

30. Kim Y. H., Goyal M., Kurnit D. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 957–968.
31. Kim Y. H., Kim K. B., Kim D. L. et al. // *Diabet. Med.* — 2004. — Vol. 21, N 6. — P. 545–551.
32. Kriz W. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11, N 9. — P. 1738–1742.
33. Kurogi Y. // *Med. Res. Rev.* — 2003. — Vol. 23, N 1. — P. 15–31.
34. Langham R. G., Kelly D. J., Cox A. J. et al. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45, N 11. — P. 1572–1576.
35. Lappin D. W., McMahon R., Murphy M., Brady H. R. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17. — Suppl. 9. — P. 65–67.
36. Lee E. Y., Shim M. S., Kim M. J. et al. // *Exp. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 36, N 1. — P. 65–70.
37. Liu Z., Chen Z., Li Y. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2001. — Vol. 81, N 22. — P. 1369–1373.
38. McCarthy K. J., Routh R. E., Shaw W. et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58, N 6. — P. 2341–2350.
39. McLennan S. V., Wang X. Y., Moreno V. et al. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145, N 12. — P. 5646–5655.
40. Meyer T. W., Bennett P. H., Nelson R. G. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42, N 11. — P. 1341–1344.
41. Mifsud S. A., Allen T. J., Bertram J. F. et al. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, N 7. — P. 878–882.
42. Mishra R., Emancipator S. N., Kern T., Simonson M. S. // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67, N 1. — P. 82–93.
43. Morrison J., Knoll K., Hessner M. J., Liang M. // *Physiol. Genomics.* — 2004. — Vol. 17, N 3. — P. 271–282.
44. Nakagawa H., Sasahara M., Haneda M. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 87–98.
45. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15, N 9. — P. 1379–1383.
46. Nakamura T., Ushiyama C., Osada S. et al. // *Metabolism.* — 2001. — Vol. 50, N 10. — P. 1193–1196.
47. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Diabet. Med.* — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 308–313.
48. Noh H., Ha H., Yu M. R. et al. // *Nephron.* — 2002. — Vol. 90, N 1. — P. 78–85.
49. Okada M., Takemura T., Yanagida H., Yoshioka K. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 1. — P. 113–124.
50. Onozaki A., Midorikawa S., Sanada H. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 317, N 1. — P. 24–29.
51. Pagtalunan M. E., Miller P. L., Jumping-Eagle S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 2. — P. 342–348.
52. Patari A., Forsblom C., Havana M. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 12. — P. 2969–2974.
53. Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 2. — P. 342–348.
54. Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83, N 1. — P. 253–307.
55. Petermann A. T., Pippin J., Krofft R. et al. // *Nephron.* — 2004. — Vol. 98, N 4. — P. 114–123.
56. Petersson-Fernholm K., Forsblom C., Perola M. et al. // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63, N 4. — P. 1205–1210.
57. Regoli M., Bendayan M. // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 15–22.
58. Riser B. L., Denichilo M., Cortes P. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 25–38.
59. Schrijvers B. F., Flyvbjerg A., De Zeeuw D. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2003–2017.
60. Scivittaro V., Ganz M. B., Weiss M. F. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2000. — Vol. 278, N 4. — P. F676–F683.
61. Sheu M. L., Ho F. M., Chao K. F. et al. // *Mol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 66, N 1. — P. 187–196.
62. Singh A. K., Gudehithlu K. P., Pegoraro A. A. et al. // *Lab. Invest.* — 2004. — Vol. 84, N 5. — P. 597–606.
63. Singh R., Song R. H., Alavi N. et al. // *Exp. Nephrol.* — 2001. — Vol. 9, N 4. — P. 249–257.
64. Sowers J. R., Lester M. A. // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 3. — P. C14–C20.
65. Steffes M. W., Schmidt D., McCrery R. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59, N 6. — P. 2104–2113.
66. Suzuki Y., Yoshizumi M., Kagami S. et al. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 5. — P. 1749–1760.
67. Toyoda M., Suzuki D., Umezono T. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, N 2. — P. 380–385.
68. Tuttle K. R., Anderson P. W. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 42, N 3. — P. 456–465.
69. Wada J., Makino H., Kanwar Y. S. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 1. — Suppl. — P. 73–78.
70. Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // *Diabetes.* — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95–103.
71. Wendt T., Tanji N., Guo J. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 1383–1395.
72. White K. E., Bilous R. W., Marshall S. M. et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, N 10. — P. 3083–3089.
73. White K. E., Bilous R. W., Diabioscopy Study Group // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, N 6. — P. 1437–1440.
74. Yamagishi S., Inagaki Y., Okamoto T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, N 23. — P. 20309–20315.
75. Yamauchi A., Takei I., Makita Z. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 1997. — Vol. 34, N 3. — P. 127–133.
76. Yoo C. W., Song C. Y., Kim B. C. et al. // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2004. — Vol. 14, N 4–6. — P. 361–368.
77. Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639–F648.
78. Zhou G., Li C., Cai L. // *Am. J. Pathol.* — 2004. — Vol. 165, N 6. — P. 2033–2043.

Поступила 24.04.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-006.5-02-092-08

Н. В. Галкина, Н. В. Мазурина, Е. А. Трошина

## ДИФFUЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ (ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ, ЛЕЧЕНИЕ)

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

### Эпидемиология

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения ее функции. Наиболее частой причиной ДЭЗ является недостаточное содержание йода в окружающей среде и как следствие сниженное его потребление населением с продуктами питания. В зависимости от распространенности ДЭЗ в популяции различают спорадический и эндемический зоб. Местность считается эндемической по зо-

бу, а сам зоб — эндемическим, если в обследуемом регионе распространенность его среди детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%. Клиническим критерием увеличения ЩЖ является размер ее доли, превышающий длину дистальной фаланги пальца обследуемого. ДЭЗ — патология молодых людей: более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% случаев — до 30 лет [53]. У женщин зоб отмечается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность

в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется в должной степени.

В соответствии с критериями, принятыми ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями, регион может считаться свободным от йодного дефицита, если медиана йодурии в репрезентативной выборке находится в пределах 100—200 мкг/л, а распространенность зоба не превышает 5% [53]. В 1999 г. вышеуказанные международные организации доложили о том, что в 18 странах Западной и Центральной Европы (включая такие развитые страны, как Германия, Франция, Ирландия, Дания и др.), а также 17 странах Восточной Европы имеет место йодный дефицит. Так, например, в Германии, по данным R. Nampel и соавт., в 1995 г. общая распространенность зоба составляла у женщин 49%, у мужчин 51% [21].

На протяжении последующих лет благодаря действию программ по ликвидации йодного дефицита в 35 странах состояние дел с йоддефицитными заболеваниями (ЙДЗ) существенно улучшилось. Так, в 1995 г. в Хорватии при проведении общенационального исследования, включающего 2856 детей школьного возраста, зоб был выявлен у 11—35% обследованных и показатели йодурии не превышали 100 мкг/л у 66—91% детей, а в 2002 г. в этой же стране при обследовании 540 детей школьного возраста объем ЩЖ оказался в норме у всех обследованных, а медиана йодурии составила 131—147 мкг/л [8].

В 2001 г. в общенациональном исследовании в Чехии участвовало около 5000 жителей (дети 6—13 лет, подростки 14—18 лет и взрослые 18—65 лет). При оценке объема ЩЖ и йодурии получены следующие результаты: средний объем ЩЖ у взрослых  $15,2 \pm 7,4$  (SD) мл, у детей  $4,5 \pm 2,2$  (SD) мл; средняя йодурия у взрослых  $114 \pm 57$  (SD) мкг/л, у детей  $136 \pm 67$  (SD) мкг/л [55].

В целом, на основании данных литературы, опубликованных к 2002 г. и суммированных в обзоре F. Delange [3], можно констатировать, что нормальный уровень потребления йода достигнут во многих странах Западной и Центральной Европы: Австрии, Болгарии, Хорватии, Чехии, Финляндии, Германии, Исландии, Македонии, Нидерландах, Словакии, Швеции, Швейцарии, Великобритании. Еще в 3 странах — Греции, Польше и Сербии — проблема йодного дефицита близка к разрешению. Йодный дефицит по-прежнему сохраняется в 13 странах: Бельгии, Боснии, Дании, Франции, Венгрии, Ирландии, Италии, Люксембурге, Португалии, Румынии, Словении, Испании и Турции.

В Российской Федерации практически не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йоддефицитного зоба. По данным эпидемиологических исследований, в 1991—2000 гг. распространенность различных форм зоба в европейской части РФ составляла от 10 до 35% [2].

Эпидемиологические исследования, проведенные в 1994—1999 гг. в Москве, установили значительную распространенность эндемического зоба у детей и подростков (7,3—20,5%). У московских

школьников медиана йодурии составила 72 мкг/л (от 44 до 87 мкг/л в разных округах города) [1]. По результатам мониторинга 2001 г., медиана концентрации йода в моче у школьников Москвы увеличилась до 92 мкг/л, частота зоба снизилась с 15,5 до 7,4%.

### Этиология и патогенез

В условиях хронического дефицита йода гипертрофия и гиперплазия ЩЖ носят компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами.

На ранних стадиях развития зоба (преимущественно у детей, подростков) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. ЩЖ представлена массой мелких фолликулов, практически не содержащих коллоида. Такой зоб называют паренхиматозным, он представляет собой результат успешной адаптации [13]. Другой морфологический вариант зоба — коллоидный зоб. Он состоит из крупных фолликулов, содержащих огромное количество коллоида. При формировании зоба такого типа целый ряд механизмов препятствует оптимальной работе ЩЖ. Возникает дисбаланс между синтезом и гидролизом тиреоглобулина, снижается степень его йодирования. Происходят утечка йода из ЩЖ и снижение синтеза йодтиронинов. Изменения подобного типа преобладают в ткани ЩЖ оперированных пациентов [14].

Несомненно, что все реакции адаптации стимулирует и контролирует тиреотропный гормон (ТТГ). Однако, как было показано во многих работах, уровень ТТГ при ДЭЗ не повышается [52]. Кроме того, в ряде исследований показано, что средний уровень ТТГ в йоддефицитных районах достоверно ниже, чем в районах, где потребление йода нормальное [19].

По современным представлениям, повышение продукции ТТГ или повышение к нему чувствительности тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йоддефицитного зоба. Основная роль при этом отводится аутокринным ростовым факторам, таким как инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИРФ-1), эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов, которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее действие на тиреоциты. В эксперименте показано, что при добавлении в культуру тиреоцитов йодида калия наблюдалось снижение ТТГ-индуцируемой, цАМФ-опосредованной экспрессии мРНК ИРФ-1 с полным ее прекращением при значительном увеличении дозы йодида калия [27].

Известно, что йод является не только субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулятором роста и функции ЩЖ. Пролиферация тиреоцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидного содержания йода. Высокие дозы йода ингибируют поглощение йодида калия, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот. Йод, поступая в тиреоцит, вступает во взаимодействие не только с тирозильными остатками в тиреоглобулине, но и с липидами. Образованные в ре-

зультате этого соединения (йодлактоны и йодальдегиды) являются основными физиологическими факторами продукции аутокринных ростовых факторов [18]. В ЩЖ человека идентифицировано много различных йодлактонов, которые образуются за счет взаимодействия мембранных полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, доксагексеновой и др.) с йодом в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода.

Говоря об этиологических факторах эндемического зоба, нельзя забывать о существовании природных зобогенов, хотя их значение, несомненно, менее значимо, чем дефицит йода. Многие природные зобогены подтвердили свое антитиреоидное действие в экспериментах на животных и *in vitro*. К ним относятся представители следующих химических групп: органические сульфиды (тиоционат, изотиоцианиды, дисульфиды), флавоноиды, полигидроксифенолы и фенолдериваты, пиридины, фталаты, а также неорганический йод (в избытке), литий. Е. Gaitan [17] подразделяет все зобогены по механизму действия на: 1) ингибирующие транспорт йода в ЩЖ (тиоционат и изотиоционат); 2) ингибирующие окисление и органическое связывание йодида (фенолсодержащие компоненты и дисульфиды); 3) действующие на уровне протеолиза тиреоглобулина и секреции гормонов в кровь (литий).

Однако, как утверждают многие специалисты, эффекты зобогенов в полной мере проявляются лишь на фоне йодного дефицита. Кроме того, чаще всего эти эффекты осуществляются благодаря снижению захвата йода и его интратиреоидной концентрации. Таким образом, патогенез увеличения ЩЖ, вызванного зобогенами, во многом близок к патогенезу йоддефицитного зоба.

По мнению Т. Vgix и соавт., происхождение ДЭЗ многофакторно и до конца не изучено [10]. Помимо йодного дефицита, факторами, приводящими к развитию зоба, являются курение, прием некоторых лекарственных средств, эмоциональный стресс, хронические инфекции. Имеют значение также пол, возраст, наследственная предрасположенность. D. Joshi и соавт., проводя исследование в одном из сельских районов Мерута (Индия), выявили достоверные различия в распространенности зоба среди 2611 детей в зависимости не только от пола и возраста, но и от типа жилища, рода занятий родителей, принадлежности к религии и социальной принадлежности [28]. N. Knudsen и соавт. оценивали влияние уровня образования, физической активности в свободное от работы время, потребления алкоголя на увеличение объема ЩЖ и пришли к выводу, что эти факторы имеют значение в формировании зоба и реализуют свое действие опосредованно, влияя на уровень потребления йодированной соли и курение [31].

*Роль генетических факторов в развитии эндемического зоба.* Вопрос изучения генетической предрасположенности к зобу изучается довольно давно. Действительно, обращает на себя внимание тот факт, что в одном и том же регионе при одном и том же йодном обеспечении зоб развивается не у всего населения, а лишь у его части. Кроме того, использование йодированной соли или йодсодер-

жащих препаратов не всегда может предотвратить развитие зоба. Важность генетических факторов подтверждена многими семейными и близнецовыми исследованиями. Так, В. Malamos и соавт. оценивали вероятность появления зоба у потомков при наличии (или отсутствии) зоба у обоих родителей, а также наличия зоба только у матери [38]. Исследователи пришли к выводу, что коэффициент наследования зоба значительно выше у потомков, у которых оба родителя имеют зоб. Далее этими же авторами было проведено близнецовое исследование в районах Греции, эндемичных по зобу. Оказалось, что у монозиготных близнецов конкордантность по зобу была выше, чем у дизиготных (90% против 69%) [39]. Т. Vgix и соавт. подтверждают эти данные. В их исследовании, проведенном с участием 520 пациентов, конкордантность для монозиготных близнецов составила 71%, а для дизиготных — 18% [23]. Гипотезу о важной роли генетических факторов в патогенезе зоба подтверждают исследования Р. Neimann и соавт. В ходе обследования 449 пациентов с различными формами зоба в районе с достаточным потреблением йода (в Швеции) они обнаружили, что случаи семейного развития зоба составляют 41% и данный показатель значительно выше у лиц, у которых зоб сформировался в пубертате [24].

Из представленного выше следует, что развитие ДЭЗ обусловлено взаимодействием генетических, эндогенных факторов и факторов окружающей среды. Для эндемического зоба генетическая предрасположенность может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора — дефицита йода в окружающей среде. При отсутствии генетической предрасположенности легкий или даже умеренный йодный дефицит может и не привести к формированию зоба, поскольку этот дефицит будет компенсирован более эффективной работой систем, обеспечивающих синтез тиреоидных гормонов. При тяжелом йодном дефиците даже максимальная активизация компенсаторных процессов не всегда может предотвратить образование зоба у лиц и без генетической предрасположенности [7].

*Роль генов-кандидатов в развитии ДЭЗ.* Ген принято называть геном-кандидатом, если продукт его экспрессии (фермент, гормон, рецептор и т. д.) может прямо или косвенно участвовать в развитии патологии [7]. Поскольку в патогенезе ДЭЗ важную роль играют ферментативные системы, обеспечивающие поступление йода в ЩЖ и его внутриклеточные реакции, наибольший интерес представляет поиск генетических маркеров в генах, кодирующих основные компоненты этих систем: натрий-йодидного симпортера (НИС), тиреоидной пероксидазы (ТПО), тиреоглобулина, рецептора ТТГ (рТТГ).

*Ген НИС.* Для осуществления поступления йодида калия в ЩЖ существует высокоспецифичный именно для этого органа механизм. НИС — член семейства натриевых белков — переносчиков SLC5A5, расположен на базально-латеральной мембране тиреоцитов и осуществляет транспорт йодида внутрь клетки против градиента концентрации. Благодаря этому белку содержание йода в ти-



реоцитах в 20—100 раз превышает его содержание в плазме [12].

В 1997 г. А. Matsuda и S. Kosugi при генетическом обследовании пациента с ДЭЗ обнаружили точечную гомозиготную замену в 1060-м нуклеотиде (АСА → ССА). В результате этого в 354-м кодоне в 9-м трансмембранном домене происходит замена треонина на пролин (THR354PRO). При клонировании данного мутантного гена и его внедрении в экспериментальную линию тиреоцитов (НЕК 293) была показана функциональная несостоятельность синтезированного белка — отсутствие поступления йодида внутрь клетки. Обследуемый был ребенком родителей-родственников. При помощи иммуноблоттинга выяснилось, что количество мРНК НИС в ЩЖ у этого пациента было в 100 раз выше, чем в норме, что и позволяло поддерживать состояние эутиреоза [41].

Дальнейший поиск генетических дефектов, проведенный этими исследователями среди пациентов с нарушением транспорта йодида, выявил подобную замену еще у 6 человек. Отсутствие каких-либо других нуклеотидных замен среди обследованных лиц позволило авторам сделать вывод о высокой распространенности мутации THR354PRO как причине дефекта транспорта йодида среди японцев. Несмотря на то что все пациенты имели идентичную замену в гене НИС, фенотипические проявления при этом имели широкую клиническую вариабельность: от эутиреоидного зоба до врожденного гипотиреоза [32].

*Ген ТПО.* ТПО необходима для осуществления следующих реакций: окисление йодида в более реакционноспособную форму, йодирование тирозильных остатков и конденсация йодтирозинов в составе тиреоглобулина.

*Ген ТПО* расположен на коротком плече хромосомы 2 (2p24-2p25) и содержит в себе 17 экзонов и 16 интронов. Сам фермент расположен в апикальной мембране тиреоцитов, а его каталитический центр обращен в просвет фолликула.

При отсутствии или нарушении активности ТПО возможно возникновение определенной группы симптомов. Общим для них является короткий период полувыведения радиоактивного йода из ЩЖ после назначения тиоционата или перхлората, что указывает на нарушение внутритиреоидной органификации йода. В зависимости от выраженности нарушения выделяют полный или частичный дефект органификации йодида. В литературе описано несколько клинических случаев, когда изменение активности ТПО явилось причиной развития ДЭЗ. Один из них был представлен G. Hagen и соавт. в 1971 г. Девочка с эутиреоидным зобом, нормальным интеллектуальным развитием и слухом имела частичный дефект органификации йодида. После теста с перхлоратом она теряла 50% внутритиреоидного йода. При назначении пациентке больших доз гематина, входящего в состав простетической группы пероксидазы, наблюдалось восстановление функции фермента [20].

*Ген тиреоглобулина.* Ген тиреоглобулина (один из самых крупных генов млечопитающих) картирован на 8q24-q24.3 и состоит из 37 экзонов. У больных со структурными дефектами тиреоглобулина

имеется зоб на фоне явного или субклинического гипотиреоза и повышенного поглощения радиоактивного йода ЩЖ. В большинстве случаев удается получить сведения о близкородственных браках в семьях таких больных. Эти нарушения выявляются с частотой 1 на 40 000 новорожденных [6].

J. Cogal и соавт. провели генетическое обследование 56 человек, в семьях которых встречался ДЭЗ. У 25 человек с зобом выявлена замена G на T в 2610-м кодоне 10-го экзона гена тиреоглобулина, приводящая к замене гистидина на глутамин в 870-й аминокислотной последовательности [11].

R. Gonzalez-Sarmiento и соавт. (2001) обследовали 36 человек с ДЭЗ и у одного из них обнаружили гетерозиготную делецию значительного размера. Выпадение нуклеотидов наблюдалось на протяжении почти всего промотора и 11 первых экзонов гена тиреоглобулина и приводило к снижению уровня соответствующей мРНК. Эутиреоз поддерживался за счет повышения уровня ТТГ и компенсаторного образования зоба [47].

*Ген ТТГ.* ТТГ — основной стимулятор роста и функции тиреоцитов. Биологические эффекты ТТГ осуществляет посредством взаимодействия со своим рецептором, расположенным в базальной мембране фолликулярных клеток [36].

Известно, что соматические активирующие мутации рТТГ — основная причина развития многоузлового токсического зоба [46]. В результате таких мутаций происходит неконтролируемая активация рецептора (без взаимодействия с лигандом), приводящая к усиленной пролиферации и гиперфункции тиреоцитов. Соматические, т. е. приобретенные, мутации в отличие от наследуемых можно обнаружить лишь в тиреоцитах "горячих" узлов. Как полагают, они возникают из-за хронической гиперстимуляции ЩЖ в условиях йодного дефицита на фоне пролиферативной полипотентности тиреоцитов и запаздывания репаративных процессов в генетическом аппарате клеток. Несмотря на то что существует много работ, выявивших соматические активирующие мутации рТТГ в автономных узлах токсического зоба, аналогичные мутации были найдены и в областях с повышенным захватом радиоактивного йода еще на стадии ДЭЗ. Так, при проведении скинтиграфии пациентам с ДЭЗ, проживающим в йоддефицитных областях, H. Studer и соавт. обнаружили, что в ЩЖ этих людей в 40% случаев выявляются участки с повышенным накоплением йодида [52]. Спустя 20 лет сохраненные образцы этих тканей были изучены K. Krohn и R. Paschke на наличие мутаций гена рТТГ в автономных "горячих" областях [34]. Исследователям удалось обнаружить следующие соматические генетические дефекты рТТГ: A623I, L629P, F631L и T632I. Авторы подчеркивают, что в условиях йодного дефицита соматические мутации рТТГ формируются еще на стадии ДЭЗ, приводят к образованию сначала небольших автономных областей, из которых в дальнейшем формируются токсические узлы.

В настоящее время основным подходом в изучении генетической предрасположенности к определенной патологии является методика использования полиморфных маркеров, сцепленных с раз-

личными генами-кандидатами. Под полиморфным маркером понимают вариабельный участок ДНК, локализованный на определенной хромосоме. Под ассоциацией генетического маркера с заболеванием понимают достоверно различающуюся частоту встречаемости (распространенность) определенного аллеля или парного набора аллелей — генотипа этого маркера у больных и у здоровых лиц одной и той же популяции [4].

Что касается изучения роли полиморфных маркеров генов-кандидатов в развитии ДЭЗ, то на сегодняшний день количество проводимых исследований невелико. Нам удалось обнаружить работу, в которой изучалась ассоциация полиморфных маркеров генов рТТГ, НИС, ТПО, тиреоглобулина, MNG-1 с развитием ДЭЗ, выявленного у нескольких членов одной семьи в разных поколениях. При секвенировании изучаемых генов авторы не обнаружили каких-либо генетических дефектов. Полиморфные маркеры таких генов, как НИС, ТПО, тиреоглобулин, не были ассоциированы с наличием зоба в этой семье. Однако была обнаружена ассоциация между маркерами АТ и СТ гена рТТГ, а также D14S1030 и D14S1054 гена MNG-1 с ДЭЗ [43].

Резюмируя сказанное выше, хочется отметить, что оценку наличия или отсутствия ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов рТТГ, НИС, ТПО, тиреоглобулина, MNG-1 с ДЭЗ проводили на уровне лишь одной семьи. На популяционном же уровне подобные исследования не проводились, что делает поиск в данном направлении весьма интересным и актуальным.

### Терапия зоба

Эутиреоидный зоб небольших размеров, как правило, протекает бессимптомно, что редко заставляет пациентов обратиться к врачу. Чаще всего он является случайной находкой. В связи с этим у клиницистов иногда возникает вопрос: стоит ли вообще заниматься лечением столь "безобидных" изменений? Попробуем разобраться в этой проблеме.

Во-первых, при отсутствии лечения зоб имеет тенденцию к дальнейшему росту. Он увеличивается примерно на 4,5% за год [9] и через несколько лет может вызвать не только косметические проблемы, но и симптомы локального сдавливания (ситуация характерна для регионов с выраженным йодным дефицитом).

Во-вторых, если не вмешиваться в ход естественного течения йоддефицитного зоба, то обычно возникает цепь последовательных событий (гиперпластических процессов и соматических мутаций в тиреоцитах), итогом которых является формирование функциональной автономии ЩЖ. Возникающий же при ее декомпенсации тиреотоксикоз небезопасен для пациента и требует больших усилий со стороны врача.

В-третьих, немаловажным является и экономический аспект: лечение ранней стадии йоддефицитного зоба и мероприятия по его предотвращению обходятся здравоохранению во много раз дешевле, чем лечение далеко зашедшего процесса

[13, 37]. Таким образом, очевидно, что лечение ДЭЗ на ранней стадии йоддефицитной патологии ЩЖ представляется весьма оправданным.

### Лечение йоддефицитного зоба

За всю историю подходы к лечению зоба претерпели много перемен. В 1917 г. D. Magine провел исследование, продемонстрировавшее эффективность йодной профилактики среди школьников в США, в результате которой распространенность зоба уменьшилась с 20 до 5% [40]. Блестящий результат этих исследований был использован в Швейцарии, где в 1922 г. благодаря внедрению Программы всеобщего йодирования соли был впервые полностью ликвидирован йодный дефицит.

В Западной Европе вплоть до 60-х годов для лечения зоба использовали препараты экстрактов ЩЖ, эффективность которых определялась содержанием не только тиреоидных гормонов, но и большого количества йодидов. По мере технологического прогресса и укрепления представлений о том, что йодный дефицит побежден [5], предпочтение все больше отдавалось синтетическому левотироксину (L-T<sub>4</sub>).

На сегодняшний день существует 3 варианта консервативной терапии ДЭЗ: монотерапия L-T<sub>4</sub>, монотерапия препаратами йода, комбинированная терапия препаратами йода и L-T<sub>4</sub>.

*Монотерапия L-T<sub>4</sub>* была научно обоснована в лечении ДЭЗ после описания регуляции ЩЖ гипоталамо-гипофизарной системой. Предполагалось, что в условиях дефицита йода снижаются синтез и секреция тироксина и трийодтиронина, для которых йод является основным структурным компонентом, что по принципу отрицательной обратной связи ведет к усилению секреции ТТГ. Поэтому основной целью терапии L-T<sub>4</sub> было подавление ТТГ, способствующего увеличению объема ЩЖ (супрессивная терапия). Однако неоднократно было показано, что уменьшение объема железы не зависит от степени супрессии ТТГ. Как было сказано выше, L-T<sub>4</sub> широко применяли для лечения ДЭЗ в 70—80-е годы, при этом на начальном этапе достигали отличных результатов. Во многих клинических исследованиях было показано, что спустя уже 3—4 мес от начала терапии происходило значительное (не менее 20%) уменьшение объема ЩЖ [15].

Чаще же всего в клинической практике назначали 50 мкг L-T<sub>4</sub> для взрослых [22, 25, 26] и 100 мкг для подростков [16]. Однако в многочисленных работах продемонстрирован феномен отмены — увеличение размеров ЩЖ почти до исходных через короткое время после прекращения лечения. Этот феномен объясняется прежде всего тем, что при подавлении ТТГ снижается активность НИС [44], а следовательно, уменьшается активный захват йода ЩЖ. На фоне резкого падения интратиреоидного содержания йода при отмене лекарственного препарата происходит рост железы. Также к нежелательным побочным эффектам терапии гормонами ЩЖ относят возможное возникновение лекарственного тиреотоксикоза, тахикардии, остеопоро-



за, что ограничивает использование этой группы препаратов при длительном лечении ДЭЗ.

*Монотерапия препаратами йода* является этиотропной терапией. В работах последних 10—15 лет показано, что повышение продукции ТТГ или повышение чувствительности к нему тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йоддефицитного зоба. При недостаточном поступлении йода в железу снижается количество йодированных липидов (основных ингибиторов факторов роста), что оказывает мощное стимулирующее действие на рост тиреоцитов.

Этап возрождения терапии ДЭЗ йодом наступил в 80-х годах прошлого столетия. Многие исследования были ограничены тем, что в то время не проводилось ультразвуковое определение размеров ЩЖ. Так, G. Hintze и D. Emgich в 1983 г. в работе, посвященной лечению йоддефицитного зоба, в качестве основного показателя размера ЩЖ использовали величину окружности шеи [25]. Авторами было показано, что назначение 400 мкг йода снижает объем ЩЖ так же эффективно, как и 150 мкг L-T<sub>4</sub> (оценка через 12 мес от начала лечения), при этом в отличие от L-T<sub>4</sub>, результат терапии йодом сохраняется еще длительное время после его отмены.

По мере все более широкого внедрения в практическую медицину ультразвукового метода обследования начинают проводить рандомизированные контролируемые исследования влияния на течение йоддефицитного зоба различных режимов терапии. При этом доза йода варьирует от 100 мкг и выше, включая фармакологическую в случае использования йодированного масла [51]. Назначение 100—150 мкг йода хорошо зарекомендовало себя для лечения зоба у детей. В. Leisner и соавт. иллюстрируют успешность такой терапии [35]: в течение 4—8 мес ими проведено лечение 55 детей препаратами йодида калия в дозе 130 мкг (100 мкг йода) и установлено снижение массы ЩЖ с 26,4 до 16,6 г. При этом уже в течение 6 мес отмечалось нарастание интратиреоидного содержания йода почти в 2 раза.

У взрослых йод в дозе 100—150 мкг в сутки оказался не так эффективен, как у детей [54]. Группа исследователей из Германии [35] показала сокращение стандартизированных размеров окружности шеи при приеме 1000 мкг йода. Исследователи из Мюнхена наблюдали эффективность приема 600 мкг йода у взрослых молодого возраста и сопоставляли ее с таковой при терапии 100 мкг йода у детей. Уменьшение объема ЩЖ в обоих исследованиях было сходным — 31 и 34% соответственно [35, 49]. В литературе 80-х годов можно найти работы, в которых для лечения зоба рекомендуются дозы 500 мкг [54], 400 мкг [25] и 300 мкг [26] йода в сутки. Все они демонстрируют сопоставимость эффективности монотерапии йодом с монотерапией L-T<sub>4</sub> и комбинированной терапией препаратами йода и L-T<sub>4</sub>. Однако есть данные, согласно которым использование высоких доз йода иногда вызывает дисфункцию ЩЖ [42]. И хотя для признания этого нужны более весомые доказательства, в настоящее время общепринято, что лечебные дозы йода при ДЭЗ почти не отличаются от физиологической по-

требности в этом микроэлементе и составляют 150—200 мкг в сутки. Так, при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в Германии была подтверждена эффективность йода в дозе 200 мкг для лечения йоддефицитного зоба. Объем ЩЖ уменьшился в среднем на 38% за 6 мес, а эффект от лечения сохранялся еще как минимум такое же время [29]. В другом исследовании оценивали влияние на размеры железы 200 мкг йода и 100 мкг L-T<sub>4</sub>. Была показана сопоставимая эффективность этих двух методов лечения, причем еще раз сделан акцент на том, что степень уменьшения объема ЩЖ не зависит от уровня ТТГ [45].

*Комбинированная терапия препаратами йода и L-T<sub>4</sub>*, как было неоднократно показано, имеет ряд преимуществ. Во-первых, воздействие на несколько патогенетических механизмов образования зоба подавляет и гипертрофия, и гиперплазия тиреоцитов. Это позволяет добиться результатов, по эффективности сопоставимых с монотерапией L-T<sub>4</sub> (при гораздо меньшем его содержании), что в свою очередь уменьшает количество побочных эффектов, связанных с приемом тиреоидных препаратов. Во-вторых, снижается эффект отмены при кратковременном перерыве в лечении. В-третьих, менее выражено подавление уровня ТТГ, например, по сравнению с эффектом L-T<sub>4</sub> в дозе 150 мкг.

Существует целый ряд работ, подтверждающих эти преимущества. В одной из них сравнивали лечение ДЭЗ у 74 случайно отобранных больных [48]. Пациенты получали либо 150 мкг L-T<sub>4</sub>, либо комбинацию 100 мкг L-T<sub>4</sub> и 100 мкг йода в течение 6 мес. На фоне комбинированной терапии уменьшение объема железы было несколько более выраженным (30% против 25%). Уменьшение размеров ЩЖ не зависело от степени супрессии ТТГ. Кроме того, в группе пациентов, получавших комбинированное лечение, в дальнейшем стало возможным поддерживать редуцированный объем железы при терапии 100 мкг йодида калия ежедневно. В группе больных, получавших только L-T<sub>4</sub>, подобное лечение было менее эффективным. Во второе исследование были включены 82 пациента, которым рандомизированно с лечебной целью назначали либо 100 мкг L-T<sub>4</sub>, либо 100 мкг L-T<sub>4</sub> и 100 мкг йодида калия также на протяжении 6 мес. Уменьшение объема ЩЖ на фоне приема L-T<sub>4</sub> составило 24% против 40% на фоне приема комбинации препаратов; различия имели статистическую значимость. Подобные результаты были получены P. Schumm и соавт. [50], которые в исследовании, включающем 3 группы пациентов, сравнивали комбинированное лечение (L-T<sub>4</sub> и йод) с лечением L-T<sub>4</sub> и йодом раздельно. Продемонстрировано, что у взрослых пациентов комбинация L-T<sub>4</sub> и йода является наиболее предпочтительной по сравнению с монотерапией йодом (по крайней мере, в тех же дозах) и сопоставима по эффективности с аналогичной дозой L-T<sub>4</sub>.

В работах последних 10—15 лет исследователи сравнивают эффективность различных дозировок йода и L-T<sub>4</sub> при комбинированной терапии. Например, M. Kreissl и соавт. оценивали результаты

терапии зоба при назначении 100 мкг L-T<sub>4</sub> и 100 мкг йодида калия пациентам одной группы и 75 мкг L-T<sub>4</sub> и 150 мкг йодида калия пациентам другой группы. Выяснилось, что и 1-я и 2-я схемы лечения почти одинаково эффективно снижают объем ЩЖ. Кроме того, комбинация 75 мкг L-T<sub>4</sub> и 150 мкг йодида калия в меньшей степени подавляет ТТГ, а значит, меньше снижает активный захват йодида ЩЖ [33].

В результате многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного в Германии в 2001 г., показано, что при совместном назначении 100 мкг йода с L-T<sub>4</sub> в дозе 1,4 мкг/кг массы тела в сутки часто возникает субклинический гипертиреоз. В связи с этим исследователи отмечают, что назначение 150 мкг йода в сочетании с индивидуально подобранной дозой L-T<sub>4</sub> из расчета 1 мкг/кг массы тела более предпочтительно для лечения эндемического зоба [30].

На наш взгляд, алгоритм терапии ДЭЗ может быть представлен следующим образом.

1. Для лечения ДЭЗ у детей рекомендован йодид калия в дозе 100–150 мкг в сутки, у подростков — в дозе 150–200 мкг в сутки.

2. Лечение ДЭЗ у взрослых целесообразно проводить в молодом возрасте (до 35–40 лет), так как при этом чаще удается добиться желаемого результата [17], а также существует меньший риск наличия функциональной автономии ЩЖ, при которой прием йодидов может спровоцировать тиреотоксикоз.

3. Лицам с эутиреоидным зобом старше 40 лет показано динамическое наблюдение с ежегодным определением уровня ТТГ и проведением УЗИ ЩЖ.

4. При отсутствии выраженного эффекта от приема йодидов в течение 6 мес может быть рекомендован переход на комбинированную терапию. При этом предпочтение должно отдаваться либо индивидуально подобранной дозе L-T<sub>4</sub> из расчета около 1 мкг/кг массы тела в сочетании с 150 мкг йода в сутки, либо препаратам, содержащим фиксированную комбинацию этих препаратов в различных дозах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Свириденко Н. Ю., Филатов Н. Н. // Клини. тиреодол. — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 43–45.
2. Герасимов Г. А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: политика в области профилактики и тенденции в эпидемиологической ситуации (1950–2002 гг.). — М., 2003. — С. 20–21.
3. Деланж Ф. // Thyroid Int. — 2002. — № 5. — С. 3–4.
4. Дубинин Н. П. Некоторые проблемы современной генетики. — М., 1994. — С. 20–22.
5. Йоддефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002. — С. 10–12.
6. Кандрор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 3–10.
7. Фадеев В. В., Абрамова Н. А. // Пробл. эндокринолог. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 5–8.
8. Antonic K., Brkic I., Kaic-Rak A. Public Health Significance of Iodine Deficiency Disorders in Croatia. Results of the 1997–99 Eradication Program. — Zagreb, 2000. — P. 1–30.
9. Berghout A., Wiersinga W. M., Smits N. J., Touber J. L. // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 89, N 5. — P. 602–608.
10. Brix T. H., Hegedus L. // Ann. Med. — 2000. — Vol. 32. — P. 153–156.
11. Corral J., Martin C., Perez R. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 462–464.
12. Dai G., Levy O., Carrasco N. // Nature. — 1996. — Vol. 379. — P. 458–460.
13. Delange F., Robertson A., McLoughney E., Gerasimov G. Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States. — Geneva, 1998. — P. 1–168.
14. Dumont J. E., Ermans A. M. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 1–10.
15. Edmonds C. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36, N 1. — P. 21–23.
16. Eienkel D., Bauch K. H., Benker G. // Acta Endocrinol. — 1992. — Vol. 127, N 4. — P. 301–306.
17. Gaitan E. // Endemic Goiter and Endemic Cretinism. Iodine Nutrition in Health and Disease. — New York, 1980. — P. 219–236.
18. Gartner R., Dugrillon A., Bechtner G. // Acta Med. Austriaca. — 1996. — Vol. 23. — P. 47–51.
19. Gutekunst R., Smolarek H., Hasenpuch U. // Acta Endocrinol. — 1986. — Vol. 112. — P. 494–501.
20. Hagen G. A., Niepomniszcze H., Haibach H. // N. Engl. J. Med. — 1971. — Vol. 285. — P. 1394–1398.
21. Hampel R., Beyersdorf-Radeck B., Below H. et al. // The Thyroid and Brain: Merck European Thyroid Symposium. — Sevilla, 2002. — P. 12–14.
22. Hansen J. M., Kampmann J., Madsen S. N. // Clin. Endocrinol. — 1979. — Vol. 10, N 1. — P. 1–6.
23. Hansen P. S., Brix T. H., Bennendbaek F. N. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2071–2072.
24. Heimann P. // Acta Med. Scand. — 1966. — Vol. 179, N 1. — P. 113–119.
25. Hintze G., Emrich D., Koebberling J. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17, N 7. — P. 362–365.
26. Hintze G., Emrich D., Koebberling J. // Eur. J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 19, N 6. — P. 527–534.
27. Hofbauer L. C., Rafferteder M., Janssen O. E., Gartner R. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 601–602.
28. Joshi D. C., Mishra V. N., Bhatnagar M. // Indian J. Publ. Hlth. — 1993. — Vol. 37. — P. 48–53.
29. Kahaly G. J., Dienes H. P., Beyer J., Hommel G. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139. — P. 290–299.
30. Klemenz B., Forster G., Wieler H. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2001. — Bd 126, N 9. — S. 227–231.
31. Knudsen N., Bulow I., Laurberg P. // Eur. J. Epidemiol. — 2003. — Vol. 18. — P. 175–181.
32. Kosugi S., Sato Y., Matsuda A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 4123–4129.
33. Kreissl M., Tiemann M., Hanscheid H. // Dtsch. Med. Wschr. — 2001. — Bd 126. — S. 227–231.
34. Krohn K., Wohlgenuth S., Gerber H., Paschke R. // J. Pathol. — 2000. — Vol. 192. — P. 37–42.
35. Leisner B., Henrich B., Knorr D., Pickard C. R. // Schilddrüse — 1981 / Eds P. C. Scriba et al. — Stuttgart, 1982. — P. 292.
36. Loosfelt H., Pichon C., Jolivet A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 3765–3769.
37. Lundgren E., Borup Christensen S. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 33, N 1. — P. 133–138.
38. Malamos B., Koutras D. A., Kostamis P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1966. — Vol. 26. — P. 688–695.
39. Malamos B., Koutras D. A., Kostamis P. // J. Med. Genet. — 1967. — Vol. 4, N 1. — P. 16–18.
40. Marine D. // J. A. M. A. — 1935. — Vol. 82. — P. 1546–1553.
41. Matsuda A., Kosugi S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3966–3971.
42. Nauman J., Glinoe D., Braverman L. E., Hostalek U. "The Thyroid and Iodine". — 1996. — P. 20–22.
43. Neumann S., Willgerodt H., Frank Ackermann F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3750–3756.
44. Ohmori M., Endo T., Harii N., Onaya T. // Mol. Endocrinol. — 1998. — Vol. 12. — P. 727–736.
45. Papanastasiou L., Alevizaki M., Piperigos G. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 493–497.
46. Parma J., Duprez L., Van Sande J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 67. — P. 2695–2701.
47. Perez-Centeno C., Gonzalez-Sarmiento R., Mories M. T. et al. // Thyroid. — 1996. — Vol. 6, N 5. — P. 423–427.



48. *Pfannenstiel P.* // Deut. Med. Wschr. — 1988. — Bd 113, N 9. — S. 326—331.
49. *Pickardt C. R., Igl W., Leisner B., Knorr D.* // Akt. Endokr. — 1983. — Bd 4. — S. 90.
50. *Schumm P. M., Usadel K. H., Strohm W. D.* // Inn. Med. — 1983. — Vol. 10. — P. 203.
51. *Simescu M., Varciu M., Nicolaescu E.* // Horm. Res. — 2002. — Vol. 58, N 2. — P. 78—82.
52. *Studer H., Greer M. A.* The Regulation of Thyroid Function in Iodine Deficiency. — Bern, 1968. — P. 1—118.
53. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. — Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/, 2001. — P. 1—107.
54. *Wilders-Truschig M. M., Warnkross H., Leb G.* // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 281—286.
55. *Zamrazil V.* // Abstracts of the 1-st EFES Regional Polish-Slovak-Czech-Hungarian Postgraduate course in clinical endocrinology. — Polanczyk, 2000. — P. 45.

Поступила 19.07.05

## ◆ ЮБИЛЕЙ

УДК 616.43:92 Кандрор

ВИЛЛЕН ИОСИФОВИЧ КАНДРОР  
(к 75-летию со дня рождения)

Исполнилось 75 лет со дня рождения и 51 год научной деятельности видного российского патофизиолога-эндокринолога, доктора медицинских наук, профессора Виллена Иосифовича Кандрора.

В. И. Кандрор родился 18 мая 1931 г. в Москве. В 1949 г. поступил и в 1955 г. окончил с отличием I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова (ныне Московская медицинская академия). Данью студенческим годам явилось участие в создании гимна I ММИ, который и сегодня исполняют поступающие и оканчивающие этот старейший медицинский вуз страны.

По окончании института В. И. Кандрор посвятил себя научно-исследовательской работе, к которой проявил интерес еще в студенческие годы. С 1955 по 1961 г. он работал научным сотрудником в радиобиологической лаборатории Института им. Ф. Ф. Эрисмана, а затем в группе акад. А. Д. Сперанского АН СССР, где под руководством проф. М. Г. Дурмишьяна выполнил ряд фундаментальных исследований, связанных с воздействием малых доз инкорпорированных радиоизотопов на эндокринную систему. Результаты этих исследований стали основой кандидатской диссертации, которую он успешно защитил в 1960 г., и были опубликованы в виде монографии "Гипофиз и надпочечники при радиационных поражениях организма" (М.: Медицина, 1961). К этому времени относится публикация сделанного им перевода монографии Г. Селье "Очерки об адаптационном синдроме", которая надолго определила интересы многих представителей отечественной медицинской науки.

В 1961 г. В. И. Кандрор был зачислен на должность старшего научного сотрудника в лабораторию патологической физиологии Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии Минздрава СССР (ныне ГУ Эндокринологический научный центр РАМН), руководимую проф. Л. М. Гольбером, чьим ближайшим соратником он являлся более 20 лет. Под их руководством при участии большого коллектива лаборатории была развернута работа в области патогенеза нарушений сердечно-сосудистой системы при патологии щитовидной железы. Детальное исследование энергетического, пластического, водно-электролитного и медиаторного обмена миокарда позволило выявить механизмы истощения его функционального резерва и сформулировать ряд оригинальных концепций, получивших широкое признание. Соответствующие материалы составили основу докторской диссертации В. И. Кандрора, успешно защищенной в 1967 г., и монографии "Тиреотоксическое сердце" (М.: Медицина, 1972). В обобщенном виде эти данные нашли отражение в коллективной монографии "Тиреоидные гормоны", опубликованной в США и Великобритании (New York: Plenum Publ. Co., 1975). За заслуги в области изучения патофизиологических основ эндокринной патологии В. И. Кандрор награжден медалью Г. Селье, учрежденной Университетом Брно (Чехия).

В 1983 г. по рекомендации проф. Л. М. Гольбера руководство лабораторией переходит к В. И. Кандрору. Избранный по конкурсу на должность заведующего лабораторией В. И. Кандрор возглавил исследования в области аутоиммунной патологии щитовидной железы. Эти исследования проводились и проводятся в тесном контакте с клиницистами. В лаборатории были разработаны методы тестирования аутоантител к различным антигенам эндокринных тканей, во многом способствующие диагностике и прогнозу заболеваний ряда желез внутренней секреции. В настоящее время под руководством В. И. Кандрора изучается вопрос взаимодействия между тиреоцитами при различных видах аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Перу В. И. Кандрора принадлежат 5 монографий, многие главы в коллективных монографиях и руководствах по патофизиологии и эндокринологии и около 300 журнальных публикаций. В. И. Кандрор отдает много времени и сил воспитанию молодых специалистов, часто выступая с лекциями и докладами. Под его руководством выполнены 4 докторские и более 10 кандидатских диссертаций. В. И. Кандрор известен научной общественности не только как высококвалифицированный ученый, но и как пропагандист мировых научных достижений. Он является переводчиком многих современных монографий и руководств по эндокринологии и метаболизму, активно участвует в работе редколлегии журналов "Проблемы эндокринологии" и "Вестник Российской академии медицинских наук".

Свой юбилей профессор В. И. Кандрор встречает в расцвете творческих сил. Бывшие и настоящие сотрудники и многочисленные друзья В. И. Кандрора сердечно поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

*Редколлегия журнала присоединяется к этим пожеланиям.*