

2 | 2007

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании Никомед



Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской
Тиреоидологической Ассоциации

2 – 6 сентября 2006 г., Неаполь, Италия Питер Смит, Джон Лазарус



Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации

2 – 6 сентября 2006 г., Неаполь, Италия

Перевод и комментарии В. Фадеева

Корреспонденция:
Peter PA Smyth MSc, PhD
UCD Conway Institute of Biomolecular & Biomedical Research
Belfield, Dublin 4, Ireland
Phone: +353 1 7166736
Fax: +353 1 7166701
E-mail: ppa.smyth@ucd.ie

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании Никомед. Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающимся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы. Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия: Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 2 – 2007

Merck KgaA, Darmstadt, Germany – D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании Никомед

ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией д.м.н. В.В. Фадеева.

Ответственная за издание от компании Никомед:
менеджер по эндокринологии И.Р. Федак.

Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации

2 – 6 сентября 2006 г., Неаполь, Италия

Древний Неаполь оказался весьма подходящим местом для проведения 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации. Несмотря на то, что этот регион больше известен туристам как место археологических достопримечательностей и драматических событий на побережье Амальфи, Неаполь с его элегантными дворцами в стиле Бурбонов, его всемирно известной пиццей, занимает одно из первых мест в современной истории изучения щитовидной железы, являясь местом работы Гаэтано Сальваторе (Нино) и родиной одного из отцов современной тиреоидологии Альдо Пинкеры. Поэтому неудивительно, что Джанфранко Фенци и Джанкарло Веццио с коллегами организовали этот наиболее успешный съезд ETA. Съезд, вместе с сателлитами ICCIDD и ETACRN, для всех оказался достаточно напряженным. Было зарегистрировано 753 участника, включая 52 сопровождающих и 25 представителей различных компаний. На 6 заседаниях было представлено 50 устных докладов. Всего было вывешено 310 постеров, часть которых была представлена на 8 постерных секциях. Качество устных докладов, семинаров и пленарных лекций соответствовало роскоши площади Монте Сант-Анжело. На съезде были очень элегантно организованы постерные дискуссии. Значительная тенденция к повышению статуса постерных дискуссий появилась ещё на Международном Тиреоидологическом Конгрессе в Буэнос-Айрес, что позволяет повысить статус сразу многих участников международного форума. Хотелось бы надеяться, что это будет отмечено и

взято на вооружение организаторами будущих съездов. На съезде была не только работа: церемония открытия прошла в блестящем Палаццо Реале, где мы узнали многое из экзотической истории различных неаполитанских королей. Через три дня состоялся незабываемое посещение и вечер в Помпее. Наконец прощальный банкет состоялся в Компрессо Монументале С. Марцеллино с небольшим монастырем и церковью, украшенной фресками. Мы благодарны Джанфранко Фенци и Джанкарло Веццио и их коллегам за прекрасную организацию. Воспоминания о Неаполе останутся надолго. В этом обзоре представлена информация далеко не обо всей научной программе съезда, а скорее то, что показалось наиболее интересно мне и Джону Лазарусу. Текст рефератов всех представленных на съезд докладов доступен на сайте ETA в Интернете (www.eta2006.com).

Главный редактор Peter P.A. Smith

Сателлитные симпозиумы

Отчёт о сателлитном симпозиуме «Сердечно-сосудистый риск на различных стадиях недостаточности щитовидной железы», спонсированный компанией Мерк, опубликован отдельно, поэтому здесь мы о нём упоминать не будем. По традиции съезду предшествовали два сателлитных симпозиума: Европейской Ассоциации по Изучению Рака (ETA-CRN) и ICCIDD по восточной и центральной Европе. Оба проходили в университетском конгресс центре на неаполитанской набережной. Симпозиум ETA-CRN состоял из двух частей: Чернобыльский симпозиум «Что мы вынесли за 20 лет?» и клинической части «Тиреоглобулин и рак щитовидной железы».

Симпозиум ETA по Чернобыльской аварии

Tuttle (Нью-Йорк) в своем докладе констатировал, что после Чернобыльской аварии произошло драматическое увеличение заболеваемости раком ЩЖ (РЩЖ) у детей, однако при этом не произошло сколько-нибудь значимой динамики заболеваемости гематологическими заболеваниями или солидными опухолями. Исследования в настоящее время направлены на изучение в пораженных областях динамики заболеваемости неопухолевыми заболеваниями, такими как катаракта, сердечнососудистая патология, эмоциональные расстройства. **Kopecky** (Флорида) доложил результаты международного исследования, которое продемонстрировало некоторые неопределенности в отношении дозы, полученной радиации, а также то, что радиационный риск развития РЩЖ по их расчетам оказался большим, но не сильно противоречащим данным, докладывавшимся ранее. **Lima** (Порто, Португалия) сделал доклад о молекулярных перестановках, характерных для опухолей, индуцированных во время чернобыльской аварии, в отличие от аналогичных спорадических неоплазий. **Namba** (Нагасаки) сделал сообщение о полиморфизме отдельных нуклеотидов (SNP), возникающем в некоторых генах в радиационно-индуцированных и в спорадических опухолях. **Богданова** (Киев) представила доклад о состоянии здоровья

детей после чернобыльской аварии. Было отмечено, что наряду с доминированием папиллярного рака, произошло некоторое увеличение заболеваемости фолликулярной карциномой. **Zitzelsberger** (Мюнхен) представил данные о том, что молекулярные перестановки в радиационно-индуцированных опухолях ЩЖ носили поликлональный характер. Аналогичные генетические перестановки были представлены **Romei** (Пиза), в частности произошло уменьшение частоты RET/PTC перестановок, но увеличилась частота мутации BRAF с длительным латентным периодом. Наконец, **Detours** (Брюссель) продемонстрировал отличия в экспрессии мРНК в спорадических и радиационно-индуцированных чернобыльских раках. В большинстве случаев, эти два варианта опухолей были неотличимы, но иногда некоторые отличия удавалось найти. Рефераты выступлений этого симпозиума выложены в Интернете по адресу: http://www.eurothyroid.com/docs_naples/6thETACRNprogramme-Naples-inclLogi280806.doc.

Региональный симпозиум ICCIDD по Восточной и Центральной Европе

На этом симпозиуме председательствовали **Pinchera** – председатель ICCIDD по Западной и Центральной Европе и **Burrow** вновь выбранный председатель ICCIDD. **Timmer** (UNICEF) представил данные о текущем состоянии, проблемах и программных перспективах ликвидации йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в Центральной и Восточной Европе и СНГ. **Delange** (Брюссель) сделал доклад о рекомендациях ВОЗ по предотвращению и контролю йодного дефицита во время беременности, лактации и у детей младше 2 лет». В соответствии с этими рекомендациями, суточная потребность в йоде для беременных и кормящих женщин составила 250 мкг. Допустимый верхний предел потребления йода неизвестен и в значительной мере зависит от предшествующего йодного обеспечения. На том основании, что большее потребление йода не имеет какого-либо позитивного смысла и преимуществ, в качестве предела предложен уровень в 500 мкг в сутки. Целью всех мероприятий должно быть

использование йодированной соли более, чем 90% популяции. **Delange** подчеркнул важность донесения проблемы йодного дефицита до широкой аудитории и министерств здравоохранения. Осложнило восприятие то, что к тому времени доклад ВОЗ ещё не был опубликован. **Joost** (секретарь ICCIDD) в своем докладе обсудил пути улучшения точности определения уровня йодурии и сделал вывод о необходимости стандартизации лабораторных методик и получения лабораториями соответствующих сертификатов. Кроме того, были представлены международные ресурсы лабораторий, занимающихся определением йодурии, которых в настоящее время насчитывается 12. **Santisteban** (Мадрид) сделала обзорный доклад о роли NIS в патофизиологии заболеваний ЩЖ. Она описала различные факторы, контролируемые NIS как в ЩЖ, так и в других тканях. Отмечена роль потребления йода для правильной организации NIS в клеточной мембране. Были описаны различные варианты редифференцирующей терапии, направленной на восстановление захвата йода, опосредованного NIS, в частности терапия ретиноевой кислотой. Средства, используемые для этой терапии должны обладать способностью возвращать NIS на клеточную мембрану. Трансфекция NIS может быть с успехом использована при широком спектре опухолей, не экспрессирующих NIS, начиная от рака простаты, заканчивая глиомой, что открывает новые возможности генной терапии, которой следует терапия ¹³¹I. Последующие сообщения были посвящены докладам о состоянии проблемы ЙДЗ в отдельных странах Восточной Европы. Председательствующий Альдо Пинкера сделал вывод о том, что в общем и целом ситуация в этом плане улучшилась. Недавними положительными сдвигами стало введение обязательного йодирования соли в Болгарии (2004), Италии (2005) и Румынии (2005), при этом в Болгарии и Хорватии было констатировано достижение оптимального уровня потребления йода. Наиболее активно на этом симпозиуме обсуждалась проблема профилактики ЙДЗ у беременных и кормящих женщин, а также у детей, и необходимость государственных мер по ликвидации ЙДЗ.

Пленарные выступления

Среди пленарных выступлений следует отметить презентацию **Rohr** (Кёльн, Бостон), в которой была продемонстрирована значимость ЩЖ в морфогенезе сердечнососудистой системы у рыб. **Di Palma** (Неаполь) описал TAZ – ко-активатор транскрипции для PAX-8 и TTF-1, которые являются промоторами генов, специфичных для ЩЖ: тиреоглобулина, ТПО и NIS. **Refetoff** (Чикаго) представил данные о том, как мутации транспортера тиреоидных гормонов MCT8, в таких тканях, как головной мозг, могут приводить к тканевому гипотиреозу, тогда как в тканях, экспрессирующих другие транспортеры, таких как печень, при этом сохраняется эутиреоз. Роль плаценты, как транспортера материнских тиреоидных гормонов на ранних эмбриональных стадиях, была представлена в докладе **Nucera** (Пиза).

На конференции было представлено несколько фундаментальных, клинических и обучающих симпозиумов, некоторые фрагменты которых, произведшие наиболее впечатление на авторов этого обзора, приводятся ниже. Их детальный анализ ограничен объемом журнала.

Экспериментальный симпозиум: ревизия руководств по заболеваниям щитовидной железы

В прекрасно организованной дискуссии о том, каким образом тиреоидные гормоны попадают в клетку, путём диффузии или регулируемого клеточного захвата и выведения, **Friesema** (Роттердам) констатировал, что в прошлом и до последнего времени считалось, что тиреоидные гормоны проникают в клетки путем простой диффузии. Недавно, с использованием ТЗ-связывающего белка Сгум, было показано, что захват ТЗ клетками яичника в лабораторных условиях зависит от транспортера MCT8. Кроме того, от этого транспортера оказалось зависимо и выведение тиреоидных гормонов из клетки. В настоящее время известен синдром Аллана-Херндона-Данли (Allan-Herndon-Dudley), обусловленный мутацией гена транспортера MCT8, фенотипически характеризующийся гипотонией,

тяжелой психической ретардацией и другими неврологическими изменениями. В настоящее время описано как минимум 15 мутаций – как правило, делеции в трансмембранном домене, которые захватывают от 1 пары оснований до 300 килобаз. Дальнейшие исследования в этой области могут позволить выяснить достаточно сложную биологию этого синдрома. Кроме того, изучение семейства транспортеров, в котором MCT8, по-видимому, является самым основным, привело к достаточно интересному вопросу о том, присутствуют ли эти транспортеры в плаценте. **Larsen** (Бруклин) высказал предположение о том, что дейодиназам придается чрезмерное значение в плане их участия в продукции Т3. Как дейодиназа 1-го, так и 2-го типа участвует в конверсии Т4 в Т3. Было отмечено, что у крыс на долю Т3, образованного из Т4 приходится 55%, тогда как у человека до 80%. Прогресс в понимании этого вопроса произошел преимущественно за счет исследований генетически модифицированных мышей. Так, у мышей с отсутствующей D1, уровень Т4 в крови увеличивается, как и уровень реверсивного Т3, при этом уровень ТТГ остается в норме. **Bakker** (Амстердам) обсудил быструю передачу сигнала от тиреоидных гормонов и субклеточную локализацию их рецепторов. Было отмечено, что в печени имеет место зональное распределение рецепторов с различной экспрессией в отдельных клетках. Это может свидетельствовать о наличии как геномных, так и негеномных эффектов тиреоидных гормонов. Кроме того, обсуждалась суточная вариация экспрессии TR-β1, с которой может быть связано изменение пищевого поведения. Кроме того, экспрессия TR-β1 постепенно повышается по направлению от портальных до центральных областей долек печени, тогда как концентрация TR-β1 одинакова вплоть до центральных областей, где она сразу оказывается значительно выше. В сердце TR-β1 экспрессируется в проводящей системе, но не в миокарде. Эффекты тиреоидных гормонов на ионные каналы сердца можно считать почти исключительно негеномными. Коротко обсуждалась возможная роль интегрина и 3-тиронамина (T1-AM). Описан рецептор TAR-1, опосре-

дующий эффекты тиронамина; кроме того были охарактеризованы негеномные эффекты Т3 на митохондрии, а также биологическая активность Т2 и Т1.

Образовательный симпозиум: узловый зоб

Hegedüs (Оденсе) обсуждал сомнительную эффективность супрессивной терапии при узловом зобе. Были представлены результаты метаанализа, свидетельствующего о том, что на её фоне не происходит значимого уменьшения объема узловых образований. Кроме того, за исключением данных некоторых исследований, проведенных в Германии, препараты йода также не способствуют уменьшению размера узловых образований. **Jarzab** (Гливиц) представили результаты наблюдения пациентов с мелкими узловыми образованиями, отметив, что их распространенность в популяции в 100-1000 раз выше, чем узловых образований, выявленных при пальпации. Супрессивная терапия в этой ситуации расценена как необоснованная; кроме того отмечена проблема визуализации шейных лимфоузлов при опухолях ЩЖ. **Wallin** (Стокгольм), обсуждая хирургическое лечение, отметил высокую эффективность тиреоидэктомии в тех относительно редких ситуациях, когда она действительно показана, и её безопасность при выполнении опытным хирургом. Отмечена относительно низкая стоимость такой операции, которая, по мнению докладчика, равно как и эффективность, сопоставимы с терапией ¹³¹I. Выбор метода лечения должен определяться на основании данных клинической картины и предпочтения пациента. Ещё один метод лечения обсуждался **Hay** (Рочестер), который представил свой опыт использования склеротерапии лимфоузлов этанолом. Он описал технику введения этанола вплоть до появления у лимфоузла экзогенности. Подчеркнута важность опытности специалиста по УЗИ. Среди 22 пациентов, получивших такое лечение, 75% лимфоузлов полностью исчезли, а 19 потребовали дальнейшего лечения. Сделан вывод о том, что представленный метод достаточно эффективен и безопасен в опытных руках.

Клинический симпозиум:

регуляция аппетита и функция щитовидной железы

Mantzoros (Бостон) сделал доклад о гормональном контроле аппетита и относительно вкладе в эти процессы грелина и лептина. Были продемонстрированы механизмы по которым вопреки принятому представлению о том, что тиреотоксикоз сопровождается потерей веса, 5-10% пациентов его прибавляют. Обсуждалась роль поступления пищи в повышении активности протеинкиназы С. Секретарь ЕТА **U. Feld-Rasmussen** по поручению отсутствовавшего **Scherer** (Нью-Йорк) описала регуляцию транскрипции в ЩЖ. Была продемонстрирована корреляция между чувствительностью к лептину и уровнем ТТГ при болезни Грейвса, а также роль лептина в подавлении стимулирующего эффекта ТТГ, по аналогии с захватом йода, стимулирующим посредством уАМФ активность натрий-йодидного симпортера (NIS).

Клинический симпозиум:

экономическая эффективность и качество жизни при заболеваниях щитовидной железы

Kahaly (Майнц) представил доклад о преимуществах различных вариантов лечения эндокринной офтальмопатии (ЭОП), упомянув Платона, который говорил, что «за глазами находится головной мозг и душа». **Torring** (Стокгольм) сделал обзор результатов использования различных опросников, которые применялись для сравнения методов лечения заболеваний ЩЖ. Было показано, что те или иные социальные последствия такого лечения могут сохраняться до 14 – 21 года. В отношении использующихся в настоящее время методов лечения тиреотоксикоза не было показано каких-либо отличий в плане влияния на качество жизни. **Dayan** (Лондон) представил результаты изучения самочувствия у пациентов, получающих заместительную терапию гипотиреоза, и показал, что хотя это лечение, на сегодняшний день, является самой простой гормонотерапией, многие пациенты, несмотря на достижение эутиреоза по данным гормональных исследований, недовольны своим самочувствием. Часть пациентов чувствовали себя почти несчастными, при этом оди-

наково как на фоне заместительной терапии, так и без неё. Авторы предположил, что одной из причин этого может быть недостаточность Т3 в некоторых тканях. Назначение комбинированной терапии Т4 + Т3 в таких ситуациях иногда дает временный положительный эффект. Обсуждалась роль сопутствующих заболеваний в генезе этого феномена и было отмечено, что шкалы общего состояния здоровья хорошо коррелируют с уровнем fT4, но не fT3. Наконец, **Luster** (Вюрцбург) оценивали качество жизни и стоимость обследования пациентов с раком ЩЖ. Проводилось сравнение протоколов с отменой супрессивной терапии L-T4 и назначения рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ) и показано преимущество последнего как в плане влияния на качество жизни пациентов, так и на стоимость лечения. Основным преимуществом рчТТГ, которое наиболее явно отражалось на качестве жизни, явилась возможность продолжать проводимую супрессивную терапию L-T4.

Экспериментальный симпозиум:

лечение рака ЩЖ, ориентированное на молекулярные мишени

Schlumberger (Вильжвиф) обсуждал необходимость развития новых методов лечения рака ЩЖ, а **Wells** (Дарем) остановился на возможностях профилактической хирургии при наследственной форме медуллярного рака ЩЖ и представил новый метод лечения, подразумевающий использование низкомолекулярного ингибитора тирозинкиназы ZD6474, который способен блокировать энзиматическую активность RET-подобных протоонкогенов в культуре клеточных линий. Примерно у 27% пациентов на этом фоне происходит ремиссия заболевания, тогда как у 16,6% оно продолжает прогрессировать. **Marais** (Лондон) обсудил в своем докладе механизмы реализации мутаций RAS и BRAF и показал, как пролиферация онкогенных клеток-производных BRAF влияет на выживаемость пациентов. Была подчеркнута целесообразность создания лекарственных препаратов, направленных на BRAF.

Встреча с экспертом:

солнцезащитные кремы и эндокринные нарушения – есть ли риск нарушения функции щитовидной железы **Schmutzler** (Берлин) сделал обзорный доклад по проблеме химических веществ, нарушающих работу эндокринных желез, в частности о влиянии веществ, присутствующих в защитных кремах для загара, на функцию ЩЖ. Основным местом приложения таких веществ является тиреоидная пероксидаза (ТПО), активность которой они подавляют, нарушая, таким образом, гормоногенез. Влияние этих веществ на ТПО может провоцировать дефицит йода. Эффекты такого вещества, как 4МВС, содержащегося в кремах для загара, могут быть оценены по изменению захвата йода инкубированными крысиными клетками FRTL-5 в его присутствии. Действие ряда других веществ может быть опосредовано подавлением экспрессии NIS. Вероятно, ЩЖ является основной мишенью для таких веществ, как РСВ (полихлорированные бифенолы) и РВДЕ (полибромированные дифенил эфиры), а также изофлавонов, присутствующих в некоторых кремах для загара. Один из возможных механизмов действия этих веществ подразумевает интерференцию с эффектами тиреоидных гормонов. Несмотря на то, что РСВ оказывают неблагоприятное влияние на психомоторную функцию, этот эффект в полной мере не связан с изменением уровня тиреоидных гормонов и ТТГ. Другим веществом с потенциально неблагоприятным эффектом, является соевый белок, который в больших количествах используется в азиатской кухне. Его эффекты можно объяснить нарушением абсорбции ряда лекарственных препаратов. В заключении автор доклада рассказал о действующих в ЕС программах по изучению веществ, нарушающих функцию эндокринных желез. В Европейском Химическом Агентстве создана база данных, включающая 30000 различных субстанций, использование большинства из которых не подвержено какой-либо регуляции. Акцент был сделан на необходимости развития *in vivo* и *in vitro* тест систем для оценки и классификации обсуждаемых веществ.

Экспериментальный симпозиум:

эпигенетика и заболевания щитовидной железы

Kelsey (Кембридж) представил концепцию импринтинга генов, обусловленного одновременной экспрессией аллелей от обоих родителей. Нормальная функция ЩЖ требует экспрессии многочисленных генов, которые экспрессируются в различных структурах (гены матери, оплодотворенной яйцеклетки, плаценты), а в постнатальной жизни – в различных органах. Мутации могут обусловить развитие многочисленных фенотипов и симптомов со стороны эндокринных желез или к противоположным изменениям со стороны основного обмена. **Sun** (Корея) используя метилирование в процессе полимеразной цепной реакции описал гиперметилирование промоторных регионов различных генов клеток папиллярной карциномы. Метилирование индуцировало инактивацию генов, обуславливающих прогрессирование опухоли.

Образовательный семинар:

женский пол и аутоиммунные тиреопатии

Drexhage (Роттердам) сделал доклад, в котором попытался ответить на вопрос, почему женщины более склонны к развитию аутоиммунных заболеваний. У женщин определяется более высокие уровни IgG и IgM; кроме того, им свойственно более интенсивный иммунный ответ на антигенную стимуляцию. Уже достаточно давно постулируется роль половых гормонов в предрасположенности женщин к аутоиммунным заболеваниям. Этот постулат отчасти базируется на известном протективном эффекте андрогенов в отношении развития аутоиммунных заболеваний, а также на том, что они приводят к снижению продукции провоспалительных цитокинов и натуральных «клеток убийц» (NK). Таким образом, одним из предрасполагающих факторов к развитию аутоиммунных заболеваний у женщин является отсутствие у них высокого уровня андрогенов. В противоположность этому, эстрогены усиливают иммунный ответ, в частности, усиливают продукцию антител за счет активации Th2-клеток. Вопреки этим представлениям, опубликовано достаточно много сообщений о парадоксальном ауто-

иммунном ответе под влиянием половых гормонов. Стимулирующие влияния андрогенов на аутоиммунные реакции описаны у транссексуалов, тогда как иммуносупрессивные эффекты развиваются на фоне приёма оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии эстрогенами. Докладчик описал эффекты андрогенов на костный мозг и тимус в процессе эмбриогенеза, указав, что они, наиболее вероятно, опосредованы эффектами пролактина и гонадотропина. Был сделан вывод о том, что половые гормоны могут оказывать лишь минимальное детерминирующее воздействие на предрасположенность к аутоиммунным процессам, как это было показано на животных моделях. Тем не менее, они могут оказывать разнонаправленное воздействие в процессе развития аутоиммунных заболеваний. Механизм их действия в этом плане остаётся невыясненным, тем не менее, в качестве возможных вариантов докладчик предположил неполную инактивацию XX клеток, продуцирующих высокий уровень продуктов генов, расположенных на X-хромосоме, а также такие события как беременность, результатом которой может быть микрохимеризм фетальными клетками, которые попадая в ЩЖ стимулируют аутоиммунные процессы. Для примера упоминались такие феномены, как уменьшение уровня экспрессии CD-25 в первом и втором поколении женщин с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Это позволяет предположить, что у родственников этих женщин происходит снижение экспансивной способности Т-клеток. Кроме того, опубликованы интересные данные о том, что у женщин – потомков лиц с биполярными расстройствами чаще встречается носительство АТ-ТПО по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. Это позволяет предположить, что потомки лиц с биполярными расстройствами более склонны к развитию аутоиммунных тиреопатий, независимо от наследования склонности к психическим нарушениям. Эти исследования открывают новый взгляд на проблему предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний.

Lazarus (Кардифф) обсудил в своем докладе иммунологические изменения, возникающие во время беременности, и отметил важность динамики активности НК-клеток, а также то, что привычное невынашивание ассоциировано с активностью Th1-клеток. Особый акцент сделан на взаимосвязи носительства АТ-ТПО с бесплодием, невынашиванием беременности и повышенным риском развития послеродовых тиреопатий. Были приведены данные о том, что, по некоторым данным, заместительная терапия L-T4 во время беременности может уменьшить риск прерывания беременности у женщин – носительниц АТ-ТПО. Этиология аутоиммунных процессов, которые провоцирует беременность, неизвестна, тем не менее, важное значение в этом плане имеет сдвиг активности от Th2 к Th1, а также фетальный микрохимеризм. Кроме того, у женщин, у которых развивается послеродовой тиреоидит, во второй половине беременности отмечается менее выраженная иммуносупрессия (менее высокий уровень кортизола).

Glincoer (Брюссель) сделал обзор дискуссий, которые возникли в процессе подготовки рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности, выпущенных недавно Американским Эндокринологическим Обществом. Активно обсуждалась достаточно сложная проблема скрининга нарушений функции ЩЖ на ранних сроках беременности. В результате было сделано заключение о том, что к настоящему времени нет чётких доказательств преимущества такого скрининга, тем не менее, продолжают ряд исследований, которые могут показать обратное. Между тем, этот скрининг рекомендован в группах повышенного риска развития тиреопатий. Авторов этого документа можно поздравить с плодотворным завершением многочасовых дебатов.

Клинический симпозиум:
соотношение между ТТГ и Т4 и прогноз состояния здоровья

На этом симпозиуме **Peeters** (Роттердам), **Knudsen** (Сморум) и **Wartofsky** (Вашингтон) обсуждали различные аспекты этой

фундаментальной взаимосвязи. Говоря о роли дейодиназ 1-го и 2-го типов (D1 и D2), **Peeters** указал, что полиморфизм этих ферментов и рецептора ТТГ могут быть ассоциированы с дисгормоногенезом ЩЖ. Легкое повышение уровня ТТГ по данным ряда исследований ассоциировано с избытком веса и инсулинорезистентностью. То же самое справедливо и в отношении мутаций рецептора ТТГ. **Knudsen** обсуждал эффекты йода, промышленных отходов и курения на соотношение ТТГ/фТ4. При избытке йода в популяции чаще встречается гипотиреоз, тогда как тиреотоксикоз относительно чаще встречается в регионах йодного дефицита. Кроме того, по некоторым данным функция ЩЖ несколько снижается с возрастом. Несмотря на то, что в пожилом возрасте чаще встречается носительство АТ-ТПО, этот феномен не связан с потреблением йода. Как уже до этого докладывал **Schmutzler** эффекты на ЩЖ полихлорированных бифенолов (PCB) значительно варьируют. С другой стороны курение сигарет оказалось ассоциированным с некоторым повышением уровня ТТГ, кроме того, среди курильщиков чаще встречается субклинический гипотиреоз. Судя по всему, это обусловлено тиоцианатами, табачного дыма, а также нарушением иммунного ответа, которое часто имеет место у курильщиков. Влияние уровня ТТГ на отдаленный жизненный прогноз обсуждался **Wartofsky**. В числе прочего в этом плане упоминался возможный позитивный эффект оральных контрацептивов, эстрогенная составляющая которых обуславливает некоторое повышение уровня ТТГ, вторично по отношению к изменению соотношения ТСГ/Т4; в связи с этим у принимающих оральные контрацептивы реже встречается зоб и тиреотоксикоз.

Премиальные лекции

Лекция на премию компании Мерк

В этом году премию компании Мерк получил **Beck-Peccos** (Милан). В своей лекции Паоло представил работы в области контроля функции ЩЖ, в частности исследования органогенеза гипофиза и мутации рецептора ТТГ, приводящие к частичной ре-

зистентности к эффектам гормона. Он сказал, что ему посчастливилось работать во всех трех периодах развития современной науки:

1. Внедрение иммунометрических методов исследования в 70-е годы. Фактически определение свободных тиреоидных гормонов было начато в его лаборатории, после чего перешло к Pennisi, Romelli из компании Lepetit под руководством Roger Ekins.
2. Период компьютеризации, интернета и другого электронного оборудования в 80-е годы.
3. Эра молекулярной биологии в 90-е годы. Номинантом были выполнены многие исследования по определению уровня ТТГ, фТ4, фТ3 и β -субъединицы гликопротеиновых гормонов у пациентов с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам и ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза.

Определение биологической активности ТТГ оказалось очень важным при обследовании пациентов с центральным гипотиреозом (повышенный уровень ТТГ, но низкое соотношение активного и неактивного гормона; оценка недостаточности секреторного ответа фТ4 и фТ3 в ответ на эндогенную ТРГ-стимулированную продукцию ТТГ, которая связана с продукцией ТТГ со сниженной биологической активностью).

Молекулярно-биологические методы были важны для изучения резистентности к тиреоидным гормонам и ТТГ, центрального гипотиреоза, гипофизарных факторов транскрипции PIT-1 и PROP-1, мутаций β -субъединицы ТТГ и резистентности к ТТГ вследствие мутации β -субъединицы G-белка, аналогичной таковой при псевдогипопаратиреозе 1А типа.

Вне области тиреоидологии Beck-Peccos представил исследования, в которых, совместно с Krish Chatterjee, он впервые продемонстрировал мутации β -ФСГ, приводящие к первичной аменорее и мутацию BMP-15, которая также приводит к аменорее и первичному гипогонадизму. Он подчеркнул, что большинство идей для его исследований родилось во время съездов ETA, которые, по его мнению, остаются, среди прочих, самым важным научным событием года.

Лекция на премию Харингтона – ДеВисшера

В этом году эту премию получил **Zanini** (Неаполь), который прочитал лекцию о роли факторов транскрипции ЩЖ, а именно значению семейства PAX-белков (TTF-1, FOX-E и PAX-8) для процессов дифференцировки клеток. Подчеркивалась взаимосвязь между отдельными факторами (TTF-1 и PAX-8) и высказывалось предположение о наличии дополнительных факторов транскрипции для PAX-8. Кроме того номинант заключил, что гены-мишени дифференцирующихся тироцитов до настоящего времени не известны. Кроме того, были описаны домен-связывающие белки, такие как WBP-2 и PARR, которые прямо или через посредников могут стимулировать дифференцировку за счет воздействия на факторы транскрипции.

Другие выступления

Агонисты тиреоидных гормонов и новые терапевтические возможности

Rehmark (Швеция) изучал вещества с тирумиметической активностью, которые оказывают различные эффекты на рецепторы тиреоидных гормонов и на другие ядерные рецепторы. Например, одно из таких веществ – KA3495 взаимодействует как с β -, так и с α -рецептором и, в экспериментах на животных, приводит к снижению уровня холестерина и триглицеридов, но не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений. Эти исследования открывают хорошую перспективу использования тирумиметиков в клинической медицине. Похожее сообщение было сделано группой **Scanlan** (Сан-Франциско). Вещество GC-1 приводит к снижению уровня холестерина, при этом не увеличивает частоту сердечных сокращений у крыс с гиперхолестеринемией при назначении в дозе 154 нмоль/кг в день на протяжении 7 дней. Вещества, созданные на основе тиронамина, оказывают эффект по быстрому нетранскрипционному пути и могут обладать нейропротективным эффектом.

Образовательный семинар:

количественный анализ и стандартизация молекулярно биологических методов

В области изучения ЩЖ всё больше используются молекулярные технологии и **Forbes Robertson** (Суонси) обсуждал важность контроля качества этих исследований. Она подчеркнула необходимость обеспечения высокого качества образцов РНК перед началом дорогостоящих экспериментов и отметила, что многие из них оказывались неудачными именно из-за низкого качества образцов.

Эндокринная офтальмопатия

Этиология эндокринной офтальмопатии (ЭОП) остается неизвестной. **Backdahl** (Стокгольм) не обнаружил отличий в экспрессии генов в ЩЖ у пяти пациентов с болезнью Грейвса (БГ) и ЭОП, по сравнению с пациентами с БГ без ЭОП. Продолжаются исследования роли орбитальных преадипоцитов и **Zhang** (Кардифф), используя мутантный и дикий тип рецептора ТТГ (рТТГ), показал, что активация рТТГ стимулирует раннюю дифференцировку преадипоцитов, но оставляет их рефрактерными к адипогенезу, индуцируемому PPAR-гамма. **Ferrari** (Пиза, Флоренция) показал, что активация PPAR-гамма может подавлять воспаление, вызванное высвобождением хемокина (CXCL-10) ретробульбарной ткани, который был выделен из культуры фибробластов и преадипоцитов. Много работ было посвящено лечению ЭОП. **Duntas** (Афины) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучал эффективность назначение селена в комбинации с глюкокортикоидами (ГК) при ЭОП. Наибольшее снижение показателя шкалы клинической активности (CAS) было отмечено спустя 3 и 6 месяцев лечения у пациентов, получавших селен (n = 15), по сравнению с теми, кто получал монотерапию ГК (n = 14). Селен существенно снижал уровень антител к рТТГ и АТ-ТПО в сыворотке и частоту рецидивов. Эти результаты требуют подтверждения в исследованиях, с включением большего числа пациентов. Группа **Salvi** (Милан) показала, что ритуксимаб (RTX) оказывает выраженный

эффект при ЭОП, хотя сопровождается транзитной реакцией на подобии подострого тиреоидита, возможно в связи с тем, что RTX вызывает лизис лимфоидных клеток. Группа **El Fassi** из Дании (Оденсе) сделала вывод о том, что терапия RTX может быть эффективной у отдельных пациентов с ЭОП. В рандомизированном исследовании **Далматова** и **Гринёва** (Санкт-Петербург) показали, что пероральный приём преднизолона в сочетании с циклоспорином оказался при ЭОП более эффективен, чем пульс-терапия метилпреднизолоном. Был представлен случай фатальной печеночной недостаточности, развившейся на фоне пульс-терапии преднизолоном, тем не менее **Moli** и **Wiersinga** (Амстердам) показали, что основной детерминантой в развитии этого осложнения является кумулятивная доза препарата; кроме того, прогноз ухудшает позитивный тест на вирусы гепатитов. Результаты лечения метотрексатом в сочетании с ГК и без них были доложены **Simescu** (Бухарест), при этом было показано, что в группе, получавшей оба препарата удалось достичь лучших результатов, чем в группе, получавшей монотерапию ГК.

От имени Европейской группы по изучению ЭОП **Perros** (Ньюкасл) сделал обзорный доклад о лечении ЭОП. Были обозначены основные сложности изучения и лечения ЭОП, такие как отсутствие междисциплинарного подхода и плохая доступность хирургического лечения, в тех ситуациях, когда оно действительно показано. Для клинической практики предложены такие методы исследования, как компьютерная периметрия для идентификации субклинического сужения полей зрения (**Labonia**, Катанзаро), отношение уровня ТТГ (**Фаттахова** и **Родионова**, Саратов), а также уровень гликозаминогликанов для прогнозирования эффективности терапии ГК (**Daroszewski**, Броцлав).

Щитовидная железа и беременность

При изучении физиологии плаценты **Smyth** (Дублин), предположили, что плацента может функционировать как накопитель запасов йода для плода и поддерживать йодное обеспечение матери в случае неадекватно

низкого поступления йода. При помощи трансгенных мышей, экспрессирующих ген, позволяющий отслеживать транспорт тиреоидных гормонов во время эмбрионального и фетального развития, **Nucera** (Мессина, Рим) показали, что материнские тиреоидные гормоны проникают через плаценту и оказывают транскрипционные эффекты на тиреоидные рецепторы эмбриона ещё до появления у последнего собственных тиреоидных гормонов.

Большой проблемой является отсутствие референсных значений для уровня тиреоидных гормонов для отдельных триместров беременности. **Sticker** (Швейцария) обследовал 1262 женщин и рассчитал референсные показатели для всех 4-х недельных интервалов на протяжении беременности. Было показано, что уровень ТТГ повышен у 5,96, 3,54 и 3,27% женщин соответственно в I, II и III триместрах. Эти данные могут быть одним из аргументов в пользу скрининга нарушения функции ЩЖ у беременных. **Kaklamanou** (Кардифф) показал, что транзитный гестационный тиреотоксикоз встречается у 1,3% беременных по данным исследования сывороток 15000 женщин в I триместре, при этом ТТГ оказался подавлен у 1,47% женщин. Была дана рекомендация оценивать уровня АТ-рТТГ у всех женщин-носительниц АТ-ТПО с подавленным уровнем ТТГ. Вероятность обнаружения АТ-рТТГ в этом случае составляет 60-70%.

На предмет транзитной гестационной гипотироксинемии (ТГГ), являющейся фактором риска развития неврологических нарушений, **Moleti** (Мессина) обследовал женщин, которые начали использовать йодированную соль сразу после наступления беременности и женщин, регулярно её использовавших не менее двух лет до наступления беременности. Риск развития ТГГ оказался значительно выше (в 5-7 раз) в первой группе, что позволяет рекомендовать более раннюю йодную профилактику, на этапе планирования беременности. Распространенность гипотиреоза среди беременных женщин в Москве, где определяется лёгкий йодный дефицит, по данным **Бурумкуловой** (Москва) составила 5%; было подчеркнута целесообразность определения уровня ТТГ

на ранних сроках беременности. При изучении потребности в Т4 во время беременности **Rousseau** (Италия) выявил, что в случае, когда женщины получали супрессивную терапию по поводу узлового зоба, увеличение дозы потребовалось лишь небольшому числу пациенток, тогда как при гипотиреозе потребность в L-T4 увеличилась у подавляющего большинства, особенно у пациенток без резидуальной тиреоидной ткани. Та же группа исследователей (**Gianetti**, Италия) ретроспективно анализировала безопасность лечения заболеваний ЩЖ у 262 беременных женщин. Было показано, что уровень ТТГ у новорожденных, их вес и рост, не отличались между разными группами пациенток, при этом распространенность выкидышей и пороков развития плода не превышала общепопуляционные показатели. В большом исследовании результатов неонатального скрининга ТТГ в Ирландии (**Burns**, Дублин) была продемонстрирована важность использования его результатов для оценки тенденций уровня потребления йода беременными женщинами. Было показано, что тенденция к повышению уровня неонатального ТТГ ассоциирована с уменьшением уровня йодурии, которое отмечается на протяжении последних 16 лет.

Выступления молодых исследователей

На секции для молодых исследователей **Llorente** (Мадрид) представил результаты генотипирования при медуллярном раке ЩЖ (МРЩЖ), обнаружившее 7 локусов генов с низкой пенетрантностью, которые способствуют повышению риска развития МРЩЖ и преимущественно относятся к RET-протоонкогенам. Эти локусы могут быть потенциальными мишенями для лечебного воздействия. **Oczko-Wojciechowska** (Гливиц) задался вопросом о том, к какому онтологическому классу относится рак ЩЖ. В метаанализе 35 исследований было обнаружено 1161 уникальных генов, которые были сгруппированы в базе данных. Было показано, что наиболее характерной особенностью этой опухоли является неизменное сохранение клеточного строения. Группа из Лейпцига под руководством **Paschke** (*Eszlinger et al*) изучали экспрессию различ-

ных генов в нормальной ткани ЩЖ, окружавшей автономные и холодные узловые образования. Было показано, что по уровню экспрессии таких генов, как NIS, D1, рТТГ, ТПО и SIAT-1 ткань, окружающая холодные узлы, в большей степени соответствует нормальной. Авторы отметили, что выбор контрольной нормальной ткани ЩЖ должен базироваться на её способности отвечать на стимуляцию ТТГ. **Bodo** (Любек, Мюнхен) в весьма оригинальном исследовании волос человека обнаружили в них экспрессию ТТГ, ТРГ, NIS и пендрина, при этом отсутствие экспрессии ТПО. В ответ на ТРГ происходило повышение уровня ТТГ, о чем судили по стимуляции продукции цАМФ. Было высказано предположение об автофункциональной или паракринной локально функционирующей (в волосяном фолликуле) регуляторной петле, в которой ТРГ стимулирует продукцию ТТГ. Перенос гена NIS с целью приобретения клетками способности захватывать йод была описана при гепатоцеллюлярном раке **Spitzweg** (Мюнхен, Рочестер). Для нацеливания NIS в клетке конструировался промотор АФП. В результате захват опухолевой клеткой йода возрастал в 10 раз и выше. **Affink** (Амстердам) был предложен метод выявления врожденных дефектов дегалогеназ. Его суть заключалась в том, что тандемная масс-спектрометрия позволяет напрямую определять уровень МИТ и ДИТ в моче или в минимальном количестве клеток. **Pedersen** (Дания) в целом не выявил изменения распространенности гипотиреоза после внедрения в Дании программы йодирования соли. Частота новых случаев гипотиреоза увеличилась в регионах, в которых в прошлом определялся умеренный йодный дефицит (Ольборг), но не в Копенгагене, где определялся лишь лёгкий йодный дефицит. Увеличение распространенности гипотиреоза произошло преимущественно среди лиц молодого и среднего возраста.

Рак щитовидной железы

Специальная лекция, посвященная европейскому консенсусу по РЩЖ, была прочитана **Pacini** (Сиена). Текст консенсуса доступен в Eur J Endocrinol - 2006 – Vol. 154. – P.

787-803. **Miyaki** (Куруми) доложил результаты масштабного исследования, в котором 4310 пациентам с РЩЖ было предпринята позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой. Сразу в нескольких презентациях обсуждалась сохраняющаяся проблема очень плохого прогноза при анапластическом раке ЩЖ. В докладе **Heldin** (Уппсала) обсуждалась роль давления жидкости в кишечнике, которая представляет собой барьер для всасывания противоопухолевых препаратов. Авторы использовали ингибитор фактора роста опухолей В1 и В3 для лечения анапластических опухолей. **Massart** (Реннес) представил результаты исследования эффектов ингибитора гистон-деацетилазы на экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и дифференцировку анапластических и плохо дифференцированных клеток линии фолликулярного рака ЩЖ. Было показано, повышающая регуляция VEGF и ангиогенная активность явились результатом дедифференцировки. Результаты редифференцирующей терапии при РЩЖ, не захватывающем радиоактивный йод, препаратами ретиноевой кислоты и ингибитором обратной транскриптазы невирипином были доложены соответственно **Breitenbach** (Рио-де-Жанейро), **Maasaki** (Пиза) и **Fabiano** (Фоггиа). **Takakura** (Нагасаки) продемонстрировал исследования с ингибированием мРНК, которая значительно экспрессирована в анапластическом РЩЖ; этот метод может открыть перспективы лечения этой крайне злокачественной опухоли. **Thomas** и соавторы (Суонси, Киев) изучали RET-перестановки и BRAF-мутации в послечернобыльских радиационно-индуцированных папиллярных РЩЖ и показали, что возраст выявления опухоли является наиболее значимым этиологическим фактором по сравнению с другими. **Pussuda** (Перугия) при помощи протеомного анализа показали, что папиллярный РЩЖ характеризуется нарушением сигнала трансдукции и резистентностью к оксидативному стрессу, что в дальнейшем может обнаружить новые маркеры для этой опухоли.

Прочие выступления

В специальной лекции **Croce** (Колумбус) представил роль деградации мРНК при помощи микро-РНК в развитии РЩЖ. **Sanders** (Кардифф) описал взаимодействие ТТГ и антител к рецептору ТТГ; понимание стимулирующих и блокирующих взаимодействий антитела, гормона и рецептора может открыть новые лечебные перспективы при БГ. **Benvenega** (Мессина) показала, что за изученный период времени произошло увеличение распространенности носительства антител к тиреоидным гормонам, как при БГ, так и при АИТ. Причины этого феномена не известны, тем не менее, была высказана гипотеза, согласно которой это может быть связано с влиянием факторов внешней среды, меняющих антигенные свойства гормональных эпитопов тиреоглобулина. **Giustarini** (Пиза) предположил, что повышение распространенности носительства АТ-ТПО среди пациенток, получавших лечение по поводу рака молочной железы, является результатом хирургического стресса и не связан с некими аутоиммунными взаимодействиями между ЩЖ и раком молочной железы. На аналогичную тему был сделан доклад **Giani** (Пиза), которому не удалось продемонстрировать прогностическое значение носительства АТ-ТПО при раке молочной железы. **Krassas** (Салоники) в достаточно элегантном исследовании показал, что у рожденных зимой риск развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ реализуется в более позднем возрасте. Этот риск закономерно оказался большим у женщин. Интересный доклад был сделан группой **Tutuncu** (Анкара), которые проследили взаимосвязь индивидуальных черт характера и носительства антител к ЩЖ.

Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- № 1 – 2007** История ТироМобилья
Деланж Ф., Истман С., Хосталец У., Бутц З., Смит П.
- №2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы
Дагмар Фюрер
- №1 – 2006** Материалы 13-го международного тиреологического конгресса
- №4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии
Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга
- №3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ
Дэвид Калебиро, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос
- №2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных
Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер
- №1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы
Энтони Уитман
- №5 – 2004** Послеродовый тиреодит
Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус
- №4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- №3 – 2004** Аутоиммунный тиреодит и беременность
Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут
- №2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- №1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления
Леонидас Дунтас
- №5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы
Сара Толаней и Пол Ладенсон
- №4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы
Кэрол Энн Спенсер
- №3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике
Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ
- №2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса
Энтони Уитман
- №1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- №6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- №5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год
Франсуа Деланж
- №4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине
Дик Квеккебум, Эрик Креннинг
- №3 – 2002** Врожденный гипотиреоз
Дельберт Фишер
- №2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы
Антонино Бельфиоре
- №1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- №6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации в Варшаве
- №5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз
Э. Пирс, Л. Бравеман
- №4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда?
А.Д. Тофт
- №3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам
О. Баккер, В.М. Версинга
- №1/2–2001** Материалы 12-го международного тиреологического конгресса
22–27 октября, Киото (Япония)
- №5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы
Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера
- №4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы
Мартин Шлумбергер
- №3 – 2000** Многоузловой зоб
Петер Лаурберг
- №2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы
Жан Р. Стокигт

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков "Thyroid International" на английском языке вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов "Thyroid International", а также другую информацию по тиреологии вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyronet.ru

