

УДК 616.441-002-008.64-098+616.43+574.23+57.04+577.118+504.75+616.323-007.61
DOI: 10.56871/2889.2022.10.83.006

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕОГРАФИЯ И ЭКОЛОГИЯ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА ХАСИМОТО И СВЯЗАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Юрий Иванович Строев¹, Павел Владимирович Агафонов², Александр Евгеньевич Коровин^{1, 2}, Варвара Александровна Рябкова^{1, 3}, Полина Анатольевна Соболевская¹, Тамара Викторовна Федоткина⁴, Леонид Павлович Чурилов^{1, 5}, Иегуда Шенфельд^{1, 6, 7}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

⁵ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

⁶ Центр аутоиммунных заболеваний им. П. Заблудовича, Медицинский центр им. Х. Шебы, Университет Тель-Авива, Тель-Хашомер; Израиль, Тель-Авив, ул. А-Барзель, 11

⁷ Университет Ариэля, 40700, Израиль, Ариэль, ул. Рамат ХаГолан, 65

Контактная информация: Леонид Павлович Чурилов — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета.
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 28.02.2022

Принята к печати: 18.05.2022

Резюме. В статье рассматриваются региональные географические особенности эпидемиологии хронического аутоиммунного тиреоидита Хасимото, болезни фон Базедова–Грейвса, гипотироза и энцефалопатии Хасимото. Обсуждается связь с доступностью ряда микроэлементов, витаминов, влияние климата, антропогенных поллютантов, а также местных особенностей питания, образа жизни, распространенности гельминтозов, специфики местных медико-профилактических программ на медицинскую географию самого распространенного аутоиммунного и эндокринного заболевания современности. В настоящее время убедительно показаны в отношении аутоиммунного тиреоидита: провоцирующая роль избытка йода и фтора, недостатков селена, железа, цинка, меди и магния, патогенность некоторых загрязнений (соединениями ртути, свинца, кадмия, алюминия, ванадия, полихлорбифенолами, производными диоксина, радионуклидами), неоднозначное влияние гельминтозов, а также защитное действие витаминов D и A. Авторы на основании анализа литературных и собственных данных высказываются против слепой йодной профилактики гипотироза, за ее районирование и контролирование, а также отдают предпочтение фотопериодизму и сезонным колебаниям освещенности перед температурными колебаниями в долгосрочной регуляции функций щитовидной железы. Специально рассматривается адаптация тироидной функции к экологическим условиям заполярных регионов — Арктики и Антарктиды.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; биоритмы; высокоширотная адаптация; гипотироз; йод; селен; микроэлементы; поллютанты; освещенность; климат; энцефалопатия Хасимото.

MEDICAL GEOGRAPHY AND ECOLOGY OF AUTOIMMUNE HASHIMOTO THYROIDITIS AND RELATED DISORDERS

© Yuri I. Stroeve¹, Pavel V. Agafonov², Aleksandr E. Korovin^{1, 2}, Varvara A. Ryabkova^{1, 3}, Polina A. Sobolevskaia¹, Tamara V. Fedotkina⁴, Leonid P. Churilov^{1, 5}, Yehuda Shoenfeld^{1, 6, 7}

¹ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

³ First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

⁵ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology. 191036, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 2–4

⁶ Shlomo and Pola Zabłudowicz Center for Autoimmune Diseases at Haim Sheba Medical Center, Tel Hashomer; Israel, Tel Aviv, st. A-Barzel, 11

⁷ Ariel University, 40700 Ari'el, Israel, Ramat HaGolan St., 65

Contact information: Leonid P. Churilov — M.D., Ph.D. Associate Professor, Head of the Department of Pathology, Faculty of Medicine.
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Received: 21.02.2022

Revised: 28.03.2022

Accepted: 18.05.2022

Abstract. The article deals with the regional medical-geographical features of the epidemiology of chronic autoimmune Hashimoto thyroiditis, von Basedow–Graves' disease, hypothyroidism and Hashimoto's encephalopathy. The authors discuss the impact of several factors on the medical geography of the most common autoimmune and endocrine disease of nowadays, including: connection with the availability of a number of trace elements, and few vitamins; the influences of climate, anthropogenic pollutants, as well as local dietary habits, and lifestyle; the prevalence of helminthiasis; the specifics of local medical and preventive programmes. In relation to autoimmune thyroiditis few aspects have been clearly demonstrated: the provoking role of iodine excess and fluoride redundancy, as well as of selenium, iron, copper, magnesium and zinc deficiencies; the pathogenicity of some contaminants (compounds of mercury, lead, cadmium, aluminum, vanadium, polychlorobiphenols, dioxin derivatives, and radionuclides), the ambiguous effect of helminthiasis, as well as the protective effect of vitamins D and A. The authors, based on the analysis of literature and their own data, speak out against blind iodine prevention of hypothyroidism, for its zoning and control, and also state the predominance of photoperiodism and seasonal fluctuations in insolation over temperature fluctuations — in the long-term regulation of thyroid function. Special consideration is given to the adaptation of the thyroid function to the ecological conditions of the polar regions — the Arctic and Antarctica.

Key words: autoimmune thyroiditis; biorhythms; high-latitude adaptation; hypothyroidism; iodine; selenium; trace elements; pollutants; insolation; climate; Hashimoto's encephalopathy.

Вопросы влияния климата на здоровье всегда привлекали внимание патологов и клиницистов. В 1801 г. основатель первого в России курса патологии московский терапевт Фома Иванович Барсуков-Моисеев (1768–1811) издал первый в отечественной литературе труд на эту тему: «О влиянии воздуха, времен года и метеоров на здоровье человеческое» [1]. Естественнонаучной основой антропоэкологии и медицинской географии во второй половине XIX и начале XX в. послужили взгляды И.М. Сеченова, С.П. Боткина и А.И. Полунина, а также учение профессора Санкт-Петербургского университета В.И. Вернадского о биогенной миграции атомов и биогеоценозах. Позже появились представления о биогеохимических провинциях и связанной с ними эндемической патологии (в том числе щитовидной железы (ЩЖ)), берущие начало в работах выпускника Санкт-Петербургского университета академика А.П. Виноградова [2].

В этой статье будут представлены данные о влиянии климато-географических факторов на развитие и течение хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) или тиреоидита Хасимото, который является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием современности и лидирующей причиной гипотироза в регионах, не относящихся к йододефицитным [3].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА: СОПОСТАВИМЫ ЛИ ДАННЫЕ?

Истинную распространенность АИТ оценить достаточно сложно, поскольку, несмотря на наличие общепризнанных критериев диагностики его явной, гипотиреоидной фазы [4], в

эутиреоидной фазе он не имеет согласованных консенсусом диагностических критериев [5, 6]. Точно оценивать пораженность и заболеваемость АИТ трудно еще и в связи с длительностью эутиреоидной и субклинической фаз заболевания, поэтому значения данных показателей могут сильно варьировать [7]. Сопоставлению результатов эпидемиологических исследований авторов из разных стран могут препятствовать еще несколько факторов [8]. Во-первых, лабораторные методы определения тиреоидных гормонов и значения, принимаемые за критерий гипотироза, могут различаться в этих исследованиях. Во-вторых, группы в исследованиях разных авторов редко сопоставимы по полу, возрасту и другим показателям. Несмотря на эти объективные препятствия, имеющиеся данные, обобщенные в работах [8–11], позволяют сделать несколько заключений по геоэпидемиологии АИТ.

Нужно отметить, что в большинстве работ критерием АИТ служил повышенный сывороточный уровень аутоантител к тиропероксидазе (АТ-ТПО) и тироглобулину (АТ-ТГ), плюс особенности диффузно-неоднородного ультрасонографического изображения ЩЖ, а не сам синдром гипотироза, в данном случае — следствия аутоиммунного заболевания ЩЖ.

Вместе с тем следует помнить, что в патогенезе АИТ Т-клеточный аутоиммунитет играет намного более важную роль, чем аутоантитела, поэтому иногда встречаются лица с АИТ, но без антитиреоидных аутоантител. По нашим данным, у 10 (3,5%) лиц в возрасте $30,3 \pm 4,9$ года с АИТ, подтвержденным ультрасонографически и даже цитологически, АТ-ТПО и АТ к ТГ могут вообще отсутствовать. В свете мечниковского подхода к естественному аутоиммунитету не удивительно и то, что до 5% доноров без признаков аутоиммунного забо-



левания ЩЖ даже в молодом возрасте имеют АТ-ТПО и/или АТ-ТГ. В Москве и на Орловщине носительство аутоантител к ЩЖ увеличивается с возрастом, достигая у пожилых женщин 15–30%. Обнаружение у индивида проявлений аутоиммунитета к ЩЖ, даже если придерживаться разделяемых нами представлений о существовании естественного регуляторного аутоиммунитета [12], не следует, тем не менее, оставлять без тактических медицинских последствий, так как подобные аутоантитела, даже сами не будучи патогенными, могут быть свидетелями начавшихся и еще не дошедших до стадии явной болезни иммунопатологических процессов [13]. Таких лиц (особенно пожилых женщин) важно наблюдать с определением сывороточного уровня тиротропного гормона (ТТГ) хотя бы раз в год. За рубежом предпринимаются попытки скрининга на носительство аутоантител к ЩЖ у всех лиц старше 60 лет [14, 15].

ГЕОЭПИДЕМИОЛОГИЯ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА

По данным D.S.A. McLeod, D.S. Cooper [8], в публикации которых наиболее подробно рассмотрены имеющиеся исследования распространенности АИТ в разных странах мира:

- 1) риск АИТ повсеместно выше у женщин по сравнению с мужчинами;
- 2) риск развития гипотироза, вызванного АИТ, положительно связан с возрастом пациентов;
- 3) существует географическая неоднородность в распространенности АИТ;
- 4) распространенность АИТ выше в регионах, достаточных по йоду, по сравнению с йододефицитными;
- 5) распространенность носительства антитиреоидных аутоантител отличается у представителей разных рас (максимальная у представителей европеоидной расы и минимальная — негроидной), увеличивается с возрастом и несколько ниже при курении.

Е.А. Трошиной и соавт. [16] проведен анализ заболеваемости и пораженности заболеваниями ЩЖ у населения РФ за 2009–2018 гг. с использованием данных официальной государственной статистики. В отношении АИТ был выявлен статистически значимый прирост пораженности и заболеваемости, что, по мнению авторов, может быть связано с общим ростом частоты аутоиммунной патологии, помимо таких причин, как совершенствование уровня диагностики и, в некоторых случаях, гипердиагностика (например, при установлении диагноза АИТ у лиц с бессимптомным носительством антитиреоидных аутоантител). Схожая тенденция роста распространенности АИТ обнаружена и при проведении эпидемиологических исследований в других популяциях [8, 17].

Самые свежие данные по распространенности латентного АИТ в разных странах приведены в обзоре Y. Rodríguez и соавт. [18], показавших, что встречаемость повышенных титров аутоантител к ЩЖ в разных странах сильно отличается. Например, в Великобритании и Германии она заметно выше, чем в Норвегии и Японии. Имеющиеся данные позволяют

предположить, что первую роль здесь может играть содержание йода в воде и продуктах питания в конкретных регионах, хотя значим и этнический состав населения.

ЙОД КАК ПРОВОКАТОР АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА

Содержание йода в земной коре составляет всего несколько сотых тысяч процента, но это не редкий элемент — он вездесущ, так как его атомы находятся в состоянии рассеяния. В.И. Вернадский назвал йод «микрокосмической смесью» [19, 20]. «Нет ничего в окружающем нас мире, где тончайшие методы анализа, в конце концов, не открыли бы несколько атомов йода», — писал его ученик академик А.Е. Ферсман [21]. Участник открытия десяти элементов таблицы Д.И. Менделеева нобелевский лауреат американский ученый Гленн Теодор Сиборг (1912–1999) писал: «Трудно даже представить, какую форму приняла бы жизнь позвоночного животного, если бы в природе отсутствовал йод» [22]. И даже шире того: «Жизнь, какой мы ее знаем, вероятно, не зародилась бы, не будь йода» [23]. Поистине космическую роль йода в развитии и сохранении (а возможно, и зарождении) жизни на Земле не мог и не может взять на себя никакой другой элемент [24, 25].

В настоящее время одним из наиболее распространенных эндокринных синдромов является первичный гипотироз. По данным крупного популяционного исследования, распространенность первичного гипотироза составила 4,76% (из этого числа 0,65% — явный гипотироз, 4,11% — субклинический). В Европе она оценивается разными авторами от 2 до 5%, а в Северной Америке — от 3 до 7% популяции [26, 27]. В среднем мировая частота новых случаев спонтанного гипотироза составляет у женщин 3,5 случая на 1000 человек в год, а ятрогенного гипотироза — 0,6 случая на 1000 человек в год. Вторичный гипотироз одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин; но его распространенность в популяции мала и варьирует от 1:16 000 до 1:100 000 населения в зависимости от возраста и этиологии [6]. Обращает на себя внимание, что заболеваемость спонтанным гипотирозом (причиной которого в большинстве случаев является именно АИТ) в йододефицитной Дании примерно на 50% ниже, чем в соседней Швеции, где в окружающей среде в большинстве районов содержится достаточное количество йода. Уровень заболеваемости АИТ, оцененный условно по спонтанному гипотирозу в Швеции среди женщин 38–66 лет, составляет 156:100 000, в то время как в Дании этот показатель среди женщин 40–69 ниже в два раза — 68,6:100 000 [28, 29]. Помимо полового и возрастного фактора, а также генетических особенностей индивидов, существенную роль в предрасположенности к АИТ играют факторы внешней среды, которые могут «запустить» аутоиммунный процесс у генетически предрасположенных лиц. Показано, что в тех странах, где отсутствует дефицит йода, относительная частота АИТ выше [5].

О роли избытка йода в провокации аутоиммунных тиропатий имеется немало экспериментальных и клинико-эпидемиологических исследований, начиная с первых доказательств

его патогенности, полученных школой Ноэля Р. Роуза [30]. Намечены и основные патогенетические звенья такого эффекта, включая адъювантоподобное действие йода на иммунную систему и влияние его избытка на альтернативный процессинг ряда белков щитовидной железы с адаптивно-переменной структурой, когда в ходе приспособления к избытку йода формируются антигенные варианты ТПО и ТГ, к которым не толеризованы лимфоциты [31].

Влияние содержания йода в окружающей среде на распространенность заболеваний ЩЖ было убедительно продемонстрировано в крупных китайских геоэпидемиологических исследованиях. Так, W. Teng и соавт. [32] сравнивали три региона: 1) где население испытывало дефицит йода; 2) где поступление йода в организм человека было достаточным; 3) где население подвергалось избыточному поступлению йода в организм, причем оценивалось оно по суточной экскреции йода с мочой. Наблюдение проводилось на протяжении пяти лет (1999–2004 гг.). Как заболеваемость, так и пораженность АИТ (определяемого авторами как наличие анти-ТПО >100 мЕд/л + субклинически/клинически выраженных признаков гипотироза) и латентной стадии заболевания (согласно авторам, изолированное повышение уровней анти-ТПО и анти-ТГ аутоантител) были значимо ниже на территориях с небольшим дефицитом йода по сравнению с регионами с достаточным и избыточным поступлением йода. Другие исследования, проведенные в Китае и иных странах за последующие 10 лет, подтвердили полученные ранее результаты [33–35].

СЕЛЕН КАК ФАКТОР АДАПТАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЗАЩИТЫ ОТ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА

Но не только йод может оказывать влияние на распространенность АИТ. На сегодняшний день большое внимание в тироидологии уделяется содержанию в окружающей среде селена [36]. Селен — незаменимый микроэлемент, значение которого связано с его ключевой ролью в редокс-системах клеток. Уровень селена в крови поддерживается в пределах 1,90–3,17 мкМ/л. Потребность в селене — 50–200 мкг в сутки, причем она зависит от доступности других антиоксидантов (в частности, витамина Е) и микроэлементов (например, молибдена). Селен содержится в повышенных количествах в морепродуктах и чесноке, овощах семейства Капустных, а рекордным его содержанием отличаются плоды бразильского ореха (*Bertholletia excelsa*) [37]. Селенофосфатсинтетаза превращает цистеин в селеноцистеин, для которого есть специальная т-РНК, вставляющая его в селенопротеины. В организме человека действуют не менее 25 селенопротеинов, среди которых важные элементы системы антиоксидантов, в частности, глутатион-пероксидазы, фосфолипид-глутатион-пероксидаза, тиоредоксин-редуктазы и другие окислительно-восстановительные ферменты. Йодотиронин-дейодиназы I (почечно-печеночная), II (представленная в сердце, мышцах, ЦНС, гипофизе и самой ЩЖ) и III (фетально-плацентарная,

представленная также и в головном мозге), превращающие тироксин в активный либо малоактивный трийодтиронин, также являются селенопротеинами. Неферментативный селенопротеин К — это трансмембранный регулятор кальциевого тока в клетках иммунной системы, причем при выпадении его биосинтеза нокаутные мыши характеризуются нарушением продукции Т-лимфоцитов [38]. Существенное значение имеет селен и для эндокриноцитов [39]. Селенопротеиновые дейодиназы важны для регуляции тироидной функции. Вообще говоря, активация дейодиназ-I и, особенно, -II способствует генерации активного T_3 , в то время как активация дейодиназы-III понижает биоэффективность тироидных воздействий. Это используется организмом для тонкой периферической настройки тиростата и, в особенности, для адаптации тироидной функции к экологическим условиям, а именно среднесрочным колебаниям освещенности и краткосрочным — температуры. При удлинении фотопериода весной и летом у млекопитающих активность дейодиназ гипоталамуса изменяется в направлении усиления центрального эффекта тироидных гормонов, что способствует сезонной реакции пробуждения, метаболической активации и, в конечном итоге, готовит животное к брачно-репродуктивному периоду [40]. Эти эффекты связаны с колебанием уровня мелатонина и наиболее выражены у зимнеящих животных, например, хомячков [41]. Но и у человека они имеют некоторое значение, хотя и с оговорками (см. ниже). Дополнительным регулятором фотопериодических колебаний тироидной функции могут быть вегетативные нервные воздействия со стороны супрахиазматических ядер непосредственно на ЩЖ [42]. Так или иначе, сезонная адаптация функций ЩЖ зависит от селенопротеинов.

В провинции Шаньси (Китай) была изучена взаимосвязь между селеновым балансом организма, диетическими факторами и поражениями ЩЖ. В уезде с адекватным содержанием селена распространенность заболеваний ЩЖ (субклинический и явный гипотироз, гиперплазия ЩЖ с аутоантителами к ней) была значительно меньше, чем в уезде с низким содержанием селена (18,0% против 30,5%; $P < 0,001$). Повышенный сывороточный уровень селена был связан со сниженным отношением шансов (95% доверительный интервал для наличия субклинического гипотироза — 0,68 (0,58–0,93), гипотироза — 0,75 (0,63, 0,90), АИТ — 0,47 (0,35, 0,65) и гиперплазии ЩЖ — 0,75 (0,59, 0,97)) [43]. Как в эксперименте, у мышей со спонтанной аутоиммунной тиропатией и крыс с йод-индуцированным тиреоидитом, так и в клинике у больных АИТ, которым давали селеносодержащие нутриенты, было показано, что селен в адекватных дозах препятствует развитию АИТ [44–46]. Согласно анализу литературы, представленному польскими авторами, в Европе за последние годы благодаря политике мелиорации почв с применением селеносодержащих добавок Финляндия перешла из статуса территории с самой низкой обеспеченностью населения селеном (в Западной Карелии) в разряд стран с достаточным его потреблением, как и Норвегия. В большинстве же европейских государств (за исключением Италии и стран Пиренейского полуострова) естест-

венное поступление селена в организм людей оценивается как субдостаточное или даже низкое, особенно в Восточной Европе. Вместе с тем, подчеркивая, что и избыток селена вызывает нарушения здоровья (селеноз), авторы настаивают на необходимости контролируемой, а не «слепой» селенопрофилактики с отслеживанием обеспеченности индивида селеном по объективному показателю — плазменному уровню селенопротеина Р [47]. При превышении над оптимумом избыток селена, например, способен повышать риск сахарного диабета 2-го типа [48].

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ДРУГИЕ БИОЭЛЕМЕНТЫ

Известно, что ТПО, играющая решающую роль в организации йода тироцитами, — железосодержащий фермент. Железодефицит — самое распространенное метаболическое расстройство на планете, вовлекающее не менее двух миллиардов людей [49]. Вполне естественным будет предположение о связи обмена этого биоэлемента и тироидной функции. И действительно, железодефицит, даже не достигший стадии железодефицитной анемии, сказывается на тироидной функции негативно [50]. Играет роль не только участие железа в структуре активного центра ТПО, но и его взаимодействие с системой селенопротеинов, что выражается при дефиците железа в нарушении конверсии T_4 в T_3 [51].

Микроэлементы и витамины действуют в ансамбле — их влияния взаимно перmissивны. Тироидная функция — не исключение. Нарушать функцию ЩЖ и физиологическую конверсию T_4 в T_3 могут также дефициты меди или цинка (ввиду участия их в поддержании редокс-потенциала тироцитов и превращении T_4 в T_3 , а для цинка также в продукции транскрипта, сдерживании дифференцировки Th17-лимфоцитов, способствующих развитию АИТ, и в рецепции тироидных гормонов) [52–55]. Ввиду доказанного участия свободнорадикальных процессов в патогенезе АИТ, некоторые авторы подчеркивают роль не только вышеназванных биоэлементов, но также и магния как компонента системы окислительного фосфорилирования в осуществлении тироидной функции [56]. Марганец — компонент супероксиддисмутазы, активность которой в тироцитах повышается при гипертирозе, а также в аденомах и карциномах ЩЖ. Ряд исследований обнаружил относительную гипоманганию при латентном и явном гипотирозе, в том числе на почве АИТ, хотя есть и противоречащие этому наблюдения [55, 57]. Относительно хрома также имеются противоречивые сообщения, как о повышении его уровня при гипотирозе, так и о гиперхромемии при гипертирозе [55]. Избыток фтора способствует гипотирозу [58].

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ В ПРИМОРЬЕ И В ГЛУБИНЕ КОНТИНЕНТА

Невдалеке от моря почвы содержат наиболее полный естественный набор микроэлементов. Конечно, с поправкой на образ жизни, питания и локальные геологические осо-

бенности местности. Так, остров Кюсю, где хирург Хакару Хасимото (1881–1934) и описал впервые в 1912 г. «лимфоматозный зоб», то есть АИТ, отличается богатейшими залежами йодистых руд и пристрастием коренного населения к насыщенной йодом пище [59]. Более 75 лет спустя, на фоне относительной вестернизации образа жизни и питания в Японии, при сплошном обследовании населения поселка Хисаяма, что находится на этом острове близ г. Фукуока, наследники Х. Хасимото нашли, тем не менее, носительство анти tiroидных аутоантител у 7,7% мужчин и у 15% женщин, а у 5,4% обследованных были диагностированы заболевания ЩЖ [60]. По запасам йодистых минералов эта местность уступает только Чили, где обследование здоровых лиц без АИТ в анамнезе выявило уже 43% носительства аутоантител к ТПО по сравнению с многократно более низким процентом в популяциях, проживающих в других районах мира [61]. На распространенность АИТ может, таким образом, оказывать влияние и такой географический фактор, как расположение населенных пунктов на побережье, особенно в предгорьях, задерживающих осадки, идущие с океана с летними муссонами, или в глубине континента.

Но дело не только в естественном поступлении микроэлементов, но и в региональной политике органов здравоохранения. X. Wang и соавт. показали, что распространенность АИТ на китайской территории в глубине континента была выше, чем на побережье. На полученные результаты могло оказывать влияние различие в потреблении населением йода. Несмотря на то что оцененное по содержанию йода в моче потребление этого микроэлемента в обеих группах соответствовало нормальным значениям (по критериям ВОЗ), оно было несколько выше в группе проживающих в глубине континента, что объясняется предпочтением населением побережья соли, производимой местными соевыми заводами (нейодированной), в то время как в период исследования вглубь континента в КНР поставлялась только йодированная соль согласно программе тотальной «слепой» профилактики йодного дефицита [62]. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что даже в отсутствие превышения потребления йода согласно установленным нормам, избыточное поступление йода в организм ассоциировано с риском развития АИТ. Отметим, что это — очередное доказательство парадоксального двойственного влияния сплошной йодной профилактики на тироидную патологию: при снижении частоты йододефицитного зоба происходит повышение частоты АИТ. Аналогичные данные по итогам национальных программ сплошной йодной профилактики получены в мире повсюду: в Греции [63], Аргентине (где отмечено также учащение при повышении потребления йода подострого лимфоцитарного тироидита) [64], Дании [65], Бразилии [66] и Италии [67], а на острове Цейлон (Демократическая Социалистическая Республика Шри-Ланка) после проведения программы йодизации соли обнаружился не только прирост пораженности АИТ, но и выявилась корреляция между экскрецией йода с мочой и уровнем маркерных для АИТ сывороточных аутоантител

к ТПО [68]. Четверть века наблюдений за здоровьем населения китайского города Гуйян, расположенного в умеренно йододефицитном регионе, где проводилась программа йодизации соли, позволили заключить, что это привело к повышению у жителей частоты субклинического и явного гипотироза и АИТ, особенно среди женщин [69]. В провинции Шаньдун, большая часть территории которой — это полуостров, омываемый водами Жёлтого и Восточно-Китайского морей, через 25 лет применения йодизации соли получены аналогичные данные: как частота АИТ, так и распространенность позитивности по аутоантителам к ЩЖ были наивысшими в районах, где, судя по экскреции йода с мочой, его поступление было избыточным [70]. Одно дело, когда незаменимые нутриенты поступают в организм жителей приморских районов комплексно, всем ансамблем, в составе этнически привычных продуктов питания, по отношению к которым местные жители адаптировались поколениями. И совсем другое дело — декретированное введение искусственной «фортификации» по какому-то нутриенту без изменений всего сложного комплекса факторов региональной экологии человека.

В недавнем обзоре, подытоживающем развитие исследований по этой теме, итальянские авторы заключают, что создания избытка йода при йодной профилактике зоба следует избегать, а для этого процесс йодопротекции должен строго районироваться и контролироваться [67].

Впрочем, есть также сообщения, не отметившие в больших когортах населения за время введения йодизации соли значимого прироста числа лиц, положительных по аутоантителам к ЩЖ или статистически значимой связи уровней сывороточных антитиреоидных аутоантител и экскреции йода с мочой (остров Тасмания, Австралийский Союз, 18 лет йодизации) [71], северо-восточная Германия (5 лет йодизации) [72] и Индия (10 лет йодизации, девочки-подростки) [73].

Эль-Хассан Сидибэ [74] впервые комплексно рассмотрел эпидемиологию заболеваний ЩЖ в Африке и отметил высокую частоту нарушений, связанных с дефицитом йода и селена в ряде стран, особенно — в субсахарской, тропической части континента. Он указывает на то, что это районы с низкой степенью урбанизации и развития профилактических программ, а природные и связанные с особенностями местного сельского хозяйства факторы сильно сказываются тут на тиреоидологической заболеваемости. В частности, пищевые цианиды, роданиды и другие струмогенные вещества из маниоки, арахиса и других местных продуктов, составляющих основу питания обитателей этих мест, способствуют здесь весьма высокой частоте неаутоиммунного гипотироза, в то время как распространенность АИТ в этом регионе ниже, чем в индустриально развитых частях мира. Автор указывает на насыщенность струмогенными флавоноидами в этих аридных зонах с богатой растительностью — не только местных продуктов питания, но и воздуха, в частности, отмечая богатое содержание апигенина и лютеолина. Последние, впрочем, известны в этнофармакологии (в частности, в традиционной китайской медицине) и нутрициологии как антиоксиданты

(собирает название — «витамин Р») и лекарственные средства, применяемые при раке ЩЖ и гипертириозе [75], способные понижать захват йода тироцитами [76].

Тем не менее и в Африке в XXI в. отмечена тенденция к учащению аутоиммунных тиропатий, особенно в мегаполисах [74].

Образ жизни отличается в разных частях мира, что отражается на частоте метаболического синдрома и инсулинорезистентности, которые больше распространены в странах «золотого миллиарда» и недавно разбогатевших государствах, например, нефтегазовых экспортерах Ближнего Востока. В этой связи отмечено, что инсулинорезистентность и метаболический синдром, включая гиперлипидемическое ожирение, увеличивают риск развития не только рака ЩЖ, но и АИТ [77]. Однако, и АИТ, в свою очередь, — это существенный фактор риска раннего осложненного метаболического синдрома [31].

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ИНФЕКЦИИ: ПАРАЗИТЫ, БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ

Ввиду многочисленных данных о реципрокной эпидемиологии аутоиммунных заболеваний и гельминтозов и об эффективности продуктов гельминтов в экспериментальной терапии первых [78], можно полагать, что и этот фактор сказывается на относительно более благополучной локальной ситуации с АИТ в Африке, где пораженность гельминтозами весьма велика. Действительно, есть данные (в том числе экспериментальные), что гельминтозы препятствуют развитию болезни фон Базедова–Грейвса [79, 80]. Но взаимоотношения гельминтозов как природно-очаговых болезней с аутоиммунными тиропатиями не так однозначны, как в отношении многих других аутоиммунных недугов, при которых их секреторно-экскреторные продукты обладают защитным действием. Многие гельминты сами могут поражать ЩЖ. В ветеринарии известно, что фасциоз, например, сопровождается у скота подострым лимфоцитарным тиреоидитом [81], а у человека описан стронгилоидоз, осложненный гипотирозом [82]. Паразитические простейшие, в первую очередь, при висцеральном лейшманиозе и трипаносомозе (заболеваниях, характеризующихся природной очаговостью) могут вызывать лимфоцитарный тиреоидит и способствовать АИТ [83]. Наконец, токсоплазмоз, пораженность которым зависит от микрореконструкции жилищ и контактов с животными, издавна подозревали в этиологической связи с тиропатиями [84], в основном из-за того, что поражение ЦНС при этом протозоозе вовлекает гипоталамо-гипофизарную систему и сказывается на продукции ТТГ, как это показано на мышах [85]. Но новыми клинико-патологическими исследованиями связь токсоплазмоза и тиропатий, в том числе аутоиммунных, не была подтверждена [86, 87].

Микроорганизмы и вирусы — важнейшая часть биосферы. В этой связи нельзя игнорировать данные о роли различных инфекций как причинных факторов АИТ. Живые патогены могут участвовать в этиологии АИТ у генетически предрасположенных индивидов в силу явлений молекулярной мимикрии,

поликлональной иммуностимуляции, адьювантоподобного действия и суперантигенного эффекта. Соответственно, регионы, где те или иные инфекции встречаются существенно чаще и/или имеют природные очаги, могут характеризоваться особенностями геоэпидемиологии АИТ.

Различные авторы сообщали о роли аберрантного ответа на *Yersinia enterocolytica* в этиологии АИТ и, в еще большей степени — болезни фон Базедова–Грейвса [88]. Распространение иерсиниозов связано с экологическими взаимоотношениями человека и мышевидных грызунов. Соответственно, природные и антропогенные очаги иерсиниоза и псевдотуберкулеза (а к ним в РФ принадлежат ряд областей Сибири, особенно Томская, Новосибирская и Тюменская), регионы Дальнего Востока (полуостров Чукотка, Камчатский край, остров Сахалин), а также г. Санкт-Петербург [89], возможно, характеризуются повышенной напряженностью в отношении воздействия данного этиологического фактора аутоиммунных тиропатий. Кроме иерсинии, среди бактерий связаны с этиологией АИТ *Borrelia burgdorferi* и *Helicobacter pylori*. Есть данные о связи АИТ и вирусных заболеваний: парвовирусов B19 [90] и энтеровирусов Coxsackie [91], а также некоторых ретровирусов (HIV-1) и вирусов группы герпеса. Но особенно значимой считается при АИТ этиологическая роль вируса гепатита С [92]. Последний обуславливает развитие АИТ, который обостряется и тяготеет к развитию в результате коронавирусной суперинфекции SARS-CoV-2 [93]. Новая коронавирусная инфекция и сама по себе была описана в нескольких случаях (в Турции, Бразилии, Сингапуре, Египте и др.) как провокатор АИТ и болезни фон Базедова–Грейвса [94–97].

Туберкулез — наиболее распространенная в мире хроническая инфекция. Существует антигенная мимикрия между антигенами микобактерий и органов человека, в том числе ЩЖ. По этой причине некоторые микобактериозы, в частности, вызванные *Mycobacterium avium* ss. *paratuberculosis*, ассоциируются с провокацией АИТ, имеются общие полиморфизмы генов, предрасполагающие как к микобактериозу, так и к АИТ. Вакцинация БЦЖ понижает не только заболеваемость микобактериозами, но и рядом аутоиммунных болезней [98].

COVID-19 приобрел характер пандемии и распространен повсеместно. Но многие возбудители, упоминавшиеся выше как возможные причинные факторы АИТ, распространены неравномерно и имеют природные очаги. Это относится к широко распространенным в Центральном и Южном Китае и Юго-Восточной Азии энтеровирусной [99] и некоторым коронавирусным инфекциям. Вирусному гепатиту С свойственна максимальная распространенность в тропической Африке, особенно центральной ее части (Камерун, Бурунди, Габон) и восточной (Буркина-Фасо, Гвинея-Бисау), очень высока она на Тайване и в некоторых частях Гуандуна, а также в Южной Азии [100].

Вопрос о роли микроорганизмов в экологии АИТ имеет и еще одну сторону. Микробиота человека — важнейший компонент его эндозооценоза. Имеется много данных об особенностях микробиоты при АИТ, в частности, показано, что при этом заболевании микрофлора ЖКТ отличается повы-

шением представительства *Actinobacteria* и снижением долей *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae*, а также *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Вместе с тем при АИТ *Enterobacteriaceae* и *Alcaligenaceae* были представлены обильнее [101].

Вопросы связи между особенностями микробиоты и заболеваниями ЩЖ подробно рассмотрены в недавнем обзоре [102].

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ПОЛЛЮТАНТЫ

Современный обитатель урбанизированных регионов мира живет в городской среде, где влияние локальных геохимических аномалий и биологических факторов, сказывающихся очень сильно при самообеспечении пищей, нивелировано, так как универсамы торгуют продуктами, произведенными в различных регионах, а зачастую — и на разных континентах. Но, с другой стороны, в большей, нежели в сельских районах, мере сказываются антропогенные экологические влияния, в частности, промышленное загрязнение окружающей среды.

Учащение АИТ и носительства антитиреоидных аутоантител у населения в окрестностях нефтехимического предприятия, по сравнению с аналогичной по половозрастному составу контрольной группой, проживающей на удалении от источника загрязнений, было показано, в частности, в бразильском исследовании [103]. Токсикант-дефолиант 2,3,7,8-тетрахлордифенилбензопарадиоксин (применявшийся агрессорами во время вьетнамско-американской войны) вызывает, влияя на арил-гидрокарбоновые рецепторы, такие же изменения субпопуляции лимфоцитов, которые характерны для аутоиммунных заболеваний ЩЖ (АИТ и болезни фон Базедова–Грейвса), в связи с чем их частота у контактировавших с ним ветеранов этой войны в США увеличилась, по сравнению с контрольными группами, в 2,5–3 раза [104].

Химические соединения, нарушающие биосинтез тиреоидных гормонов, широко используются промышленностью и агроиндустрией. Это полихлорбифенилы, полибромдифениловые эфиры, гипохлорит, бифенол-А, фталаты, другие пестициды, перфторалкильные соединения. Они способны провоцировать свободнорадикальные и аутоиммунные поражения. Обзор исследований на эту тему применительно к заболеваниям ЩЖ выполнен недавно греческими авторами [105]. Они указывают, что бифенол А, широко применяемый при упаковке, способен взаимодействовать с рецепторами половых гормонов и нарушать их регулирующее действие на иммунную систему. По данным суммированных ими исследований, экскреция бифенола А организмом детей обратно коррелирует с уровнем сывороточного ТТГ. При повышенной экскреции бифенола А объем ЩЖ был меньше. Хотя нет доказательств статистически значимой связи между уровнем бифенола А в моче и АТ-ТПО в сыворотке, а концентрации бифенола А в моче у здоровых и у больных АИТ не отличались, но установлена отрицательная значимая корреляция средней силы между уровнем экскреции бифенола А с мочой и содержанием T_4 в крови.

Река Св. Лаврентия в Канаде, несущая водосброс индустриального района Великих Озер и мегаполиса Монреаля, и, несмотря на свою полноводность, крайне загрязненная, в том числе и вышеозначенными соединениями, выносит свои воды к западному и южному побережью Ньюфаундленда. В то же время северо-восточное побережье этого полуострова (его субарктическая часть) смотрит в открытый океан и не имеет существенных локальных источников подобных загрязнений. Как следствие и количество этих токсикантов в местных рыбе и морепродуктах, и заболеваемость аутоиммунными поражениями ЩЖ на этих берегах Ньюфаундленда кардинально различаются. Население более загрязненных побережий полуострова страдает гипотирозом почти в два раза чаще [106]. Помимо галоген-органических пестицидов, полихлорбифенолов и диоксинов, отходы алюминиевого производства и алюминиевая пыль также способствуют аутоиммуннопатиям, ввиду адъювантного действия алюминия на иммунную систему. В профпатологии роль ртути как провокатора антигипотирозного аутоиммунитета доказана. Наконец, известный своими противодиабетическими потенциями микроэлемент ванадий способен, увы, усиливать воспаление ЩЖ [107]. Сопоставляя содержание ртути, йода и алюминия в волосах детей разных регионов России и региональную заболеваемость болезнью фон Базедова–Грейвса, а также гипотирозом, мы установили выраженную положительную корреляцию заболеваемости с содержанием в волосах ртути, умеренную — с содержанием йода, но не подтвердили корреляции с уровнем алюминия [108]. Интересно, что и другие экспериментальные и клиничко-эпидемиологические исследования не содержат убедительных непротиворечивых данных о связи АИТ и перегрузки алюминием. Давно известно, что алюмосодержащий адъювант эффективно провоцирует развитие аутоиммунитета у мышей линии BALB/c при иммунизации рецепторами ТТГ [109]. У алюминия в эксперименте найдена способность понижать захват йода ЩЖ и концентрации общих (но не свободных) T_3 и T_4 в крови крыс Вистар, хотя и эти изменения компенсируются тиростатом, в связи с чем автор делает вывод об отсутствии у алюминия свойств эндокринного дизраптора функций ЩЖ [110].

Клиничко-эпидемиологическое проспективное исследование британок 9–25 лет, получавших вакцину AS04-HPV-16/18 с алюмосодержащим адъювантом, не продемонстрировало какой-либо статистически значимой корреляции этого воздействия с повышением риска АИТ [111].

Турецкие авторы сопоставили неврологическое здоровье и уровень ТТГ в крови у жителей сельского района Киразли на северо-западе страны, характеризующегося вулканическими почвами и многократным избытком алюминия в локальных водоисточниках, с показателями жителей контрольного сельского региона, где вода и почва не обогащены алюминием. Неврологические нарушения в регионе с избытком алюминия встречались чаще, но уровни в группах ТТГ не отличались [112]. В то же время на Северном Кипре обнаружена положительная корреляция АИТ у матерей и применения ими

алюмосодержащих антацидов, с одной стороны, и риска расстройств аутистического спектра у их детей — с другой [113].

В московской агломерации С.А. Рустембекова обнаружила у больных АИТ (в состоянии как гипотироза, так и эутириоза), особенно в средней и старшей возрастных группах, многократное увеличение содержания кадмия и свинца в волосах и некоторое увеличение содержания алюминия, по сравнению со здоровыми добровольцами тех же возрастов [114]. В отношении повышения концентрации свинца в крови и в ЩЖ при АИТ и при гипертирозе (который, чаще всего, служит следствием аутоиммунной тиропатии) эти данные нашли многократное подтверждение [55], в том числе в исследовании [115], которое также выявило накопление мышьяка при АИТ. Тиротоксический эффект кадмия, его избирательное накопление в тироцитах и повышенное содержание в ЩЖ и крови при АИТ подтверждены рядом исследований [55]. Среди экологических факторов риска заболеваний ЩЖ не исключается и роль еще неидентифицированных химических промышленных, природных и бытовых поллютантов. Так, колумбийский ученый Эдуардо Гайтан в своем фундаментальном труде на эту тему [116] указывает на тиростатические и струмогенные свойства тиоцианата, изотиоцианатов, флавоноидов и полигидроксифенолов, пиридинов, фталатных эфиров и их метаболитов, ДДТ, а также полигалогенированных бифенилов.

Показана определенная связь между радионуклидными загрязнениями и частотой АИТ и рака ЩЖ, а также между медицинским применением радиации (особенно при облучении шеи и головы), медицинским использованием радиоактивного йода и возникновением этих заболеваний [117]. Антигипотирозный аутоиммунитет сильнее выражен у обитателей районов, загрязненных радионуклидами, в частности, при ядерных авариях [118, 119]. При этом корреляции с мутационной нагрузкой на тироциты нет, но есть положительная корреляция между степенью радионуклидного загрязнения и выраженностью аутоиммунитета к ЩЖ, а также частотой АИТ в катамнезе. Это было прослежено и нами у лиц, пребывавших в первые недели в зоне аварии на ЧАЭС, на протяжении последующих 15–20 лет после аварии [120].

Важный фактор после подобных техногенных экологических катастроф с выбросом радионуклидов — массированная и не всегда медицински контролируемая йодная профилактика и самопрофилактика нерадиоактивным йодом радиационных поражений ЩЖ у лиц, попавших в зоны радионуклидного загрязнения, которая тоже способна за счет огромной йодной нагрузки увеличивать риск АИТ [121]. Впрочем, и здесь играют роль спектр и степень радионуклидного загрязнения: так, при изучении последствий радионуклидной аварии близ Ханфорда не было отмечено роста заболеваемости АИТ [122].

КЛИМАТИЧЕСКИЕ И СЕЗОННЫЕ ФАКТОРЫ В ТИРОИДОЛОГИИ

Перейдем от влияния климатогеографических и антропогенных экологических факторов на риск развития АИТ к их

воздействию на *течение* этого заболевания. На основании клинических наблюдений, Ю.И. Строев и Л.П. Чурилов [123] сформулировали гипотезу о том, что помимо хорошо известной зависимости функции ЩЖ от температуры окружающей среды (в большей степени выраженной при кратковременных ответах на быстрые существенные изменения последней), основным тоническим и долгосрочным фактором регуляции ее активности является, во-видимому, продолжительность светового дня, то есть инсоляция. Так, в Санкт-Петербурге и на территории всей Европы зима 2006–2007 гг. отличалась уникально высокой за последние 150 лет среднесуточной температурой воздуха. В связи с этим авторы упомянутой статьи отметили, что у многих лиц с АИТ — жителей Санкт-Петербурга, получавших до этого адекватные дозы тиреоидных гормонов, появились признаки гипертириоза, подтверждаемого результатами исследования уровней тиреоидных гормонов и ТТГ. Был сделан вывод, что организм больных неадекватно отреагировал на резкое потепление, сохранив заложенную в нем реакцию, предусматривающую увеличение продукции тиреоидных гормонов зимой (даже теплой!) и снижение их продукции летом. Сделанный вывод подтвердился во время последующей за необычно теплой зимой 2006–2007 гг. холодной Санкт-Петербургской весны, когда в апреле и даже в мае выпадал снег, и мороз достигал $-5...-10$ °C. На этом фоне в клинику, на базе которой выполнялась цитируемая работа, стали обращаться больные АИТ с жалобами, свидетельствующими о нарастании симптомов гипотироза: вялость, сонливость, зябкость, отеки, сухость и гиперкератоз кожи локтей и пяток, выпадение волос и другие симптомы, обусловленные свойственной гипотирозу гипокальциемией (судороги, положительный симптом Хвостека, фобии и др.). По-видимому, реакция на похолодание должна была бы быть иной, скорее тиростимулирующей, но фотопериодический стереотип преобладал. Авторы высказывают мысль о том, что, поскольку человечество исторически сформировалось близ экватора, где нет выраженных сезонных изменений длины светового дня, для ЩЖ само обитание в приполярных и полярных регионах — дополнительный фактор риска дисрегуляции тиростатического баланса. Не случайно и АИТ, и гипотироз, и повышенный уровень ТТГ чаще отмечают у европеоидов, чем у негроидов, даже если представители этих рас живут бок о бок в единых условиях мегаполиса [124].

Для больных АИТ, как и при многих аутоиммунных болезнях, типична тенденция к нехватке витамина D в организме [125]. Влияние продолжительности светового дня на уровень гормонов ЩЖ может быть связано с сезонными колебаниями уровней 25-гидроксивитамина D в организме. Поскольку существует обратная зависимость между уровнем 25-гидроксивитамина D (D_3) и уровнем ТТГ в сыворотке крови, то закономерно, что сезонные колебания уровней D_3 (с максимумом в весенне-летний период) будут отражаться на продукции ТТГ [126].

Обеспеченность витамином А тоже сказывается на тиреоидной функции, поскольку ретиноиды нужны для захвата

йода тироцитами, синтеза тироглобулина и даже регуляции продукции ТТГ [127–129].

Высказываемая нами позиция относительно решающей роли освещенности (но не температуры окружающей среды) среди климато-экологических детерминант тиреоидной функции перекликается с таковой швейцарского физиолога А.Г. Бергера, который при определении сезонных вариаций тиреоидной функции отдавал предпочтение механизму фотопериодических «внутренних часов» по сравнению с колебаниями внешней температуры [130].

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ПОЛЯРНАЯ АДАПТАЦИЯ

Высокоширотный стресс при адаптации в полярных районах предъявляет особые требования к иммунонейроэндокринному аппарату организма, что, в первую очередь, актуально для лиц, ранее не живших в Заполярье. В холодный сезон возникает нечастая ситуация параллельного напряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного приборов. Во время полярного лета и полярной зимы ранее устоявшиеся циркадианные фотопериодические стереотипы подвергаются сбоям [131]. Близость магнитного полюса Земли создает возмущения геомагнитного фона. Условия проживания в высоких широтах оказывают существенное влияние на функциональное состояние тиростата. Это объясняется той ролью, которую гормоны ЩЖ играют в термогенезе, контроле потребления кислорода тканями, биоэлектрических процессах, иммуномодуляции и других регуляторных эффектах.

Большое значение для исследования климатического и сезонного аспектов высокоширотной экологической адаптации ЩЖ у человека имели работы американских военных врачей и физиологов Аэромедицинской арктической лаборатории ВВС и Военно-морской медицинской лаборатории ВМФ США на Аляске в конце 50-х годов прошлого века, впрочем, биоэтически далеко не безупречные. Так, в ходе этих исследований коренные жители Аляски, в частности, эскимосы-иннуиты и индейцы-атапаски, а также приезжие военнослужащие получали внутрь препараты радиоактивного йода, в том числе без информированного согласия испытуемых. К сожалению, адекватных представлений об опасности таких опытов в то время еще не существовало. В первых работах начала 1957 г. не было обнаружено различий в поглощении ^{131}I у коренных и приезжих жителей и у одних и тех же испытуемых в разные сезоны. Не уловили авторы и существенных изменений в поглощении и содержании радиойода в крови при зимних маневрах у военнослужащих, а повышенное поглощение радиойода у эскимосов наиболее холодных районов Аляски, по сравнению с горными индейцами-атапасками, они приписали этническим различиям в диете и в обеспеченности геохимическим йодом [132]. Первоначально у исследователей сложилось впечатление, что функция ЩЖ при климатической адаптации в Арктике менялась у испытуемых незначительно. С появлением более чувствительных методов исследования, особенно радиоиммуноопределения гормонов, эти данные



были уточнены. В том же 1957 г. было зафиксировано снижение экскреции радиоiodа в зимние месяцы, свидетельствовавшее о более эффективной продукции тироидных гормонов в холодный сезон [133]. Многолетние исследования на антарктической станции Мак-Мёрдо (1986–2004) показали [134], что ответ ТТГ гипофиза на тиролиберин гипоталамуса значительно сильнее в разгар антарктической зимы, чем в летнее время, и этот эффект ярче в полярной среде, чем в умеренных широтах. Уровень ТТГ в ноябре оказался выше, чем в марте, а продолжительное пребывание в Антарктике с ноября по март привело к возрастанию уровня тироглобулина в крови, однако концентрации T_4 и T_3 понижались. Интерпретируя эти данные, не следует забывать, что, в отличие от Арктики, в Антарктиде, где зимой так же холодно или даже холоднее, ноябрь–март, наоборот, период полярного дня, а не полярной ночи, как в Арктике!

Отечественные исследователи, сравнив активность системы гипофиз–ЩЖ у здоровых мужчин — коренных жителей своих населенных пунктов в умеренной и арктической зонах в одни и те же сезоны, выяснили, что она выше у обитателей Заполярья как у русских, так и у представителей коренных народов Севера [135]. Вместе с тем у 20% здоровых россиян — обитателей Арктики обнаруживались аутоантитела к ЩЖ, причем наивысшим процент положительных проб был у женщин среднего и старшего возрастов (до 33%) [136]. У антителоположительных эутироидных доноров, по сравнению с антителоотрицательными, отмечались снижение дейодирования T_4 в T_3 и понижение ответа гормонов ЩЖ на единицу концентрации ТТГ в крови [137]. При наличии аутоантител к ЩЖ уровни ТТГ были выше. Доля антителоположительных по отношению к ЩЖ доноров была одинакова среди русских и ненцев (17,3%), но существенно ниже среди коми (4,3%) [138]. Авторы отметили и сезонную фотопериодическую реакцию иммуноэндокринных параметров ЩЖ: в осенне-зимний период концентрации общих фракций тироидных гормонов уменьшались, а уровень АТ-ТПО возрастал [139].

Приоритетность фотопериодизма в контроле функций ЩЖ у северян подтвердила А.Э. Аленикова. Но по ее данным в период минимальной продолжительности светового дня происходило как раз усиление продукции тироидных гормонов, причем как у местных жителей, так и у приезжих, а в период удлинения светового периода — ее ослабление, причем у приезжих эта фаза наступала с задержкой, а уровень T_3 держался и в летний период на более высоких цифрах, чем у аборигенов [140]. Показано и влияние других климато-географических факторов Крайнего Севера на ЩЖ. Так, температурные воздействия оказались существенными для уровня ТТГ, только если выходили за рамки диапазона $-5^{\circ}\dots+20^{\circ}\text{C}$. Но высокая влажность (а значит, и теплопроводность) воздуха (как при низких, так и при высоких его температурах) усиливала продукцию T_3 . Что касается колебаний напряженности магнитного поля, которые в полярных и приполярных районах бывают весьма значительными, то у коренных северян и, в еще большей степени, у приезжих происходило снижение уровня гормонов ЩЖ при нарастании напряженности, по

сравнению со спокойной геомагнитной обстановкой. Повышение атмосферного давления сопровождалось у молодых мужчин снижением продукции T_3 [141, 142]. По результатам исследований лиц, переехавших в условия Крайнего Севера, было показано, что в течение первых трех лет у них отмечался повышенный, в сравнении с аборигенным населением, уровень ТТГ и T_3 , а содержание T_4 у вновь прибывших было несколько снижено. По мере увеличения северного стажа происходила постепенная нормализация показателей ТТГ в периферической крови [143].

Наши исследования тироидологических аспектов полярной адаптации у военнослужащих, проходящих службу в высоких арктических широтах по призыву либо по контракту, показали, что у первых через 6 месяцев пребывания в Арктике отмечается снижение уровня T_4 с компенсаторной активацией продукции ТТГ, а к 12 месяцам службы показатели тироидной функции возвращаются к исходным. У военнослужащих-контрактников (при аналогичных по направлению сдвигам показателей тироидной функции в первые 6 месяцев службы в Заполярье) степень изменений оказалась существенно меньше, и эти изменения не достигали статистической значимости, а тенденция к восстановлению исходного уровня тироидных гормонов и ТТГ к 12 месяцам службы была более выражена, чем у служащих по призыву [144]. Полученные результаты свидетельствовали о большей цене адаптации системы «гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа» к суровым условиям Арктики у военнослужащих по призыву, для которых этот фактор оказался, по-видимому, более значимым стрессором, чем для контрактников.

Исследование тироидной функции у мигрантов, находящихся на архипелаге Шпицберген, показало, что колебания ее уровня в первые 2 года проживания в высоких широтах были связаны в большей степени с сезонными факторами и стажем пребывания в высоких широтах. В темное время года уровень T_4 возрастал, причем в большей мере у лиц, которые провели на архипелаге более полугода [145].

В целом имеются основания полагать, что жизнь в высоких широтах увеличивает нагрузку на тиростат и, по-видимому, также риск развития АИТ. Во всяком случае, частота носительства соответствующих аутоантител в исследованиях северян оказалась высокой.

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕОГРАФИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ХАСИМОТО

Психоневрологический симптомокомплекс неясного патогенеза, предположительно, связанный с аутоиммунитетом против ЦНС, порой наблюдающийся при АИТ, вне зависимости от собственно тироидного статуса, чувствительный к противовоспалительной/иммуносупрессивной терапии, называют энцефалопатией Хасимото (ЭХ) [146]. Всего в медицинской литературе за период с 1966 г., когда было введено это понятие и впервые описан в Великобритании такой больной, рассмотрено порядка 800 случаев ЭХ [147].

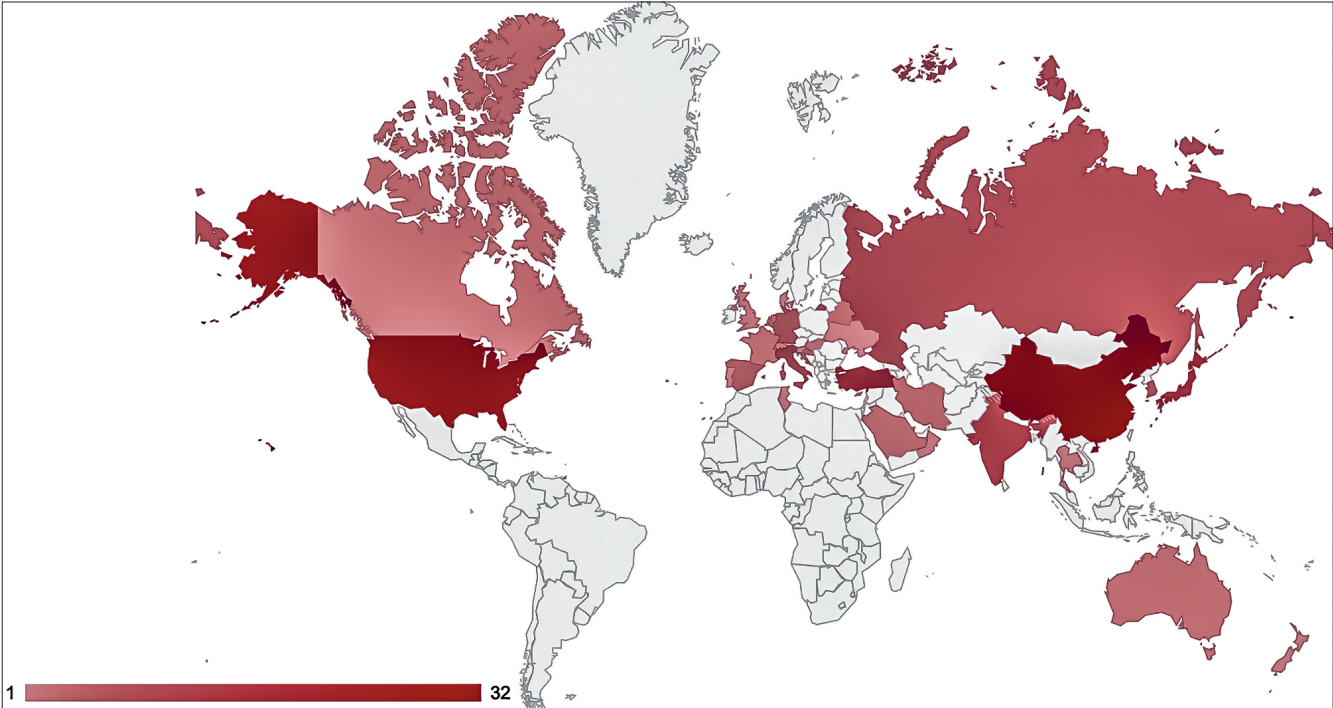


Рис. 1. Распространенность описанных случаев энцефалопатии Хасимото по странам

Таблица 1

Распространенность описанных случаев энцефалопатии Хасимото по странам

Страна	Количество случаев	% от общего количества
Китай	32	19,63
США	25	15,33
Япония	16	9,82
Турция	13	7,98
Индия	11	6,75
Россия	8	4,91
Италия	7	4,29
Южная Корея	6	3,68
Германия	5	3,07
Испания	4	2,45
Канада	3	1,84
Хорватия	3	1,84
Нидерланды	3	1,84
Иран	3	1,84
Беларусь	3	1,84
Австралия	2	1,23
Франция	2	1,23

Окончание табл. 1

Страна	Количество случаев	% от общего количества
Венгрия	2	1,23
Саудовская Аравия	2	1,23
Украина	1	0,61
Португалия	1	0,61
Кипр	1	0,61
Дания	1	0,61
Новая Зеландия	1	0,61
Оман	1	0,61
Катар	1	0,61
Словения	1	0,61
Швейцария	1	0,61
Таиланд	1	0,61
Тринидад и Тобаго	1	0,61
Тунис	1	0,61
Великобритания	1	0,61
Всего	163	100,00

Таблица 2

Сравнительный анализ описанных клинических случаев энцефалопатии Хасимото относительно возраста и пола пациентов

Возрастная группа	Количество случаев у лиц мужского пола	Количество случаев у лиц женского пола
До 1 года	0	0
1–4 года	1	0
5–9 лет	1	2
10–14 лет	9	14
15–17 лет	2	9
18–29 лет	4	15
30–39 лет	5	10
40–49 лет	7	18
50–59 лет	4	23
60–69 лет	10	11
Старше 70 лет	6	12
Всего в группе	49	114

Нас заинтересовала медицинская география описанных случаев ЭХ. Было проанализировано 133 публикации из баз данных PubMed (121) и РИНЦ (12), в которых суммарно представлено за последнее десятилетие 163 клинических случая ЭХ. Распространенность описаний ЭХ по странам отражена на рисунке 1 и в таблице 1.

Среди проанализированных клинических случаев ЭХ 38 педиатрических (средний возраст $12,6 \pm 3,1$ года) и 125 случаев среди взрослых (средний возраст $50,5 \pm 17,2$ года), у пациентов мужского пола — 49, а женского — 114 наблюдений (табл. 2).

Согласно проведенному анализу, наибольшей частотой описаний данного симптомокомплекса при АИТ отличается практика врачей в странах Дальнего Востока и Северной Америки, а также Южной Азии. Среди европейских государств наибольшее число наблюдений было из России и Италии. По-видимому, играют роль не только этнические особенности реактивности пациентов с АИТ, не только отличия по линии юг–север, но и степень внимания врачей разных национальных школ к психоневрологическим аспектам эндокринной патологии, глубина их осведомленности об ЭХ, а также общая численность проходящих через систему здравоохранения пациентов с АИТ. Последние три социально-медицинских обстоятельства в разных странах существенно отличаются.

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, договор 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуку-Моисеев Ф.И. О влиянии воздуха, времён года и метеоров на здоровье человеческое. М.: Изд. Императорского Моск. ун-та; 1801.
2. Виноградов А.П. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. 2-е изд. М.: Изд-во АН СССР; 1957.
3. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33. doi:10.1016/J.BEEM.2019.101367.
4. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014; 13(4-5): 391–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
5. Петунина Н.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении (лекция). Проблемы эндокринологии. 1997; 43(4): 30–3.
6. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
7. Kravchenko V.I., Tovkay O.A., Rakov O.V., Tronko M.D. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. Int J Endocrinol. 2021; 17: 136–44. DOI:10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
8. McLeod D.S.A., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012; 42: 252–65. DOI:10.1007/S12020-012-9703-2.
9. McGrogan A., Seaman H., Wright J.W., De Vries C.S. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. Clin. Endocrinol. (Oxford) 2008; 69: 687–96. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x.
10. Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011; 99: 39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr030.
11. Endocrine Society. Endocrine facts and figures: Thyroid. Available at: <https://www.endocrine.org/topics/thyroid-disorders-and-cancer/facts-and-figures2015> (accessed: 16.02.2022).
12. Amendt T., Jumaa H. Adaptive tolerance: Protection through self-recognition. Bioessays. 2022; Jan 4:e2100236. DOI: 10.1002/bies.202100236.
13. Notkins A.L. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. Sci Am. 2007; 296(3): 72–9.
14. Агапов М.М., Артамонова И.Н., Ахметгареева А.Р. и др. 125 лет после «физиологического воспаления» по И.И. Мечникову и наши 15 лет изучения парадоксов антитироидного аутоиммунитета. Клин. патофизиол. 2016; 22(4): 42–61.
15. Ахметгареева А.Р., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Яковенко А.О. Особенности антитироидного аутоиммунитета при болезни Хасимото. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2016; 11: 501–10.
16. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у

- населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. Проблемы эндокринологии. 2021; 67: 10–9. DOI: 10.14341/PROBL12433-9915.
17. Latina A., Gullo D., Trimarchi F., Benvenega S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS One*. 2013; 8. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0055450.
18. Rodríguez Y., Rojas M., Monsalve D.M. et al. Latent autoimmune thyroid disease. *J Transl Autoimmun*. 2020; 3. DOI: 10.1016/J.JTAUTO.2020.100038.
19. Вернадский В.И. Геохимия йода и брома. М.: Наука; 1967.
20. Вернадский В.И. Химические элементы, их классификация и формы нахождения в земной коре. Избр. соч. Т. 1. М.: Изд-во АН СССР; 1954.
21. Ферсман А.Е. Очерки по минералогии и геохимии. Изд-е 2-е. М.: Наука; 1972.
22. Перлмен А., Сиборг Г.Т. Синтетические элементы. Новая химия. М.: 1959.
23. Crockford S.J. Evolutionary roots of iodine and thyroid hormones in cell-cell signaling. *Integrat. Compar. Biol*. 2009; (49): 155–66.
24. Мохнач В.О. Йод и проблемы жизни. Л.: Наука; 1974.
25. Kobayashi K., Ponnamperuma C. Trace elements in chemical evolution. *J. Origins Life Evol*. 1985; (16): 41–55.
26. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390: 1550–62.
27. Mendes D., Alves C., Silverio N., Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Thyroid J*. 2019; 8: 130–43.
28. Sundbeck G., Lundberg P.-A., Lindstedt G. et al. Incidence and Prevalence of Thyroid Disease in Elderly Women: Results from the Longitudinal Population Study of Elderly People in Gøthenburg, Sweden. *Age Ageing*. 1991; 20: 291–8. DOI:10.1093/AGEING/20.4.291.
29. Carlé A., Laurberg P., Knudsen N. et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity*. 2006; 39: 497–503. DOI: 10.1080/08916930600907913.
30. Rose N.R., Bonita R., Burek C.L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev*. 2002; 1(1-2): 97–103. DOI: 10.1016/S1568-9972(01)00016-7.
31. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность. В кн.: Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ; 2017: 298–325.
32. Teng W., Shan Z., Teng X. et al. Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2783–93. DOI: 10.1056/NEJMOA054022.
33. Teng X., Shan Z., Chen Y. et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164: 943–50. DOI:10.1530/EJE-10-1041.
34. Shan Z., Chen L., Lian X. et al. Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders after Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid*. 2016; 26: 1125–30. DOI: 10.1089/THY.2015.0613.
35. Katagiri R., Yuan X., Kobayashi S., Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173722. DOI: 10.1371/journal.pone.0173722.
36. Duntas L.H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm. Metab. Res*. 2015; 47 (10): 721–6.
37. Чурилов Л.П. Незаменимые факторы питания и здоровье. XIII. Таблица Менделеева в организме: металлы и неметаллы. Диабет. Образ жизни. 2017; 4: 13–6.
38. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018; 10(9): 1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
39. Köhrle J. Selenium in Endocrinology-Selenoprotein-Related Diseases, Population Studies, and Epidemiological Evidence. *Endocrinology*. 2021; 162(2): bqaa228. DOI: 10.1210/endo/bqaa228.
40. Barrett P., Ebling F.J., Schuhler S. et al. Hypothalamic thyroid hormone catabolism acts as a gatekeeper for the seasonal control of body weight and reproduction. *Endocrinology*. 2007; 148(8): 3608–17. DOI: 10.1210/en.2007-0316.
41. Bao R., Onishi K.G., Tolla E. et al. Genome sequencing and transcriptome analyses of the Siberian hamster hypothalamus identify mechanisms for seasonal energy balance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(26): 13116–21. DOI: 10.1073/pnas.1902896116.
42. Kalsbeek A., Fliers E., Franke A.N. et al. connections between the suprachiasmatic nucleus and the thyroid gland as revealed by lesioning and viral tracing techniques in the rat. *Endocrinology*. 2000; 141(10): 3832–41. DOI: 10.1210/endo.141.10.7709.
43. Wu Q., Rayman M.P., Lv H. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab Press*. 2015; 1. DOI: 10.1210/jc.2015-2222.
44. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedus L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016; 26: 1681–92.
45. Vasiliu I., Ciobanu-Apostol D.G., Armasu I. et al. Protective role of selenium on thyroid morphology in iodine-induced autoimmune thyroiditis in Wistar rats. *Exp Ther Med*. 2020; 20(4): 3425–37. DOI: 10.3892/etm.2020.9029.
46. McLachlan S.M., Aliesky H., Banuelos B. et al. Variable Effects of Dietary Selenium in Mice That Spontaneously Develop a Spectrum of Thyroid Autoantibodies. *Endocrinology*. 2017; 158: 3754–64.
47. Filipowicz D., Majewska K., Kalantarova A. et al. The rationale for selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis, according to the current state of knowledge. *Endokrynol Pol*. 2021; 72(2): 153–62. DOI: 10.5603/EP.a2021.0017.
48. Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet*. 2012; 379(9822): 1256–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
49. Zimmermann M.B., Hurrell R.F. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007; 370: 511–20.
50. Zimmermann M.B., Köhrle J. The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism: Biochemistry and Relevance to Public Health. *Thyroid*. 2002; 12: 867–78.

51. O'Kane M., Mulhern M.S., Pourshahidi L.K. et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: A systematic review. *Nutr. Rev.* 2018; 76: 418–31. DOI: 10.1093/nutrit/nuy008].
52. Arthur J.R., Beckett G.J. Thyroid function. *Br Med Bull.* 1999; 55: 658–68.
53. Olin K.L., Walter R.M., Keen C.L. Copper deficiency affects seleno-glutathione peroxidase and selenodeiodinase activities and antioxidant defense in weanling rats. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 654–8.
54. Chen M.D., Lin P.Y., Lin W.H. Zinc supplementation on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 61: 89–96.
55. Błażewicz A., Wiśniewska P., Skórzyńska-Dziduszko K. Selected Essential and Toxic Chemical Elements in Hypothyroidism-A Literature Review (2001–2021). *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 10147. DOI: 10.3390/ijms221810147.
56. Khan S.Z.A., Lungba R.M., Ajibawo-Aganbi U. et al. Minerals: An Untapped Remedy for Autoimmune Hypothyroidism? *Cureus.* 2020; 12(10): e11008. DOI: 10.7759/cureus.11008. PMID: 33094039; PMCID: PMC7574993.
57. Soldin O.P., Aschner M. Effects of Manganese on Thyroid Hormone Homeostasis: Potential Links. *NeuroToxicology.* 2007; 28: 951–6.
58. Kherad-Pisheh Z., Mirzaei M., Mahvi A.H. et al. Impact of Drinking Water Fluoride on Human Thyroid Hormones: A Case-Control Study. *Sci. Rep.* 2018; 8: 2674.
59. Hashimoto H. Zur Kenntnis der Lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa). *Arch Klin Chir.* 1912; 97: 219–48.
60. Okamura K., Nakashima T., Ueda K. et al. Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan, with special reference to prevalence and sex differences. *Int J Epidemiol.* 1987; 16(4): 545–9. DOI: 10.1093/ije/16.4.545.
61. Lanás A., Letelier C., Caamaño E. et al. Alta frecuencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO) positivos en sujetos adultos, sin patología tiroidea conocida, de Santiago de Chile. *Rev Med Chil.* 2010; 138(1): 15–21.
62. Wang X., Mo Z., Mao G. et al. Geographical influences on thyroid abnormalities in adult population from iodine-replete regions: a cross-sectional study. *Sci Reports.* 2021; 11: 1–7. DOI: 10.1038/s41598-020-80248-7.
63. Fountoulakis S., Philippou G., Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens).* 2007; 6(1): 25–35.
64. Harach H.R., Ceballos G.A. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. *Endocr Pathol.* 2008; 19(4): 209–20. DOI: 10.1007/s12022-008-9038-y.
65. Laurberg P., Andersen S., Pedersen I.B. et al. Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is manoeuvring between Scylla and Charybdis. *Hormones (Athens).* 2013; 12(1): 30–8. DOI: 10.1007/BF03401284.
66. Camargo R.Y., Tomimori E.K., Neves S.C. et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(3): 293–9. DOI: 10.1530/EJE-08-0192.
67. Teti C., Panciroli M., Nazzari E. et al. Iodoprophylaxis and thyroid autoimmunity: an update. *Immunol Res.* 2021; 69(2): 129–38. DOI: 10.1007/s12026-021-09192-6.
68. Fernando R.F., Chandrasinghe P.C., Pathmeswaran A.A. The prevalence of autoimmune thyroiditis after universal salt iodisation in Sri Lanka. *Ceylon Med J.* 2012; 57(3): 116–9. DOI: 10.4038/cmj.v57i3.4702.
69. Peng N.C., Shi L.X., Zhang Q. et al. An epidemiological survey of the prevalence of thyroid diseases in mild iodine deficiency city after salt iodization. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013; 52(1): 16–20. [Chinese].
70. Wan S., Qu M., Wu H. et al. Autoimmune thyroid diseases after 25 years of universal salt iodisation: an epidemiological study of Chinese adults in areas with different water iodine levels. *Br J Nutr.* 2020; 124(8): 853–64. DOI: 10.1017/S0007114520001786.
71. Hong A., Stokes B., Otahal P. et al. Temporal trends in thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibody (ATPO) testing across two phases of iodine fortification in Tasmania (1995–2013). *Clin Endocrinol (Oxford).* 2017; 87(4): 386–93.
72. Khattak R.M., Iltermann T., Nauck M. et al. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr.* 2016; 14: 39.
73. Marwaha R.K., Tandon N., Karak A.K. et al. Hashimoto's thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(10): 3798–802. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6924.
74. Sidibé el H. Thyroéopathies en Afrique subsaharienne. *Sante.* 2007; 17(1): 33–9.
75. Xia N., Chen G., Liu M. et al. Anti-inflammatory effects of luteolin on experimental autoimmune thyroiditis in mice. *Exp Ther Med.* 2016; 12(6): 4049–54. DOI: 10.3892/etm.2016.38546.
76. Schröder-van der Elst J.P., Smit J.W., Romijn H.A., van der Heide D. Dietary flavonoids and iodine metabolism. *Biofactors.* 2003; 19(3-4): 171–6. DOI: 10.1002/biof.5520190310.
77. Malaguarnera R., Vella V., Nicolosi M.L., Belfiore A. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8: 314. DOI: 10.3389/fendo.2017.00314.
78. Blank M., Shoenfeld Y. Helminth-Related Tuftsin-Phosphorylcholine Compound and its Interplay with Autoimmune Diseases. *Isr Med Assoc J.* 2019; 21(3): 158–62.
79. Raizada N. Helminths and Endocrinology. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. (Eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.; 2021.
80. Nagayama Y., McLachlan S.M., Rapoport B., Oishi K. Graves' hyperthyroidism and the hygiene hypothesis in a mouse model. *Endocrinology.* 2004; 145(11): 5075–9. DOI: 10.1210/en.2004-0683.
81. Ganga G., Varshney J.P., Sharma R.L., Varshney V.P. Kalicharan null. Effect of *Fasciola gigantica* infection on adrenal and thyroid glands of riverine buffaloes. *Res. Vet. Sci.* 2007; 82(1): 61–7.
82. Yue S., Min L. Strongyloides stercoralis infection with hypothyroidism: one case report. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2017; 29(3): 393–4 (in Chinese).



83. Ogbera A.O., Anaba E. Protozoa and Endocrine Dysfunction. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.: 2021.
84. Hoyl C., Niedmann G., Parada J. Toxoplasmosis y afecciones tiroideas. *Rev Med Chil.* 1963; 91: 646–9.
85. Stahl W., Kaneda Y. Impaired thyroid function in murine toxoplasmosis. *Parasitology.* 1998; 117 (Pt 3): 217–22. DOI: 10.1017/s003118209800300x.
86. Alvarado-Esquivel C., Ramos-Nevarez A., Guido-Arreola C.A. et al. Association between *Toxoplasma gondii* infection and thyroid dysfunction: a case-control seroprevalence study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 826. DOI: 10.1186/s12879-019-4450-0.
87. Kaňková Š., Procházková L., Flegr J. et al. Effects of latent toxoplasmosis on autoimmune thyroid diseases in pregnancy. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110878. DOI: 10.1371/journal.pone.0110878.
88. Zangabadian M., Mirsaedi M., Pooyafar M.H. et al. Associations of *Yersinia Enterocolitica* Infection with Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021; 21(4): 682–7. DOI: 10.2174/1871530320666200621180515.
89. Чеснокова М.В., Климов В.Т., Никитин А.Я. и др. Анализ эпидемиологической ситуации по псевдотуберкулезу и кишечному иерсиниозу в России и прогноз заболеваемости на среднесрочную перспективу. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНICO.* 2018; 9(306): 59–64.
90. Heidari Z., Jami M. Parvovirus B19 Infection Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease in Adults. *Int J Endocrinol Metab.* 2021; 19(4): e115592. DOI: 10.5812/ijem.115592.
91. Mori K., Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17(5): 418–24. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833cf518.
92. Shukla S.K., Singh G., Ahmad S., Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pathog.* 2018; 116: 279–88. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.01.004.
93. Cristinel Badiu D., Popescu G.C., Zgura A. et al. A Prospective Observational Study of 42 Patients with COVID-19 infection and a History of Hepatitis C Virus Infection and Thyroid Disease with Follow-Up Thyroid Function and Autoantibody Testing. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e935075. DOI: 10.12659/MSM.935075.
94. Varol A.C., Hatice U., Gorgun S. COVID-19 and Hashimoto's Disease. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021; 67(5): 640. DOI: 10.1590/1806-9282.20210242.
95. Knack R.S., Hanada T., Knack R.S., Mayr K. Hashimoto's thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(8): e244909. DOI: 10.1136/bcr-2021-244909.
96. Tee L.Y., Harjanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021; 62(5): 265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
97. Allam M.M., El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., Aly Abdelhamid M. Thyroid disease and COVID-19 infection: Case series. *Clin Case Rep.* 2021; 9(6): e04225. DOI: 10.1002/ccr3.4225.
98. Dow C.T. Proposing BCG Vaccination for *Mycobacterium avium* ss. paratuberculosis (MAP) Associated Autoimmune Diseases. *Microorganisms.* 2020; 8(2): 212. DOI: 10.3390/microorganisms8020212.
99. Hassel C., Mirand A., Farkas A. et al. HFMD French Study Network. Phylogeography of Coxsackievirus A16 Reveals Global Transmission Pathways and Recent Emergence and Spread of a Recombinant Genogroup. *J Virol.* 2017; 91(18): e00630-17. DOI: 10.1128/JVI.00630-17.
100. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34): 7824–40. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
101. Ishaq H.M., Mohammad I.S., Guo H. et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *BioMed Pharmacother* 2017; 95: 865–74. 10.1016/j.biopha.2017.08.101.
102. Docimo G., Cangiano A., Romano R.M. et al. The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 586529. DOI: 10.3389/fendo.2020.586529.
103. de Freitas C.U., Grimaldi Campos R.A., Rodrigues Silva M.A. et al. Can living in the surroundings of a petrochemical complex be a risk factor for autoimmune thyroid disease? *Environ Res.* 2010; 110(1): 112–7. DOI: 10.1016/j.envres.2009.10.009.
104. Spaulding S.W. The possible roles of environmental factors and the aryl hydrocarbon receptor in the prevalence of thyroid diseases in Vietnam era veterans. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(5): 315–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834a8764.
105. Koutaki D., Paltoglou G., Vourdoumpa A., Charmandari E. The Impact of Bisphenol A on Thyroid Function in Neonates and Children: A Systematic Review of the Literature. *Nutrients.* 2021; 14(1): 168. DOI: 10.3390/nu14010168.
106. Sarkar A., Knight J.C., Babichuk N.A., Mulay S. Skewed distribution of hypothyroidism in the coastal communities of Newfoundland, Canada. *Environ Int.* 2015; 83: 171–5. DOI: 10.1016/j.envint.2015.05.017.
107. Benvenga S., Elia G., Ragusa F. et al. Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(1): 101377. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101377.
108. Сопрун Л.А., Акулин И.М., Гвоздецкий А.Н. и др. Микроэлементы и региональная частота аутоиммунного заболевания щитовидной железы среди детей России. *Биосфера.* 2019; 11(4): 201–10.
109. Costagliola S., Many M.C., Stalmans-Falys M. et al. Recombinant thyrotropin receptor and the induction of autoimmune thyroid disease in BALB/c mice: a new animal model. *Endocrinology.* 1994; 135(5): 2150–9. DOI: 10.1210/endo.135.5.7956939.
110. Orihuela D. Aluminium effects on thyroid gland function: iodide uptake, hormone biosynthesis and secretion. *J Inorg Biochem.* 2011; 105(11): 1464–8. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.08.004.
111. Willame C., Rosillon D., Zima J. et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(11): 2862–71. DOI: 10.1080/21645515.2016.1199308.

112. Bakar C., Karaman H.I., Baba A., Sengünlü F. Effect of high aluminum concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2010; 58(4): 935–44. DOI: 10.1007/s00244-009-9435-3.
113. Qutranji L., Alkayyali T., Alkhateeb W. et al. Evaluation of the Relationship Between Environmental Factors, Nutrition, and Metabolic Changes in Children Diagnosed with Autism in North Cyprus: A Case-Control Study. *Cureus*. 2021; 13(8): e17016. DOI: 10.7759/cureus.17016.
114. Рустембекова С.А. Полимикрозлементоз в патогенезе, диагностике и лечении аутоиммунного тиреоидита у больных разных возрастных групп. Дисс. ... д.м.н. М.: РГМУ; 2012.
115. Stojšavljević A., Rovčanin B., Jagodić J., Radojković D.D. et al. Significance of Arsenic and Lead in Hashimoto's Thyroiditis Demonstrated on Thyroid Tissue, Blood, and Urine Samples. *Environ. Res*. 2020; 186: 109538.
116. Gaitan E. Environmental Goitrogens. In: Braverman L.E. (Ed.) *Diseases of the Thyroid*. Contemporary Endocrinology, vol 2. Humana Press: Totowa. 1997; 331. DOI.org/10.1007/978-1-4757-2594-0_16.
117. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 2013: 965212. DOI: 10.1155/2013/965212.
118. Шинкаркина А.П., Жлоба А.А., Подгородниченко В.К. и др. Сравнительное изучение иммунологических (антимикросомальные антитела) и цитогенетических показателей у детей, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях Брянской области. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1997; 37(3): 404.
119. Чернишов В.П., Вихованець І.В., Антипкін Ю.Г., Клименко О.П. Взаємозв'язок між фенотипом лімфоцитів периферичної крові та даними ультразвукового дослідження щитовидної залози у дітей та підлітків, які зазнали проміння внаслідок аварії на ЧАЕС. *Лік. справа*. 2001; (1): 23–7.
120. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Смирнов В.В. и др. Аутоиммунный тиреоидит — актуальная проблема современной эндокринологии. *Вестн. С.-Петербургск. ун-та. Сер. 11. Медицина*. 2006; 2: 3–25.
121. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эхо Чернобыля в России: проблемы йодопрофилактики и йодотерапии. *Чернобыль: 25 лет спустя. Материалы Всерос. научн.-практич. конф. с междунар. участием 8 апреля 2011 г. СПб.: ВиТ-принт; 2011: 320–2.*
122. HTDS Management Team. Hanford thyroid disease study final report. Seattle, WA: Fred Hutchinson Cancer Research Center; 2002.
123. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и климат (клинико-патофизиологические размышления). *Медицина — XXI век*. 2007; 9: 72–8.
124. Bagchi N. Brown T-R., Parish P. F. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US Community. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 785–7.
125. Starchl C., Scherkl M., Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients*. 2021; 13(6): 1755. DOI: 10.3390/nu13061755.
126. Das G., Taylor P.N., Javaid H. et al. Seasonal variation of vitamin D and serum thyrotropin levels and its relationship in a euthyroid caucasian population. *Endocr Pract*. 2018; 24: 53–9. DOI: 10.4158/EP-2017-0058.
127. Strum J.M. Alterations within the rat thyroid gland during vitamin A deficiency. *Am J Anat*. 1979; 156: 169–81.
128. Oba K., Kimura S. Effects of vitamin A deficiency on thyroid function and serum thyroxine levels in the rat. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1980; 26: 327–34.
129. Wolf G. The regulation of the thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland by thyroid hormone and by 9-cis-retinoic acid. *Nutr Rev*. 2002; 60: 374–7.
130. Burger A.G. Environment and thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. & Metab*. 2004; 89(4): 1526–8.
131. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. *Экология человека*. 2012; 1: 3–11.
132. Rodahl K., Bang G. Thyroid Activity in Men Exposed to Cold. Arctic Aeromedical Laboratory, Ladd Air Force Base. Alaska. Technical Report 57-36. 1957.
133. Rodahl K. Human Acclimatization to Cold. Ladd Air Force Base: Arctic Aeromedical Laboratory. Technical Report 57-21. 1957.
134. Do N., Mino L., Merriam G.R. et al. Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: effect of thyroxine supplement in the polar 3,5,3' — Triiodothyronine syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1529–33.
135. Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Горенко И.Н., Попкова В.А. Эндокринный профиль мужского населения России в зависимости от географической широты проживания. *Экология человека*. 2016; 2: 36–41.
136. Горенко И.Н. Уровни антител к тканям щитовидной железы у эутиреоидных мужчин и женщин, жителей арктической зоны Российской Федерации. *Клин. лаб. диагност*. 2019; 64(9): 541–5.
137. Горенко И.Н., Киприянова К.Е., Типисова Е.В. Тиреоидные гормоны и уровень антител у здоровых жителей Архангельской области. *Экология человека*. 2018; 9: 36–41.
138. Горенко И.Н. Тиреоидные гормоны и аутоантитела у представителей различных национальностей арктической зоны Российской Федерации. *Журнал медико-биологических исследований*. 2020; 8(1): 14–22.
139. Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Попкова В.А. и др. Фотопериодическая вариация гормонов щитовидной железы и аутоантител у мужчин Европейского Севера. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 2(70): 77–80.
140. Аленикова А.Э. Эндокринный профиль местных и приезжих мужчин — жителей г. Архангельска в различные световые периоды года. *Экология человека*. 2009; 7: 56–60.
141. Аленикова А.Э., Типисова Е.В. Реактивность системы гипотиз-щитовидная железа с учетом изменения температуры воздуха. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2009; 2(25): 129–30.
142. Аленикова А.Э. Реактивность эндокринной системы мужчин при различных погодных и геофизических факторах Европейского

- Севера. Дисс. ... к.б.н. Архангельск: С(А)ФУ им. М.В. Ломоносова; 2014.
143. Типисова Е.В., Киприянова К.Е., Горенко И.Н. и др. Содержание дофамина и гормонов системы гипофиз–щитовидная железа в крови у кочующего, оседлого и местного населения Арктики. *Клин. лаб. диагност.* 2017; 62(5): 291–6.
 144. Коровин А.Е. Нарушения и расстройства адаптации у военнослужащих в условиях Арктики. Отчет по НИР-2, шифр «Кольксит-2». СПб.: ВМедА; 2017.
 145. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические аспекты жизнедеятельности в Арктике. *Арктика: экология и экономика.* 2015; 1(17): 70–5.
 146. Churilov L.P., Sobolevskaja P.A., Stroeve Y.I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6): 101364. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101364.
 147. Соболевская П.А., Строев Ю.И., Утехин В.И. и др. Энцефалопатия Хасимото: этиоэпидемиологическая и клинично-патологическая характеристика. *Клин. патофизиол.* 2021; 27(3): 20–32.
 10. Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011; 99: 39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr030.
 11. Endocrine Society. Endocrine facts and figures: Thyroid. Available at: <https://www.endocrine.org/topics/thyroid-disorders-and-cancer/facts-and-figures2015> (accessed: 16.02.2022).
 12. Amendt T., Jumaa H. Adaptive tolerance: Protection through self-recognition. *Bioessays.* 2022; Jan 4:e2100236. DOI: 10.1002/bies.202100236.
 13. Notkins A.L. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. *Sci Am.* 2007; 296(3): 72–9.
 14. Agapov M.M., Artamonova I.N., Ahmetgareeva A.R. et al. 125 let posle «fiziologicheskogo vospaleniya» po I. I. Mechnikovu i nashi 15 let izucheniya paradoksov antitiroidnogo autoimmuniteta. [125 years after «physiological inflammation» by I. I. Mechnikov and our 15 years of studying the paradoxes of antithyroid autoimmunity]. *Clin. Pathophysiol.* 2016; 22(4): 42–61. (in Russian)
 15. Ahmetgareeva A.R., Stroeve Y.I., Churilov L.P., Yakovenko A.O. Osobennosti antitiroidnogo autoimmuniteta pri bolezni Hashimoto. [Features of antithyroid autoimmunity in Hashimoto's disease]. *Health — Basis of Human Potential. Problems and Ways to Solve Them.* 2016; 11: 501–10. (in Russian)
 16. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Analiticheskiy obzor rezul'tatov monitoringa osnovnykh epidemiologicheskikh harakteristik jododefitsitnykh zabolevanij u naseleniya Rossijskoj Federacii za period 2009–2018 gg. [Analytical review of the results of monitoring the main epidemiological characteristics of iodine deficiency diseases in the population of the Russian Federation for the period 2009–2018]. *Probl. endokrinol. Moscow.* 2021; 67: 10–9. DOI: 10.14341/PROBL12433-9915. (in Russian)
 17. Latina A., Gullo D., Trimarchi F., Benvenga S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS One.* 2013; 8. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0055450.
 18. Rodríguez Y., Rojas M., Monsalve D.M. et al. Latent autoimmune thyroid disease. *J Transl Autoimmun.* 2020; 3. DOI: 10.1016/J.JTAUTO.2020.100038.
 19. Vernadsky V.I. Geokhimiya joda i broma [Geochemistry of iodine and bromine]. Moscow: Nauka Publ.; 1967. (in Russian)
 20. Vernadsky V.I. Himicheskie elementy, ih klassifikaciya i formy nahozhdeniya v zemnoj kore [Chemical elements, their classification and forms of presence in the earth's crust]. Omnibus Edition. V. 1 Moscow: Academy of Sciences of the USSR Publishers; 1954. (in Russian)
 21. Fersman A.E. Ocherki po mineralogii i geokhimii [Essays on Mineralogy and Geochemistry]. 2nd Ed. Moscow: Nauka Publishers; 1972. (in Russian)
 22. Pearlman A., Seaborg G.T. Sinteticheskie elementy [Synthetic Elements. Transl. from English]. Novaya himiya Publ.: Moscow, 1959. (in Russian)
 23. Crockford S.J. Evolutionary roots of iodine and thyroid hormones in cell-cell signaling. *Integrat. Compar. Biol.* 2009; 49: 155–66.

REFERENCES

1. Barsuk-Moiseev F.I. O vliyaniy vozduha, vremyon goda i meteorov na zdorov'e chelovecheskoe. [On the influence of air, seasons and meteors on human health]. Moscow: Emperor's Moscow University Publishers; 1801. (in Russian)
2. Vinogradov A.P. Geokhimiya redkih i rasseyannykh himicheskikh elementov v pochvakh [Geochemistry of rare and trace chemical elements in soils]. 2nd Ed. Moscow: Academy of Sciences of the USSR Publishers; 1957. (in Russian)
3. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33. DOI: 10.1016/J.BEEM.2019.101367.
4. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5): 391–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
5. Petunina N.A., Gerasimov G.A. Autoimunnyj tireoidit: sovremennye predstavleniya ob etiologii, patogeneze, diagnostike i lechenii (lekciya) [Autoimmune thyroiditis: Current concepts of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment (lecture)]. *Probl. endokrinol. Moscow.* 1997; 43(4): 30–3. (in Russian)
6. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo [Endocrinology: National guidelines]. Eds: I. I. Dedov, G. A. Mel'nichenko. 2nd Ed., improved. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2021. (in Russian)
7. Kravchenko V.I., Tovkay O.A., Rakov O.V., Tronko M.D. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2021; 17: 136–44. DOI: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
8. McLeod D.S.A., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012; 42: 252–65. DOI: 10.1007/S12020-012-9703-2.
9. McGrogan A., Seaman H., Wright J.W., De Vries C.S. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin. Endocrinol. (Oxford)* 2008; 69: 687–96. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x.

24. Mohnach V.O. Jod i problemy zhizni [Iodine and problems of life]. Leningrad: Nauka Publ.; 1974. (in Russian)
25. Kobayashi K., Ponnamperna C. Trace elements in chemical evolution. *J. Origins Life Evol.* 1985; (16): 41–55.
26. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017; 390: 1550–62.
27. Mendes D., Alves C., Silverio N., Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Thyroid J.* 2019; 8: 130–43.
28. Sundbeck G., Lundberg P-A., Lindstedt G. et al. Incidence and Prevalence of Thyroid Disease in Elderly Women: Results from the Longitudinal Population Study of Elderly People in Göthenburg, Sweden. *Age Ageing.* 1991; 20: 291–8. DOI: 10.1093/AGEING/20.4.291.
29. Carlé A., Laurberg P., Knudsen N. et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity.* 2006; 39: 497–503. DOI: 10.1080/08916930600907913.
30. Rose N.R., Bonita R., Burek C.L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev.* 2002; 1(1-2): 97–103. DOI: 10.1016/s1568-9972(01)00016-7.
31. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Autoimunnyj tiroidit Hashimoto, ego posledstviya i komorbidnost' [Autoimmune Hashimoto's thyroiditis, its consequences and comorbidity]. In: Rukovodstvo po autoimunnym zabolevaniyam dlya vrachej obshchej praktiki [Guide in Autoimmune Diseases for General Medical Practice]. Eds: Shoenfeld Y., Meroni P.L., Churilov L.P. Saint Petersburg: Medkniga-ELBI Publ.; 2017: 298–325. (in Russian)
32. Teng W., Shan Z., Teng X. et al. Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2783–93. DOI: 10.1056/NEJM0A054022.
33. Teng X., Shan Z., Chen Y. et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164: 943–50. DOI: 10.1530/EJE-10-1041.
34. Shan Z., Chen L., Lian X. et al. Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders after Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid.* 2016; 26: 1125–30. DOI: 10.1089/THY.2015.0613.
35. Katagiri R., Yuan X., Kobayashi S., Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0173722. DOI: 10.1371/journal.pone.0173722.
36. Duntas L.H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2015; 47 (10): 721–6.
37. Churilov L.P. Nezamenimye faktory pitaniya i zdorov'e. XIII. Tablitsa Mendeleeva v organizme: metally i nemetally [Essential Nutrients and Health. XIII. Mendeleev's Table in the Body: Metals and Non-metals]. *Diabet. Obraz zhizni.* 2017; 4: 13–6. (in Russian)
38. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients.* 2018; 10(9): 1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
39. Köhrle J. Selenium in Endocrinology-Selenoprotein-Related Diseases, Population Studies, and Epidemiological Evidence. *Endocrinology.* 2021; 162(2): bqaa228. DOI: 10.1210/endo/bqaa228.
40. Barrett P., Ebling F.J., Schuhler S. et al. Hypothalamic thyroid hormone catabolism acts as a gatekeeper for the seasonal control of body weight and reproduction. *Endocrinology.* 2007; 148(8): 3608–17. DOI: 10.1210/en.2007-0316.
41. Bao R., Onishi K.G., Tolla E. et al. Genome sequencing and transcriptome analyses of the Siberian hamster hypothalamus identify mechanisms for seasonal energy balance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(26): 13116–21. DOI: 10.1073/pnas.1902896116.
42. Kalsbeek A., Fliers E., Franke A.N. et al. Connections between the suprachiasmatic nucleus and the thyroid gland as revealed by lesioning and viral tracing techniques in the rat. *Endocrinology.* 2000; 141(10): 3832–41. DOI: 10.1210/endo.141.10.7709.
43. Wu Q., Rayman M.P., Lv H. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab Press.* 2015; 1. DOI: 10.1210/jc.2015-2222.
44. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedus L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016; 26: 1681–92.
45. Vasiliu I., Ciobanu-Apostol D.G., Armasu I. et al. Protective role of selenium on thyroid morphology in iodine-induced autoimmune thyroiditis in Wistar rats. *Exp Ther Med.* 2020; 20(4): 3425–37. DOI: 10.3892/etm.2020.9029.
46. McLachlan S.M., Aliesky H., Banuelos B. et al. Variable Effects of Dietary Selenium in Mice That Spontaneously Develop a Spectrum of Thyroid Autoantibodies. *Endocrinology.* 2017; 158: 3754–64.
47. Filipowicz D., Majewska K., Kalantarova A. et al. The rationale for selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis, according to the current state of knowledge. *Endokrynol Pol.* 2021; 72(2): 153–62. DOI: 10.5603/EP.a2021.0017.
48. Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet.* 2012; 379(9822): 1256–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
49. Zimmermann M.B., Hurrell R.F. Nutritional iron deficiency. *Lancet.* 2007; 370: 511–20.
50. Zimmermann M.B., Köhrle J. The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism: Biochemistry and Relevance to Public Health. *Thyroid.* 2002; 12: 867–78.
51. O'Kane M., Mulhern M.S., Pourshahidi L.K. et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: A systematic review. *Nutr. Rev.* 2018; 76: 418–31. DOI: 10.1093/nutrit/nuy008.
52. Arthur J.R., Beckett G.J. Thyroid function. *Br Med Bull.* 1999; 55: 658–68.
53. Olin K.L., Walter R.M., Keen C.L. Copper deficiency affects selenogluthione peroxidase and selenodeiodinase activities and antioxidant defense in weanling rats. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 654–8.
54. Chen M.D., Lin P.Y., Lin W.H. Zinc supplementation on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 61: 89–96.
55. Błażewicz A., Wiśniewska P., Skórzyńska-Dziduszko K. Selected Essential and Toxic Chemical Elements in Hypothyroidism-A Literature Review (2001–2021). *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 10147. DOI: 10.3390/ijms221810147.



56. Khan S.Z.A., Lungba R.M., Ajibawo-Aganbi U. et al. Minerals: An Untapped Remedy for Autoimmune Hypothyroidism? *Cureus*. 2020; 12(10): e11008. DOI: 10.7759/cureus.11008. PMID: 33094039; PMCID: PMC7574993.
57. Soldin O.P., Aschner M. Effects of Manganese on Thyroid Hormone Homeostasis: Potential Links. *NeuroToxicology*. 2007; 28: 951–6.
58. Kherad-Pisheh Z., Mirzaei M., Mahvi A.H. et al. Impact of Drinking Water Fluoride on Human Thyroid Hormones: A Case-Control Study. *Sci. Rep.* 2018; 8: 2674.
59. Hashimoto H. Zur Kenntnis der Lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa). *Arch Klin Chir.* 1912; 97: 219–48.
60. Okamura K., Nakashima T., Ueda K. et al. Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan, with special reference to prevalence and sex differences. *Int J Epidemiol.* 1987; 16(4): 545–9. DOI: 10.1093/ije/16.4.545.
61. Lanás A., Letelier C., Caamaño E. et al. Alta frecuencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO) positivos en sujetos adultos, sin patología tiroidea conocida, de Santiago de Chile. *Rev Med Chil.* 2010; 138(1): 15–21.
62. Wang X., Mo Z., Mao G. et al. Geographical influences on thyroid abnormalities in adult population from iodine-replete regions: a cross-sectional study. *Sci Reports.* 2021; 11: 1–7. DOI: 10.1038/s41598-020-80248-7.
63. Fountoulakis S., Philippou G., Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)*. 2007; 6(1): 25–35.
64. Harach H.R., Ceballos G.A. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. *Endocr Pathol.* 2008; 19(4): 209–20. DOI: 10.1007/s12022-008-9038-y.
65. Laurberg P., Andersen S., Pedersen I.B. et al. Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is manoeuvring between Scylla and Charybdis. *Hormones (Athens)*. 2013; 12(1): 30–8. DOI: 10.1007/BF03401284.
66. Camargo R.Y., Tomimori E.K., Neves S.C. et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(3): 293–9. DOI: 10.1530/EJE-08-0192.
67. Teti C., Panciroli M., Nazzari E. et al. Iodophylaxis and thyroid autoimmunity: an update. *Immunol Res.* 2021; 69(2): 129–38. DOI: 10.1007/s12026-021-09192-6.
68. Fernando R.F., Chandrasinghe P.C., Pathmeswaran A.A. The prevalence of autoimmune thyroiditis after universal salt iodisation in Sri Lanka. *Ceylon Med J.* 2012; 57(3): 116–9. DOI: 10.4038/cmj.v57i3.4702.
69. Peng N.C., Shi L.X., Zhang Q. et al. An epidemiological survey of the prevalence of thyroid diseases in mild iodine deficiency city after salt iodization. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013; 52(1): 16–20. [Chinese].
70. Wan S., Qu M., Wu H. et al. Autoimmune thyroid diseases after 25 years of universal salt iodisation: an epidemiological study of Chinese adults in areas with different water iodine levels. *Br J Nutr.* 2020; 124(8): 853–64. DOI: 10.1017/S0007114520001786.
71. Hong A., Stokes B., Otahal P. et al. Temporal trends in thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibody (ATPO) testing across two phases of iodine fortification in Tasmania (1995–2013). *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2017; 87(4): 386–93.
72. Khattak R.M., Ittermann T., Nauck M. et al. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr.* 2016; 14: 39.
73. Marwaha R.K., Tandon N., Karak A.K. et al. Hashimoto's thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(10): 3798–802. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6924.
74. Sidibé el H. Thyroépathies en Afrique subsaharienne. *Sante.* 2007; 17(1): 33–9.
75. Xia N., Chen G., Liu M. et al. Anti-inflammatory effects of luteolin on experimental autoimmune thyroiditis in mice. *Exp Ther Med.* 2016; 12(6): 4049–54. DOI: 10.3892/etm.2016.38546.
76. Schröder-van der Elst J.P., Smit J.W., Romijn H.A., van der Heide D. Dietary flavonoids and iodine metabolism. *Biofactors.* 2003; 19(3-4): 171–6. DOI: 10.1002/biof.5520190310.
77. Malaguarnera R., Vella V., Nicolosi M.L., Belfiore A. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 314. DOI: 10.3389/fendo.2017.00314.
78. Blank M., Shoenfeld Y. Helminth-Related Tuftsin-Phosphorylcholine Compound and its Interplay with Autoimmune Diseases. *Isr Med Assoc J.* 2019; 21(3): 158–62.
79. Raizada N. Helminths and Endocrinology. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. (Eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.; 2021.
80. Nagayama Y., McLachlan S.M., Rapoport B., Oishi K. Graves' hyperthyroidism and the hygiene hypothesis in a mouse model. *Endocrinology.* 2004; 145(11): 5075–9. DOI: 10.1210/en.2004-0683.
81. Ganga G., Varshney J.P., Sharma R.L., Varshney V.P. Kalicharan null. Effect of *Fasciola gigantica* infection on adrenal and thyroid glands of riverine buffaloes. *Res. Vet. Sci.* 2007; 82(1): 61–7.
82. Yue S., Min L. *Strongyloides stercoralis* infection with hypothyroidism: one case report. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2017; 29(3): 393–4 (in Chinese).
83. Ogbera A.O., Anaba E. Protozoa and Endocrine Dysfunction. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc.; 2021.
84. Hoyl C., Niedmann G., Parada J. Toxoplasmosis y afecciones tiroideas. *Rev Med Chil.* 1963; 91: 646–9.
85. Stahl W., Kaneda Y. Impaired thyroid function in murine toxoplasmosis. *Parasitology.* 1998; 117 (Pt 3): 217–22. DOI: 10.1017/s003118209800300x.
86. Alvarado-Esquivel C., Ramos-Nevarez A., Guido-Arreola C.A. et al. Association between *Toxoplasma gondii* infection and thyroid dysfunction: a case-control seroprevalence study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 826. DOI: 10.1186/s12879-019-4450-0.
87. Kaňková Š., Procházková L., Flegr J. et al. Effects of latent toxoplasmosis on autoimmune thyroid diseases in pregnancy. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110878. DOI: 10.1371/journal.pone.0110878.

88. Zangiabadian M., Mirsaeidi M., Pooyafar M.H. et al. Associations of *Yersinia Enterocolitica* Infection with Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21(4): 682–7. DOI: 10.2174/1871530320666200621180515.
89. Chesnokova M.V., Klimov V.T., Nikitin A.Ya. et al. Analiz epidemiologicheskoy situatsii po psevdotuberkulezu i kischechnomu yersiniozu v rossii i prognoz zabolevaemosti na srednesrochnuyu perspektivu [Analysis of the epidemiological situation of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis in Russia and the forecast of incidence in the medium term]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO*. 2018; 9 (306): 59–64. (in Russian)
90. Heidari Z., Jami M. Parvovirus B19 Infection Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease in Adults. *Int J Endocrinol Metab*. 2021; 19(4): e115592. DOI: 10.5812/ijem.115592.
91. Mori K., Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17(5): 418–24. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833cf518.
92. Shukla S.K., Singh G., Ahmad S., Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pathog*. 2018; 116: 279–88. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.01.004.
93. Cristinel Badiu D., Popescu G.C., Zgura A. et al. A Prospective Observational Study of 42 Patients with COVID-19 infection and a History of Hepatitis C Virus Infection and Thyroid Disease with Follow-Up Thyroid Function and Autoantibody Testing. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e935075. DOI: 10.12659/MSM.935075.
94. Varol A.C., Hatice U., Gorgun S. COVID-19 and Hashimoto's Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2021; 67(5): 640. DOI: 10.1590/1806-9282.20210242.
95. Knack R.S., Hanada T., Knack R.S., Mayr K. Hashimoto's thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(8): e244909. DOI: 10.1136/bcr-2021-244909.
96. Tee L.Y., Harjanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021; 62(5): 265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
97. Allam M.M., El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., Aly Abdelhamid M. Thyroid disease and COVID-19 infection: Case series. *Clin Case Rep*. 2021; 9(6): e04225. DOI: 10.1002/ccr3.4225.
98. Dow C.T. Proposing BCG Vaccination for *Mycobacterium avium* ss. paratuberculosis (MAP) Associated Autoimmune Diseases. *Microorganisms*. 2020; 8(2): 212. DOI: 10.3390/microorganisms8020212.
99. Hassel C., Mirand A., Farkas A. et al. HFMD French Study Network. Phylogeography of Coxsackievirus A16 Reveals Global Transmission Pathways and Recent Emergence and Spread of a Recombinant Genogroup. *J Virol*. 2017; 91(18): e00630-17. DOI: 10.1128/JVI.00630-17.
100. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(34): 7824–40. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
101. Ishaq H.M., Mohammad I.S., Guo H. et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *BioMed Pharmacother* 2017; 95: 865–74. 10.1016/j.biopha.2017.08.101.
102. Docimo G., Cangiano A., Romano R.M. et al. The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 586529. DOI: 10.3389/fendo.2020.586529.
103. de Freitas C.U., Grimaldi Campos R.A., Rodrigues Silva M.A. et al. Can living in the surroundings of a petrochemical complex be a risk factor for autoimmune thyroid disease? *Environ Res*. 2010; 110(1): 112–7. DOI: 10.1016/j.envres.2009.10.009.
104. Spaulding S.W. The possible roles of environmental factors and the aryl hydrocarbon receptor in the prevalence of thyroid diseases in Vietnam era veterans. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18(5): 315–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834a8764.
105. Koutaki D., Paltoglou G., Vourdoumpa A., Charmandari E. The Impact of Bisphenol A on Thyroid Function in Neonates and Children: A Systematic Review of the Literature. *Nutrients*. 2021; 14(1): 168. DOI: 10.3390/nu14010168.
106. Sarkar A., Knight J.C., Babichuk N.A., Mulay S. Skewed distribution of hypothyroidism in the coastal communities of Newfoundland, Canada. *Environ Int*. 2015; 83: 171–5. DOI: 10.1016/j.envint.2015.05.017.
107. Benvenga S., Elia G., Ragusa F. et al. Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(1): 101377. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101377.
108. Soprun L.A., Akulin I.M., Gvozdeckii A.N. et al. Mikroelementy i regional'naya chastota autoimmunnogo zabolevaniya shchitovidnoj zhelezy sredi detej Rossii [Trace elements and regional frequency of autoimmune thyroid disease among children in Russia]. *Biosfera*. 2019; 11(4): 201–10. (in Russian).
109. Costagliola S., Many M.C., Stalmans-Falys M. et al. Recombinant thyrotropin receptor and the induction of autoimmune thyroid disease in BALB/c mice: a new animal model. *Endocrinology*. 1994; 135(5): 2150–9. DOI: 10.1210/endo.135.5.7956939.
110. Orihuela D. Aluminium effects on thyroid gland function: iodide uptake, hormone biosynthesis and secretion. *J Inorg Biochem*. 2011; 105(11): 1464–8. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.08.004.
111. Willame C., Rosillon D., Zima J. et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(11): 2862–71. DOI: 10.1080/21645515.2016.1199308.
112. Bakar C., Karaman H.I., Baba A., Sengünalp F. Effect of high aluminium concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2010; 58(4): 935–44. DOI: 10.1007/s00244-009-9435-3.
113. Qutranji L., Alkayyali T., Alkhateeb W. et al. Evaluation of the Relationship Between Environmental Factors, Nutrition, and Metabolic Changes in Children Diagnosed with Autism in North Cyprus: A Case-Control Study. *Cureus*. 2021; 13(8): e17016. DOI: 10.7759/cureus.17016.
114. Rustembekova S.A. Polimikroelementoz v patogeneze, diagnostike i lechenii autoimmunnogo tireoidita u bol'nyh raznyh vozrastnyh grupp. D. Sci. Thesis (Medicine). [Polymicroelementosis in the pathogen-

- esis, diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in patients of different age groups]. Moscow: RGMU Publ.; 2012. (in Russian)
115. Stojasavljević A., Rovčanin B., Jagodić J., Radojković D.D. et al. Significance of Arsenic and Lead in Hashimoto's Thyroiditis Demonstrated on Thyroid Tissue, Blood, and Urine Samples. *Environ. Res.* 2020; 186: 109538.
 116. Gaitan E. Environmental Goitrogens. In: Braverman L.E. (Ed.) *Diseases of the Thyroid. Contemporary Endocrinology*, vol 2. Humana Press: Totowa. 1997; 331. DOI.org/10.1007/978-1-4757-2594-0_16.
 117. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013; 2013: 965212. DOI: 10.1155/2013/965212.
 118. Shinkarkina A.P., Zhloba A.A., Podgorodnichewko V.K. et al. Sravnitel'noe izuchenie immunologicheskikh (antimikrosomal'nykh antitel) i tsitogeneticheskikh pokazatelei u detei, prozhivaiushchikh na radioaktivno zagriaznennykh territoriyakh Bryanskoi oblasti [Comparative study of the immunological (regarding antimicrobial antibodies) and cytogenetic parameters in children residing at the territories of Bryanskaya region polluted with radionuclides]. *Radiats Biol Radioecol.* 1997; 37(3): 404–7. (in Russian)
 119. Chernyshov V.P., Vykhovanets' Ie.V., Antypkin Iu.H., Klimenko O.P. Vzaimozv'yazok mizh fenotypom limfotsytiv peryferychnoi krovi ta danymy ul'trazvukovoho doslidzhennia shchytovidnoi zalozy u ditei ta pidlitkiv, iaki zaznali oprominennia vnaslidok avarii na ChAES [Interrelations of the peripheral blood lymphocytes' phenotype and data of ultrasound thyroid monitoring in children and adolescents exposed to irradiation after ChAES disaster]. *Lik Sprava.* 2001; (1): 23–7. (in Ukrainian)
 120. Churilov L.P., Stroeve Y.I., Smirnov V.V. et al. Autoimmunnyi tiroidit — aktual'naya problema sovremennoj endokrinologii [Autoimmune thyroiditis — an actual problem of current endocrinology]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine.* 2006; 2: 3–25. (in Russian)
 121. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Ekho Chernobylya v Rossii: problemy jodoprofilaktiki i jodoterapii. Chernobyl': 25 let spustya [Echo of Chernobyl in Russia: Problems of iodine prophylaxis and iodine therapy. Chernobyl: 25 years later]. *Proceedings of the All-Russia's Scientific and Practical Conference with International Contribution.* 8 April, 2011. Saint Petersburg: ViT-print Agency Publ.; 2011: 320–2. (in Russian)
 122. HTDS Management Team. Hanford thyroid disease study final report. Seattle, WA: Fred Hutchinson Cancer Research Center; 2002.
 123. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Shchitovidnaya zheleza i klimat (kliniko-patofiziologicheskie razmyshleniya) [The Thyroid and Climate (Clinico-pathophysiological Reflections)]. *Med.-XXI.* 2007; 9:72–8. (in Russian)
 124. Bagchi N., Brown T-R., Parish P. F. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US Community. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 785–7.
 125. Starchl C., Scherkl M., Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients.* 2021; 13(6): 1755. DOI: 10.3390/nu13061755.
 126. Das G., Taylor P.N., Javadi H. et al. Seasonal variation of vitamin D and serum thyrotropin levels and its relationship in a euthyroid caucasian population. *Endocr Pract.* 2018; 24: 53–9. DOI: 10.4158/EP-2017-0058.
 127. Strum J.M. Alterations within the rat thyroid gland during vitamin A deficiency. *Am J Anat.* 1979; 156: 169–81.
 128. Oba K., Kimura S. Effects of vitamin A deficiency on thyroid function and serum thyroxine levels in the rat. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1980; 26: 327–34.
 129. Wolf G. The regulation of the thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland by thyroid hormone and by 9-cis-retinoic acid. *Nutr Rev.* 2002; 60: 374–7.
 130. Burger A.G. Environment and thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 2004; 89(4): 1526–8.
 131. Hasnulin V.I., Hasnulin P.V. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmah formirovaniya severnogo stressa u cheloveka v vysokih shirotah [Current ideas about the mechanisms of formation of Northern stress in humans at high latitudes]. *Ekologiya cheloveka.* 2012; 1: 3–11. (in Russian)
 132. Rodahl K., Bang G. Thyroid Activity in Men Exposed to Cold. Arctic Aeromedical Laboratory, Ladd Air Force Base. Alaska. Technical Report 57-36. 1957.
 133. Rodahl K. Human Acclimatization to Cold. Ladd Air Force Base: Arctic Aeromedical Laboratory. Technical Report 57-21. 1957.
 134. Do N., Mino L., Merriam G.R. et al. Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: effect of thyroxine supplement in the polar 3,5,3' – Triiodothyronine syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1529–33.
 135. Tipisova E.V., Elfimova A.E., Gorenko I.N., Popkova V.A. Endokrinnyj profil' muzhskogo naseleniya Rossii v zavisimosti ot geograficheskoy shiroti prozhivaniya [Endocrine profile of the male population of Russia depending on the geographical latitude of residence]. *Ekologiya cheloveka.* 2016; 2: 36–41. (in Russian)
 136. Gorenko I.N. Urovnj antitel k tkanyam shchitovidnoj zhelezy u eutireoidnyh muzhchin i zhenshchin, zhitelej arkticheskoy zony Rossijskoj Federacii [Levels of antibodies to thyroid tissues in euthyroid men and women, residents of the Arctic zone of the Russian Federation]. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika.* 2019; 64(9): 541–5. (in Russian)
 137. Gorenko I.N., Kipriyanova K.E., Tipisova E.V. Tireoidnye gormony i uroven' antitel u zdorovyh zhitelej Arhangel'skoj oblasti [Thyroid hormones and antibody levels in healthy residents of the Arkhangelsk region]. *Ekologiya cheloveka.* 2018; 9: 36–41. (in Russian)
 138. Gorenko I.N. Tireoidnye gormony i autoantitela u predstavitelej razlichnyh nacional'nostej arkticheskoy zony Rossijskoj Federacii [Thyroid hormones and autoantibodies in representatives of various nationalities of the Arctic zone of the Russian Federation]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij.* 2020; 8(1): 14–22. (in Russian)
 139. Molodovskaya I.N., Tipisova E.V., Popkova V.A. et al. Fotoperiodicheskaya variaciya gormonov shchitovidnoj zhelezy i autoantitel u muzhchin Evropejskogo Severa [Photoperiodic variation of thyroid hormones and autoantibodies in men of the European

- North]. Yakutskij medicinskij zhurnal. 2020; 2 (70): 77–80. (in Russian)
140. Alenikova A.E. Endokrinnyj profil' mestnyh i priezzhnyh muzhchin — zhitelej g. Arhangel'ska v razlichnye svetovye periody goda. [Endocrine profile of local and visiting men — residents of the city of Arkhangelsk in different light periods of the year]. Ekologiya cheloveka. 2009; 7: 56–60. (in Russian)
 141. Alenikova A.E., Tipisova E.V. Reaktivnost' sistemy gipofiz–shchitovidnaya zheleza s uchetom izmeneniya temperatury vozduha [Reactivity of the pituitary-thyroid gland system, taking into account changes in air temperature]. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki. 2009; 2 (25): 129–30. (in Russian)
 142. Alenikova A.E. Reaktivnost' endokrinnoj sistemy muzhchin pri razlichnyh pogodnyh i geofizicheskikh faktorah Evropejskogo Severa. Ph. D. Thesis (Biology) [Reactivity of the endocrine system of men under various weather and geophysical factors of the European North] Arhangel'sk: MV Lomonosov S(A)FU Publ.; 2014. (in Russian)
 143. Tipisova E.V., Kipriyanova K.E., Gorenko I.N. et al. Soderzhanie dofamina i gormonov sistemy gipofiz-shchitovidnaya zheleza v krovi u kochuyushchego, osedlogo i mestnogo naseleniya Arktiki [The content of dopamine and hormones of the pituitary-thyroid gland system in the blood of the nomadic, settled and local population of the Arctic]. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika. 2017; 62(5): 291–6. (in Russian)
 144. Korovin A.E. Narusheniya i rasstrojstva adaptacii u voennosluzhashchih v usloviyah Arktiki. Otchet po NIR-2, shifr «Kolksit-2». [Violations and disorders of adaptation in military personnel in the Arctic. Research Report-2, code: «Kolksit-2»]. Saint Petersburg: SM Kirov Military Medical Academy Publ.; 2017. (in Russian)
 145. Solonin Yu.G., Bojko E.R. Mediko-fiziologicheskie aspekty zhiznedeyatel'nosti v Arktike. [Medical and physiological aspects of life in the Arctic]. Arktika: ekologiya i ekonomika. 2015; 1(17): 70–5. (in Russian)
 146. Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroev Y.I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33(6): 101364. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101364.
 147. Sobolevskaia P.A., Stroev Y.I., Utekhin V.J. et al. Encefalopatiya Hashimoto: etioepidemiologicheskaya i kliniko-patofiziologicheskaya harakteristiki [Hashimoto's encephalopathy: etioepidemiological, clinical and pathophysiological characteristics]. Clin. Pathophysiol. 2021; 27(3): 20–32. (in Russian)