

Йод и женское здоровье

В.Г. Беспалов^{✉1}, И.А. Туманян²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия

[✉]bespalov_nio@mail.ru

Аннотация

В обзорной статье рассматриваются физиологическая роль йода, суточная потребность в йоде, пищевые источники йода, обсуждается проблема дефицита йода в мире и России, описываются йододефицитные заболевания. Даются практические рекомендации по диагностике дефицита йода по йодурии, объему щитовидной железы, показателям тиреоидного статуса. Представлена важная роль йода при беременности и кормлении грудью, даются рекомендации по восполнению дефицита йода у беременных и кормящих женщин. Рассматривается влияние йода на гормональный баланс в организме женщины, роль дефицита йода в патологии молочных желез. Дефицит йода приводит к развитию мастопатии и повышает риск рака молочной железы. Даются практические рекомендации по использованию препаратов йода в лечении мастопатии и профилактике рака молочной железы. Обсуждаются преимущества органически связанного йода перед его неорганическими соединениями. Описывается применение лекарственного препарата Мамоклам[®], содержащего органически связанный йод, в лечении мастопатии.

Ключевые слова: йод, йододефицитные заболевания, беременность, кормление грудью, патология молочных желез, мастопатия.

Для цитирования: Беспалов В.Г., Туманян И.А. Йод и женское здоровье. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 13–21. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190568

Review

Iodine and women's health

Vladimir G. Bespalov^{✉1}, Irina A. Tumanian²

¹Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics, and Optics, Saint Petersburg, Russia

[✉]bespalov_nio@mail.ru

Abstract

The review article examines the physiological role of iodine, the daily need for iodine, food sources of iodine, discusses the problem of iodine deficiency in the world and Russia, and describes iodine deficiency diseases. Practical recommendations are given for diagnosing iodine deficiency by ioduria, thyroid volume, and thyroid status parameters. The important role of iodine during pregnancy and lactation is presented, recommendations are made for filling iodine deficiency in pregnant and lactating women. The effect of iodine on the hormonal balance in a woman's body, the role of iodine deficiency in the pathology of the mammary glands is considered. Iodine deficiency leads to the development of mastopathy and increases the risk of breast cancer. Practical recommendations are given on the use of iodine preparations in the treatment of benign breast disease and the prevention of breast cancer. The advantages of organically bound iodine over inorganic iodine compounds are discussed. The use of the drug Mamoclam[®], containing organically bound iodine, in the treatment of benign breast disease is described.

Key words: iodine, iodine deficiency diseases, pregnancy, breast-feeding, breast pathology, benign breast disease.

For citation: Bespalov V.G., Tumanian I.A. Iodine and women's health. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 13–21. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190568

Физиологическая роль и суточная потребность в йоде

Йод – эссенциальный микронутриент, организм человека не в состоянии продуцировать самостоятельно, а также накапливать йод в значимых количествах, поэтому его ежедневное поступление с пищей является обязательным для поддержания здоровья [1]. В теле взрослого человека содержится 15–20 мг йода, из которого 70–80% депонировано в щитовидной железе (ЩЖ) [2]. Главная роль йода в организме заключается в его участии в синтезе гормонов ЩЖ тироксина и трийодтиронина, которые регулируют многие физиологические функции, включая рост, развитие, метаболизм, репродукцию, работу центральной нервной системы [3]. Йод в организме участвует в регуляции скорости биохимических реакций; обмена энергии; потребления кислорода; температуры тела; белкового, жирового, водно-электролитного обмена; обмена витаминов; дифференцировки тканей, роста и развития, в том числе нервно-психического [3]. Соединения йода пищи превращаются в слизистой оболочке желудка в йодид анион, который затем всасывается энтероцитами тонкой кишки, проходит по воротной вене в печень и поступает в кровь. Определенные количества неорганического йодида забираются из крови ЩЖ и депонируются в просвете фолликулярных клеток. Активный транспорт йодида в тиреоцитах осуществляется с помощью натрий-йодного симпортера. Йодид транспортируется из внутриклеточного домена тиреоцитов на апикальную мембрану, где с помощью фермента йодтирозин дейодиназы происходит органификация йодида и формирование монойодтирозина и дийодтирозина – промежу-

точных продуктов для синтеза тиреоидных гормонов. В тиреоцитах синтезируются тироксин и трийодтиронин путем йодирования аминокислоты тирозина. Органификация йодида катализируется тиреоидной пероксидазой. Моно- и дийодтирозин инкорпорируются в тиреоглобулин, где синтезируются и накапливаются тиреоидные гормоны. На тканевом уровне активным гормоном является трийодтиронин и его производное – тиреоамин [3, 4].

В странах Евразийского экономического союза адекватный уровень потребления йода для взрослых рекомендуется в количестве 150 мкг/сут [5]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежедневная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния, что показано в табл. 1 [4, 6].

Пищевые источники йода

Содержание йода в продуктах питания представлено в табл. 2 [7].

Как видно из табл. 2, лидером по содержанию йода являются морские водоросли, которые накапливают йод до 1% от сухой массы. При таком высоком содержании йода в морских водорослях легко получить его передозировку, и если содержащийся в водорослях органически связанный йод даже в высоких дозах не дает нежелательных явлений, то неорганические соединения йода быстро дают побочные эффекты. Поэтому употреблять морские водоросли (сырые или высушенные) без предварительной обработки с целью пищевого источника йода нежелательно, так как они содержат не только органически связанный йод, но и его минеральные соли: йодиды, йодаты, сульфаты [8].

Таблица 1. Суточная потребность в йоде в зависимости от возраста и физиологического состояния
Table 1. Daily iodine requirements depending on age and physiological state

Группа	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети дошкольного возраста: с рождения до 6 лет	90
Дети школьного возраста: от 7 до 12 лет	120
Взрослые и подростки старше 12 лет	150
Женщины репродуктивного возраста (15–49 лет)	150
Беременные и кормящие женщины	250
Кормящие грудью женщины	250

Таблица 2. Содержание йода в продуктах питания
Table 2. Iodine content in food

Продукт	Йод на 100 г продукта, мкг
Сухая морская капуста	160 000–800 000
Морская рыба, креветки, кальмары, моллюски, осьминоги, крабы	100–500
Продукты неморского происхождения	1–16

Оптимальным источником йода являются только морская рыба и другие животные морепродукты. Потребление 100–200 г животных морепродуктов в день обеспечивает полную физиологическую потребность в йоде. Количество йода в продуктах неморского происхождения незначительное и не обеспечивает потребность в этом микроэлементе [7]. Поэтому при низком и нерегулярном потреблении морепродуктов практически с неизбежностью возникает пищевой дефицит йода. Особенности питания в России таковы, что население потребляет мало морепродуктов. Например, проведенный нами анализ питания 100 больных мастопатией показал, что 74% из них имели выраженный недостаток морской рыбы и других морепродуктов в рационе [9].

Дефицит йода в мире и России, йододефицитные заболевания

Дефицит йода остается серьезной проблемой во всем мире даже после десятилетий огромных усилий по решению данной проблемы. По оценке ВОЗ более 2 млрд жителей Земли имеют недостаток йода в питании, приводящий к развитию йододефицитных заболеваний, которые являются самой распространенной неинфекционной патологией в мире [10]. Регион считается без йодного дефицита, если средняя величина медианы концентрации йода в моче у детей до 2 лет, школьников и взрослого населения превышает 100 мкг/л, а у беременных женщин – 150 мкг/л [11]. США считаются страной с благополучным положением по обеспеченности йодом, однако с 1970-х годов потребление йода населением существенно снижается: не-

давние исследования показали, что среднее содержание йода в моче у беременных американок составляло от 97 до 127 мкг/л; среднее содержание йода в моче у небеременных американок репродуктивного возраста в целом было адекватным – 124 мкг/л, однако у 33% обследованных было меньше 100 мкг/л, а у 16% – меньше 50 мкг/л [12]. Дефицит йода широко распространен в Европе. В 2017 г. во многих европейских странах, включая Италию, Данию, Финляндию, Великобританию, Ирландию, потребление йода не достигло рекомендованной ВОЗ адекватной суточной дозы [13]. Из общей численности населения около 600 млн в Европе 350–400 млн человек в настоящее время не имеют доступа к йодированной соли или не используют ее, даже если она имеется [14].

В России проблема йодного дефицита стоит наиболее остро. По данным эпидемиологических исследований, начатых в конце 1990-х годов и продолжающихся по настоящее время, на всей территории страны определяется умеренный и легкий йодный дефицит, не менее 60% населения страны страдают от проживания в условиях с природным дефицитом йода [8, 15]. Регионов без дефицита йода в России меньшинство. Так в 2003–2010 гг. из 15 проанализированных регионов России в 11 медиана экскреции йода с мочой у населения была меньше 100 мкг/л [11]. Медиана йодурии для всех групп населения в целом в России составляет 78 мкг/л, а у беременных – 98 мкг/л [15]. Дефицит йода наблюдается и в регионах, не эндемичных по зобу. Например, в недавно проведенных исследованиях медиана йодурии у населения Москвы и Подмоскovie составила соответственно 67 и 52 мкг/л [16]; у жителей Санкт-Петербурга – 89 мкг/л у женщин и 91 мкг/л у мужчин, а у беременных – 112 мкг/л [17], хотя эти регионы считаются благополучными по обеспеченности йодом.

Хронический дефицит йода в питании приводит к развитию ряда патологических состояний и заболеваний. Спектр йододефицитной патологии, по данным ВОЗ, очень широк, что представлено в табл. 3 [11, 18].

Диагностика дефицита йода

Оценить потребление йода можно с помощью опроса о характере питания: низкое потребление морской рыбы и других морепродуктов говорит о дефиците йода. Важно знать, что 90% съеденного йода выделяется с мочой в течение 24–48 ч после его поступления в организм [18], поэтому именно ежедневное потребление морепродуктов говорит об адекватном обеспечении йодом. Для более объективного определения дефицита йода в питании наиболее широко используется определение йода в моче [19]. Оценка йодного статуса по рекомендациям ВОЗ у школьников и взрослых по медиане йодурии приведена в табл. 4 [11].

Однако йодурия отражает содержание йода, поступившего в организм накануне исследования мочи, поэтому данный метод не подходит для оценки долговременного потребления йода. Йод аккумулируется в волосах, определение его содержания в них позволяет оценить долговре-

Таблица 3. Спектр йододефицитной патологии
Table 3. The spectrum of iodine deficiency disorders

Период жизни	Потенциальные нарушения
Плод	Аборты, мертворождения, врожденные нарушения развития, повышенная перинатальная и детская смертность, эндемический неврологический кретинизм, умственная отсталость, глухонмота, спастическая дисплегия, косоглазие
Неонатальный период, раннее детство	Неонатальный зоб, явный или субклинический гипотиреоз
Дети и подростки	Эндемический зоб, ювенильный гипотиреоз, нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения, гипотиреоз, умственные нарушения, снижение плодовитости, йодиндуцированный гипертиреоз, риск рождения ребенка с эндемическим кретинизмом
Все возрасты	Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах, нарушения когнитивной функции, зоб, гипотиреоз

Таблица 4. Оценка йодной обеспеченности населения по содержанию йода в моче
Table 4. Assessment of iodine status of population by urinary iodine concentration

Медиана йодурии, мкг/л	Потребление йода	Эпидемиологическая ситуация в регионе
<20	Недостаточное	Тяжелый йодный дефицит
20–49	Недостаточное	Йодный дефицит средней тяжести
50–99	Недостаточное	Йодный дефицит легкой степени
100–199	Адекватное	Нормальная йодная обеспеченность
200–299	Выше адекватного	Риск индуцированного избытком йода тиреотоксикоза, гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита
>300	Избыточное	

менное потребление; содержание йода в волосах колеблется от 0,3 до 10,0 мкг/г сухих волос, уровень меньше 0,3 мкг/г свидетельствует о дефиците йода [20]. ВОЗ также предложила оценивать йодный дефицит по объему ЩЖ, показателям тиреоидного статуса в крови [6, 10]. Наиболее очевидным симптомом дефицита йода является эутиреоидный зоб – диффузное увеличение ЩЖ без нарушения ее функции. Эутиреоидный зоб является компенсаторной реакцией, обеспечивающей синтез достаточного количества тиреоидных гормонов в условиях недостатка строительного материала – йода. Согласно международным нормативам у взрослых зоб диагностируют при УЗИ, если объем ЩЖ у женщин больше 18 мл, у мужчин – больше 25 мл [21]. Основные показатели тиреоидного статуса в крови приведены в табл. 5 [22].

При дефиците йода, как правило, наблюдаются более высокие уровни тиреотропного гормона (ТТГ), может развиваться субклинический гипотиреоз, а в последующем – клинический гипотиреоз. Количество тиреоглобулина в крови зависит от массы клеток ЩЖ и уровня ТТГ; содержание тиреоглобулина в крови повышается в результате хронической стимуляции ТТГ и гиперплазии ЩЖ, поэтому повышенный уровень тиреоглобулина является хорошим маркером хронического дефицита йода [19].

Йод при беременности и кормлении грудью

Беременные и кормящие женщины подвергаются особому риску дефицита йода. Потребность в йоде во время беременности и кормления значительно возрастает. Это связано с повышенным синтезом тиреоидных гормонов и усилением выведения йода выделительной системой во время беременности, а также переносом йода в плод и необходимостью поддержания оптимальной концентрации йода в грудном молоке в период кормления младенца [23, 24]. Женщины с достаточным потреблением йода до и во время беременности, как правило, имеют адекватные запасы йода в ЩЖ и могут адаптироваться к повышенному спросу на тиреоидные гормоны на протяжении беременности, но в условиях даже легкой йодной недостаточности общие запасы йода в организме во время беременности быстро снижаются [19].

Оптимальным методом оценки потребления йода беременными и кормящими женщинами является определение содержания йода в моче [2]. Уровни ТТГ и тиреоглобулина в крови беременных повышаются при продолжительности дефицита йода от нескольких недель до месяцев [25]. Оценка потребления йода у беременных, кормящих женщин и младенцев по критериям ВОЗ на основе медианы йодурии приведена в табл. 6 [2].

Дефицит йода у беременных и кормящих грудью женщин широко распространен не только в странах с низким и средним экономическим доходом [26], но и, как упоминалось, в экономически развитых странах [12, 13], а также в России [15, 17]. Болезни ЩЖ являются наиболее частой патологией эндокринной системы женщин, причем частота патологии ЩЖ у беременных растет. Исследования, проведенные в последние годы в России, показывают, что

Таблица 5. Референсные значения показателей тиреоидного статуса в сыворотке или плазме крови у взрослых
Table 5. Reference ranges for thyroid status in serum or plasma in adults

Показатель	Значение
Тиреотропный гормон	0,4–4,0 мМЕ/л
Общий тироксин	77–142 нмоль/л
Свободный тироксин	100–120 нмоль/л
Общий трийодтиронин	1,4–2,8 нмоль/л
Свободный трийодтиронин	1,0–1,7 нмоль/л
Тиреоглобулин	1,4–78 нг/мл
Антитела к тиреоглобулину	<100 мЕд/л
Антитела к тиреоидной пероксидазе	<100 мЕд/л

среди беременных гипотиреоз выявляют у 2%; узловой эутиреоидный зоб – у 4%, причем примерно у 15% женщин узлы впервые появляются во время беременности; диффузный токсический зоб – у 0,05–3%; послеродовый тиреоидит развивается у 2–17% женщин, а среди носительниц аутоантител к ЩЖ – примерно у 50% [27].

Дефицит йода имеет более тяжелые последствия у женщин, поскольку он влияет на будущие поколения [12]. На ранней стадии беременности во время развития нервной системы плод зависит от материнских гормонов ЩЖ, поскольку ЩЖ плода не в состоянии концентрировать йод до 10–12-й недели внутриутробного развития и не контролируется ТТГ до полного формирования гипоплазированной портальной сосудистой системы на 20-й неделе внутриутробного развития [19, 25]. По сравнению с другими возрастными группами младенцы более чувствительны к йодной недостаточности, поскольку у них самые высокие требования к йоду по отношению к массе тела и имеются небольшие запасы йода в организме. Рекомендуется добиваться содержания йода в грудном молоке на уровне 150 мкг/л, особенно в первые 6 мес грудного вскармливания [28]. Дефицит йода у беременной и кормящей матери вызывает ряд патологий у плода и младенца, перечисленных в табл. 3, из которых самыми частыми и тяжелыми являются последствия повреждения головного мозга. Дефицит йода во время беременности оказывает влияние на размножение нейробластов, приводит к уменьшению массы мозга и количества его клеток. ТТГ необходим для нормальной миграции нейронов и миелинизации мозга в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни [2]. Дефицит йода приводит к повреждению мозга плода, к середине беременности процесс является необратимым, что ведет к нарушению когнитивной функции у детей, а в тяжелых случаях – к кретинизму [29]. На уровне популяции дефицит йода приводит к потере 10–15 пунктов коэффициента интеллекта IQ; более чем 200 млн детей в возрасте до 5 лет в развивающихся странах не достигают своего потенциала развития из-за дефицита йода [30]. В некоторых исследованиях установлено, что когнитивные функции у ребенка нарушает не только гипотиреоз во время беремен-

ности, но и так называемая гипотироксинемия, когда уровень свободного тироксина находится на нижней границе референсных значений [31].

Решающий вклад в поступление йода в организм плода вносит плацента, а после рождения – грудное молоко [32]. В Китае у 343 кормящих грудью женщин из различных регионов оценили содержание йода в моче и грудном молоке, а также содержание йода в моче у младенцев. У кормящих женщин и их младенцев из йододефицитных регионов медиана йодурии, а также содержание йода в грудном молоке были значительно меньше, чем у женщин и младенцев из регионов с достаточным потреблением йода. Причем избыток йода также оказался вреден для кормящих женщин. У женщин с повышенным потреблением йода в регионах с высоким содержанием йода в питьевой воде чаще выявляли субклинический гипотиреоз, повышенные уровни в крови тиреоглобулина и антитела к тиреоидной пероксидазе, чем у женщин с нормальным потреблением йода [33]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании определена важная роль грудного молока в получении йода младенцем: в регионах с йодной недостаточностью кормящие женщины, которые ежедневно получали 400 мкг йода в виде йодированного масла, смогли обеспечить адекватное потребление йода своим младенцам через грудное молоко за 6 мес, младенцы достигали эутиреоза, чего не наблюдалось при получении 100 мкг йода в день [34]. Использование добавок в виде йодированного масла в районах с тяжелым дефицитом йода связано со значительным снижением распространенности эндемического кретинизма и с более высокими показателями психомоторного развития у потомства матерей, получавших йод [2].

ВОЗ рекомендует беременным или кормящим грудью женщинам принимать ежедневную пероральную йодную добавку, чтобы с учетом питания суммарное потребление йода составляло 250 мкг. Американская тиреоидная ассоциация рекомендует всем женщинам, которые планируют беременность, или беременные, или кормят грудью, потреблять 250 мкг йода в день, для этого дополнять свой рацион питания ежедневной пероральной добавкой, содержащей 150 мкг йода. Европейская тиреоидная ассоциация рекомендует беременным, кормящим грудью или планирующим беременность женщинам, ежедневно принимать пероральные добавки, содержащие 150 мкг йода. Международное эндокринологическое общество рекомендует во время беременности и грудного вскармливания увеличить ежедневное потребление йода до 250 мкг, но не более 500 мкг в день. Стратегии добавок йода должны варьироваться в зависимости от местной политики йодирования, пренатальные витаминно-минеральные комплексы для ежедневного приема должны содержать 150–200 мкг йода [24]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что удвоение приема йода с пищей увеличивает содержание йода в моче у детей и подростков на 14%, у взрослых и пожилых – на 57%, у беременных – на 81%; у беременных это также снижает уровни ТТГ и тиреоглобулина в крови соответственно на 12 и 31% [35]. Таким образом, беременные женщины лучше реагируют на увеличение потребления йода, чем другие популяции. В нескольких регионах России проведена оценка эффективности приема препарата йода беременными и кормящими грудью. В 1-й группе женщины получали 200 мкг, а во 2-й – 300 мкг йодида калия в день. Установлено, что в 1-й группе медиана йодурии не достигала нормальных значений, тогда как во 2-й – повышалась до нормального уровня. Сделан вывод, что у российских женщин уровень йодурии в течение беременности и кормления напрямую зависит от индивидуальной йодной профилактики и является оптимальным при уровне потребления йода минимально в дозе 300 мкг в день [36].

Таблица 6. Эпидемиологические критерии ВОЗ оценки йодной обеспеченности у беременных, кормящих женщин и младенцев по медиане йодурии
Table 6. WHO epidemiological criteria for assessing iodine status in pregnant women, nursing women and infants by the median of iodineuria

Медиана йодурии, мкг/л	Потребление йода
<i>Беременные женщины</i>	
<150	Недостаточное
150–249	Адекватное
250–499	Более чем адекватное
≥500	Избыточное
<i>Кормящие женщины</i>	
<100	Недостаточное
≥100	Адекватное
<i>Дети младше 2 лет</i>	
<100	Недостаточное
≥100	Адекватное

Проведен метаанализ 9 рандомизированных контролируемых и 8 описательных исследований по влиянию терапии йодом на функцию ЩЖ новорожденных и их матерей, неврологическое развитие младенцев и когнитивную функцию детей школьного возраста, в котором выявлено, что терапия йодом во время беременности ассоциируется с меньшим объемом ЩЖ и уровнем тиреоглобулина в крови, а также предупреждает повышение уровня ТТГ у матерей; при этом у детей школьного возраста в результате йодопрофилактики отмечены улучшение способности рассуждать и повышение общего когнитивного индекса [37]. Период от зачатия до возраста 2 лет, называемый «первые 1000 дней», имеет решающее значение для развития головного мозга и интеллекта ребенка; дефицит йода в этот период потом невосполним. Поэтому адекватное потребление йода женщиной в период до зачатия, во время беременности и кормления грудью, а также младенцем позволяет ребенку в дальнейшей жизни лучше реализовать свои познавательные и эмоциональные способности, адаптироваться в обществе [31]. В России отсутствует эффективная популяционная йодная профилактика, поэтому к основным группам риска развития йододефицитных заболеваний относятся беременные и кормящие женщины, дети первых лет жизни, у которых следует обязательно использовать препараты йода. Доказано, что восполнение дефицита йода в этих категориях населения способствует поддержанию умственного и физического развития детей, улучшению когнитивных функций и повышению IQ [37].

Йод и гормональный баланс в организме женщины

Длительный дефицит йода или его значительный избыток может приводить к гипотиреозу, который входит в число самых частых заболеваний эндокринной системы; встречается у 4–21% населения в разных популяциях, причем наиболее часто выявляется субклинический гипотиреоз – патология, при которой определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ, чаще всего в пределах 5,1–10,0 мЕд/л; причем уже субклинический гипотиреоз может сопровождаться рядом изменений, свойственных более выраженному гипотиреозу [38]. Недостаток гормонов ЩЖ снижает чувствительность яичников к гонадотропинам. В ряде исследований наблюдали более низкий уровень эстрадиола в крови и нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома у пациенток с гипотиреозом, а также с высоконормальным уровнем ТТГ [39]. В регионах с

дефицитом йода у 0,5–4% населения наблюдается гипотиреоз или гипертиреоз, причем у женщин патология ЩЖ развивается в 5–10 раз чаще, чем у мужчин [40].

Как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе, баланс женских половых гормонов нарушается. При тиреотоксикозе в крови растет концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, за счет этого уровень общего эстрадиола крови увеличивается в 2–3 раза в течение обеих фаз менструального цикла по сравнению с уровнем общего эстрадиола у здоровых женщин. Также увеличивается продукция тестостерона и андростендиона, конверсия андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол, увеличивается уровень лютеинизирующего гормона, уровни прогестерона остаются при этом достаточно низкие. При тиреотоксикозе значительно чаще, чем у женщин с эутиреозом, наблюдаются нарушения менструального цикла: гипоменорея, полименорея, олигоменорея, гиперменорея [41]. Для тиреотоксикоза характерны снижение овариального резерва, повышение уровня фолликулостимулирующего гормона, снижение уровня ингибина В, антимюллерова гормона и объема яичников [42].

У молодых девушек одной из причин нарушений менструальной функции может быть недостаточное содержание йода в рационе. Профилактический прием препаратов йода улучшает функционирование репродуктивной системы. Так в российском исследовании установлено, что у 34 молодых девушек-студенток с нарушениями менструального цикла (альгодисменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея) по показателю йодурии дефицит йода в питании наблюдался у 85%, тогда как у 30 молодых девушек-студенток с физиологичным менструальным циклом – лишь у 13%. После 5–6 мес приема препаратов йода количество нормальных показателей экскреции йода с мочой у девушек с нарушениями менструального цикла увеличилось и составило 71%, при этом наблюдали улучшение функционирования репродуктивной системы: статистически значимо уменьшились проявления болевого синдрома в дни менструации, пациентки с дисфункциональными маточными кровотечениями отметили уменьшение количества эпизодов кровотечений и снижение объема потери крови [43].

Хронический дефицит йода в питании приводит к развитию эндемического зоба, субклинического и клинического гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, повышается в крови уровни ТТГ и тиреоглобулина. Патология ЩЖ может быть причиной преждевременного полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия. Тиреотропин-рилизинг-гормон гипоталамуса стимулирует выработку не только ТТГ, но и пролактина гипофиза. Недостаток тиреоидных гормонов снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, нарушает процесс превращения эстрадиола в эстрон, вызывает недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла [44].

Йод и патология молочных желез

Йод содержится в различных тканях, прежде всего в ткани молочных желез (МЖ), так как во время эмбриогенеза ЩЖ и МЖ происходят из одного эктодермального ростка. Йод концентрируется в МЖ в большей степени, чем в ЩЖ, а в грудном молоке обнаружена его концентрация в 4 раза выше, чем в ткани ЩЖ [45]. Так же, как и в тиреоцитах, активный транспорт йодида в МЖ осуществляется с помощью натрий-йодного симпортера [4]. У кормящих женщин МЖ получает йодид главным образом из натрий-йодного симпортера и лактопероксидазы, ион йода окисляется и привязывается к молочному белку казеину, который вместе со свободным йодом секретируется в грудное молоко [46]. Ткани МЖ также производят два отдельных фермента дейодиназы – дейодиназу 1 и 2-го типа, которые могут конвертировать гормон тироксин в трийодтиронин. Дейоди-

назы контролируют количество свободного йода, присутствующего в ткани МЖ, – более высокие уровни во время полового созревания, беременности и лактации и более низкие уровни вне периода беременности [45].

Названные нарушения гормонального баланса, возникающие у женщин при дефиците йода и патологии ЩЖ, приводят к развитию мастопатии. В эпидемиологических исследованиях выявлено, что у больных мастопатией чаще, чем в общей популяции, встречаются болезни ЩЖ – от 9 до 50% и более. Гипофункция ЩЖ повышает риск возникновения мастопатии по сравнению с риском у здоровых женщин в 4 раза [44]. В клиническом исследовании обнаружено, что женщины с гиперпролиферативными формами мастопатии имеют значительно более высокую способность в поглощении радиоактивного йода, чем женщины с нормальной тканью груди. Предполагается, что это связано с недостаточным уровнем йода в ткани МЖ [45].

В экспериментальных исследованиях на животных доказано, что дефицит йода вызывает мастопатию, а препараты йода оказывают лечебное действие на данную патологию. У крыс-самок при дефиците йода в ткани МЖ развивались патологические изменения, напоминающие фиброзно-кистозную болезнь у женщин: гиперпролиферация эпителия, кисты, атипия эпителия, склерозирующий аденоз, интралобулярный фиброз, кальцинаты [47]. В другом исследовании у крыс-самок показано, что дефицит йода вызывает гиперплазию и атипические изменения клеток МЖ, а восполнение дефицита с помощью препаратов йода подавляет гиперпластические и атипические изменения клеток МЖ [48].

В ряде клинических исследований доказана лечебная активность препаратов йода у пациенток с мастопатией. Проведено неконтролируемое клиническое исследование лечебной активности различных препаратов йода у больных мастопатией. Оценка эффективности проводилась по клинической картине и данным маммографии до и по окончании лечения: у 233 пациенток, принимавших йодид натрия в течение 2 лет, лечебное действие выявлено у 70%; у 588 пациенток, принимавших белково-связанный йод (казеинат йода) в течение 5 лет, лечебное действие выявлено у 40%; у 145 пациенток, принимавших молекулярный йод в дозе 0,08 мг/кг массы тела в течение нескольких месяцев, лечебное действие выявлено у 74%. Однако у многих больных, особенно принимавших йодид натрия, зарегистрированы нежелательные явления, такие как угревая сыпь, ринит, слабость, неприятный запах при дыхании [49]. В проспективном контролируемом перекрестном исследовании у 1365 больных мастопатией сравнивали лечебную эффективность йодида натрия, белково-связанного йодида и молекулярного йода. Наиболее эффективным оказался молекулярный йод в дозах 3–6 мг в день, в результате лечения которым клиническое улучшение наблюдалось у 74% пациенток [3]. В клиническом исследовании 56 больных мастопатией были рандомизированы на 2 группы: лечение молекулярным йодом и прием плацебо в течение 6 мес. Состояние пациенток оценивалось врачом каждые 2 мес и сопровождалось маммографией в начале и конце исследования. Через 6 мес у 65% женщин, принимавших йод, наблюдали значительное улучшение, в то время как лишь у 33% женщин из группы плацебо наблюдали улучшение, а у 3% – отмечено ухудшение [3]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 111 больных мастопатией молекулярный йод в дозах 1,5, 3 и 6 мг в день при приеме в течение 6 мес приводил к регрессии масталгии в дозозависимой манере. Лечебные эффекты молекулярного йода в дозе 6 мг наблюдались у 56% пациенток, тогда как при приеме плацебо – лишь у 8% [50]. В исследовании у 167 больных мастопатией йодид калия, принимаемый ежедневно в течение 18 или 36 мес, приводил к регрессии масталгии и фиброзных изменений в ткани МЖ [50].

В эпидемиологических исследованиях доказано, что дефицит йода в питании повышает риск возникновения рака МЖ [51]. У больных раком МЖ чаще встречается гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит [45]. Уровень йода в ткани МЖ у больных раком МЖ значительно ниже, чем у женщин без онкологической патологии или с фибroadеномой МЖ [45]. В проспективном исследовании при 30-летнем наблюдении за когортой из 75 076 женщин выявлено, что при гипертиреозе повышается риск смертности от рака МЖ [40]. В эпидемиологическом исследовании по методу случай-контроль установлено, что у больных раком МЖ объем ЩЖ статистически значимо больше, чем у контрольных здоровых женщин [52]. Рак ЩЖ и рак МЖ часто развиваются синхронно или метастазно как первично-множественные опухоли [53]. Проведен обзор исследований о связи рака МЖ с тиреоидной патологией; сделан вывод, что дефицит йода и болезни ЩЖ, такие как нетоксический зоб, гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, повышают риск рака МЖ [54].

В экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных еще несколько десятилетий назад, установлено, что йод необходим для поддержания нормальной гистологической структуры МЖ. В тканях МЖ у грызунов и женщин с дефицитом йода наблюдаются патологические изменения в соотношении РНК/ДНК, белках рецепторов эстрогенов, уровнях йода в цитозолях, что приводит к развитию предраковых изменений в виде атипии и дисплазии и раку МЖ. Радиоактивный йод захватывается тканью МЖ в большем количестве при наличии предраковых изменений и рака. В экспериментах на животных при дефиците йода ткань МЖ более чувствительна к действию канцерогенов, развитие опухолей МЖ происходит раньше и с большей частотой [55]. Препараты йода, такие как раствор Люголя, молекулярный йод, тормозили развитие карцином МЖ, индуцированных у крыс канцерогенами 7,12-диметилбензантраценом или N-нитрозо-N-метилмочевинной, при этом в опухолях наблюдали накопление йода [46]. Неорганический йод также подавлял рост карцином МЖ, индуцированных 7,12-диметилбензантраценом у крыс [56]. Повидон-йод и раствор Люголя подавляли в культуре пролиферацию клеток рака МЖ человека MCF-7 [57].

Лечебное действие йода на фиброзно-кистозные изменения и гиперпролиферацию клеток при мастопатии, а также антиканцерогенное и противоопухолевое действие в отношении рака МЖ связаны с различными механизмами. Йод, накапливаясь в ткани МЖ, сам по себе оказывает антипролиферативное, проапоптотическое и дифференцирующее действие, а также превращается в 6-йодолактон, который активирует PPAR- γ -рецептор, что также включает пути дифференцировки клеток и апоптоза [58, 59]. Йодид может выступать в качестве донора электронов в присутствии пероксидазы и полиненасыщенных жирных кислот, уменьшая повреждение тканей МЖ свободными радикалами кислорода [45].

Мастопатию вызывают десятки этиологических факторов различной природы: генетические, репродуктивные, гормональные, гинекологические болезни, экстрагенитальная патология, внешней среды и стиля жизни, медицинские вмешательства. Этиологические факторы мастопатии в большинстве своем совпадают с факторами риска рака МЖ. В основе патогенеза мастопатии лежат гормональные нарушения: гиперэстрогения, недостаток прогестерона, гиперпролактинемия, нарушения баланса тиреоидных гормонов и другие, что в конечном итоге приводит к гиперпролиферации протокового и долькового эпителия МЖ. Патогенез пролиферативных и пролиферативных с атипией форм мастопатии и рака МЖ имеет общие черты. При пролиферативных и предраковых формах мастопатии риск рака МЖ значительно повышается. Длительное патогенетическое лечение мастопатии не только

улучшает качество жизни больных, но и снижает риск рака МЖ [60]. В приведенных эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследованиях доказано, что йод оказывает лечебное действие при мастопатии, предупреждает развитие рака МЖ, проявляет противоопухолевое действие на рак МЖ.

Лекарственный препарат Мамоклам® в лечении мастопатии

Хронический дефицит йода, нарушение баланса тиреоидных гормонов – один из распространенных патогенетических путей развития мастопатии. В ряде описанных нами клинических исследований показано лечебное действие различных неорганических соединений йода у больных мастопатией. В связи с тем, что йод более интенсивно накапливается в ткани МЖ при приеме в супрафизиологических дозах, во всех этих исследованиях йод назначался в дозах, превышающих суточную потребность; при этом у многих пациентов развивались нежелательные явления [3, 49, 50]. В приказе Минздрава России от 01.11.2012 №572н для лечения мастопатии рекомендуется йодид калия. Однако в утвержденной инструкции на данный лекарственный препарат нет показания «лечение мастопатии», кроме того, это неорганическое соединение йода, которое небезопасно применять в супрафизиологических дозах.

Более физиологичным и безопасным является использование в лечении мастопатии органического йода из морских водорослей. Органический йод водорослей находится в связанном состоянии, в химические реакции в организме не вступает; всасывается из кишечника в виде йод-аминокислот (в основном моно- и дийодтирозина), поступает через воротную вену в гепатоциты, где под действием ферментов дейодиназ отщепляется от аминокислоты, затем поступает в кровь и ЩЖ, а также в МЖ. Расщепление органического йода идет строго индивидуально – организм получает йода ровно столько, сколько ему нужно; излишняя часть йодированных аминокислот без метаболических изменений выводится из организма с мочой и через кишечник, поэтому при потреблении органического йода морских водорослей даже в очень высоких дозах не развиваются какие-либо негативные последствия [61].

Лекарственный препарат Мамоклам® производят по специальной технологии из слоевищ бурой морской водоросли ламинарии. Действующее вещество Мамоклама – йод в органически связанной форме (моно- и дийодтирозин), в 1 таблетке содержится не менее 100 мкг йода. Мамоклам® – эффективное и безопасное средство для патогенетического лечения мастопатии. Показания для применения Мамоклама – лечение мастопатии как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Суточная доза Мамоклама составляет 3–6 таблеток, при этом в организм поступает 200–400% от адекватного суточного потребления йода, чем обеспечивается главное требование лечения мастопатии йодсодержащими препаратами – назначение йода в супрафизиологических дозах. Продолжительность курса лечения – от 1 до 3 мес. Курсы лечения рекомендуется регулярно повторять после перерыва от 2 нед до 3 мес [60]. С целью снижения риска рака МЖ Мамоклам® следует применять длительное время.

Эффективность и безопасность Мамоклама доказана в ряде клинических исследований. В многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Клинике женского здоровья – диагностическом центре г. Москвы Мамоклам® изучен у 95 больных диффузной мастопатией позднего репродуктивного возраста. Мамоклам® назначали по 2 таблетки 3 раза в день до еды в течение 3 мес. Мамоклам® уменьшал проявления масталгии и предменструального

синдрома соответственно у 88 и 92% пациенток, оказывал лечебное действие на проявления дисменореи – у 67%, в том числе ослаблял проявления альгоменореи – у 88%, вызывал регрессию уплотнений и болезненности при пальпации МЖ – соответственно у 77 и 72%, по данным УЗИ вызывал регрессию кист в ткани МЖ – у 66% [62]. В открытом рандомизированном контролируемом проспективном исследовании, проведенном в ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», участвовали 104 больные диффузной мастопатией позднего репродуктивного возраста: 49 больных получали Мамоклам® по 1 таблетке 3 раза в день в течение 6 мес; 51 – не получала лечения (контрольная группа). Мамоклам® вызывал регрессию масталгии и предменструального напряжения у 94% больных, выделений из сосков – у 80%, альгоменореи – у 94%, полименореи – у 89%, уплотнений в МЖ при пальпации – у 92%, болезненности в МЖ при пальпации – у 90%; по данным УЗИ уменьшал толщину железистой ткани в МЖ – у 65%, вызывал регрессию расширенных протоков – у 65%, регрессию кист – у 75%. По данным маммографии препарат снижал маммографическую плотность у 31% больных, вызывал регрессию узловых уплотнений и кистовидных образований в МЖ – у 55%. Все лечебные эффекты Мамоклама статистически значимы по сравнению со спонтанной динамикой названных патологических симптомов у больных контрольной группы [9]. Во всех клиниках при изучении Мамоклама не зарегистрировано клинически значимых побочных и токсических эффектов.

Клиническое изучение, а также практический опыт применения Мамоклама позволяют заключить, что это специальное лекарственное средство для патогенетического лечения распространенной женской патологии – мастопатии, клиническая эффективность в лечении – до 90%. Это негормональное лекарственное средство растительного происхождения имеет благоприятный профиль безопасности, не только улучшает качество жизни больных мастопатией, но и снижает риск рака МЖ, может применяться в течение длительного времени, что важно для профилактики рака МЖ. В инструкции к препарату Мамоклам® также указывается, что данный препарат могут принимать беременные и кормящие грудью женщины в суточной дозе не более 250 мкг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Bouga M, Lean MEJ, Combet E. Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. *Proc Nutr Soc* 2018; 77 (3): 302–13. DOI: 10.1017/S0029665118000137
2. Zimmermann MB. The importance of adequate iodine during pregnancy and infancy. *World Rev Nutr Diet* 2016; 115: 118–24. DOI: 10.1159/000442078
3. Iodine. Monograph. *Altern Med Rev* 2010; 15 (3): 273–8.
4. Doggui R, El Atia J. Iodine deficiency: Physiological, clinical and epidemiological features, and pre-analytical considerations. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76 (1): 59–66. DOI: 10.1016/j.ando.2014.12.002
5. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года №299. [Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года №299 (in Russian).]
6. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization. 2007.
7. Беспалов В.Г. Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей. СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2005.

- [Bespalov V.G. Therapeutic and prophylactic preparations from seaweed. Saint Petersburg: Publishing house of Polytechnical Institute, 2005 (in Russian).]
8. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Скальный А.В. Йод-Элам – продукт из ламинарии: применение в борьбе с йоддефицитными заболеваниями: пособие для врачей. СПб.: Нордмедиздат, 2010.
[Bespalov V.G., Nekrasova V.B., Skalny A.V. Iodine-Elam – product from kelp: application in the fight against iodine deficiency diseases: a guide for doctors. Saint Petersburg: Nordmedizdat, 2010 (in Russian).]
 9. Гончарова О.Н., Роман Л.Д., Федченко А.В. и др. Изучение факторов риска и лекарственное лечение больных фиброзно-кистозной болезнью молочных желез. Медлайн экспресс. 2009; 1: 15–28.
[Goncharova O.N., Roman L.D., Fedchenko A.V. et al. Izuchenie faktorov riska i lekarstvennoe lechenie bolnykh fibrozno-kistoznoi bolezniiu molochnykh zhelez. Medlain ekspress. 2009; 1: 15–28 (in Russian).]
 10. Karwowska P, Breda J. The Role of the World Health Organization in eliminating iodine deficiency worldwide. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2017; 10 (2): 138–42. DOI: 10.2174/1872214811666170119100715
 11. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. *Клин. и Экспер. Тиреоидология*. 2015; 11 (1): 12–21. DOI: 10.14341/ket2015112-21
[Platonova N.M. Iodny deficit: sovremennoe sostoianie problemy. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2015; 11 (1): 12–21. DOI: 10.14341/ket2015112-21 (in Russian).]
 12. Panth P, Guerin G, DiMarco NM. A Review of iodine status of women of reproductive age in the USA. *Biol Trace Elem Res* 2019; 188 (1): 208–20. DOI: 10.1007/s12011-018-1606-5
 13. Magri F, Zerbini F, Gaiti M. Poverty and immigration as a barrier to iodine intake and maternal adherence to iodine supplementation. *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (4): 435–42. DOI: 10.1007/s40618-018-0938-5
 14. Kroopnick JM, Kim CS. Overview of hypothyroidism in pregnancy. *Semin Reprod Med* 2016; 34 (6): 323–30. DOI: 10.1055/s-0036-1593488
 15. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных микроэлементами пищевых продуктов и йодирования соли. *Микроэлементы в медицине*. 2015; 16 (4): 3–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-4-3-20 [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaia O.A., Risnik D.V. Analiz otechestvennogo i mezhdunarodnogo opyta ispol'zovaniia obogashchennykh mikroelementami pishchevyykh produktov i iodirovaniia soli. *Mikroelementy v meditsine*. 2015; 16 (4): 3–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-4-3-20 (in Russian).]
 16. Кекина Е.Г., Голубкина Н.А., Тульчинская О.В. Значение рыбы для обеспеченности йодом и селеном жителей Москвы и Московской области. *Вопросы питания*. 2014; 83 (5): 51–7.
[Kekina E.G., Golubkina N.A., Tul'chinskaya O.V. Znachenie ryby dlia obespechennosti iodom i selenom zhitelei Moskvy i Moskovskoi oblasti. *Voprosy pitaniia*. 2014; 83 (5): 51–7 (in Russian).]
 17. Соболева Д.Е., Дора С.В., Каронова Т.Л. и др. Обеспеченность йодом взрослого населения Санкт-Петербурга. *Клин. и Экспер. Тиреоидология*. 2017; 13 (4): 23–9. DOI: 10.14341/ket19478 [Soboleva D.E., Dora S.V., Karonova T.L. et al. Obespechennost' iodom vzroslogo naseleniia Sankt-Peterburga. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2017; 13 (4): 23–9. DOI: 10.14341/ket19478 (in Russian).]
 18. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (4): 286–95. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6
 19. Niwattisaiwong S, Burman KD, Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2017; 84 (3): 236–44. DOI: 10.3949/ccjm.84a.15053
 20. Горбачев А.Л., Скальный А.В. Содержание йода в волосах как показатель йодного статуса на индивидуальном и популяционном уровнях. *Микроэлементы в медицине*. 2015; 16 (4): 41–44. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-4-41-44
[Gorbachev A.L., Skalny A.V. Soderzhanie ioda v volosakh kak pokazatel' iodnogo statusa na individual'nom i populiatsionnom urovniakh. *Mikroelementy v meditsine*. 2015; 16 (4): 41–44. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-4-41-44 (in Russian).]
 21. Бутова Е.А., Головин А.А., Кочергина Е.А. Перинатальные аспекты йоддефицитных состояний. *Акушерство и гинекология*. 2004; 3: 9–12.
[Butova E.A., Golovin A.A., Kochergina E.A. Perinatalnye aspekty ioddefitsitnykh sostoianii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2004; 3: 9–12 (in Russian).]
 22. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, И.Б.Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: с. 32–6.
[Gynecology. National leadership: brief edition. Ed. by G.M.Savelieva, G.T.Sukhin, I.B.Manukhina. Moscow: GEOTAR-Media, 2019: p. 32–6 (in Russian).]
 23. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current concepts of maternal nutrition. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71 (7): 413–26. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000329
 24. Taylor PN, Vaidya B. Iodine supplementation in pregnancy – is it time? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85 (1): 10–4. DOI: 10.1111/cen.13065
 25. Pearce EN. Monitoring and effects of iodine deficiency in pregnancy: still an unsolved problem? *Eur J Clin Nutr* 2013; 67 (5): 481–4. DOI: 10.1038/ejcn.2012.215
 26. Keats EC, Neufeld LM, Garrett GS et al. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2019; 109 (6): 1696–708. DOI: 10.1093/ajcn/nqz023
 27. Романенко Т.Г., Чайка О.И. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита. *Международ. эндокринологический журнал*. 2014; 4: 89–94.
[Romanenko T.G., Chaika O.I. Osobennosti funktsionirovaniia shchitovidnoi zhelezy u beremennykh na fone iododefitsita. *Mezhdunar. endokrinologicheskii zhurn*. 2014; 4: 89–94 (in Russian).]
 28. Dror DK, Allen LH. Iodine in human milk: a systematic review. *Adv Nutr* 2018; 9 (Suppl. 1): 347S–357S. DOI: 10.1093/advances/nmy020
 29. Yakoob MY, Lo CW. Nutrition (micronutrients) in child growth and development: A systematic review on current evidence, recommendations and opportunities for further research. *J Dev Behav Pediatr* 2017; 38 (8): 665–79. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000482
 30. Engle PL, Black MM, Behrman JR et al. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet* 2007; 369 (9557): 229–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)0112-3
 31. Mattei D, Pietrobello A. Micronutrients and brain development. *Curr Nutr Rep* 2019; 8 (2): 99–107. DOI: 10.1007/s13668-019-0268-z
 32. Biban BG, Lichiardopol C. Iodine deficiency, still a global problem? *Curr Health Sci J* 2017; 43 (2): 103–11. DOI: 10.12865/CHSJ.43.02.01
 33. Liu L, Wang D, Liu P. The relationship between iodine nutrition and thyroid disease in lactating women with different iodine intakes. *Br J Nutr* 2015; 114 (9): 1487–95. DOI: 10.1017/S0007114515003128
 34. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr* 2016; 104 (Suppl. 3): 918S–923S. DOI: 10.3945/ajcn.115.110429
 35. Ristic-Medic D, Dullemeijer C, Tepsic J et al. Systematic review using meta-analyses to estimate dose-response relationships between iodine intake and biomarkers of iodine status in different population groups. *Nutr Rev* 2014; 72 (3): 143–61. DOI: 10.1111/nure.12092
 36. Трошина Е.А., Секинаева А.В., Абдулхабирова Ф.М. Современные нормативы потребления йода беременными и кормящими женщинами (на примере региональных исследований). *Клин. и Экспер. Тиреоидология*. 2010; 6 (1): 32–8.
[Troshina E.A., Sekinaeva A.V., Abdulkhabirova F.M. Sovremennyye normativy potrebleniia ioda beremennymi i kormiashchimi zhenshchinami (na primere regionalnykh issledovaniy). *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2010; 6 (1): 32–8 (in Russian).]
 37. Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма. *Клин. и Экспер. Тиреоидология*. 2014; 10 (1): 9–20.
[Sviridonova M.A. Defitsit ioda, formirovanie i razvitie organizma. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2014; 10 (1): 9–20 (in Russian).]
 38. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконоормальный уровень ТТГ. *Клин. и Экспер. Тиреоидология*. 2009; 5 (2): 4–16.
[Podzolkov A.V., Fadeev V.V. Gipotireoz, subklinicheskiy hipotireoz, vysokonormal'nyi uroven' TTG. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2009; 5 (2): 4–16 (in Russian).]
 39. Константинова О.Д., Коц Я.И., Шукшина Л.М., Вагарова Л.Ш. Оценка тиреоидного статуса у девушек с нарушением менструального цикла, проживающих в йоддефицитном регионе. *Клин. и Экспер. Тиреоидология*. 2010; 6 (2): 57–61.
[Konstantinova O.D., Kots Ia.I., Shukshina L.M., Vagapova L.Sh. Otsenka tireoidnogo statusa u devushek s narusheniem menstrual'nogo tsikla, prozhivaiushchikh v ioddefitsitnom regione. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2010; 6 (2): 57–61 (in Russian).]
 40. Journy NMY, Bernier MO, Doody MM et al. Hypertthyroidism, hypothyroidism, and cause-specific mortality in a large cohort of women. *Thyroid* 2017; 27 (8): 1001–10. DOI: 10.1089/thy.2017.0063
 41. Каширова Т.В., Корнеева И.Е., Перминова С.Г., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса и репродуктивная функция у женщин. *Клин. и Экспер. Тиреоидология*. 2007; 3 (2): 19–25.
[Kashirova T.V., Korneeva I.E., Perminova S.G., Fadeev V.V. Bolezn' Greivsa i reproduktivnaia funktsiia u zhenshchin. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2007; 3 (2): 19–25 (in Russian).]
 42. Каширова Т.В., Фадеев В.В., Перминова С.Г. и др. Особенности репродуктивной функции у женщин с болезнью Грейвса. *Клин. и Экспер. Тиреоидология*. 2009; 5 (2): 51–7.
[Kashirova T.V., Fadeev V.V., Perminova S.G. et al. Osobennosti reproduktivnoi funktsii u zhenshchin s bolezniiu Greivsa. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2009; 5 (2): 51–7 (in Russian).]
 43. Герасимова Л.И., Денисов М.С., Самойлова А.В. и др. Роль йододефицита в развитии нарушений менструального цикла у молодых девушек. *Совр. технологии в медицине*. 2016; 8 (4): 104–7.
[Gerasimova L.I., Denisov M.S., Samoilova A.V. et al. Rol' iododefitsita v razvitii narushenii menstrual'nogo tsikla u molodykh devushek. *Sovr. tekhnologii v meditsine*. 2016; 8 (4): 104–7 (in Russian).]
 44. Мастопатии. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
[Mastopathies. Ed by A.D.Kaprina, N.I.Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
 45. Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. *Altern Med Rev* 2008; 13 (2): 116–27.
 46. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10 (2): 189–96. DOI: 10.1007/s10911-005-5401-5
 47. Krouse TB, Eskin BA, Mobini J. Age-related changes resembling fibrocystic disease in iodine-blocked rat breasts. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103 (12): 631–4.
 48. Eskin BA, Grotkowski CE, Connolly CP, Ghent WR. Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res* 1995; 49 (1): 9–19.
 49. Ghent WR, Eskin BA, Low DA, Hill LP. Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Can J Surg* 1993; 36 (5): 453–60.

50. Kessler JH. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J* 2004; 10 (4): 328–36. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2004.21341.x
51. Zbigniew S. Role of iodine in metabolism. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2017; 10 (2): 123–6. DOI: 10.2174/1872214811666170119110618
52. Smyth PP. Thyroid disease and breast cancer. *J Endocrinol Invest* 1993; 16 (5): 396–401.
53. Dong L, Lu J, Zhao B et al. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. *World J Surg Oncol* 2018; 16 (1): 130. DOI: 10.1186/s12957-018-1436-0
54. Smyth PP. The thyroid and breast cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23 (5): 389–93. DOI: 10.1097/MED.0000000000000273
55. Eskin BA. Iodine and mammary cancer. *Adv Exp Med Biol* 1977; 91: 293–304. DOI: 10.1007/978-1-4684-0796-9_20
56. Funahashi H, Imai T, Tanaka Y et al. Suppressive effect of iodine on DMBA-induced breast tumor growth in the rat. *J Surg Oncol* 1996; 61 (3): 209–13.
57. Rösner H, Möller W, Groebner S, Torremante P. Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett* 2016; 12 (3): 2159–62.
58. Nava-Villaalba M, Aceves C. 6-iodolactone, key mediator of antitumoral properties of iodine. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2014; 112: 27–33. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2014.07.001
59. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid* 2013; 23(8): 938–46. DOI: 10.1089/thy.2012.0579
60. Беспалов В.Г., Ковалевская Е.И. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения. *Гинекология*. 2019; 21 (1): 52–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217 [Bespalov V.G., Kovalevskaya E.I. Modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease: the possibilities of pathogenetic treatment. *Gynecology*. 2019; 21 (1): 52–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217 (in Russian).]
61. Беспалов В.Г., Туманян И.А. Дефицит йода в питании как мультидисциплинарная проблема. *Лечащий врач*. 2019; 3: 8–12. [Bespalov V.G., Tumanian I.A. Defitsit ioda v pitanii kak mult'idistsiplinarnaia problema. *Lechashchii vrach*. 2019; 3: 8–12 (in Russian).]
62. Беспалов В.Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. *PMЖ. Мать и дитя*. 2018; 2 (1): 141–6. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147 [Bespalov V.G. Patogeneticheskoe lechenie mastopatii i profilaktika raka molochnoi zhelezy. *RMZh. Mat' i ditia*. 2018; 2 (1): 141–6. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Беспалов Владимир Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. науч. лаб. химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: bespalov_nio@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4976-8515>

Туманян Ирина Акоповна – студентка фак-та пищевых биотехнологий и инженерии ФГАОУ ВО «СПб НИУ ИТМО». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>

Vladimir G. Bespalov – D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: bespalov_nio@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4976-8515>

Irina A. Tumanian – Student, Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics, and Optics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019