей, получивших йодированное масло, было выявлено значимое повышение среднего уровня  $T_4$ , медианы ИРФ-1, БСИРФ-3 и Z-критериев коэффициентов “рост/возраст” и “вес/возраст”. В Южной Африке исходная медиана йодурии детей ( $n = 188$ ) составила 70–78 мкг/л, что свидетельствовало о легком ИД, средняя концентрация  $T_4$  оказалась на уровне средних значений референсного интервала. На фоне восполнения дефицита йода у детей Южной Африки не было выявлено значимых изменений среднего уровня  $T_4$ , медиан Z-критериев коэффициентов “рост/возраст” и “вес/возраст” и медиан концентраций БСИРФ-3. Однако медиана уровня ИРФ-1 после приема йодированного масла статистически значительно увеличилась. Результаты этих контролируемых исследований [103] свидетельствуют о том, что восполнение дефицита йода у детей школьного возраста способствует повышению концентраций  $T_4$ , ИРФ-1, БСИРФ-3 и улучшению параметров физического развития, особенно в регионах с умеренным и тяжелым йододефицитом.

## Заключение

Основная негативная роль дефицита йода и вызванных им отклонений в работе щитовидной железы заключается в нарушениях развития центральной нервной системы. Недостаточность гормонов ЩЖ ухудшает процессы миелинизации, миграции и дифференцировки клеток в головном мозге плода. У детей, внутриутробно пострадавших от дефицита йода, повышен риск когнитивных нарушений, крайней степенью которых является кретинизм. Кроме того, умеренный и тяжелый йододефицит в детском возрасте отрицательно сказывается на физическом развитии. Поэтому к основным группам риска развития йододефицитных заболеваний относятся дети первых лет жизни, беременные и кормящие женщины, которым в регионах с отсутствием эффективной популяционной йодной профилактики (в том числе в РФ) Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать препараты йода (например, Йодомарин®). Восполнение йододефицита в этих категориях населения способствует поддержанию умственного и физического развития детей, улучшению когнитивных (познавательных) функций и повышению IQ.

## Список литературы

1. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983;2:1126-1129.
2. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372:1251-1262.
3. Andersson M, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):1-11.
4. de Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull*. 2008;29:195-202.
5. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. М., 2006.
6. Абдухабирова ФМ. Профилактика йододефицитных заболеваний у детей. *Педиатрия*. 2010;4.
7. World Health Organization UNCSF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
8. Alexander W, Harden R, Harrison M, Shimmins J. Some aspects of the absorption and concentration of iodide by the alimentary tract in man. *Proc Nutr Soc*. 1967;26:62-66.
9. Nath SK, Moinier B, Thuillier F et al. Urinary excretion of iodide and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res*. 1992;62:66-72.
10. Fisher DA, Oddie TH. Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects – validity of estimation of thyroid iodine accumulation from shortterm clearance studies. *J Clin Endocr Metab*. 1969;29:721-727.
11. Degroot LJ. Kinetic analysis of iodine metabolism. *J Clin Endocr Metab*. 1966;26:149-173.

12. Stanbury JB. The adaptation of man to iodine deficiency. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1954. p. 1-209.
13. Delange F. Iodine deficiency. In: Braverman L, Utiger R, eds. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. Philadelphia: JD Lippincott; 2000. p. 295-316.
14. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18:404-433.
15. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm.* 2005;71:95-122.
16. Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends Endocrin Met.* 2003;14:85-90.
17. Davis PJ, Davis FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends Endocrin Met.* 2005;16:429-435.
18. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol.* 2004;16:809-818.
19. Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci.* 1997; 20:84-91.
20. Huang KP, Huang FL, Jager T et al. Neurogranin/RC3 enhances long-term potentiation and learning by promoting calcium-mediated signaling. *J Neurosci.* 2004;24:10660-10669.
21. Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. Impaired spatial-learning in alphacalcium-calmodulin kinase-II mutant mice. *Science.* 1992;257:206-211.
22. Gong J, Dong J, Wang Y et al. Developmental iodine deficiency and hypothyroidism impair neural development, up-regulate caveolin-1 and down-regulate synaptophysin in rat hippocampus. *J Neuroendocrinol.* 2010;22:129-139.
23. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:225-248.
24. Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology.* 1984;114:677-679.
25. Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with sub-clinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul.* 2002;36:115-122.
26. Souza LA, Ladiwala U, Daniel SM et al. Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Mol Cell Neurosci.* 2005;29:414-426.
27. Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *J Nutr.* 2000;130(February(2S Suppl.)):493S-495S.
28. Vulsma T, Gons MH, Devijlder JJM. Maternal fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New Engl J Med.* 1989;321:13-16.
29. McCarrison R. Observations on endemic cretinism in the Chitral and Gilgit valleys. *Lancet.* 1908;2:1275-1280.
30. Chen ZP, Hetzel BS. Cretinism revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:39-50.
31. Pharoah PO, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet.* 1971;1:308-310.
32. Pharoah PO, Connolly KJ. A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up. *Int J Epidemiol.* 1987;16:68-73.
33. Pharoah PO, Connolly KJ. Effects of maternal iodine supplementation during pregnancy. *Arch Dis Child.* 1991;66:145-147.
34. Pharoah P, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Int J Epidemiol.* 2012 Jun;41(3):589-592.
35. Thilly CH, Delange F, Lagasse R et al. Fetal hypo-thyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47:354-360.
36. Moreno-Reyes R, Hindlet JY, Bourdoux P, Vanderpas JB. Maternal, fetal and juvenile hypothyroidism, birthweight and infant mortality in the etiopathogenesis of the IDD spectrum in Zaire and Malawi. In: Stanbury JB, editor. The damaged brain of iodine deficiency cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects. New York: Cognizant Communication Corporation; 1994. p. VII,335 S.
37. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1994;331:1739-1744.
38. O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:76-81.
39. Murcia M, Rebagliato M, Iniguez C et al. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol.* 2011 Apr 1;173(7):804-812.
40. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549-555.
41. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol.* 1999;50:149-155.
42. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:668S-672S.
43. Chaouki ML, Benmiloud M. Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:547-551.
44. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):423-429.
45. Das SC, Mohammed AZ, Al-Hassan S et al. Effect of environmental iodine deficiency (EID) on foetal growth in Nigeria. *Indian J Med Res.* 2006;124(5):535-544.
46. Mason JB, Deitchler M, Gilman A et al. Iodine fortification is related to increased weight-for-age and birthweight in children in Asia. *Food Nutr Bull.* 2002;23(3):292-308.
47. DeLong GR, Leslie PW, Wang SH et al. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine deficient area of China. *Lancet.* 1997;350:771-773.
48. Thilly CH, Delange F, Lagasse R et al. Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47:354-360.
49. Cobra C, Muhilal, Rusmil K et al. Infant survival is improved by oral iodine supplementation. *J Nutr.* 1997;127:574-578.

50. Semba RD, de Pee S, Hess SY et al. Child malnutrition and mortality among families not utilizing adequately iodized salt in Indonesia. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:438-444.
51. Azizi F, Kalani H, Kimiagar M et al. Physical, neuromotor and intellectual impairment in non-cretinous schoolchildren with iodine deficiency. *Int J Vitam Nutr Res.* 1995;65:199-205.
52. Boyages SC, Collins JK, Maberly GF et al. Iodine deficiency impairs intellectual and neuromotor development in apparently normal persons. A study of rural inhabitants of north-central China. *Med J Aust.* 1989;150:676-682.
53. Choudhury N, Gorman KS. Subclinical prenatal iodine deficiency negatively affects infant development in Northern China. *J Nutr.* 2003;133:3162-3165.
54. Fenzi GF, Giusti LF, Aghini-Lombardi F et al. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest.* 1990;13:427-431.
55. Gao TS, Teng WP, Shan ZY et al. Effect of different iodine intake on schoolchildren's thyroid diseases and intelligence in rural areas. *Chin Med J (Engl).* 2004;117:1518-1522.
56. Huda SN, Grantham-McGregor SM, Rahman KM, Tomkins A. Biochemical hypothyroidism secondary to iodine deficiency is associated with poor school achievement and cognition in Bangladeshi children. *J Nutr.* 1999;129:980-997.
57. Ojule AC, Osotimehin BO. The influence of iodine deficiency on the cognitive performance of school children in Saki, south-west Nigeria. *Afr J Med Sci.* 1998;27:95-99.
58. Vermiglio F, Sidoti M, Finocchiaro MD et al. Defective neuromotor and cognitive-ability in iodine-deficient schoolchildren of an endemic goiter region in Sicily. *J Clin Endocr Metab.* 1990;70:379-384.
59. Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martinez JA et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 3851-3857.
60. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6054-6060.
61. Sameroff AJ, Seifer R, Baldwin A, Baldwin C. Stability of intelligence from preschool to adolescence – the influence of social and family risk-factors. *Child Dev.* 1993;64:80-97.
62. Шенлягина ЛА. Препараты йода в укреплении здоровья детей. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2010;12(1).
63. Bautista A, Barker PA, Dunn JT et al. The effects of oral iodized oil on intelligence, thyroid status, and somatic growth in school-age children from an area of endemic goiter. *Am J Clin Nutr.* 1982;35:127-134.
64. Huda SN, Grantham-McGregor SM, Tomkins A. Cognitive and motor functions of iodine-deficient but euthyroid children in Bangladesh do not benefit from iodized poppy seed oil (Lipiodol). *J Nutr.* 2001;131:72-77.
65. Isa ZM, Alias IZ, Kadir KA, Ali O. Effect of iodized oil supplementation on thyroid hormone levels and mental performance among Orang Asli schoolchildren and pregnant mothers in an endemic goitre area in Peninsular Malaysia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2000;9:274-281.
66. Shrestha R. Effect of iodine and iron supplementation on physical, psychomotor and mental development in primary school children in Malawi [doctoral thesis]. Wageningen: Wageningen Agricultural University; 1994.
67. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013 Nov 22;170(1):R1-R15.
68. Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2013 Apr 22;5(4):1384-1416.
69. Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M et al. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:108-114.
70. Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA et al. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1264-1271.
71. Calza L, Fernandez M, Giardino L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells. *J Mol Endocrinol.* 2010;44(1):13-23.
72. Dussault JH, Ruel J. Thyroid hormones and brain development. *Annu Rev Physiol.* 1987;49:321-324.
73. Isaacs E, Oates J. Nutrition and cognition: assessing cognitive abilities in children and young people. *Eur J Nutr.* 2008;47:4-24.
74. Bleichrodt N, Born MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury FA, editor. *The damaged brain of iodine deficiency cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects.* New York [etc.]: Cognizant Communication Corporation; 1994. p. VII, 335 S.
75. Qian M, Wang D, Watkins WE et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005;14:32-42.
76. Koutras DA, Christakis G, Trichopoulos D et al. Endemic goiter in Greece: nutritional status, growth, and skeletal development of goitrous and non goitrous populations. *Am J Clin Nutr.* 1973;26:1360-1368.
77. Bautista A, Barker PA, Dunn JT, Sanchez M. Lack of correlation between thyroid size and body growth in an area of endemic goiter. *Am J Clin Nutr.* 1977;30:275-279.
78. Ali O, Tan TT, Sakinah O, Khalid BA et al. Thyroid function and pubertal development in malnutrition. *Ann Acad Med Singapore.* 1994;23:852-825.
79. Lal RB, Srivastava VK, Chandra R. A study of spectrum of iodine deficiency disorders in rural area of Uttar Pradesh. *Indian J Publ Health.* 1996;40:10-12.
80. Thurlow RA, Winichagoon P, Pongcharoen T et al. Risk of zinc, iodine and other micronutrient deficiencies among school children in North East Thailand. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:623-632.
81. Ren Q, Gr D, Cao X et al. Effect of environmental supplementation of iodine on infant mortality and growth in children in Xinjiang, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2002;23:198-202.
82. Moreno-Reyes R, Mathieu F, Boelaert M et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin–Beck osteoarthropathy. *Am J Clin Nutr.* 2003;78: 137-144.

83. *Rivera JA, Gonzalez-Cossio T, Flores M et al.* Multiple micronutrient supplementation increases the growth of Mexican infants. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:657-663.
84. *van Stuijvenberg ME, Kvalsvig JD, Faber M et al.* Effect of iron-, iodine-, and beta-carotene-fortified biscuits on the micronutrient status of primary school children: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:497-503.
85. *Shapiro LE, Samuels HH, Yaffe BM.* Thyroid and glucocorticoid hormones synergistically control growth-hormone messenger-Rna in cultured Gh1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75:45-49.
86. *Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR.* Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatr Res.* 2002;52:137-147.
87. *Shields BM, Knight BA, Hill A et al.* Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E934-938.
88. *Ceda GP, Fielder PJ, Donovan SM et al.* Regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression by thyroid-hormone in rat Gh3 pituitary-tumor cells. *Endocrinology.* 1992;130:1483-1489.
89. *Ezzat S, Laks D, Oster J, Melmed S.* Growth-hormone regulation in primary fetal and neonatal rat pituitary cell-cultures – the role of thyroid-hormone. *Endocrinology.* 1991;128:937-943.
90. *Samuels MH, Wierman ME, Wang C, Ridgway EC.* The effect of altered thyroid status on pituitary-hormone messenger ribonucleic-acid concentrations in the rat. *Endocrinology.* 1989;124:2277-2282.
91. *Crew MD, Spindler SR.* Thyroid hormone regulation of the transfected rat growth hormone promoter. *J Biol Chem.* 1986;261:5018-5022.
92. *Hochberg Z, Bick T, Harel Z.* Alterations of human growth-hormone binding by rat-liver membranes during hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocrinology.* 1990;126:325-329.
93. *Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson OGP et al.* Hormonal regulation of longitudinal bone-growth. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48:S150-160.
94. *Hernandez-Cassis C, Cure-Cure C, Lopez-Jaramillo P.* Effect of thyroid replacement therapy on the stature of Colombian children with minimal thyroid dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:454-456.
95. *Jones JJ, Clemmons DR.* Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16:3-34.
96. *Sjogren K, Jansson JO, Isaksson OG, Ohlsson C.* A model for tissue-specific inducible insulin-like growth factor-I (IGF-I) inactivation to determine the physiological role of liver-derived IGF-I. *Endocrine.* 2002;19:249-256.
97. *Ferry RJ, Cerri RW, Cohen P.* Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. *Horm Res.* 1999;51:53-67.
98. *Miell JP, Taylor AM, Zini M et al.* Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth-factors (IGFs) and growth hormone-binding and IGF-binding proteins. *J Clin Endocr Metab.* 1993;76:950-955.
99. *Iglesias P, Bayon C, Mendez J et al.* Serum insulinlike growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2001;11:1043-1048.
100. *Wan Nazaimoon WM, Osman A, Wu LL, Khalid BA.* Effects of iodine deficiency on insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding protein-3 levels and height attainment in malnourished children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:79-83.
101. *Aydin K, Bideci A, Kendirci M et al.* Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 levels of children living in an iodine- and selenium-deficient endemic goiter area. *Biol Trace Elem Res.* 2002;90:25-30.
102. *Alikasifoglu A, Ozon A, Yordam N.* Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels in severe iodine deficiency. *Turk J Pediatr.* 2002;44:215-218.
103. *Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS et al.* Treatment of iodine deficiency in school-age children increases insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations and improves somatic growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:437-442.