

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ГИПОТИРЕОЗА

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В., ¹Суворова Г.Н.

¹Самарский государственный медицинский университет, ²Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова, Самара, Россия, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

EXPERIMENTAL MODELS OF THE OF THE HYPOTHYROIDISM

^{1,2}Chaulin AM, ¹Grigorieva YuV, ¹Suvorova GN

¹Samara State Medical University, ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Для цитирования:

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дуляков Д.В. Экспериментальные модели гипотиреоза// Морфологические ведомости.- 2021.- Том 29.- № 1.- С. 69-76. [https://DOI.org/10.20340/mv-mn.2021.29\(1\):69-76](https://DOI.org/10.20340/mv-mn.2021.29(1):69-76)

For the citation:

Chaulin AM, Grigorieva YuV, Suvorova GN. Experimental models of the hypothyroidism. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter. 2021;29(1):69-76. [https://DOI.org/10.20340/mv-mn.2021.29\(1\):69-76](https://DOI.org/10.20340/mv-mn.2021.29(1):69-76)

Резюме. Гипотиреоз считается системным хроническим заболеванием, возникающим в результате дефицита гормонов щитовидной железы (тиреоидных гормонов): трийодтиронина и тетрайодтиронина (тироксина). Мишенями тиреоидных гормонов являются практически все органы и ткани организма человека, что объясняет многообразие клинических проявлений, возникающих при дефиците данных гормонов. В последнее время фундаментальные исследования посредством использования экспериментальных моделей приобрели большую актуальность и позволили получить ряд новых морфологических и функциональных изменений, возникающих при гипотиреозе. В настоящем обзоре рассмотрены основные экспериментальные модели гипотиреоза: хирургическая, радиоактивная, диетическая, введение антигипотиреоидных веществ и генетическая модель. Основным принцип хирургической модели гипотиреоза заключается в удалении щитовидной железы. Радиоактивная модель основана на введении лабораторным животным радиоактивного изотопа йода. Диетическая модель основана на использовании специальной диеты с ограниченным количеством йода. Лекарственная модель основана на введении антигипотиреоидных препаратов - метилимидазола и пропилтиоурацила. Принцип генетической модели заключается в специальных генетических манипуляциях с геномом лабораторных животных. Обсуждаются преимущества и недостатки каждой модели. Использование сложного оборудования приблизило специалистов к более полному и целостному пониманию морфологических и функциональных проявлений гипотиреоза. Исследования на экспериментальных моделях представляют собой важный инструмент для медицинских работников в плане получении информации, очень полезной в отношении механизмов, лежащих в основе гипотиреоза, и, как следствие, улучшении профилактических и лечебно-диагностических стратегий.

Ключевые слова: гипотиреоз, щитовидная железа, экспериментальные модели

Summary. Hypothyroidism is a systemic chronic disease that occurs as a result of a deficiency of thyroid hormones (thyroid hormones): triiodothyronine and tetraiodothyronine (thyroxine). Targets of thyroid hormones are almost all organs and tissues of the human body, which explains the variety of clinical manifestations that occur when these hormones are deficient. Recently, basic research through the use of experimental models has become more relevant and allowed us to obtain a number of new morphological and functional changes that occur in hypothyroidism. This review discusses the main experimental models of hypothyroidism: surgical, radioactive, dietary, anti-thyroid administration and genetics' model. The main principle of the surgical model of hypothyroidism is to remove the thyroid gland. The radioactive model is based on the introduction of a radioactive isotope of iodine to laboratory animals. The dietary model is based on the use of a special diet with a limited amount of iodine. The drug model is based on the introduction of antithyroid drugs - methylimidazole and propylthiouracil. The principle of the genetic model consists in special genetic manipulations with the genome of laboratory animals. The advantages and disadvantages of each model are discussed. The use of sophisticated equipment has brought specialists closer to a more complete and holistic understanding of the morphological and functional manifestations of hypothyroidism. Research on experimental models is an important tool for health professionals in obtaining information that is very useful in relation to the mechanisms underlying hypothyroidism and, as a result, in improving prevention and treatment-diagnostic strategies.

Key words: hypothyroidism, thyroid gland, experimental models

Введение. Гипотиреоз является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Гипотиреоз – хроническое заболевание, связанное с дефицитом гормонов щитовидной железы – трийодтиронина и тетрайодтиронина (тироксина) [1-2]. Неспособность щитовидной железы продуцировать трийодтиронин и тироксин стимулирует гипофиз к увеличению выработки тиреотропного гормона (далее - ТТГ) посредством механизма отрицательной обратной связи [1]. Поэтому уровень ТТГ является ценным диагностическим критерием при постановке диагноза гипотиреоз. Заболевание

классифицируется в зависимости от его происхождения на первичный гипотиреоз (изменения в щитовидной железе), вторичный гипотиреоз (изменения в гипофизарной железе, приводящие к недостаточному образованию ТТГ и, как следствие, уменьшению стимулирования щитовидной железы) и третичный гипотиреоз (гипоталамического происхождения) [1, 3].

Первичный гипотиреоз, составляющий более 95% всех случаев гипотиреоза, в свою очередь, классифицируют на врожденный и приобретенный. Наиболее частыми причинами врожденного гипотиреоза являются эктопия щитовидной железы, обусловленная неадекватной миграцией щитовидной железы в период внутриутробного развития плода, аплазия или агенезия щитовидной железы, третьей по значимости причиной является дисгормоногенез – обусловленные генетическими дефектами нарушения синтеза, секреции и периферического метаболизма тиреоидных гормонов [4-5]. Первичный приобретенный гипотиреоз может возникнуть в результате эндемической йодной недостаточности, применения некоторых препаратов, индуцирующих антитела к рецептору ТТГ, а также в результате облучения (радиации) или экстирпации (удаления) железы [6].

Во всем мире дефицит йода в окружающей среде является наиболее распространенной причиной заболеваний щитовидной железы, включая гипотиреоз [7]. В областях с достаточным количеством йода наиболее распространенной причиной первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото) [8-9]. В качестве основного лечения гипотиреоза используется заместительная гормональная терапия тироксином и ее назначение направлено на достижение нормального необходимого уровня для каждого человека. Однако существует значительное число пациентов с поздней диагностикой и лечением гипотиреоза с последствиями или смертью от различных осложнений, непосредственно связанных с недостаточностью щитовидной железы [9-11]. Мишенями для тиреоидных гормонов являются практически все органы и ткани организма, что объясняет многообразие проявлений гипотиреоза. Наиболее существенное влияние гипотиреоз оказывает на нервную, сердечно-сосудистую систему и опорно-двигательный аппарат [11-12]. Использование экспериментальных моделей гипотиреоза и совершенствование методов исследования позволяет получать новые данные о его патологических проявлениях. В настоящем обзоре суммированы сведения об основных экспериментальных моделях гипотиреоза, рассмотрены их преимущества и недостатки.

Экспериментальная модель животных *in vivo* определяется как живой организм с присущим ему естественным приобретением индуцированных или спонтанных патологических процессов, которые можно было бы уподобить тому же самому явлению происходящему у человека [13]. Для индуцирования гипотиреоза на животных моделях можно использовать различные методики. Наиболее распространенными моделями гипотиреоза являются: хирургическая модель – хирургическое удаление щитовидной железы; радиоактивная модель – поражение щитовидной железы с помощью радиоактивного изотопа йода (^{131}I); диетическая модель – ограничения йода в питании; фармакологическая модель введения антитиреоидных препаратов, таких как метилимидазол или пропилтиоурацил; генетическая модель – манипуляции с геномом (таблица 1). Разные модели, используемые для воспроизведения гипотиреоза, имеют свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать в зависимости от поставленных задач исследования.

Хирургическая модель заключается в том, что животное (крысы, кролики, овцы и др.) подвергают экстирпации (удалению) щитовидной железы. Эта модель направлена на полное удаление эндогенных гормонов щитовидной железы из кровообращения. С помощью этой модели достигается воспроизведение некоторых клинических признаков, наблюдаемых у людей. Такими признаками являются изменения кожи (сухость, бледность), замедление роста волос и алопеция [14], изменения в сердечно-сосудистой системе и ренин-ангиотензиновой системе [15], а также снижение содержания коллагена в тканях [16].

Таблица 1

Классификация экспериментальных моделей гипотиреоза

Экспериментальная модель	Метод	Вид животного
Хирургическая	Экстирпация щитовидной железы	Крысы, мыши, овцы, кролики
Радиоактивная	Введение в организм радиоактивного йода (^{131}I)	Крысы, мыши
Диетическая	Специальная диета с ограничением поступления в организм микроэлементов йода	Крысы
Фармакологическая	Введение в организм антигипотиреоидных фармакологических препаратов	Крысы, мыши, кролики
Генетическая	Манипуляции с геномом	Мыши, крысы

Преимущество этой модели заключается в полной элиминации гормонов щитовидной железы из циркуляции, в то время как недостатки заключаются в ее инвазивном подходе, необходимости полного удаления щитовидной железы, чтобы избежать иммунологического ответа против любого ее остатка, поскольку щитовидная железа относится к иммунопривилегированным органам. Кроме того, при удалении щитовидной железы утрачиваются парафолликулярные клетки (С-клетки), вырабатывающие гормон кальцитонин и паращитовидные железы, продуцирующие паратгормон, что оказывает влияние на метаболизм кальция с дальнейшими клиническими последствиями, а также создает необходимость контролировать уровень кальция исследователями.

Принцип радиоизотопной модели заключается в введении лабораторным животным радиоактивного изотопа йода (^{131}I). Главным образом данная модель используется на беременных крысах и мышах для получения врожденного гипотиреоза в последующем их потомстве. Оптимальной дозой для крыс и мышей считается 150 микрокюри ^{131}I . Основной задачей является верификация повреждений, спровоцированных радиоактивным йодом в фолликулярных клетках щитовидной железы потомства [17]. С помощью этой модели были воспроизведены такие изменения, которые соответствовали врожденному гипотиреозу у человека, то есть атрофия клеток и снижение массы головного мозга, а также изменения массы тела в потомстве животных [18]. Другие находки включают важные изменения в щитовидной железе у крыс, а именно повреждения клеток щитовидной железы, уменьшение толщины стенок кровеносных сосудов, сильные воспалительные реакции и некротизирование фолликулярных клеток железы [19], а также гиперплазии и гипотрофии клеток, положительных к кальцитонину [19-20]. Достоинством модели является использование небольшого количества радиоактивного йода для развития дисфункции и деструкции щитовидной железы, приводящей к гипотиреозу. Недостатки этой модели зависят от необходимости соблюдения нормативных требований наличия специального разрешения на обращение с радиоактивными изотопами в сочетании с необходимостью специальных навыков обращения с таким материалом. Кроме того, последствия повреждения паращитовидной железы и разрушения парафолликулярных клеток щитовидной железы представляют собой важные недостатки.

Йод является важнейшим микроэлементом, необходимым для образования адекватного количества тиреоидных гормонов. Недостаток йода в пище считается самой главной и частой причиной гипотиреоза [21-23], поэтому использование диетической модели наиболее близко соответствует условиям возникновения и патогенеза этого заболевания. Диетическая модель гипотиреоза чаще всего использовалась на беременных крысах, которых кормили специальными йододефицитными диетами. Цель исследования состояла в том, чтобы индуцировать снижение синтеза гормонов щитовидной железы у материнских особей экспериментальных животных для того, чтобы спровоцировать

врожденный гипотиреоз и функциональные изменения гипоталамо-гипофизарной оси у их потомства [24]. В соответствии с этим исследованием было установлено, что гипотиреоз, индуцированный хроническим приемом йододефицитной диеты у взрослых особей или кормлением такой диетой их матерей в период беременности, отрицательно влияет на двигательную активность, нейромоторную компетентность и когнитивную активность самцов и самок крыс, подвергнутых такому воздействию [25]. Более того, было установлено, что такая диета провоцирует аборт, рассасывание (резорбцию) плода, материнскую смерть при родах и уменьшение размеров новорожденных животных. Также отмечены изменения (повреждения) гематоэнцефалического барьера, который влияет на транспорт питательных веществ [26]. Преимущества этой модели заключаются в постепенном снижении содержания йода у крыс без дополнительной манипуляции, неинвазивности и наибольшим сходством с реальными клиническими проявлениями гипотиреоза у людей и животных, в то время как единственным недостатком считается труднодоступность и дорогая стоимость данной диеты.

Фармакологическая модель гипотиреоза посредством введения антигипотиреоидных веществ у крыс является наиболее часто используемой. По этим моделям имеется больше сообщений, и они были лучше всего задокументированы. Существует два варианта этой модели в зависимости от вводимого препарата: первый вариант – посредством введения пропилтиоурацила, второй – введение метилимидазола. Исследования с этой моделью можно было бы проводить на крысах, мышах и кроликах и принцип метода заключается в том, чтобы давать животным воду с указанными выше антигипотиреоидными препаратами. При введении пропилтиоурацила цель состоит в том, чтобы спровоцировать снижение концентрации тиреоидного гормона. Это приводит к воспроизведению некоторых проявлений гипотиреоза, среди которых отмечены структурные повреждения головного мозга в гиппокампе и зубчатой извилине. Результатом такого повреждения являются когнитивные нарушения, изменения в синаптической передаче, нейронной пластичности, обучении и памяти у потомства крыс [27-28].

В случае метилимидазола цель состоит в том, чтобы обеспечить ингибирование синтеза трийодтиронина и тироксина через его химическую реакцию с молекулами йода (I_2) и образование стабильного продукта йод-метилимидазол, чтобы таким образом избежать йодизации тиреоидного гормона. Метилимидазол проходит через плацентарный барьер к плоду во время беременности в результате чего можно индуцировать гипотиреоз в потомстве животных. Тем не менее, плод развивается независимо от состояния щитовидной железы матери [29]. Другие результаты указывают на другие повреждения головного мозга, изменения в дендритном ветвлении клеток внутреннего зернистого слоя коры мозжечка, которые приводят к изменению паттерна движения в потомстве крыс, получавших метилимидазол [30]. Более того, сообщалось о снижении сосудистой плотности в периферической зоне сетчатки у крыс, обработанных метилимидазолом [31]. Другие исследователи показали, что антигипотиреоидные препараты, такие как метилимидазол и пропилтиоурацил, подавляют транскрипцию рецепторов тиреоидного гормона, тем самым проявляя дополнительные антигипотиреоидные свойства [32]. Преимуществами данной модели являются хорошее воспроизводство клинических характеристик гипотиреоза. В этой модели повреждение плода непосредственно не зависит от состояния материнской щитовидной железы, отсутствуют дополнительные манипуляции с животными, модель не дорогостоящая, относительно легкая в применении терапия. Антигипотиреоидные препараты хорошо растворимы в воде благодаря своим гидрофильным свойствам и успех в индукции гипотиреоза достигается небольшим количеством препарата (микро- и миллиграммы).

Генетическая модель гипотиреоза чаще применялась в исследованиях на мышах. Ее суть заключается в скрещивании гетерозиготных мышей со специфическими мутациями генов в различных факторах транскрипции, таких как TTF1 и PAX8, для получения мышей с двойными гетерозиготами. Результаты, полученные при помощи этой модели, обуславливали развитие потомства, имеющего малый размер щитовидной железы, высокий уровень ТТГ и снижение продукции белка тиреоглобулина [33].

Таблица 2

Преимущества и недостатки основных экспериментальных моделей гипотиреоза

№№ п/п	Модель	Преимущества	Недостатки	Ссылки
1	Хирургическая	Полная элиминация тиреоидных гормонов из крови	Инвазивная модель, требующая специальных хирургических навыков. Необходимость полностью удалять щитовидную железу. Потеря С-клеток щитовидной железы и удаление околощитовидных желез	[14-16]
2	Радиоактивная	Развитие врожденного гипотиреоза у потомства с помощью малых доз радиоактивного йода	Необходимость условий и специального разрешения для обращения с радиоактивными изотопами. Поражение околощитовидных желез и парафолликулярных клеток, нарушение метаболизма кальция	[17-20]
3	Диетическая	Неинвазивность и постепенное снижение уровня йода, наибольшее соответствие естественному течению заболевания у людей и животных	Специальная дорогостоящая диета	[21-26]
4	Фармакологическая	Воспроизведение многих характеристик как приобретенного, так и врожденного гипотиреоза. Неинвазивность и простота, растворимость препаратов в воде, минимальные количества препаратов	Технические проблемы, связанные с ошибками в расчете и дозировках препарата	[27-32]
5	Генетическая	Отсутствие специальных манипуляций с препаратами и щитовидной железой для индуцирования гипотиреоза	Дорогостоящая технология получения животных	[33-35]

Новая генетическая модель мышей, у которых были индуцированы мутации в гене, кодирующем двойную оксидазу (DUAOX2), которая является важным ферментом, участвующим в биосинтезе тиреоидных гормонов. Мутации в гене DUAOX2 позволяли также надежно получать эти изменения в щитовидной железе и других органах, вовлеченных в эндокринные изменения. Была составлена карта мутаций пораженной хромосомы и идентифицировано изменение пар оснований тимина на гуанин, а также другие изменения в 16-м экзоне DUAOX2. Выраженными морфологическими и биохимическими изменениями при использовании этой модели были гипофизарная

дисплазия, снижение уровня тироксина и повышение уровня ТТГ. Более того, у мышей с мутацией в гене, кодирующем DUAOX2 масса тела снизилась вдвое по сравнению с контрольными мышами. Отмечены также изменения в улитке внутреннего уха, следствием чего была глухота. Все эти изменения и повреждения были совместимы с характеристиками врожденного гипотиреоза у человека [34-35]. Важное преимущество генетической модели гипотиреоза заключается в том, что индуцирование гипотиреоза происходит посредством специфических изменений в генах, в результате чего получаются наиболее удобные организмы для изучения. Недостатки заключаются в дорогостоящих трансгенных животных в сочетании с тем, что их трудно получить.

Основные преимущества и недостатки рассмотренных выше экспериментальных моделей гипотиреоза суммированы в таблице 2.

Заключение. Гипотиреоз является системным хроническим заболеванием, вызывающим поражение практически всех органов организма животных и человека. Исследования на животных моделях, изучающих последствия гипотиреоза в различных органах, способствовали познанию патогенеза этой болезни и позволили лучше выяснить изменения, вызванные этой болезнью у пациентов. В последнее десятилетие фундаментальные исследования приобрели большую актуальность при использовании экспериментальных моделей, которые воспроизводят все или некоторые симптомы гипотиреоза у людей. Выделяют пять основных экспериментальных моделей гипотиреоза, каждая из которых обладает определенными преимуществами и недостатками, это хирургическая, радиоактивная, диетическая, фармакологическая и генетическая модели. Эти модели были усовершенствованы благодаря использованию различных инструментов, таких как электронная микроскопия, иммуногистохимия, иммунофлуоресценция, радиоиммуноанализ, геномные и протеомные исследования. Кроме того, использование сложного оборудования позволило приблизиться специалистам к более полному и целостному пониманию морфологических и функциональных проявлений гипотиреоза. Исследования на экспериментальных моделях представляют собой важный инструмент в плане получении информации по выяснению механизмов, лежащих в основе гипотиреоза, и, как следствие, улучшения профилактических и лечебно-диагностических стратегий.

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования.

Литература References

1. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58. DOI: 10.1007/s12325-019-01080-8.
2. Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, Frasoldati A, Misirchi I, Graziano F, Cipri C, Guastamacchia E, Triggiani V, Papini E. Shift from Levothyroxine Tablets to Liquid Formulation at Breakfast Improves Quality of Life of Hypothyroid Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(3):235-240. DOI: 10.2174/1871530318666180125155348.
3. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
4. Skvortsov VV, Tumarenko AV. *Klinicheskaya endokrinologiya. Kratkiy kurs. S-Pb: SpecLit, 2016.- 186s.*
5. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fad'yev VF. *Endokrinologiya. Moskva: GEOTAR-Media, 2013.- 432s.*
6. Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmun Rev.* 2008;7(7):530-537. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.04.006.
7. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51. DOI: 10.1093/bmb/ldr030.
8. Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Jorgensen T. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(1):21-28. DOI: 10.1530/eje.1.02068.

9. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923-931. DOI: 10.1210/jc.2013-2409.
10. Dew R, Okosieme O, Dayan C, Eligar V, Khan I, Razvi S, Pearce S, Wilkes S. Clinical, behavioural and pharmacogenomic factors influencing the response to levothyroxine therapy in patients with primary hypothyroidism-protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2017;6(1):60. DOI: 10.1186/s13643-017-0457-z.
11. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Hegedüs L, Brix TH. Excess mortality in patients diagnosed with hypothyroidism: a nationwide cohort study of singletons and twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1069-1075. DOI: 10.1210/jc.2012-3375.
12. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiia.* 2019;59(11):66-75. DOI.org/10.18087/cardio.2019.11.n414
13. Phelps SM, Rand AS, Ryan MJ. A cognitive framework for mate choice and species recognition. *Am Nat.* 2006;167(1):28-42. DOI: 10.1086/498538.
14. Tsujio M, Yoshioka K, Satoh M, Watahiki Y, Mutoh K. Skin morphology of thyroidectomized rats. *Vet Pathol.* 2008;45(4):505-511. DOI: 10.1354/vp.45-4-505.
15. Chen K, Carey LC, Valego NK, Rose JC. Thyroid hormone replacement normalizes renal renin and angiotensin receptor expression in thyroidectomized fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(2):R701-706. DOI: 10.1152/ajpregu.00232.2007
16. Zimmermann E, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Ribas CA, Nassif PA, Stieven Filho E, Przysiechny PE. Tracheal suture in rats with hypothyroidism: wound healing study. *Acta Cir Bras.* 2009;24(4):282-289. DOI: 10.1590/s0102-86502009000400007.
17. Usenko V, Lepekhin E, Lyzogubov V, Kornilovska I, Ushakova G, Witt M. The influence of low doses 131I-induced maternal hypothyroidism on the development of rat embryos. *Exp Toxicol Pathol.* 1999;51(3):223-227. DOI: 10.1016/S0940-2993(99)80100-6.
18. Torlak V, Zemunik T, Modun D, Capkun V, Pesutić-Pisać V, Markotić A, Pavela-Vrancić M, Stančić A. 131 I-induced changes in rat thyroid gland function. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(8):1087-1094. DOI: 10.1590/s0100-879x2006005000127.
19. Usenko VS, Lepekhin EA, Lyzogubov VV, Kornilovska IN, Apostolov EO, Tytarenko RG, Witt M. The influence of maternal hypothyroidism and radioactive iodine on rat embryonal development: thyroid C-cells. *Anat Rec.* 1999 Sep 1;256(1):7-13. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(19990901)256:1<7::AID-AR2>3.0.CO;2-O.
20. Hershman JM, Okunyan A, Rivina Y, Cannon S, Hogen V. Prevention of DNA double-strand breaks induced by radioiodide-(131)I in FRTL-5 thyroid cells. *Endocrinology.* 2011;152(3):1130-1135. DOI: 10.1210/en.2010-1163.
21. Bakhareva IV. Thyroid diseases and their impact on the course of pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist=Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2013;13(4):38-44.
22. Kopylova EYu, Perevoshchikova NK, Zinchuk SF. Modern problems of iodine deficiency. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2010;3(42):3-8.
23. Platonova NM. Iodine deficiency: current status. *Clinical and experimental thyroidology.* 2015;11(1):12-21. DOI: 10.14341/ket201511-21.
24. McLanahan ED, Andersen ME, Fisher JW. A biologically based dose-response model for dietary iodide and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the adult rat: evaluation of iodide deficiency. *Toxicol Sci.* 2008;102(2):241-253. DOI: 10.1093/toxsci/kfn312.
25. van Wijk N, Rijntjes E, van de Heijning BJ. Perinatal and chronic hypothyroidism impair behavioural development in male and female rats. *Exp Physiol.* 2008;93(11):1199-1209. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042416.
26. Sundari SB, Venu L, Sunita Y, Raghunath M. Chronic maternal dietary iodine deficiency but not thiocyanate feeding affects maternal reproduction and postnatal performance of the rat. *Indian J Exp Biol.* 2007;45(7):603-609.
27. Kawada J, Mino H, Nishida M, Yoshimura Y. An appropriate model for congenital hypothyroidism in the rat induced by neonatal treatment with propylthiouracil and surgical thyroidectomy: studies on

- learning ability and biochemical parameters. *Neuroendocrinology*. 1988;47(5):424-430. DOI: 10.1159/000124945.
28. Gilbert ME. Alterations in synaptic transmission and plasticity in area CA1 of adult hippocampus following developmental hypothyroidism. *Brain Res Dev Brain Res*. 2004;148(1):11-18. DOI: 10.1016/j.devbrainres.2003.09.018.
29. Isaia F, Aragoni MC, Arca M, Demartin F, Devillanova FA, Floris G, Garau A, Hursthouse MB, Lippolis V, Medda R, Oppo F, Pira M, Verani G. Interaction of methimazole with I2: X-ray crystal structure of the charge transfer complex methimazole-I2. implications for the mechanism of action of methimazole-based antithyroid drugs. *J Med Chem*. 2008;51(13):4050-4053. DOI: 10.1021/jm8001857.
30. Hasebe M, Matsumoto I, Imagawa T, Uehara M. Effects of an anti-thyroid drug, methimazole, administration to rat dams on the cerebellar cortex development in their pups. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(5):409-414. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2008.03.007.
31. Berkowitz BA, Luan H, Roberts RL. Effect of methylimidazole-induced hypothyroidism in a model of low retinal neovascular incidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(3):919-921. DOI: 10.1167/iovs.03-0914.
32. Moriyama K, Tagami T, Usui T, Naruse M, Nambu T, Hataya Y, Kanamoto N, Li YS, Yasoda A, Arai H, Nakao K. Antithyroid drugs inhibit thyroid hormone receptor-mediated transcription. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1066-1072. DOI: 10.1210/jc.2006-1621.
33. Amendola E, De Luca P, Macchia PE, Terracciano D, Rosica A, Chiappetta G, Kimura S, Mansouri A, Affuso A, Arra C, Macchia V, Di Lauro R, De Felice M. A mouse model demonstrates a multigenic origin of congenital hypothyroidism. *Endocrinology*. 2005;146(12):5038-5047. DOI: 10.1210/en.2005-0882
34. Johnson KR, Marden CC, Ward-Bailey P, Gagnon LH, Bronson RT, Donahue LR. Congenital hypothyroidism, dwarfism, and hearing impairment caused by a missense mutation in the mouse dual oxidase 2 gene, *Duox2*. *Mol Endocrinol*. 2007;21(7):1593-1602. DOI: 10.1210/me.2007-0085.
35. Mustapha M, Fang Q, Gong TW, Dolan DF, Raphael Y, Camper SA, Duncan RK. Deafness and permanently reduced potassium channel gene expression and function in hypothyroid *Pit1dw* mutants. *J Neurosci*. 2009;29(4):1212-1223. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4957-08.2009.

Авторская справка

Чаулин Алексей Михайлович, аспирант, кафедра гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, врач клинической лабораторной диагностики, клинко-диагностическая лаборатория, Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова, Самара, Россия; **e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com**

Григорьева Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: histology@bk.ru**

Суворова Галина Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий, кафедра гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: gsuvmed@yandex.ru**