Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

Інес Веласко[1], Сара К. Бат[2], Маргарет П. Рейман[2]

Йод як незамінний нутрієнт протягом перших 1000 днів життя

[1]Відділення педіатрії, акушерства і гінекології, Госпіталь Ріотінто, Авда ла Ескуіла 5,21660 Мінас-де-Ріотінто, Уельва, Іспанія
[2]Факультет дієтології, факультет охорони здоров'я та медичних наук, Університет Суррея, Гілфорд GU2 7XH, Великобританія

Надійшла: 11 січня 2018 року. Прийнята до друку: 27 лютого 2018 року. Опублікована: 01 березня 2018 року.

Nutrients 2018, 10(3), 290; https://doi.org/10.3390/nu10030290

Йод є важливим мікронутрієнтом, що входить до складу гормонів щитоподібної залози. Хоча дефіцит йоду може призводити до широкого спектра розладів протягом усього життя, цей мікронутрієнт є найважливішим на ранніх стадіях розвитку, оскільки розвиток мозку плода залежить від надходження йоду. За останні два десятиліття розуміння фізіології щитоподібної залози під час вагітності істотно поглибилось. Крім того, рецептори тиреоїдних гормонів ідентифіковані й охарактеризовані в плацентарних та ембріональних тканинах, що дало змогу нам пролити світло на передачу гормонів щитоподібної залози від матері до плода. Експериментальні дослідження показали, що цитоархітектоніка кори головного мозку може бути непоправно порушена при дефіциті йоду, викликаючи аномальні патерни міграції нейронів, пов'язані з когнітивними порушеннями у дітей. У цьому контексті необхідно переглянути роль йоду як ключового фактора в програмуванні розвитку нервової системи плода і немовляти, приділяючи особливу увагу питанням легкої і помірної йодної недостатності.

Мета — узагальнити існуючі дані досліджень як на тваринах, так і на людях, про вплив дефіциту йоду (зокрема, материнської гіпотироксинемії) на розвиток мозку та неврологічні або поведінкові розлади, такі як знижений коефіцієнт інтелекту (IQ) чи синдром дефіциту уважності та гіперактивності. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: йод, дефіцит, розвиток нервової системи, поведінкові розлади, фетальне програмування.

Iodine as essential nutrient during the first 1000 days of life

Ines Velasco[1], Sarah C. Bath[2], Margaret P. Rayman[2]*
[1]Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Unit, Hospital de Riotinto, Avda La Esquila 5, 21660 Minas de Riotinto, Huelva, Spain
[2]Department of Nutritional Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford GU2 7XH, UK

Iodine is an essential micronutrient incorporated into thyroid hormones. Although iodine deficiency can lead to a broad spectrum of disorders throughout life, it is most critical in the early stages of development, as the foetal brain is extremely dependent on iodine supply. During the last two decades, our understanding of thyroid physiology during gestation has substantially improved. Furthermore, thyroid hormone receptors have been identified and characterised in placental and embryonic tissues, allowing us to elucidate the maternal-foetal transfer of thyroid hormones. Experimental studies have demonstrated that the cyto-architecture of the cerebral cortex can be irreversibly disturbed in iodine deficiency causing abnormal neuron migratory patterns which are associated with cognitive impairment in children. In this context, the role of iodine as key factor in the programming of foetal and infant neurodevelopment, needs to be revisited with a special focus on areas of mild to moderate iodine deficiency.

Purpose — to summarize the available evidence from both animals and human studies, for the effect of iodine deficiency (particularly, of maternal hypothyroxinemia) on brain development and neurological or behavioural disorders, such as lower intelligence quotient (IQ) or attention deficit hyperactivity disorder. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: iodine, deficiency, neurodevelopment, behavioural disorders, foetal programming.

Йод как незаменимый нутриент на протяжении первых 1000 дней жизни

Инес Веласко[1], Сара К. Бат[2], Маргарет П. Рейман[2]
[1]Отделение педиатрии, акушерства и гинекологии, Госпиталь Риотинто, Авда ла Ескуила 5,21660 Минас-де-Риотинто, Уельва, Испания
[2]Факультет диетологии, факультет здравоохранения и медицинских наук, Университет Суррея, Гилфорд GU2 7XH, Великобритания

Йод является важным микронутриентом, который входит в состав гормонов щитовидной железы. Хотя дефицит йода может приводить к широкому спектру расстройств в течение всей жизни, этот микронутриент является наиболее важным на ранних стадиях развития, поскольку развитие мозга плода зависит от поступления йода. За последние два десятилетия наше понимание физиологии щитовидной железы во время беременности существенно углубилось. Кроме того, рецепторы тиреоидных гормонов идентифицированы и охарактеризованы в плацентарных и эмбриональных тканях, что позволило пролить свет на передачу гормонов щитовидной железы от матери к плоду. Экспериментальные исследования показали, что цитоархитектоника коры головного мозга может быть необратимо нарушена при дефиците йода, вызывая аномальные паттерны миграции нейронов, связанные с когнитивными нарушениями у детей. В этом контексте необходимо пересмотреть роль йода как ключевого фактора в программировании развития нервной системы плода и младенца, уделяя особое внимание вопросам легкой и умеренной йодной недостаточности.

Цель — обобщить имеющиеся данные исследований, как на животных, так и на людях, о влиянии дефицита йода (в частности, материнской гипотироксинемии) на развитие мозга и неврологические или поведенческие расстройства, такие как сниженный коэффициент интеллекта (IQ) или синдром дефицита внимательности и гиперактивности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: йод, дефицит, развитие нервной системы, поведенческие расстройства, фетальное программирование.

Вступ

Гормони щитоподібної залози прямо або опосередковано беруть участь у багатьох метаболічних і процесах розвитку, таких як термальна і метаболічна регуляція, соматичний ріст і розвиток, а також функціонування центральної нервової системи (ЦНС) [1,2]. Потреба в йоді під час вагітності зростає як для задоволення потреб плода, так і для зміни фізіології щитоподібної залози матері [3].

Йод вважається важливим мікронутрієнтом, оскільки він надходить виключно з дієтичних

*Correspondence: inesvelas@msn.com; Tel.: +0034-696-914-449; Fax: +0034-959-025-347

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

або йодних добавок, і його не можна замінити жодним іншим нутрієнтом у процесі розвитку людини [4].

Ця необхідність стає ще очевиднішою на ранніх стадіях внутрішньоутробного життя, оскільки адекватне споживання йоду під час вагітності необхідне для досягнення оптимального розвитку нервової системи плода [2,5]. Плід, а потім і дитина, є найуразливішим до йодної недостатності (ЙН) [6].

Протягом багатьох років вважалося, що ЙН є проблемою, характерною тільки для певних географічних регіонів і конкретних осіб (наприклад, тих, хто погано харчується), і що вона призводить до чітко визначеного клінічного спектра (гіпотиреоз, зоб і пошкодження головного мозку) [7]. Однак поява ЙД у деяких промислово розвинених країнах викликала занепокоєння з приводу когнітивних наслідків такого дефіциту [8,9].

Фетальне програмування — концепція, що пов'язує умови харчування і навколишнього середовища під час ембріонального і внутрішньоутробного розвитку з ризиком захворювань у пізнішому віці [10]. Встановлено, що перші 1000 днів життя є «вікном можливостей» для потенційних заходів втручання, здатних визначити найважливіші шляхи росту і розвитку людини [11].

Мета огляду — узагальнити сучасні знання, отримані з досліджень на тваринах і на людях, про дефіцит йоду як ключового фактора у фетальному програмуванні, зокрема, про розвиток мозку та неврологічні або поведінкові розлади, такі як знижений коефіцієнт інтелекту (IQ) або синдром дефіциту уважності та гіперактивності (СДУГ).

Матеріали та методи

Проведено пошук у MEDLINE, EMBASE і Web of Science з використанням таких медичних предметних рубрик (MeSH) як критерію залучення: йод, добавки йоду, діти, плід, розвиток нервової системи, мозок, когнітивні функції. Далі ці результати поділено на експериментальні дослідження (табл. 1) і дослідження на людях.

Проведено додатковий пошук інформації для оцінки потенційної ефективності застосування йоду під час вагітності та в дитинстві, а також впливу цього мікронутрієнта на когнітивні й нейропсихологічні результати, включаючи тільки інформацію, отриману із систематичних оглядів і метааналізу (табл. 2). Оскільки критерієм залучення був дизайн дослідження, для огляду обрано інформацію щодо легкого і помірного дефіциту йоду, а також серйозного дефіциту йоду. Одинадцять досліджень відповідали критеріям залучення, і не було досліджень, які слід було б вилучити.

1. Фізіологія щитоподібної залози під час вагітності

Вагітність супроводжується значними змінами функції щитоподібної залози внаслідок складного поєднання чинників, специфічних для вагітності, які стимулюють щитоподібну залозу матері [12]. Протягом першої половини гестації хоріонічний гонадотропін людини, який виробляється плацентою, має вплив, схожий з дією тиреотропного гормону (ТТГ) (через структурну гомологію між молекулами), і безпосередньо стимулює щитоподібну залозу матері [1,12]. У цей період щитоподібна залоза плода неактивна, тому плід повністю залежить від тироксину матері [13,14]. Незважаючи на те, що щитоподібна залоза плода починає функціонувати в період 18–20 тижнів гестації [15], йод продовжує надходити тільки від матері.

Вагітність пов'язана з підвищеною потребою в гормонах щитоподібної залози [1,12]. У здорових вагітних жінок з адекватним споживанням йоду щитоподібна залоза регулює вивільнення гормонів для досягнення нового балансу і підтримує цей баланс до кінця гестаційного процесу [16]. У цілому підвищену потребу в гормонах можна задовольнити тільки за рахунок пропорційного збільшення вивільнення гормонів, яке безпосередньо залежить від надходження йоду з їжею [5,8].

Адаптація до підвищеної потреби в йоді досягається щитоподібною залозою без проблем, коли є достатні внутрішні запаси йоду щитоподібної залози [3]. І навпаки, коли щитоподібна залоза неадекватно реагує (наприклад, через дефіцит йоду), такі зміни в потребах щитоподібної залози не можуть бути адекватно задоволені, а механізми адаптації — успішними [16]. Очевидно, що серйозніший дефіцит йоду призводить до складніших наслідків для плода і матері [6,7]. Неадекватна реакція щитоподібної залози спостерігається навіть у здорових вагітних жінок, які мешкають у регіонах, де дефіцит йоду не перевищує легкого й помірного рівня [17,18].

2. Зміна парадигми пренатального дефіциту йоду

З часу перших епідеміологічних досліджень, проведених Pharoah [19] і Thilly [20] у 1970-х роках,

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

Таблиця 1

Експериментальні дослідження, що демонструють зони мозку, на які вплинула гіпотироксинемія матері

Джерело	Дизайн дослідження	Структурні зміни	Функціональні або клінічні наслідки
Lavado-Autric (2003) [21]	Самок щурів тримали на дієті з низьким вмістом йоду	Значну частку нейронів виявлено в зонах, які були аберантними або не відповідними щодо дати народження	Зміни гістогенезу та цитоархітектоніки мозку плода можуть пояснити когнітивні порушення в потомства
Auso (2004) [22]	Стимулювання помірної та транзиторної гіпотироксинемії в самок щурів метимазолом (ММІ)	Цитоархітектоніка та радіальний розподіл нейронів значно змінені в соматосенсорній корі і гіпокампі	Підвищена частота аномальних реакцій на звукові подразники. Схильність до аудіогенних припадків
Opazo (2008) [23]	Стимулювання материнської гіпотироксинемії в самок щурів за допомогою ММІ	Значне зниження здатності мозку до просторового навчання. Порушення стабільності дендритів і синапсів. Негативні зміни в довгостроковій потенціації, що впливають на когнітивні процеси	Порушення здатності до навчання, тривала затримка процесу навчання
Babu (2011) [24]	Самок щурів тримали на дієті з низьким вмістом йоду і давали питну воду з 1% KClO4 (для зниження вмісту йоду в щитоподібній залозі)	Значне зниження рівня основного білка мієліну (ОБМ) та мітохондріального гену цитохром с-оксидази III (Cox III) під час розвитку неокортексу. Збільшення кількості апоптотичних нейронів, розподілених у всіх шарах неокортексу	Чутливість гормонів щитоподібної залози в постнатальній корі головного мозку вища до зниження Т4, ніж до концентрації Т3
Pinazo-Duran (2011) [25]	Модель контрольованого дефіциту гормонів щитоподібної залози на щурах	Затримка розвитку глії та мієлінізація зорового нерва	Зменшення об'єму ока та площі поперечного перерізу зорового нерва. Витончення шарів сітківки
Wei (2013) [26]	Чотири групи самок щурів: контрольна група, легка ЙН, серйозна ЙН і група з ММІ	Порушення росту білків, пов'язаних з аксонами. Затримка росту аксонів у гіпокампі. Пошкодження морфологічного аксона в розвиненому гіпокампі	Недостатність розвитку аксонів може сприяти регенерації аксонів у гіпокампі, але цей процес може неповністю компенсувати пошкодження, викликані низьким вмістом тироксину
Gilbert (2014) [27]	Самкам щурів давали пропілтіоурацил (ПТУ) в питній воді для пригнічення синтезу гормонів щитоподібної залози	Наявність субкортикальної гетеротопії, на кшталт нейрональної помилки міграції, що призводить до утворення нейронів, олігодендроцитів і мікроглій у мозолистому тілі потомства	Субкортикальна гетеротопія в людей — серйозний тип вад розвитку, часто пов'язаний із важковиліковною епілепсією в дитячому віці
Wang (2014) [28]	Модель материнської гіпотироксинемії (з використанням помірної ЙН дієти) і дві моделі материнського гіпотиреозу (за допомогою серйозної ЙН дієти та води з ММІ відповідно)	Зниження проліферації прекурсорів нейронів гранул мозочка (CGNP). Зменшення загальної дендритної довжини клітин Пуркіньє (найважливіших нейронів мозочка)	Порушення координації рухів і рухової активності, в яких мозочок відіграє вирішальну роль
Cisternas (2016) [29]	Стимулювання материнської гіпотироксинемії в самок щурів за допомогою ММІ	Порушення розподілу синаптичного білка та порушення функції нейронів. Цей згубний ефект залежить від цілісності астроцитів і нейронів	Порушення нейрональної пластичності, що залежить від взаємодії астроцитів і нейронів
Gilbert (2016) [30]	Самкам щурів давали пропілтіоурацил (ПТУ) в питній воді для пригнічення синтезу гормонів щитоподібної залози	Знижена експресія нейротрофінів, важливих для нейронної обробки. Обмежена залежна від активності індукція нейропластичності в гіпокампі. Зміни зберігалися і в зрілому віці, незважаючи на повернення до еутиреозу	Змінені структурні і функціональні шляхи як у мозку, що розвивається, так і в мозку дорослого
Opazo (2017) [31]	Стимулювання материнської гіпотироксинемії в самок щурів за допомогою ММІ	Незбалансована реактивність мікроглії (знижена) і астроцитів (підвищена) на запальні подразники	Астроцити можуть різко реагувати на запалення, викликаючи смерть нейронів у центральній нервовій системі

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

зв'язок між серйозним дефіцитом йоду у вагітних жінок і неврологічними ураженнями плода був ретельно проаналізований та наведений у науковій літературі.

Протягом тривалого часу вважалося, що основним чинником, відповідальним за зміни в неврологічному розвитку плода, був гіпотиреоз матері (визначений як підвищена концентрація ТТГ у сироватці з низьким рівнем вільного тироксину FT4) на ранніх термінах вагітності [42]. Таким чином, коли виявляли у вагітної жінки нормальну функцію щитоподібної залози, то зміни в розвитку нервової системи плода вважалися малоймовірними.

Однак за останні два десятиліття епідеміологічні та експериментальні дослідження пока-

Таблиця 2

Огляд та метааналіз впливу йодної недостатності на когнітивний і нейропсихологічний розвиток

Джерело	Рік	Кількість досліджень	Кількість суб'єктів	Коментарі	Висновки
Bleichrodt [32]	1994	21 18	2676 2214	Систематичний огляд (21 дослідження) і метааналіз (18 досліджень). Об'єднано спостережні та інтервенційні дослідження, проведені у 1969–1991 рр.	Ряд досліджень вказує на негативний вплив ЙН на когнітивний розвиток у дітей і дорослих із регіонів, що серйозно страждають від ЙН, але інші дослідження явно не демонструють такого впливу. Метааналіз: різниця між групами з дефіцитом йоду та групами без ЙН становить 13,5 балу IQ
Verhoef [33]	2003	12 15	— —	Метааналіз. Спостережні та інтервенційні дослідження проаналізовано окремо	Спостережні дослідження показують, що ЙН асоціюється з порушенням когнітивного розвитку. ЙН у першій половині вагітності не поправна
Qian [34]	2004	37	12291	Метааналіз досліджень із Китаю. Аналіз спостережних досліджень, інтервенційних досліджень як під час, так і після вагітності	Заподіяна шкода інтелекту дітей, які наражалися серйозній ЙН, була значною, про що свідчить втрата IQ на 12,5 балу; діти відновили 8,7 балу IQ за рахунок вживання йоду або достатності йоду під час та після вагітності
Melse — Boonstra [35]	2010	7	615	Огляд контрольованих досліджень (більшість з яких — рандомізовані) застосування йодних добавок у дітей	Застосування йоду дітьми шкільного віку може відкоригувати певні затримки когнітивної діяльності. Вживання добавок йоду в ранньому віці може бути ефективнішим за їх застосування в шкільному віці
Skeaff [36]	2011	8	844	Огляд інтервенційних досліджень, проведених у вагітних жінок у разі легкої та помірної ЙН	Необхідне проведення добре спланованих досліджень для визначення впливу добавок йоду у вагітних жінок із легким та помірним дефіцитом йоду на нервовий розвиток дітей
Trumpff [8]	2013	7 5 5	3660 425 935	Три окремі огляди (всі дослідження — з Європи) про вплив на когнітивний / психомоторний розвиток дітей: материнської гіпотироксинемії. неонатальної гіпертиротропінемії. йодна саплементація	Важко встановити прямий зв'язок між ЙН матері і материнською гіпотироксинемією, а також між ЙН матері і підвищеним рівнем ТТГ у дітей при народженні. Деякі дослідження показують, що додавання йоду з першого триместру до кінця вагітності може знизити ризик затримки когнітивного і психомоторного розвитку дитини
Bougma [37]	2013	2 8 9 4	147 1943 2027 2441	Систематичний огляд і метааналіз. Чотири окремі дослідження: 1. РКД із саплементацією йоду матерям (2 дослідження). 2. Не-РКД із саплементацією йоду матерям і/або немовлятам (8 досліджень). 3. Проспективне когортне дослідження, стратифіковане відповідно до йодного статусу вагітних (9 досліджень). 4. Проспективне когортне дослідження, стратифіковане відповідно до йодного статусу новонароджених (4 дослідження)	Дефіцит йоду має істотний вплив на розумовий розвиток. У середньому показники такого впливу були на 6,9–10,2 пункту нижчими в дітей з ЙН, ніж у дітей з надлишком йоду. Для точнішої кількісної оцінки впливу ЙН на затримку розумового розвитку в дітей молодшого віку необхідні більш ретельно сплановані РКД, у тому числі дослідження ролі йодованої солі

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

Продовження таблиці 2

Джерело	Рік	Кількість досліджень	Кількість суб'єктів	Коментарі	Висновки
Zhou [38]	2013	2 6	19683 719	Систематичний огляд. 2 РКД проведено в регіонах із серйозною ЙН та 6 РКД у регіонах із легкою та помірною ЙН	Додавання йоду під час вагітності або в період зачаття в регіонах із серйозною формою ЙН знижувало ризик кретинізму, але не поліпшувало дитячого інтелекту, загального розвитку, росту або результатів вагітності, хоча поліпшувало деякі моторні функції
Taylor [39]	2014	17	641	Систематичний огляд та метааналіз. 9 РКД і 8 спостережних досліджень застосування йоду під час вагітності в регіонах із легким і середнім ступенем ЙН	Додавання йоду поліпшують деякі показники щитоподібної залози матері і можуть поліпшити когнітивні функції у дітей шкільного віку, навіть у регіонах із незначною ЙН
Lam [40]	2017	2	494	Систематичний огляд. Включено РКД, що оцінюють вплив йоду на когнітивні здібності або успішність у навчанні серед дітей віком 4–18 років	Додавання йоду призвело до значного поліпшення невербального рухомого інтелекту в дітей з ЙН, але без суттєвих змін пам'яті
Taylor [41]	2017	3	507	Систематичний огляд та метааналіз. РКД йодної інтервенції під час вагітності	У жодному РКД не виявлено суттєвої різниці між експериментальною і контрольною групами щодо когнітивних функцій дітей

зали, що нервовий розвиток плода порушується не тільки при гіпотиреозі матері, але й при гіпотироксинемії на ранніх термінах вагітності [21,43,44]. Ізольовану гіпотироксинемію під час вагітності визначають як наявність вільного тироксину (FT4) нижче 2,5 перцентиля при рівні тиреотропіну (ТТГ) у межах норми [45]. Зниження рівня материнського Т4 для мозку, що розвивається, викликає порушення. На рисунку 1 наведено відмінності між класичним і сучасним розумінням фізіології пренатальної ЙН.

3. Передача йоду і гормонів щитоподібної залози від матері до плода

У всіх видів ссавців плацента активно переносить йодид із кровотоку матері в кровотік плода, забезпечуючи йодид для синтезу гормонів щитоподібної залози [2].

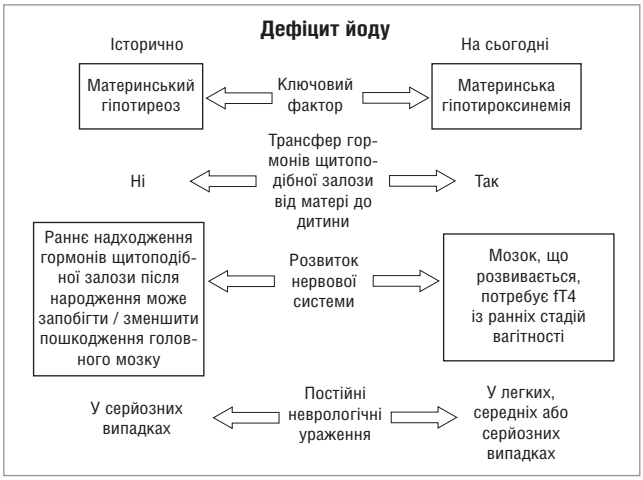

Рис. 1. Внутрішньоутробний і неонатальний вплив йодної недостатності під час вагітності. Основним досягненням стало те, що факт передачі материнського гормону плодові під час вагітності став загальноприйнятим, як і порушення в потомства навіть за відсутності материнського гіпотиреозу

За нормальних умов ембріональні тканини мають набір захисних механізмів, які захищають їх розвиток. Деякі з цих механізмів — це фізичні бар'єри (плацента і оболонки яєчників), які перешкоджають вільній передачі материнських гормонів щитоподібної залози плодові, запобігаючи впливу коливань у плазмі, які відбуваються в кровотоку матері [46,47]. Інший захисний механізм — це присутність ферментів дейодинази в плаценті і тканинах головного мозку плода [48]. Ферменти дейодинази, особливо 2-го типу (DIO2), наявні в мозку, що розвивається, перетворюють материнський fT4 у трийодтиронін (Т3), оскільки пряма передача материнського Т3 надзвичайно низька [46,48].

У разі дефіциту йоду в раціоні харчування організм активує механізми саморегуляції, так що Т3 переважно синтезується з Т4 як спосіб збереження йоду [49,50]. Це призводить до гіпотироксинемії в матері, коли рівні Т4 у плазмі падають, але рівні циркулюючих Т3 й ТТГ залишаються нормальними [45,51].

Гіпотироксинемія з'являється у здорових вагітних жінок (без будь-яких клінічних ознак або основної патології щитоподібної залози) і вказує на нездатність матері передати адекватний Т4 ембріонові для його правильного неврологічного розвитку [45].

Материнську гіпотироксинемію в першій половині вагітності пов'язують із постійними і

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

непоправними неврологічними змінами ембріона і плода [44]. Експериментальні дослідження на тваринах допомогли краще охарактеризувати зони мозку, уражені недостатнім рівнем fT4 (табл. 1) [21–31].

Традиційно вважалося, що материнська гіпотироксинемія виникає тільки через недостатнє споживання йоду з їжею, якого не вистачає для задоволення потреб у йоді під час вагітності. Проте недавні дослідження показали появу материнської гіпотироксинемії навіть у регіонах із достатнім вмістом йоду [52–54], можливо, у зв'язку з факторами, що викликають порушення ендокринних функцій, ліками або автоімунним захворюванням щитоподібної залози [44]. Якою б не була причина, недостатній рівень постачання Т4 для нервових тканин, що розвиваються, можливо, зумовлює формування стійких негативних когнітивних і/або поведінкових наслідків у потомства.

4. Неврологічний розвиток плода і наслідки пренатальної йодної недостатності

У людей розвиток кори головного мозку відбувається в період 6–24 тижні гестації [55]. Гормони щитоподібної залози прямо або опосередковано беруть участь у більшості процесів розвитку нервової системи ембріона і плода [2,56]. Це пояснює, чому недостатність щитоподібної залози на ранніх термінах вагітності викликає непоправні наслідки.

За даними досліджень, рецептори гормонів щитоподібної залози експресуються у великій кількості як у нейронах, так і в гліальних клітинах (астроцитах та олігодендроцитах) [57]. На рівні нейронів Т3 зв'язується з рецептором гормону щитоподібної залози, активуючи транскрипцію гена. Це сприяє експресії певних патернів генів, що беруть участь у розростанні аксонів і дендритів, а також у формуванні синапсів, мієлінізації, міграції клітин і проліферації специфічних клітинних популяцій [57,58]. Для правильної нейрональної організації (наприклад, синаптичної передачі, ламінарної цитоархітектоніки кори головного мозку) необхідна відповідна взаємодія з гліальними клітинами. Зрозуміло, що розвиток плода відбувається в дуже точній і обмеженій послідовності подій [57]. Період реакції клітини називається «компетенцією» [59]. Та сама клітина не демонструє реакції до чи після цього періоду. Також очевидно, що послідовність дозрівання формується не послідовністю незалежних подій, а скоріше каскадом, де кожна аномальна подія впливає на подальший розвиток.

Таким чином, будь-яка ситуація, яка ставить під загрозу передачу материнського гормону щитоподібної залози плодові, порушує процес міграції нейронів. Як наслідок, нейрони не досягають кінцевого пункту призначення у верхніх шарах, і їх аномальне розташування викликає зміни в ламінарній архітектоніці кори головного мозку [60]. При біопсії, проведеній на експериментальних тваринах, виявлено, що дефіцит материнського гормону щитоподібної залози викликає постійні і непоправні ураження цитоархітектоніки кори головного мозку [21]. Як і при гестаційному гіпотиреозі, гіпотироксинемія викликає розмитість неокортикального шару (рис. 2).

З визнанням майже універсальної участі гормонів щитоподібної залози в розвитку і проліферації нервової тканини плода неважко передбачити складний спектр неврологічних розладів, які можуть бути пов'язані з дефіцитом йоду на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку. Непоправні ураження кори головного мозку, гіпокампу і мозочка мають чітко визначені характеристики:

- відсутність ураження енцефального стовбура або спинного мозку попередить безпосередні моторні симптоми, але координація рухів буде порушена [60];
- ураження торкнуться вищих інтегративних зон кори головного мозку з недостатньо чітко охарактеризованим анатомічним підґрунтям, включаючи «німі»

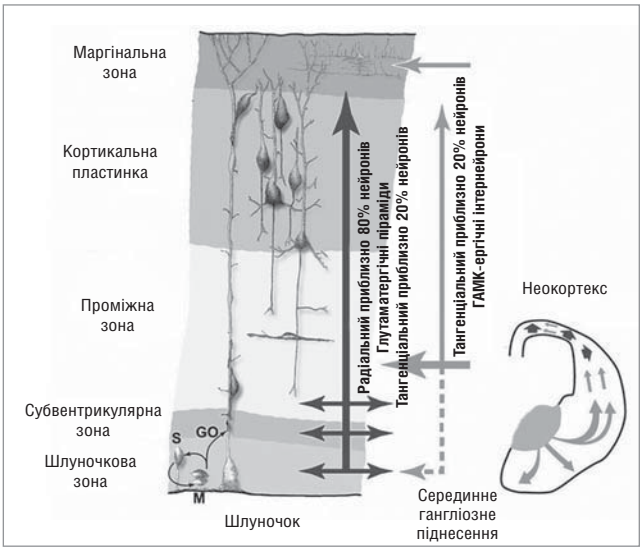

Рис. 2. На процес міграції нейронів впливає помірно низький рівень гормонів щитоподібної залози на ранньому етапі життя плода. На рисунку наведено деформовану кортикальну пластинку, де як радіальний (сіра стрілка), так і тангенціальний (чорна стрілка) шляхи міграції порушені внаслідок материнської гіпотироксинемії (люб'язно надано P. Berbel). ГАМК (GABA) — γ-аміномасляна кислота

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

(що не проявляють симптомів патології) зони асоціативної кори [61];
- клінічних проявів у перинатальному періоді не буде, але симптоми з'являться в пізнішому дитячому або шкільному віці [57];
- такі ураження важко виявити за допомогою сучасних методів пренатальної діагностики, таких як ультразвукова діагностика або магнітно-резонансна томографія плода [62].

5. Еволюція картини пошкоджень мозку, спричинених дефіцитом йоду

Важливі зміни в популяції (такі як програми йодування солі, стратегії йодної саплементації та збагачення йодом або навіть йодна профілактика, не регламентована на національному рівні) сприяли поступовому викоріненню найсерйозніших клінічних проявів перинатальної ЙН [5,6]. Епідеміологія ЙН еволюціонувала від зобу і розумової відсталості до нового клінічного спектра нейропсихологічних розладів, пов'язаних із материнською гіпотироксинемією [63,64].

У різних дослідженнях, оглядах і метааналізах, зроблено спроби кількісно оцінити вплив дефіциту йоду на когнітивний і нейропсихологічний розвиток дітей (табл. 2) [8,32–41], проте висновки істотно різняться через: (I) включення досліджень із регіонів як із серйозним, так і з легким та помірним ступенями ЙН; (II) відмінності в критеріях залучення до дослідження, при цьому деякі дослідження фокусувалися на впливі ЙН, тоді як інші оцінювали вплив йодної саплементації або збагачення йодом; (III) використання різних тестів для вимірювання і оцінки розвитку; та навіть (IV) рік проведення дослідження. Зрозуміло, що зміни в статусі йодного споживання (наприклад, у результаті впровадження універсального йодування солі) за останні десятиліття істотно змінили роль впливу ЙН та навіть йодної саплементації в цільових групах населення.

У найновішому рандомізованому, подвійному, сліпому, плацебо контрольованому дослідженні застосування йодних добавок у вагітних жінок із помірним дефіцитом йоду з Таїланду та Індії не виявлено впливу на розвиток нервової системи дітей віком 5–6 років [65]. Однак слід зазначити, що, хоча середня концентрація йоду в сечі (131 мкг/л) за класифікацією є станом йододефіциту, в одній з країн (Індія) вагітні жінки фактично отримували йод у достатній кількості (у середньому — 188 мкг/л); більш того, і Таїланд, і Індія — країни з програмами йодування солі, де населення в цілому споживає достатньо йоду. Отже, ймовірно, що в цих жінок вагітність розпочалася за достатнього рівня запасів йоду в щитоподібній залозі для задоволення потреб як власного організму, так і плода протягом вагітності [65,66].

Два обсерваційні дослідження, проведені у Великій Британії та Австралії, оцінювали зв'язок пізнавальної здатності потомства і дефіцитом йоду, де дефіцит йоду — це концентрація йоду в сечі нижче 150 мкг/л у вагітних жінок [43,67]. У когорті поздовжнього дослідження батьків і дітей ALSPAC[1] у дітей від матерів із дефіцитом йоду (що визначається як співвідношення йоду до креатиніну нижче 150 мкг/г) спостерігався значно вищий ризик субоптимальних когнітивних результатів за субшкалами вербального IQ, точності читання і розуміння прочитаного у віці 8–9 років, а також середній загальний IQ, який виявився на 3,4 бала нижчим [67]. В Австралії діти, народжені від матерів із концентрацією йоду в сечі нижче 150 мкг/л, мали нижчі оцінки з орфографії у віці 9 років, хоча отримані результати про зв'язок між англійською граматикою і грамотністю були відкориговані після поправки на рід занять та освіту матерів [43]. Такі результати збереглися і в підлітковому віці, незважаючи на те, що діти росли в багатому на йод середовищі після введення обов'язкового збагачення хліба йодованою сіллю у 2009 р. [68]. З іншого боку, багата на йод когорта Покоління R[2] в Нідерландах не продемонструвала значущого зв'язку між низькою концентрацією йоду в сечі матері та невербальним IQ або розумінням мови в дітей [69], хоча масштаби наслідків були аналогічними з результатами дослідження ALSPAC.

Нещодавно обсерваційне дослідження населення, проведене в Норвегії (МоВА)[3], показало, що низьке споживання йоду матір'ю (нижче за розрахункову середню потребу 160 мкг/добу) під час вагітності пов'язане із затримкою розвитку мовлення дитини, поведінковими проблемами та порушеннями дрібної моторики у віці

[1] Поздовжнє дослідження батьків та дітей графства Єйвон.
[2] Покоління R (Generation R) – це проспективне популяційне когортне дослідження від зародка до юнацького віку в багатоетнічному міському населенні в Роттердамі, Нідерланди.
[3] Норвезьке когортне дослідження матері і дитини — це популяційні когортне дослідження, що включає понад 100 000 вагітностей.

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

3 роки [44]. Примітно, що застосування йоду під час вагітності не спричинило захисної дії [44].

Незважаючи на поліпшення йодного статусу населення багатьох країн у цілому, сьогодні склалася ситуація, за якої погіршення когнітивних функцій посилюється безліччю поведінкових розладів, таких як СДУГ або аутизм [54,70]. Наявні на цей час дані вказують на підвищений ризик СДУГ у дітей матерів з аномальними концентраціями гормонів щитоподібної залози в сироватці крові на ранніх термінах вагітності; СДУГ описаний у випадках гіпертиреозу [71], дефіциту йоду [72], материнської гіпотироксинемії [73] та легкої недостатності гормонів щитоподібної залози [74]. Дослідження МоВА в Норвегії показало, що низьке споживання йоду (<200 мкг/л) пов'язане з вищими показниками симптомів СДУГ, але не з діагнозом СДУГ [75]. Хоча додавання йоду під час вагітності було ефективнішим за застосування левотироксину (LT4) у пілотному дослідженні, спрямованому на поліпшення нейроінтелектуальних наслідків [76], однак не знижувало ризику СДУГ [75]. Дійсно, дослідження МоВА показало відсутність зв'язку між вживанням полівітамінних / мінеральних добавок, що містять йод, і симптомами, подібними СДУГ [75].

Крім того, серйозну материнську гіпотироксинемію на ранніх термінах вагітності незмінно пов'язують з аутистичними симптомами дітей [77]. Інші приховані психопатологічні симптоми описані в регіонах маргінальної ЙН: дефіцит гальмування, робочої пам'яті і глобального виконавчого функціонування в дітей від матерів із низьким рівнем концентрації йоду в сечі [78].

Цей спектр нейропсихологічних розладів можна розглядати за допомогою підходу біології розвитку [51], де структурні зміни в шарах кори, які спостерігаються в експериментах на тваринах, можуть допомогти пояснити розвиток поведінкових і психічних розладів протягом усього життя [79].

6. Дефіцит йоду та фетальне програмування

Дефіцит йоду на ранніх етапах розвитку людини призводить до антенатальних наслідків, схожих із дефектами нервової трубки, спричиненими дефіцитом фолієвої кислоти:

- в обох випадках умови харчування, що призводять до розвитку відхилень, відомі;
- відомі механізми, що викликають морфологічні зміни; в обох випадках порушується процес міграції нейронів. У разі дефекту нервової трубки припиняється міграція нейронів до нервового гребеня, тоді як за дефіциту йоду припиняється міграція нейронів до верхніх шарів кори головного мозку (рис. 2);
- можлива ефективна профілактика, в ідеалі — від передзачаття до кінця нейроґенезу.

З ранніх стадій вагітності потреби в йоді і рівні fT4 у сироватці крові матері змінюються; наявність материнської гіпотироксинемії в першому триместрі безпосередньо впливає на ембріогенез і розвиток нервової системи плода. Крім того, недавні дані досліджень свідчать, що материнська гіпотироксинемія має епігенетичний вплив на потомство, який підсилює регульовану експресію певних генів за допомогою транскрипції мРНК і/або придушення специфічних мікроРНК [80]. Це означає, що ЙН діє як хронічний дефіцит поживних речовин, що ускладнюється вагітністю та материнською гіпотироксинемією, а також може залишити слід на клітинах ЦНС потомства і впливати на постнатальний період.

7. Дефіцит йоду в ранньому дитинстві

Крім вагітних і жінок, які годують груддю, діти віком до 2 років визнані як вразливі до ЙН групи Міжнародною радою ВООЗ-ЮНІСЕФ із контролю за йодною недостатністю [66].

Нові дані підтверджують, з точки зору розвитку дітей протягом усього життя, що несприятливі обставини в ранньому віці мають довготривалий фізіологічний та епігенетичний вплив на розвиток мозку і пізнавальної діяльності [81]. У цьому сенсі йод відіграє ключову роль — робить істотний внесок у постнатальний розвиток та пластичність нервових тканин [82].

Хоча наслідки пренатальної ЙН не можна повністю подолати йодною саплементацією дітей [43,68,83], інтервенційні дослідження показали, що застосування йоду окремо або в поєднанні з іншими мікронутрієнтами в популяціях із супутньою недостатністю [84] може забезпечити немовлят та дітей молодшого віку достатньою кількістю мікронутрієнтів.

Недавнє рандомізоване, подвійне, сліпе, плацебо контрольоване дослідження порівнювало ефективність прямого застосування йоду немовлятами із непрямою йодною саплементацією (шляхом вживання йодних добавок матерями, які годують груддю) і виявило, що останній був ефективнішим [85]. Тому в регіонах із помірною та серйозною ЙН, де немає ефективних програм йодування солі, слід розглянути питання про застосування йоду матерями, які годують груддю [85].

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

«Турботливий догляд» — термін, що охоплює поняття харчування, навколишнього середовища та емоційної підтримки для сприяння розвитку ключових зон мозку, що матиме позитивні наслідки протягом усього життя, у тому числі поліпшення здоров'я і благополуччя, а також підвищення здатності вчитися і заробляти [86]. Здається очевидним, що адекватне споживання йоду важливе для досягнення цієї мети, але слід розуміти, що ефективність добавок йоду залежить від їх застосування протягом декількох паралельних критичних періодів, коли можна найефективніше поліпшити розвиток певних здібностей та навичок [87].

Висновки

Йод є необхідним нутрієнтом, особливо важливим для розвитку нервової системи. Незважаючи на певну обмеженість цього несистематичного огляду, його головна перевага полягає в тому, що зібрано найвагоміші дані як із досліджень на тваринах, так і на людях, для забезпечення повнішого розуміння ролі йоду в розвитку мозку та можливі наслідки його дефіциту на ранніх етапах життя людини.

Вагітність пов'язана з підвищеною необхідністю в гормонах щитоподібної залози [1,12]. Ця потреба може не задовольнятися достатньою мірою навіть у здорових вагітних жінок, які мешкають у регіонах, де статус дефіциту йоду не перевищує легкого або середнього [17,18] ступеня. На розвиток нервової системи плода впливає не тільки гіпотиреоз матері, але й гіпотироксинемія на ранніх термінах вагітності, а дослідження виявили материнську гіпотироксинемію навіть у регіонах із достатнім вмістом йоду. У всіх видів ссавців плацента активно транспортує йодид із материнської крові до кровотоку плода, забезпечуючи йодид для синтезу гормонів щитоподібної залози [2]. Будь-яка ситуація, що ставить під загрозу передачу материнського гормону щитоподібної залози плодові, може призвести до непоправних уражень кори головного мозку, гіпокампу та мозочка. Незважаючи на поліпшення йодного статусу серед населення багатьох країн у цілому, склалася ситуація, за якої погіршення когнітивних функцій посилюється безліччю поведінкових розладів, таких як СДУГ або аутизм [54,70]. Таким чином, дефіцит йоду діє як хронічний дефіцит поживних речовин, що ускладнюється вагітністю та материнською гіпотироксинемією, а також може залишити слід на клітинах ЦНС дитини та впливати на постнатальний період. Йод відіграє ключову роль — робить істотний внесок у постнатальний розвиток та пластичність нервових тканин [82].

Подяка. Автори висловлюють подяку Бербель за наданий рисунок 2 і відповідні коментарі, а також Департаменту харчування для здоров'я і розвитку Всесвітньої організації охорони здоров'я за часткову фінансову підтримку цієї публікації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Springer, D.; Jiskra, J.; Limanova, Z.; Zima, T.; Potlukova, E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2017, 54, 102–116. [CrossRef] [PubMed]
2. Forhead, A.J.; Fowden, A.L. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. J. Endocrinol. 2014, 221, R87-R103. [CrossRef] [PubMed]
3. Pearce, E.N.; Lazarus, J.H.; Moreno-Reyes, R.; Zimmermann, M.B. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: An overview of current knowns and unknowns. Am. J. Clin. Nutr. 2016, 104, 918S-923S. [CrossRef] [PubMed]
4. Niwattisaiwong, S.; Burman, K.D.; Li-Ng, M. Iodine deficiency: Clinical implications. Cleve Clin. J. Med. 2017, 84, 236–244. [CrossRef] [PubMed]
5. Zimmermann, M.B.; Gizak, M.; Abbott, K.; Andersson, M.; Lazarus, J.H. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015, 3, 672–674. [CrossRef]
6. Vanderpump, M.P. Epidemiology of iodine deficiency. Minerva Med. 2017, 108, 116–123. [CrossRef] [PubMed]
7. Hetzel, B.S. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983, 2, 1126–1129. [CrossRef]
8. Trumpff, C.; De Schepper, J.; Tafforeau, J.; Van Oyen, H.; Vanderfaeillie, J.; Vandevijvere, S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. J. Trace Elem. Med. Biol. 2013, 27, 174–183. [CrossRef] [PubMed]
9. Rayman, M.P.; Bath, S.C. The new emergence of iodine deficiency in the UK: Consequences for child neurodevelopment. Ann. Clin. Biochem. 2015, 52, 705–708. [CrossRef] [PubMed]
10. Lane, R.H. Fetal programming, epigenetics, and adult onset disease. Clin. Perinatol. 2014, 41, 815–831. [CrossRef] [PubMed]
11. Baye, K.; Faber, M.Windows of opportunity for setting the critical path for healthy growth. Public Health Nutr. 2015, 18, 1715–1717. [CrossRef] [PubMed]
12. Moleti, M.; Trimarchi, F.; Vermiglio, F. Thyroid physiology in pregnancy. Endocr. Pract. 2014, 20, 589–596. [CrossRef] [PubMed]
13. Bernal, J.; Guadano-Ferraz, A.; Morte, B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications. Nat. Rev. Endocrinol. 2015, 11, 406–417. [CrossRef] [PubMed]
14. Rovet, J.F. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. Endocr. Dev. 2014, 26, 26–43. [CrossRef] [PubMed]
15. Obregon, M.J.; Calvo, R.M.; Del Rey, F.E.; de Escobar, G.M. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. Endocr. Dev. 2007, 10, 86–98. [PubMed]
16. Tingi, E.; Syed, A.A.; Kyriacou, A.; Mastorakos, G.; Kyriacou, A. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. J. Clin. Transl. Endocrinol. 2016, 6, 37–49. [CrossRef] [PubMed]
17. Oguz Kutlu, A.; Kara, C. Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey. Clin. Endocrinol. 2012, 77, 615–620. [CrossRef] [PubMed]

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

18. Bath, S.C.; Pop, V.J.; Furmidge-Owen, V.L.; Broeren, M.A.; Rayman, M.P. Thyroglobulin as a Functional Biomarker of Iodine Status in a Cohort Study of Pregnant Women in the United Kingdom. Thyroid 2016, 27, 426–433. [CrossRef] [PubMed]
19. Pharoah, P.O.; Buttfield, I.H.; Hetzel, B.S. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. Lancet 1971, 1, 308–310. [CrossRef]
20. Thilly, C.H.; Delange, F.; Lagasse, R.; Bourdoux, P.; Ramioul, L.; Berquist, H.; Ermans, A.M. Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978, 47, 354–360. [CrossRef] [PubMed]
21. Lavado-Autric, R.; Auso, E.; Garcia-Velasco, J.V.; Arufe Mdel, C.; Escobar del Rey, F.; Berbel, P.; Morreale de Escobar, G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. J. Clin. Investig. 2003, 111, 1073–1082. [CrossRef] [PubMed]
22. Auso, E.; Lavado-Autric, R.; Cuevas, E.; Del Rey, F.E.; Morreale De Escobar, G.; Berbel, P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocorticogenesis alters neuronal migration. Endocrinology 2004, 145, 4037–4047. [CrossRef] [PubMed]
23. Opazo, M.C.; Gianini, A.; Pancetti, F.; Azkcona, G.; Alarcon, L.; Lizana, R.; Noches, V.; Gonzalez, P.A.; Porto, M.; Mora, S.; et al. Maternal hypothyroxinemia impairs spatial learning and synaptic nature and function in the offspring. Endocrinology 2008, 149, 5097–5106. [CrossRef] [PubMed]
24. Babu, S.; Sinha, R.A.; Mohan, V.; Rao, G.; Pal, A.; Pathak, A.; Singh, M.; Godbole, M.M. Effect of hypothyroxinemia on thyroid hormone responsiveness and action during rat postnatal neocortical development. Exp. Neurol. 2011, 228, 91–98. [CrossRef] [PubMed]
25. Pinazo-Duran, M.D.; Pons-Vazquez, S.; Gallego-Pinazo, R.; Galbis Estrada, C.; Zanon-Moreno, V.; Vila Bou, V.; Sanz Solana, P. Thyroid hormone deficiency disrupts rat eye neurodevelopment. Brain Res. 2011, 1392, 16–26. [CrossRef] [PubMed]
26. Wei, W.; Wang, Y.; Wang, Y.; Dong, J.; Min, H.; Song, B.; Teng, W.; Xi, Q.; Chen, J. Developmental hypothyroxinaemia induced by maternal mild iodine deficiency delays hippocampal axonal growth in the rat offspring. J. Neuroendocrinol. 2013, 25, 852–862. [CrossRef] [PubMed]
27. Gilbert, M.E.; Ramos, R.L.; McCloskey, D.P.; Goodman, J.H. Subcortical band heterotopia in rat offspring following maternal hypothyroxinaemia: Structural and functional characteristics. J. Neuroendocrinol. 2014, 26, 528–541. [CrossRef] [PubMed]
28. Wang, Y.;Wang, Y.; Dong, J.;Wei,W.; Song, B.; Min, H.; Yu, Y.; Lei, X.; Zhao, M.; Teng,W.; et al. Developmental hypothyroxinemia and hypothyroidism reduce proliferation of cerebellar granule neuron precursors in rat offspring by downregulation of the sonic hedgehog signaling pathway. Mol. Neurobiol. 2014, 49, 1143–1152. [CrossRef] [PubMed]
29. Cisternas, P.; Louveau, A.; Bueno, S.M.; Kalergis, A.M.; Boudin, H.; Riedel, C.A. Gestational Hypothyroxinemia Affects Glutamatergic Synaptic ProteinDistribution and Neuronal Plasticity Through Neuron-Astrocyte Interplay. Mol. Neurobiol. 2016, 53, 7158–7169. [CrossRef] [PubMed]
30. Gilbert, M.E.; Sanchez-Huerta, K.; Wood, C. Mild Thyroid Hormone Insufficiency during Development Compromises Activity-Dependent Neuroplasticity in the Hippocampus of Adult Male Rats. Endocrinology 2016, 157, 774–787. [CrossRef] [PubMed]
31. Opazo, M.C.; Gonzalez, P.A.; Flores, B.D.; Venegas, L.F.; Albornoz, E.A.; Cisternas, P.; Bohmwald, K.; Nieto, P.A.; Bueno, S.M.; Kalergis, A.M.; et al. Gestational Hypothyroxinemia Imprints a Switch in the Capacity of Astrocytes and Microglial Cells of the Offspring to React in Inflammation. Mol. Neurobiol. 2017. [CrossRef] [PubMed]
32. Bleichrodt, N.; Born, M.P. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In The Damaged Brain of Iodine Deficiency: Cognitive, Behavioral, Neuromotor and Educative Aspects; Standbury, J.B., Ed.; Cognizant Communication Corporation: New York, NY, USA, 1994; pp. 195–200.
33. Verhoef, H.; West, C.E.; Bleichrodt, N.; Dekker, P.H.; Born, M.P. Effects of micronutrients during pregnancy and early infancy on mental and psychomotor development. In Micronutrient Deficiencies in the First Months of Life; Delange, F.,West, J.K.P., Eds.; S. Karger AG: Basel, Switzerland, 2003; pp. 327–357.
34. Qian, M.;Wang, D.;Watkins,W.E.; Gebski, V.; Yan, Y.Q.; Li, M.; Chen, Z.P. The effects of iodine on intelligence on children: A meta-analysis of studies conducted in China. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2005, 14, 32–42. [PubMed]
35. Melse-Boonstra, A.; Jaiswal, N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 24, 29–38. [CrossRef] [PubMed]
36. Skeaff, S.A. Iodine deficiency in pregnancy: The effect on neurodevelopment in the child. Nutrients 2011, 3, 265–273. [CrossRef] [PubMed]
37. Bougma, K.; Aboud, F.E.; Harding, K.B.; Marquis, G.S. Iodine and mental development of children 5 years old and under: A systematic review and meta-analysis. Nutrients 2013, 5, 1384–1416. [CrossRef] [PubMed]
38. Zhou, S.J.; Anderson, A.J.; Gibson, R.A.; Makrides, M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: A systematic review of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2013, 98, 1241–1254. [CrossRef] [PubMed]
39. Taylor, P.N.; Okosieme, O.E.; Dayan, C.M.; Lazarus, J.H. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: Systematic review and meta-analysis. Eur. J. Endocrinol. 2014, 170, R1-R15. [CrossRef] [PubMed]
40. Lam, L.F.; Lawlis, T.R. Feeding the brain-The effects of micronutrient interventions on cognitive performance among school-aged children: A systematic review of randomized controlled trials. Clin. Nutr. 2017, 36, 1007–1014. [CrossRef] [PubMed]
41. Taylor, R.M.; Fealy, S.M.; Bisquera, A.; Smith, R.; Collins, C.E.; Evans, T.J.; Hure, A.J. Effects of Nutritional Interventions during Pregnancy on Infant and Child Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients 2017, 9, 1265. [CrossRef] [PubMed]
42. Haddow, J.E.; Palomaki, G.E.; Allan,W.C.;Williams, J.R.; Knight, G.J.; Gagnon, J.; O'Heir, C.E.; Mitchell, M.L.; Hermos, R.J.; Waisbren, S.E.; et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N. Engl. J. Med. 1999, 341, 549–555. [CrossRef] [PubMed]
43. De Escobar, G.M.; Obregon, M.J.; del Rey, F.E. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. Public Health Nutr. 2007, 10, 1554–1570. [CrossRef] [PubMed]
44. Min, H.; Dong, J.; Wang, Y.; Wang, Y.; Teng, W.; Xi, Q.; Chen, J. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. Mol. Neurobiol. 2016, 53, 1613–1624. [CrossRef] [PubMed]
45. Furnica, R.M.; Lazarus, J.H.; Gruson, D.; Daumerie, C. Update on a new controversy in endocrinology: Isolated maternal hypothyroxinemia. J. Endocrinol. Investig. 2015, 38, 117–123. [CrossRef] [PubMed]
46. Akturk, M.; Oruc, A.S.; Danisman, N.; Erkek, S.; Buyukkagnici, U.; Unlu, E.; Tazebay, U.H. Na+/I- symporter and type 3 iodothyronine deiodinase gene expression in amniotic membrane and placenta and its relationship to maternal thyroid hormones. Biol. Trace Elem. Res. 2013, 154, 338–344. [CrossRef] [PubMed]
47. Calvo, R.M.; Jauniaux, E.; Gulbis, B.; Asuncion, M.; Gervy, C.; Contempre, B.; Morreale de Escobar, G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87, 1768–1777. [CrossRef] [PubMed]
48. Kester, M.H.; Martinez de Mena, R.; Obregon, M.J.; Marinkovic, D.; Howatson, A.; Visser, T.J.; Hume, R.; Morreale de Escobar, G. Iodothyronine levels in the human developing brain: Major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 3117–3128. [CrossRef] [PubMed]
49. Maia, A.L.; Goemann, I.M.; Meyer, E.L.; Wajner, S.M. Deiodinases: The balance of thyroid hormone: Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. J. Endocrinol. 2011, 209, 283–297. [CrossRef] [PubMed]
50. Strich, D.; Karavani, G.; Edri, S.; Gillis, D. TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent. Eur. J. Endocrinol. 2016, 175, 49–54. [CrossRef] [PubMed]
51. Dosiou, C.; Medici, M. Management of endocrine disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: Knowns and unknowns. Eur. J. Endocrinol. 2017, 176, R21-R38. [CrossRef] [PubMed]
52. Henrichs, J.; Ghassabian, A.; Peeters, R.P.; Tiemeier, H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: How and why? Clin. Endocrinol. 2013, 79, 152–162. [CrossRef] [PubMed]
53. Hynes, K.L.; Otahal, P.; Hay, I.; Burgess, J.R. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, 98, 1954–1962. [CrossRef] [PubMed]
54. Abel, M.H.; Caspersen, I.H.; Meltzer, H.M.; Haugen, M.; Brandlistuen, R.E.; Aase, H.; Alexander, J.; Torheim, L.E.; Brantsaeter, A.L. Suboptimal Maternal Iodine Intake Is Associated with Impaired Child Neurodevelopment at 3 Years of Age in the Norwegian Mother

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

and Child Cohort Study. J. Nutr. 2017, 147, 1314–1324. [CrossRef] [PubMed]
55. Zoeller, R.T.; Rovet, J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: Clinical observations and experimental findings. J. Neuroendocrinol. 2004, 16, 809–818. [CrossRef] [PubMed]
56. Stenzel, D.; Huttner,W.B. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. Front. Neuroanat. 2013, 7, 1–9. [CrossRef] [PubMed]
57. Moog, N.K.; Entringer, S.; Heim, C.;Wadhwa, P.D.; Kathmann, N.; Buss, C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. Neuroscience 2017, 342, 68–100. [CrossRef] [PubMed]
58. Mohan, V.; Sinha, R.A.; Pathak, A.; Rastogi, L.; Kumar, P.; Pal, A.; Godbole, M.M. Maternal thyroid hormone deficiency affects the fetal neocorticogenesis by reducing the proliferating pool, rate of neurogenesis and indirect neurogenesis. Exp. Neurol. 2012, 237, 477–488. [CrossRef] [PubMed]
59. Kohwi, M.; Doe, C.Q. Temporal fate specification and neural progenitor competence during development. Nat. Rev. Neurosci. 2013, 14, 823–838. [CrossRef] [PubMed]
60. Williams, G.R. Neurodevelopmental and Neurophysiological actions of thyroid hormone. J. Neuroendocrinol. 2009, 20, 784–794. [CrossRef] [PubMed]
61. Berbel, P.; Navarro, D.; Roman, G.C. An evo-devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development: Etiological implications for autism. Front. Endocrinol. (Lausanne) 2014, 5, 146. [CrossRef] [PubMed]
62. Valdes Hernandez, M.C.; Wilson, K.L.; Combet, E.;Wardlaw, J.M. Brain Findings Associated with Iodine Deficiency identified by Magnetic Resonance Methods: A Systematic Review. Open J. Radiol. 2013, 3, 180–195. [CrossRef]
63. Li, M.; Eastman, C.J. The changing epidemiology of iodine deficiency. Nat. Rev. Endocrinol. 2012, 8, 434–440. [CrossRef] [PubMed]
64. Moleti, M.; Sturniolo, G.; Trimarchi, F.; Vermiglio, F. The changing phenotype of iodine deficiency disorders: A review of thirty-five years of research in north-eastern Sicily. Ann. Ist. Super. Sanita 2016, 52, 550–557. [CrossRef]
65. Gowachirapant, S.; Jaiswal, N.; Melse-Boonstra, A.; Galetti, V.; Stinca, S.; Mackenzie, I.; Thomas, S.; Thomas, T.;Winichagoon, P.; Srinivasan, K.; et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017, 5, 853–863. [CrossRef]
66. Bath, S.C. Iodine supplementation in pregnancy in mildly deficient regions. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017, 5, 840–841. [CrossRef]
67. Bath, S.C.; Steer, C.D.; Golding, J.; Emmett, P.; Rayman, M.P. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Lancet 2013, 382, 331–337. [CrossRef]
68. Hynes, K.L.; Otahal, P.; Burgess, J.R.; Oddy, W.H.; Hay, I. Reduced Educational Outcomes Persist into Adolescence Following Mild Iodine Deficiency in Utero, Despite Adequacy in Childhood: 15-Year Follow-Up of the Gestational Iodine Cohort Investigating Auditory Processing Speed and Working Memory. Nutrients 2017, 9, 1354. [CrossRef] [PubMed]
69. Ghassabian, A.; Steenweg-de Graaff, J.; Peeters, R.P.; Ross, H.A.; Jaddoe, V.W.; Hofman, A.; Verhulst, F.C.; White, T.; Tiemeier, H. Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: Results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. BMJ Open 2014, 4, e005520. [CrossRef] [PubMed]
70. Fetene, D.M.; Betts, K.S.; Alati, R. Mechanisms in Endocrinology: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: A systematic review. Eur. J. Endocrinol. 2017, 177, R261-R273. [CrossRef] [PubMed]
71. Andersen, S.L.; Laurberg, P.;Wu, C.S.; Olsen, J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: A Danish nationwide cohort study. BJOG 2014, 121, 1365–1374. [CrossRef] [PubMed]
72. Vermiglio, F.; Lo Presti, V.P.; Moleti, M.; Sidoti, M.; Tortorella, G.; Scaffidi, G.; Castagna, M.G.; Mattina, F.; Violi, M.A.; Crisa, A.; et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 6054–6060. [CrossRef] [PubMed]
73. Oostenbroek, M.H.W.; Kersten, R.H.J.; Tros, B.; Kunst, A.E.; Vrijkotte, T.G.M.; Finken, M.J.J. Maternal hypothyroxinaemia in early pregnancy and problem behavior in 5-year-old offspring. Psychoneuroendocrinology 2017, 81, 29–35. [CrossRef] [PubMed]
74. Modesto, T.; Tiemeier, H.; Peeters, R.P.; Jaddoe, V.W.; Hofman, A.; Verhulst, F.C.; Ghassabian, A. Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. JAMA Pediatr. 2015, 169, 838–845. [CrossRef] [PubMed]
75. Abel, M.H.; Ystrom, E.; Caspersen, I.H.; Meltzer, H.M.; Aase, H.; Torheim, L.E.; Askeland, R.B.; Reichborn-Kjennerud, T.; Brantsaeter, A.L. Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. Nutrients 2017, 9, 1239. [CrossRef] [PubMed]
76. Moleti, M.; Trimarchi, F.; Tortorella, G.; Candia Longo, A.; Giorgianni, G.; Sturniolo, G.; Alibrandi, A.; Vermiglio, F. Effects of Maternal Iodine Nutrition and Thyroid Status on Cognitive Development in Offspring: A Pilot Study. Thyroid 2016, 26, 296–305. [CrossRef] [PubMed]
77. Roman, G.C.; Ghassabian, A.; Bongers-Schokking, J.J.; Jaddoe, V.W.; Hofman, A.; de Rijke, Y.B.; Verhulst, F.C.; Tiemeier, H. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. Ann. Neurol. 2013, 74, 733–742. [CrossRef] [PubMed]
78. Van Mil, N.H.; Tiemeier, H.; Bongers-Schokking, J.J.; Ghassabian, A.; Hofman, A.; Hooijkaas, H.; Jaddoe, V.W.; de Muinck Keizer-Schrama, S.M.; Steegers, E.A.; Visser, T.J.; et al. Low urinary iodine excretion during early pregnancy is associated with alterations in executive functioning in children. J. Nutr. 2012, 142, 2167–2174. [CrossRef] [PubMed]
79. O'Donnell, K.J.; Meaney, M.J. Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. Am. J. Psychiatry. 2017, 174, 319–328. [CrossRef] [PubMed]
80. Dong, H.; You, S.H.; Williams, A.; Wade, M.G.; Yauk, C.L.; Thomas Zoeller, R. Transient Maternal Hypothyroxinemia Potentiates the Transcriptional Response to Exogenous Thyroid Hormone in the Fetal Cerebral Cortex Before the Onset of Fetal Thyroid Function: A Messenger and MicroRNA Profiling Study. Cereb. Cortex 2015, 25, 1735–1745. [CrossRef] [PubMed]
81. Black, M.M.; Walker, S.P.; Fernald, L.C.H.; Andersen, C.T.; DiGirolamo, A.M.; Lu, C.; McCoy, D.C.; Fink, G.; Shawar, Y.R.; Shiffman, J.; et al. Early childhood development coming of age: Science through the life course. Lancet 2017, 389, 77–90. [CrossRef]
82. John, C.C.; Black, M.M.; Nelson, C.A., 3rd. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation during Early to Middle Childhood in Low-Resource Settings. Pediatrics 2017, 139, S59-S71. [CrossRef] [PubMed]
83. Bath, S.C. Direct or indirect iodine supplementation of infants? Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2, 184–185. [CrossRef]
84. Hess, S.Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: The evidence from human studies. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 24, 117–132. [CrossRef] [PubMed]
85. Bouhouch, R.R.; Bouhouch, S.; Cherkaoui, M.; Aboussad, A.; Stinca, S.; Haldimann, M.; Andersson, M.; Zimmermann, M.B. Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2, 197–209. [CrossRef]
86. Britto, P.R.; Lye, S.J.; Proulx, K.; Yousafzai, A.K.; Matthews, S.G.; Vaivada, T.; Perez-Escamilla, R.; Rao, N.; Ip, P.; Fernald, L.C.H.; et al. Nurturing care: Promoting early childhood development. Lancet 2017, 389, 91–102. [CrossRef]
87. Daelmans, B.; Darmstadt, G.L.; Lombardi, J.; Black, M.M.; Britto, P.R.; Lye, S.; Dua, T.; Bhutta, Z.A.; Richter, L.M.; Lancet Early Childhood Development Series Steering Committee. Early childhood development: The foundation of sustainable development. Lancet 2017, 389, 9–11. [CrossRef]

© 2018 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

від 45 кг [1]

від 15 кг [2]

від 5 до 15 кг [3]

Реєстраційні посвідчення: № UA/7234/02/01 необмежений з 08.05.2015 р.;
№ UA/7234/03/02 необмежений з 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/01 необмежений з 14.07.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

- **Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу [4]**
- **Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день [1, 2, 3, 5, 6]**

Азимед®, порошок для оральної суспензії [2, 3]

Склад. Діюча речовина [6]: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;
2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

Допоміжні речовини [6]: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма [6]. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група [6]. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання [6]. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:
- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодермати.

Протипоказання [6]. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу) [6].

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:
- для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії:
- для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 1200 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

Азимед®, таблетки [1, 5]

Діюча речовина: azithromycin (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:
- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодермати, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу) [1].

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.
2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.
3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.
4 Оценка взаимозаменяемости Азимеда — биоэквивалентность доказана! И.А.Зупанец, д.мед.н., профессор; Н.П.Безуглая, к.мед.н., доцент; В.В.Либина, к.биол.н.; И.Н.Орлова, И.В.Кудрис, Ю.Г.Кувайсков. Национальный фармацевтический университет, Харьков; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Киев. №1 (167) / 2013, «Ліки України».
5 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.
6 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;
2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.03.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Йодомарин®

калію йодид

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

• у період вагітності [1,2]

• у період годування груддю [1,2] • у дорослих та дітей [1,2]

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Вираження гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вогнищ щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код З11ОЗС за період січень -листопад 2020 р.

UA_Jod_04-2021_V1_Press. Матеріал затверджено 12.02.2021.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389.

BERLIN-CHEMIE MENARINI