

О щитовидной железе: от древности до наших дней

**С.И. Рыбаков,
Е.Я. Гирявенко**

ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Представления о щитовидной железе восходят к глубокой древности. Однако тиреологическое учение — научно обоснованное учение о щитовидной железе, является сравнительно молодым разделом эндокринологии, который сформировался и получил развитие в XIX-XX ст. Упоминания о щитовидной железе и ее заболеваниях содержатся в древних медицинских текстах Китая, Греции, Индии, Египта, Европы. Зоб, в связи с его наглядностью и распространенностью во многих регионах, всегда привлекал внимание окружающих. Нередко он изображался на картинах и рисунках исследователей и художников. Сразу следует оговориться, что все упоминания о «зобе» как заболевании щитовидной железы в прошлые века относительно условны. Сюда включались, помимо собственно патологии щитовидной железы, различные воспалительные, опухолевые и прочие заболевания шеи, лимфатических, слюнных желез, мягких тканей шеи, шейного отдела пищевода и т.д. Даже описание в XIV ст. щитовидной железы как самостоятельного органа не способствовало формированию четких представлений о ее функциях и тиреоидной патологии с присущими функциональными и клинико-морфологическими характеристиками. Лишь с началом XIX века стало формироваться учение о функциях, структуре, вариантах

заболеваний щитовидной железы, их причинах, патогенезе, методах диагностики и направленного лечения.

Данное сообщение имеет целью описание эволюции представлений о щитовидной железе как самостоятельном органе внутренней секреции, ее структуры, функций, их характеристик, особенностей, параллельно воздавая должное памяти исследователей, изучавших этот орган. В рамках журнальной статьи подобная попытка представляется мало реальной с учетом масштабов проблемы, поэтому многие вопросы вынужденно освещаются предельно кратко. В связи с этим, за небольшими исключениями, ограниченно затрагиваются проблемы патологии щитовидной железы, которые были предметом описания в многочисленных монографиях и обзорах и многие из которых еще ждут своих авторов.

Первые упоминания о зобе содержатся в китайских источниках, датированных примерно 2700 гг. до н.э. Император Shen-Nung (2638-2698 до н.э.) в книге «Pen-Tsao Tsing» («Трактат о травах и корнях») детально описал опухоли шеи, которые с успехом лечились кореньями и травами, в частности морскими водорослями [1]. Правда, высказываются сомнения в существовании этой исторической фигуры. Параллельно существуют ссылки на то, что сведения о зобе датируются 3500 г. до н.э. [1-3]. Примерно в это же время целитель Huang-Ti Nei Ching (2697-2597 гг. до н.э.) сообщал о двух видах опухолей шеи, вызванных, как он счи-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Лекції

тал, скоплением воздуха (собственно опухоли) и скоплением крови (воспалительные). Позднее Shan Khai Tsing (770-220 г. до н.э.) связывал появление опухолей на шее, уже можно определенно сказать — зоба, с качеством потребляемой питьевой воды в горных районах. Он писал: «Не живи долго в горах, где черная земля и талая вода; от долгого питья такой воды будет зоб» [4]. Через некоторое время было обращено внимание на сочетание зоба с нарушениями умственных способностей. Известный китайский историк и врач Ge-Khun (317-419 г. до н.э.) рекомендовал лечение зоба сарагасовыми водорослями, губками, ламинариями, а Shen Shi-Fan (420-501 г. до н.э.) — употреблением в пищу сырой щитовидной железы оленя. Позднее, в 85 г.н.э., врач Tshui Chin-Thi дифференцированно описывал опухоли шеи и выделял «солидные» (злокачественные?) новообразования, которые считались неизлечимыми, и «подвижные» (доброкачественные?), излечимые. Вряд ли он представлял, из какого органа они исходили. Тенденция употреблять для лечения зоба морские водоросли и щитовидные железы животных сохранялась в Китае на протяжении столетий. Например, уже в период позднего средневековья император Кан-си из династии Цин предписывал своим поданным в Мукдене (район йодного дефицита) употреблять в пищу не менее 2 кг морской капусты в год; в результате в этом регионе был почти ликвидирован эндемический зоб [1-10].

В своде документов индийской медицины — Аюрведа, появление которого относят к XIV веку до н.э., зоб назывался «galaganda», и описывались его признаки. Один из основоположников аюрведческой медицины Ashray Charaka оставил трактат «Charaka Samhita», в котором подробно описал зоб (galaganda) и даже привел его классификацию. Были выделены три типа заболевания: Vataja, симптомы которого были сходны с описываемым ныне гипертиреозом, Karhaja — соответствующий гипотиреозу, и Medaja — тиреоидная киста. Для предупреждения «гипотиреоидного зоба» он рекомендовал включение в рацион достаточного количества молока, риса, зеленого горошка, сока сахарного тростника, огурцов и предостерегал от употребления кислых продуктов, которые могли усугубить течение заболевания. Параллельно другими врачами предлагался ряд препаратов

растительного происхождения для усиления основного обмена, средства, обладающие диуретическим эффектом, для уменьшения отеков. Для лечения «гипертиреоза» также рекомендовался ряд растительных препаратов. Индийские врачи у больных с зобом выделяли отеки с образованием вдавлений и без, отеки лица, стоп. Они ошибочно считали, что отеки являются причиной развития зоба, а не наоборот. Все эти данные можно условно рассматривать как зачаточные сведения о функциях щитовидной железы [4, 5, 8, 11, 12].

Об опухолях шеи упоминается в древнейшем египетском Ebers Papyrus (1500 г. до н.э.). В нем содержится описание опухолей шеи, в том числе, очевидно, зоба, и отмечается, что их лечили, возможно, хирургическим путем или прикладыванием солевых примочек. На сохранившихся изображениях царицы Клеопатры специалисты усматривают у нее утолщение и сглаженность контуров шеи, что связывают с наличием зоба [13-16].

В Европе большое внимание исследователей привлекал район Альп, где распространенность опухолей шеи — зоба достигала значительных масштабов, тогда как на средиземноморском побережье этого не наблюдалось. Данный факт в I-III в.н.э. неоднократно отмечали выдающиеся поэты и философы Греции, Рима Ювенал, Витрувий, Овидий, Плиний. Они связывали появление опухолей шеи у жителей этих регионов с характером потребляемой питьевой воды и указывали на наличие у некоторых признаков кретинизма, задержки умственного развития и упоминали о применении высушенных водорослей [1, 2, 6, 17, 18]. На этот период приходится также жизнь и деятельность ряда выдающихся предшественников медицинского мира, которые уделяли внимание зобу — Hippocrates (460-337 г. до н.э.), Galen (130-200 г. н.э.), Celsus (25 г. до н.э. — 50 г.н.э.).

Одни из самых ранних упоминаний о зобе в греческой медицине принадлежат Hippocrates и Plato [2]. Они описывали щитовидную железу вместе со слюнными железами и тимусом и считали, что она имеет губчатое строение и предназначена для увлажнения дыхательных путей. Происхождение зоба связывалось с употреблением воды из тающих снегов. В своей книге «Glandule» он писал, что при заболеваниях желез шеи они становятся «бугристыми, утолщен-

ными и вызывают струму» [19-21]. Выдающийся врач, хирург, философ Cl. Galen (129-200 н.э.) [2] высказал иную точку зрения. Он предположил, что губчатая структура этих желез больше предназначена для всасывания, чем для секреции, и считал, что зоб выполняет буферную функцию между мозгом и сердцем и является грыжевидным выпячиванием гортани. Он выделял железу в качестве самостоятельного органа. Cl. Galen знал о существовании гипофиза и предложил теорию «транспорта жизненной теплоты к нервам и зобу», т.е. это были первые зачаточные мысли о существовании гипофизарно-тиреоидной регуляции. Он описал двух мальчиков, которые после операции по поводу опухоли шеи потеряли голос, и подчеркнул важность предупреждения повреждения возвратных нервов в подобных операциях [22-24].

Выдающийся врач А. Celsus (25 до.н.э. — 50 н.э.) высказал предположение об отличии зоба от других опухолей шеи, но подтверждение эта точка зрения получила лишь в средние века. А. Celsus в своем восьмитомном труде «De Re Medica» (Кн. 6, Гл. 6, 13) отмечал, что зоб расположен перед гортанью, под кожей, может иметь паренхиматозную или кистозную структуру, содержит жидкость, подобную меду. Последний тип он предлагал лечить хирургическим путем, а при невозможности использовать каустическую соду [16]. Известный поэт-сатирик древности, автор 16 поэм, объединенных в 5 томах, D. Juvenal оставил меткое упоминание о существовании эндемического зоба: «Кто в Альпах удивится шее набухшей» [4, 8, 10, 25]. Существовало несколько обозначений зоба, хотя его в этот период не отличали от других опухолей шеи. В частности, Hippocrates использовал термины «gongrona», «choiron», Celsus — «bronchocele», римские медики — «tumors gutturis», «guttur tumidum».

Период между началом современного летоисчисления и средневековым Возрождением отмечен сравнительно небольшими достижениями в изучении щитовидной железы. Aetii of Amideni (527-665) — один из первых византийских христианских врачей и писателей VI века, оставил после себя 17 книг по медицине, скомпонованных в 4 блока по разным разделам. В частности, он описал «зобоподобное утолщение шеи», экзофтальм при некоторых зобах. Сам зоб он рассматривал как аневризму. Предполагают, что он

выполнил одну из первых тиреоидэктомий. По другим источникам, Aetii ссылаясь на римского хирурга Leonidas, который произвел эту операцию и предупреждал об опасности повреждения «голосовых нервов». Однако он сдержанно относился к возможностям оперативного лечения зоба [2, 8, 26, 27]. Paulus of Aegineta (665-690) описал несколько форм зоба: «стеатоматозный» (жировой), гиперпластический, «медовый», заполненный густым тягучим содержимым, подобным меду. Вообще все опухоли шеи он определял как бронхоцеле, т.к. наиболее распространенным в прошлом наименованием их было «целе». Ему принадлежит семитомное руководство по медицине, которое охватывало почти все разделы патологии на уровне знаний того времени. Оно оказало большое влияние на развитие медицины, в том числе арабской [2, 28, 29].

Имеются другие многочисленные греческие тексты, в которых приводятся сведения об определенной эндемичности «опухолей шеи», их структуре, наличии сопутствующего экзофтальма при некоторых из них. Интересная деталь — наличие экзофтальма сочеталось с возбудимостью, изменениями настроения, снижением работоспособности. В этот же период появляются многочисленные изображения зоба на иконах, картинах, скульптурах византийских художников [6, 27, 28, 30, 31].

Описания зоба неоднократно появлялись в трудах ученых таджикско-персидского Востока. В частности, выдающийся хирург Albucasis (1013-1106) разделял зобы на врожденные и приобретенные, также считал их грыжей глотки, нередко имеющей характер абсцесса. Зоб, достигший значительных размеров, он рекомендовал оперировать. Предполагают, что он первым разработал технику и выполнил тиреоидэктомию под обезболиванием опиумом. Avicenna (980-1037) в знаменитом труде «Канон врачебной медицины» указывал на связь «увеличения объема шеи» с экзофтальмом и считал это проявлениями единого заболевания, которое сочетается с повышенным аппетитом, отсутствием чувства насыщения даже после обильной пищи. Экзофтальм он объяснял слабостью мышц орбиты. Другой известный врач Al-Jurjani в своем труде «Treasury of the King of Khwarazm» (1110) значительное место уделил описанию зоба, в частности отмечал связь зоба с экзофтальмом [29, 32-34].

Лекції

Во времена раннего средневековья зоб оставался объектом интереса представителей различных медицинских школ. Так, Rodgerius Salerniatans (1179), Gilbertus Anglicus (1249), Bruno di Longbrudo (1252) и др. продолжали изучать связь возникновения зоба с условиями проживания, режимами питания населения, в частности в Альпах [5]. На этом основании предлагались различные способы лечения, включая рекомендации использовать различные травы, водоросли и даже морскую воду [5, 16, 35]. Позднее Paracelsus (1439-1541) впервые высказал предположение о связи зоба с наличием некоторых минералов в питьевой воде; правда, ошибочно он считал, что это был сульфид железа. Он также предполагал, что существует тесная связь между эндемическим зобом и кретинизмом, считая последний следствием зоба [4, 16, 18, 36]. Уже в этот период появлялись сведения, что распространенность зоба не ограничивается отдельными регионами Европы. М. Polo [37] в 1271 г. во время своего путешествия в Китай описал многочисленные случаи зоба у жителей провинции Туркан (Туркмения) и указал на их связь с характером употребляемой питьевой воды. На американском континенте еще в доколумбовскую эпоху также обнаруживали нередкие случаи зоба, который называли «scoto» [38]. Параллельно с реальными представлениями о природе зоба даже среди представителей научного мира имели хождение разные фантастические взгляды на причины его появления, структуру, влияние на организм. В частности, считали, что зоб развивается в результате интенсивной физической работы, возникает у женщин при родах и «натуживании», у людей с желчным, вздорным характером; высказывались мнения о влиянии фаз луны на возникновение зоба, а лечить пытались путем прикосновения к зобу руки короля [39].

Очевидно, первой реальной попыткой вычленив увеличение щитовидной железы из общего понятия «зоб» следует считать исследование итальянского анатома, хирурга Mundino de'Liuzzi (1270-1326). Его заслугой явилось возрождение анатомии как науки о строении человеческого тела с помощью секционной практики, вскрытий. В своем труде «Anothomia of Mundius Liucius» (1316), выдержавшей 40 изданий, в главе о сосудах шеи он описал две железы, которые получили название «миндалевид-

ное тело», «миндалины». Они располагались под передними мышцами шеи, ниже гортани. Функция их, по мнению автора, состояла в увлажнении трахеи, сохранении формы (контуров) шеи и в защите расположенных глубже сосудов [40]. Позднее, в XV-XVI в. некоторые анатомы (Achillini, Massa, Zerbus) пытались доказать, что автор имел в виду расположенные выше истинные миндалины. Известный анатом Berengario da Carpi, комментируя труд Mundini, доказал, что описанные железы не могли быть миндалинами и, как оказалось впоследствии, представляли две доли железы, которая спустя 200 лет была идентифицирована как щитовидная [40, 41]. В течение последующих нескольких столетий щитовидная железа как самостоятельный орган особенно не привлекала внимания исследователей.

Перелом наступил во времена Ренессанса, в XVI-XVII ст. выдающийся анатом Andreas Vesalius (1514-1564) в семитомном иллюстрированном труде «De Humani Corporis Fabrica Libri Septem» (1543) [42], как считали, впервые описал щитовидную железу. Он указал, что она состоит из двух отдельных частей (долей), достаточной величины, грибообразной формы, расположенных по бокам основания гортани, имеет «сочную, мясистую» структуру, с многочисленными сосудами на поверхности; предназначена для увлажнения трахеи. Назвал он эти образования «glandulae larynges» [2, 16, 42]. A. Vesalius был активным последователем взглядов Galen и в области изучения и преподавания анатомии значительно превзошел его. Он занимал университетскую кафедру в Падуе, но в результате нападок собственного учителя J. Sylvius и ученика R. Columbus вынужден был покинуть Университет, сжечь свой труд и перебраться в Испанию. R. Columbus (1516-1559) [43] также дифференцировал щитовидную железу от других органов шеи. Он отмечал, что она крупнее у женщин, чем у мужчин, у некоторых женщин она оттесняет гортань впереди за счет расположения под ней. R. Columbus «унаследовал» кафедру A. Vesalius в Университете, где читал лекции и практиковал как хирург и анатом, в числе его пациентов был Michelangelo. Спустя почти два столетия было установлено, что честь первого детального описания щитовидной железы принадлежит одному из гигантов Ренессанса Леонардо да Винчи (1452-1519). В 1510 г.

он, изучая анатомию в госпитале Св. Марии в Милане, выполнил свыше 30 вскрытий и сделал серию детальных зарисовок щитовидной железы и окружающих ее анатомических структур. К сожалению, они пропали и были обнаружены лишь в XVIII столетии. Не имея представлений о функции железы, автор считал, что она выполняет косметическую роль и фиксирует трахею [25, 44, 45]. Позднее В. Eustachius (1520-1574) [22, 46] описал перешеек щитовидной железы — *isthmus*, и указал, что она является единым органом. Параллельно с ним J. Casserio (1545-1616) оставил одно из первых топографо-анатомических описаний этого органа в виде образования подковообразной формы, расположенного спереди от гортани и трахеи, состоящего из двух частей и лишённого выводного протока [47, 48]. Эти взгляды окончательно подтвердил G. Morgagni (1682-1771), указавший, что железа состоит из двух долей, соединенных перешейком [22]. Наличие зоба и признаков тиреоидной недостаточности (кретинизма) привлекало внимание многочисленных живописцев — Микельанджело, Дюрера и др., в своих картинах отразивших характерные признаки этой патологии.

Выдающийся английский врач Т. Wharton (1614-1673) в своем труде «*Adenographia...*» (1656) [49], наряду с описанием надпочечников, поджелудочной железы, 5 страниц посвятил щитовидной железе. С учетом топографии он предложил именовать ее «*thyroid gland*» (*thyreos* — греч. *shield*, щит), но считал ее двумя отдельными железами. Ему также принадлежит заслуга описания средних размеров, веса железы. Он предполагал, без уточнения, что ей присуща специфическая секреторная функция, но, находясь в плену предшествующих заблуждений, оставался в уверенности, что она предназначена для поддержания формы, согревания и увлажнения органов шеи [24, 45, 50, 51].

Зачатками представлений о секреторной функции щитовидной железы явились работы выдающегося физиолога, анатома, ботаника А. von Haller (1728-1778) [16, 50, 52], который считал, что щитовидная железа, тимус, селезенка являются беспротоковыми железами, которые выделяют какие-то вещества, поступающие в кровотоки и влияющие на функционирование организма. К аналогичным выводам пришел Т. de Bordeu (1722-1776). Он предположил, что

эти гипотетические вещества выделяются не только железами, но и каждым органом, и суммарно они интегрируют деятельность организма. Он также обратил внимание на распространенность зоба в некоторых альпийских районах и отмечал, что женщины болеют чаще и железа у них достигает больших размеров, чем у мужчин [2, 50, 53].

Однако даже с началом XIX века по-прежнему оставалось неизвестным истинное функциональное предназначение щитовидной железы. Так, анатом Н. Lushka (1802-1874) рассматривал ее как «подушку», предохраняющую дыхательные пути, сосуды и нервы шеи, а N. Merkel (1857) считал, что она укрепляет гортань и модулирует голос, т.е. они повторяли высказывания, сделанные еще в древности. S. Schreger (1768-1883) описал особенности кровоснабжения железы и высказал предположение, что она выполняет роль своеобразного шунта, предохраняющего головной мозг от внезапных изменений кровообращения [5, 50].

Девятнадцатый век открыл эпоху интенсивного изучения щитовидной железы, познания сущности протекающих в ней физиологических и патологических процессов. В 1802 г. итальянский исследователь J. Flaiani (1741-1808) описал два случая сочетания зоба с тахикардией [54]. Аналогичные данные сообщил через 8 лет итальянский ученый — А. Testa (1756-1814) [55], но ни тот, ни другой не усматривали связи между этими клиническими признаками. Пальма первенства в описании этих состояний с попытками трактовать их как единое заболевание принадлежит британскому врачу G. Perry (1755-1822) [56], который начиная с 1786 г. наблюдал 8 больных «с увеличенной щитовидной железой и частыми сердечными сокращениями»; у первого из них был экзофтальм. Эти данные были опубликованы лишь через 3 года после его смерти в 1825 г. Ирландский клиницист R. Graves (1797-1863) [57] в 1835 г. сообщил о 3 женщинах с увеличенной щитовидной железой, тахикардией и экзофтальмом у одной из них. И, наконец, в марте 1840 г. выдающийся врач, организатор здравоохранения Karl von Basedov (1799-1854) [58] из Мерзебурга (Германия) сообщил о 3 больных «с экзофтальмом на почве гипертрофии клетчатки орбиты, зобом и учащенным сердцебиением». Эти три классических признака тиреотоксического зоба

Лекції

вошли в историю медицины под названием «мерзбургская триада». К. von Basedov описал другие симптомы заболевания, такие как дрожание, потливость, исхудание, слабость, непереносимость тепла, диарея, претибиальная микседема. Фактически указанные авторы, сознательно или нет, пришли к предположениям о функции щитовидной железы, в данном случае повышенной, и влияния ее на состояние организма. Их исследованиями было положено начало изучению феномена повышенной функции щитовидной железы — гипертиреоза (тиреотоксикоза), но предстояло более детально выяснить предназначение железы, вопросы регуляции ее деятельности, какие вещества вырабатываются ею и как они влияют на организм. После работ названных авторов появилось еще несколько подобных сообщений, а в 1886 г. р. Moebius [59] выдвинул тиреогенную теорию, согласно которой «...болезнь Грейвса является результатом интоксикации организма, связанной с нарушением тиреоидной активности». В истории медицины до настоящего времени не прекращаются споры: кому принадлежит приоритет в открытии и описании тиреотоксического зоба. Отражением их являются различные эпонимы, более 20, употребляемые для его обозначения. В Европе, в т.ч. в Германии, он носит название «болезнь Базедова», в Великобритании и англоязычных странах — «болезнь Грейвса», в Италии — «болезнь Перри — Флаяни».

Вопросы о предназначении щитовидной железы, ее функциях в норме и патологии оставались актуальными на протяжении всего XIX ст. Так, в 1829 г. А. Соорег выдвинул предположение, что щитовидная железа является крупной лимфатической железой и выделяет секрет в грудной лимфатический проток [2]. Т. King (1809-1847) [60], которого многие исследователи считают «отцом эндокринологии», выдвинул идею внутренней секреции щитовидной железы и предположил, что в ней продуцируются какие-то жизненно важные вещества (*vital material*), поступающие в лимфатические железы шеи, а затем в венозный кровоток; их выделение усиливается в экстренных ситуациях, при надавливании, массаже мышц шеи. Известный британский отоларинголог немецкого происхождения F. Semon (1849-1921) [61] подошел к этим вопросам с противоположной стороны. Он в 1883 г. указал, что такие патологические состояния, как

микседема, кретинизм, кахексия струмиприва являются следствием утраты функции щитовидной железы. В эти годы швейцарский физиолог М. Schiff (1823-1896) [62] в серии опытов на собаках и морских свинках в 1856 г. продемонстрировал, что тиреоидэктомия приводила к смерти всех животных в течение 7-8 дней, но это сообщение в течение 28 лет оставалось без внимания. Повторив опыты в 1884 г., он показал, что путем пересадки участков ткани железы в брюшную полость удавалось сохранить жизнь животных после тиреоидэктомии. Это послужило основанием для предположения, что железа выполняет дезинтоксикационные функции, а тиреоидэктомия приводит к токсемии [2, 63].

Представления о недостаточности щитовидной железы — гипотиреозе пришли несколько позднее. Англичане W. Gull в 1873 г. [64] и W. Ord в 1878 г. [65] впервые описали клинику гипотиреоза, и последний предложил термин «*mixedema*». Причиной подобного состояния они считали отсутствие или атрофию щитовидной железы. Однако, как оказалось, у них был предшественник — W. Hoefler [66], который усматривал причины появления зоба в качестве воздуха, воды, потребляемой пищи в определенных районах. О подобном явлении он сообщал еще в 1657 г. К этому следует добавить, что на 23 года раньше, чем W. Gull, англичанин Т. Curling в 1850 г. [67] описал два случая врожденного отсутствия щитовидной железы, сопровождавшихся соответствующей симптоматикой.

В изучении тиреоидной недостаточности исключительно важная роль принадлежит хирургам, которые наблюдали последствия удаления щитовидной железы. Полученные ими данные позволили установить ее жизненно важное значение для человеческого организма, детально изучить клинику и течение гипотиреоза и предложить методы лечения. Раньше, чем W. Gull и W. Ord, в 1867 г. P. Sick [68] из Штутгарта описал послеоперационный гипотиреоз у 10-летнего мальчика. Особо следует упомянуть имена Т. Kocher [69] и J. Reverden [70]. Последний совместно со своим двоюродным братом в 1882 г. сообщили о нескольких больных, у которых после тиреоидэктомии развились типичные признаки гипотиреоза, вплоть до «кретиниоидного состояния». Подобное состояние они охарактеризовали как «*operative mixedema*». Информированный об этих находках Т. Kocher

провел срочное обследование двух групп оперированных им больных. Из 30 пациентов, перенесших резекцию щитовидной железы, 28 чувствовали себя хорошо. У 17 из 18 больных после тиреоидэктомии отчетливо наблюдалось состояние, подобное описанному P. Sick и J. Reverden, т.е. выраженный гипотиреоз. Т. Kocher назвал его «*cahexiae strumiprivaе*». Эти данные он представил в докладе «Экстирпация зоба и ее последствия» на XII Конгрессе немецких хирургов в 1883 г. В последующем все три состояния и обозначающие их термины были признаны идентичными и являлись следствием отсутствия функции щитовидной железы, в первую очередь ее экстирпации [61, 69]. Интервал между сообщениями Т. Kocher и J. Reverden о наблюдаемых эффектах составил несколько месяцев, что послужило причиной длительных споров указанных авторов о приоритете. В настоящее время наиболее употребляемым является термин «гипотиреоз». Отсутствие четких представлений о функции железы не способствовало пониманию причин развития гипотиреоза, за исключением тиреоидэктомии. Даже сам Т. Kocher считал, что он возникает вследствие нарушений дыхания, которые вызываются повреждением трахеи в результате перевязки шейных сосудов и экстирпации железы.

Значительный вклад в исследование функции щитовидной железы сделал известный английский патофизиолог, хирург V. Horsley (1857-1916) [2, 71, 72]. Он, будучи членом Комитета по изучению гипотиреоза, в серии экспериментов, выполненных в 1884-1886 гг., подтвердил идентичность микседемы и последствий хирургического удаления щитовидной железы, провел тщательное изучение морфологических изменений в организме после тиреоидэктомии и подтвердил, что наблюдаемые изменения связаны с нарушениями продукции субстанций (гормонов), вырабатываемых железой. V. Horsley был одним из основоположников метода лечения гипотиреоза путем введения экстрактов из ткани щитовидной железы, который получил развитие в работах его ученика I. Murray. Продолжив эксперименты M. Schiff по трансплантации фрагментов железы тиреоидэктомизированным животным, он способствовал внедрению этого метода для лечения гипотиреоза. Позднее сын Т. Kocher, профессор хирургии Albert Kocher [73], подтвердил высокую эффек-

тивность лечения гипотиреоза у нескольких сотен больных методом трансплантации фрагментов щитовидной железы

С началом XIX века значительно возрос интерес к эндемическому зобу, что было связано с его массовостью во многих регионах, неблагоприятными последствиями (отставание в умственном развитии, кретинизм), отсутствием эффективных методов профилактики и лечения. Эти вопросы из сферы интересов отдельных исследователей переместились в круг государственных проблем в ряде стран. Так, Наполеон Бонапарт распорядился о проведении тщательного обследования новобранцев, призываемых в его армию, т.к. до 30% подобных контингентов оказывались непригодными к службе в армии в связи с наличием больших зобов и признаков кретинизма. В 1845 г. король Сардинии Карл Альберт создал специальную комиссию для обследования своих подданных. Аналогичная комиссия была учреждена во Франции в 1864 г. После ее 10-летней работы было выявлено 370 403 больных (>20 лет) с зобом и дополнительно 120 000 — с признаками кретинизма; население Франции составляло 36 млн [2, 5, 50].

Известная с глубокой древности распространенность зоба в определенных регионах и подтверждение, что именно она сопровождается увеличением щитовидной железы, породило многочисленные вопросы о происхождении этого феномена. Наиболее часто высказывалась мысль о связи зоба с характером потребляемой питьевой воды и наличием или отсутствием в ней каких-то гипотетических веществ. Другим существенным моментом являлся наблюдаемый положительный лечебный эффект от применения морских водорослей. Высказывались также предположения о роли известковых почв в районах зобной эндемии, дефицита магния, железа и др.

Французский исследователь J. Saint-Lager (1867) [74] проанализировал данные 378 публикаций, посвященных эндемическому зобу, и установил 43 этиологических фактора заболевания. Из них 19 усматривали причины развития зоба в связи с потреблением некачественной воды с дефицитом каких-либо минералов или присутствием неизвестных соединений, 11 — с возможными неблагоприятными атмосферными воздействиями (температура, влажность, недостаточность солнечного облучения и др.),

Лекції

6 — с нарушениями питания, антисанитарией, бедностью, 7 — с алкоголизмом, внутрисемейными браками.

Начало XIX столетия ознаменовалось важным открытием, сыгравшим большую роль в изучении щитовидной железы, ее физиологии, создании новых методов лечения зоба. В 1811 г. французский химик В. Courtois [75-77], работая над получением селитры, необходимой для производства пороха для наполеоновской армии, обнаружил, что после сжигания морских водорослей и прибавления к золе серной кислоты выделяются пары фиолетового цвета, которые оседали на охлажденной поверхности в виде черно-серых блестящих кристаллов. Он отправил свою находку выдающемуся химику Ж. Gay-Lussac [78], который идентифицировал ее как новый элемент периодической таблицы и назвал йодом (греч. *ioeides* — фиолетовый). Эти данные были подтверждены другим крупным французским химиком Н. Davy [78].

Йоду, как выяснилось впоследствии, принадлежит исключительная роль в нормальном функционировании щитовидной железы и как средству для диагностики и лечения ее заболеваний. В 1816 г. W. Prout [79] и в 1820 г. Ж. Coindet [80] независимо применили препараты йода для лечения зоба. Последний, выступая с докладом 25.07.1820 г. на заседании Швейцарского общества естествоиспытателей, эмпирически обосновал подобный подход известными на протяжении многих веков способами лечения зоба высушенными морскими водорослями. В 1819 г. [29] в них обнаружили высокое содержание йода, что окончательно подтолкнуло Ж. Coindet к установлению патогенетически обоснованной связи между йодом и эндемическим зобом. В своем сообщении Ж. Coindet остановился также на описании патологической анатомии аденоматозного зоба, подчеркнул значимость щитовидной железы для организма, хотя функция ее оставалась неясной, и сообщил о результатах лечения йодом 150 больных. Указанная зависимость была также обнаружена французским горным инженером Ж. Boussingault [81], который отмечал высокую частоту зоба в горных районах с дефицитом йода в почве и воде и снижение частоты заболеваний там, где эти явления не наблюдались. В частности, он обнаружил высокое содержание йода в соли из заброшенных шахт, которую упо-

требляло местное население, и в этих районах эндемический зоб встречался гораздо реже. На основании своих исследований, проведенных в ряде районов Южной Америки, в 1833 г. он предложил использовать йодированную соль для лечения этой патологии.

Лечебное применение йода на первых порах получило достаточно широкое распространение. Даже сам Т. Kocher практиковал не только прием йода, но и непосредственное его введение прямо в железу. Однако вскоре лечение йодом встретило противодействие со стороны многих врачей из-за побочных эффектов, вызываемых этим средством. Пионер применения йода Ж. Coindet в группе описываемых им больных отмечал у части из них возникновение сердечно-сосудистых расстройств, нарушений менструального цикла, кахексии, интоксикации. Снижение принимаемых доз йода, методики прерывистой терапии приводили к устранению побочных эффектов. Ж.-Л. Prevost (1790-1850) [82], проводя лечение постепенно снижающимися дозами и назначая йод в дозах 2,0-0,9 мг, отмечал положительные результаты и также пришел к выводу, что развитие зоба, очевидно, связано с дефицитом йода и брома в питьевой воде. Профилактически назначаемые небольшие дозы способны предотвратить развитие зоба. В 1846 г. он совместно с итальянским исследователем А. Maffoni предложил теорию, согласно которой эндемический зоб является следствием йодной недостаточности. В 1829 г. Ж. Lugol, который занимался лечением *scrofulos* (в это понятие широко включали шейные лимфадениты туберкулезной и другой этиологии, и в том числе зоб) использовал водный раствор йодистого калия и отметил уменьшение размеров щитовидной железы [29, 51].

Особо должна быть отмечена роль французского исследователя G. Chatin (1813-1901) [83], который показал, что «природный» йод (в воде, растениях, пищевых продуктах) в достаточном количестве способен предупредить развитие зоба. Он выяснил, что йод является универсальным элементом, который содержится в природе повсеместно, но в различных количествах. Содержание его в воде в районах эндемического зоба оказалось низким. Произведенными расчетами было установлено среднее содержание йода в продуктах, которые поступают в человеческий организм в течение суток, в районах, где отсутствовала зобная эндемия (суточная по-

требность), и там, где она существовала, и рекомендовано восполнять ее путем добавления препарата в питьевую воду. Французская академия наук учредила комиссию по изучению зоба, которая пришла к выводам, что малые количества йода не могут вызывать какие-либо изменения в живых организмах. В результате эти работы были признаны несостоятельными и забыты вплоть до начала XX ст.

Во второй половине XIX ст. значительное внимание уделялось изучению клинических аспектов тиреоидной патологии. В частности, были описаны ряд симптомов тиреотоксического зоба, высказывались предположения о его этиологии, по-прежнему оставался в центре внимания эндемический зоб. Из достижений этого периода следует отметить работы V. Horsley [71, 72], который представил данные о единой природе тиреоидной недостаточности — как послеоперационной, так и на почве эндемического зоба. Он детально описал течение послеоперационного гипотиреоза, выделил элементы гипопаратиреоза, связанные с тиреоидэктомией, и высказался в пользу существования секреторной функции железы. Был описан ряд «глазных» симптомов тиреотоксического зоба (Грефе, Мебиуса и др.). Убедительным подтверждением взглядов на тиреоидный генез тиреотоксикоза явились данные немецкого хирурга L. Rehn [84], который наблюдал отчетливую инволюцию симптомов тиреотоксикоза после резекции щитовидной железы.

Неослабевающим оставался интерес исследователей к роли йода и взаимоотношениям его со щитовидной железой. В 1896 г. E. Baumann [85] из Фрайбурга обнаружил высокое содержание йода в щитовидной железе в виде органического соединения и выделил из ее ткани вещество «йодотирин», содержащее около 10% йода; всего содержание йода в железе по его подсчетам колебалось в пределах 0,05-0,45%. В эксперименте эффект действия этого вещества был сопоставим с состоянием, наблюдаемым при нормальном функционировании щитовидной железы. Интересно, что T. Kocher незадолго до этого, в 1893 г., высказал мысль о возможном наличии йода в щитовидной железе. Результаты E. Baumann получили поддержку и разъяснения со стороны одного из крупнейших физиологов того времени, лауреата Нобелевской премии С. Cherrington (1897-1972), которые он позднее изложил в своей

классической монографии «Thyroid gland, its chemistry and physiology». A. Osvald [86] в 1901 г. выделил тиреоглобулин и выполнил серию интересных исследований по определению содержания йода в щитовидной железе в зависимости от возраста обследуемых, мест проживания, сезонных колебаний и пр.

Огромный вклад в изучение щитовидной железы принадлежит профессору D. Marine (1880-1976) [87], работавшему на протяжении многих десятков лет в ряде американских университетов. За плодотворную, многолетнюю научную деятельность его называли «Нестором тиреологической науки». Им выполнены детальнейшие экспериментальные исследования структуры, функции, анатомии, физиологии щитовидной железы. Одним из направлений его деятельности было изучение последствий резекции и тиреоидэктомии с аутоперитрансплантацией фрагментов железы и влияния препаратов йода на процессы регенерации и функции железы. Он четко установил, что йод является необходимым компонентом для нормального функционирования щитовидной железы и может служить средством профилактики эндемического зоба. Помимо дефицита йода, по его мнению, имеется еще ряд причин возникновения этого заболевания. Предложенный им способ профилактики эндемического зоба, впервые опробованный в одном из кантонов Швейцарии, привел к снижению заболеваемости среди школьников с 87,6% в 1919 г. до 13,1% в 1922 г. D. Marine явился инициатором и организатором проведения широкомасштабной профилактики зоба путем применения йодированной пищевой соли. Значительное внимание он уделял экзофтальмическому тиреотоксическому зобу, изучению некоторых зобогенных факторов (цианидов). В 1911 г. он на 12 лет раньше, чем S. Plummer, предложил применять препараты йода для лечения тиреотоксического зоба [2, 51, 87, 88].

Прогресс хирургии и эндокринологии как науки и ее практической ветви — эндокринной хирургии неразрывно связан с деятельностью великого ученого и хирурга T. Kocher. Практически нет ни одного раздела этих дисциплин, где бы он не оставил весомый след. Объектами его деятельности были почти все разделы клинической хирургии и эндокринной науки и практики. На протяжении всей его активной деятельности приоритетными направ-

Лекції

лениями являлись различные разделы тиреологии и, в частности, тиреоидной хирургии. Плодотворная научно-практическая деятельность Т. Kocher была увенчана присуждением ему в 1909 г. Нобелевской премии «... за работы по физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы».

В 1912 г. малоизвестный японский исследователь Н. Hashimoto [89] описал необычную форму хронического тиреоидита — лимфоматозный зоб. После почти 40-летней неизвестности эта работа открыла новое направление не только в эндокринологии, но и в клинической медицине в целом — учение об аутоиммунной патологии.

Одним из крупнейших достижений тиреологии начала XX ст. явилась идентификация и синтез основного гормона щитовидной железы — тироксина. Е. Kendall (1886-1972) в 1910 г., будучи сотрудником фармацевтической фирмы Parke, Davis & Co, получил задание выделить действующее начало щитовидной железы и принялся за работу. Вскоре он перешел в клинику Mayo в Рочестере, где продолжил свои исследования. 25 декабря 1914 г., испытав ряд методик, он получил кристаллическое вещество, которое сначала назвал йод-А. Средство оказалось эффективным в эксперименте на тиреоидэктомированных собаках и у больных с гипотиреозом, у которых наблюдалось улучшение общего состояния, повышение основного обмена, частоты пульса; при назначении больших доз возникали признаки тиреотоксикоза. К 1917 г. он накопил 7,0 г препарата, который был назван «тироксинам», и представил описание его физических, химических, физиологических характеристик и способа получения [90, 91]. Существенной явилась проблема сырья — для получения 33,0 г препарата потребовалось 3 тонны щитовидных желез свиней. В последующем Ch. Harington [91, 92] детально описал и усовершенствовал методику Е. Kendall и добился получения тироксина в 20-кратно большем объеме, снизив стоимость его с 70\$ до 6,5\$. Он же осуществил химический синтез тироксина, по своим свойствам не отличавшегося от природного. Дальнейшие успехи в этом направлении ознаменовались получением американским исследователем J. Chalmers [93] в 1949 г. левовращающего изомера тироксина — L-тироксина, который оказался клинически более эффективным, чем его предшественник.

И наконец, в 1952 г. сотрудники Лондонского института медицинских исследований J. Gross и R. Pitt-Rivers [94] идентифицировали еще один тиреоидный гормон — трийодтиронин, который обладал еще более быстрым эффектом и высокой активностью по сравнению с тироксином. Большое значение для понимания физиологического функционирования щитовидной железы имело открытие в 1970 г. L. Braverman et al. [95] периферической конверсии тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3).

Почти одновременно с сообщениями о получении и синтезе тиреоидных гормонов появились сведения о существовании каких-то субстанций, влияющих на структуру и функцию щитовидной железы. Два американских исследователя В. Allen (1877-1963) [96] и Р. Smith (1884-1970) [97] практически одновременно в августе 1916 г. сообщили о почти идентичных результатах своих экспериментальных исследований, из которых явствовало, что гипопизэктомия оказывала тормозящее влияние на щитовидную железу, а введение экстракта гипопизы — стимулирующее. Их доклады были представлены на конференции в Сан-Диего, но Р. Smith буквально на две недели раньше опубликовал данные, что подобные исследования он проводил еще в 1914 г. В подобной ситуации, как нередко бывает в научном сообществе, возникли вопросы о приоритете, которые не прояснены до настоящего времени. Изучение эффектов гипопизы на щитовидную железу интенсифицировалось с 30-40-х гг. прошлого века, когда были получены первые очищенные препараты тиреотропного гормона гипопизы [98, 99] с последующим изучением его структуры, физиологических свойств, механизмов действия.

Чрезвычайно важную роль в изучении функциональной активности и регуляции деятельности щитовидной железы сыграло открытие гипоталамического тиреотропного гормона (TRH), или, как его еще называют, тиреотропин-релизинг фактора (CRF). Чешским профессором V. Schreiber et al. в 1960-1964 гг. [100] было установлено, что TRH выделяется окончаниями нейронов, идущих из гипоталамуса и вступающих в контакт с портальной венозной системой гипопизы, откуда он поступает в кровоток и оказывает стимулирующее действие на соответствующую железу. Таким образом, было окончательно установлено единство нейроэн-

докринной системы регуляции в человеческом организме. В этот период разными исследователями в различных странах были получены гипоталамические факторы, стимулирующие активность других желез внутренней секреции через посредство гипофиза: кортикотропин-рилизинг гормон (CRH), рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LRF), рилизинг-фактор гормона роста (GRF) и др. [101, 102]. Таким образом, было сформулировано представление о существовании гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, как и для других эндокринных желез. Установление иерархии взаимоотношений в деятельности щитовидной железы, естественно, породило вопрос — как они осуществляются практически. Рядом исследователей с небольшими временными промежутками было установлено существование механизмов отрицательной обратной связи, которая реализуется путем стимулирующего или тормозящего воздействия уровня гормонов, продуцируемых железами более низкого звена, на деятельность «вышестоящих» [102, 103].

В начале 30-х гг. выдающийся физик Э. Ферми получил изотопы радиоактивного йода, чем заинтересовались эндокринологи, учитывая средство щитовидной железы к этому элементу. Подробно изучив характер воздействия радиоактивного йода на щитовидную железу, американские исследователи — эндокринолог S. Hertz и физик A. Roberts, впервые в январе 1941 г. успешно применили этот препарат для лечения тиреотоксического зоба [104]. До этого они в течение нескольких лет, с 1936 г., провели серию исследований функционального состояния железы с помощью нескольких изотопов йода. В том же году американский врач из Нью-Йорка S. Seidlin [105] впервые использовал радиоактивный йод-131 для лечения дифференцированного рака щитовидной железы и добился положительного результата. С этого времени применение радиоактивного йода получило повсеместное распространение и рассматривается в настоящее время как терапия первой линии для лечения тиреотоксикоза и почти для большинства случаев дифференцированного рака щитовидной железы в сочетании с хирургическим вмешательством.

Хотя описание морфологии и онкопатологии щитовидной железы не входит в задачи данного сообщения, представляется целесообразным

упомянуть об одной из форм злокачественных опухолей щитовидной железы — медуллярном раке, впервые описанном в 1959 г. J. Hazard et al. [106]. Изучение этого вида опухолей позволило установить, что они обладают специфической гормональной активностью и продуцируют тиреокальцитонин, но более важным оказалось, что определенная часть этих новообразований носят наследственный характер, а также входят в состав некоторых сочетанных наследственных синдромов (МЭН-2, болезнь Хиппель – Линдау и др.). Изучение медуллярного рака щитовидной железы фактически заложило основы исследования генетически обусловленных, наследственных форм эндокринной патологии.

Начиная с 50-х гг. наблюдались существенные положительные научно-практические сдвиги в плане изучения физиологии и патофизиологии щитовидной железы, диагностики и лечения ее заболеваний. Были синтезированы несколько групп антитиреоидных препаратов, которые нашли широкое применение как для длительной медикаментозной терапии, так и для подготовки к оперативному или радиоизотопному лечению больных токсическим зобом. Расширение масштабов применения радиоактивного йода для лечения тиреотоксикоза способствовало, как указано выше, перестройке доктрины лечения этого заболевания. Радиоактивный йод в большинстве стран считается средством первой линии лечения гипертиреоза, потеснив хирургический метод. Столь же широкое применение получил радиоактивный йод для лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы. Революционное значение для практической тиреоидологии имело широкое внедрение методов ультразвукового исследования и пункционной биопсии щитовидной железы, радиоиммунных методов определения гормонов, которые позволили на несколько порядков повысить уровень диагностики тиреоидной патологии. Разработка и внедрение методов эндоскопической и роботизированной хирургии значительно повысили эффективность и безопасность оперативных вмешательств на щитовидной железе. Из числа научных разработок, способствующих расширению представлений о щитовидной железе, можно отметить такие достижения, как получение и изучение трийодтиронина, тирео-

Лекції

кальцитонина, тиреотропин-рилизинг гормона, углубленное изучение аутоиммунных процессов и генетических нарушений при некоторых формах тиреоидной патологии, которые в совокупности способствовали более глубокому пониманию физиологических и патологических процессов, протекающих в щитовидной железе.

Начиная работу над этим сообщением, авторы самонадеянно поставили заголовок «О щитовидной железе». В процессе работы и, особенно, приближаясь к ее завершению, они убедились, что в статье изложен лишь крайне малый объем сведений об этой железе, ее роли в организме, физиологии, гормонах, регуляции, заболеваниях и пр. В литературе имеется несметное количество работ, освещающих указанные и многие другие аспекты, касающиеся характеристик щитовидной железы. Пожалуй, даже самая объемная монография не сможет приблизиться к полному освещению проблемы. Поэтому остается только рассчитывать на снижение читателей и приложить усилия для дальнейшего, хотя бы частичного, освещения указанной проблемы в последующих работах, но это уже, как говорили братья Стругацкие, будет совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Needham J, Gwei-djen Lu. Science and Civilisation in China, Vol. VI Biology and Biological Technology, Part 6. Medicine. Cambridge: Cambridge University Press, 2000;280.
2. Medvei A. History of Endocrinology. Lancaster – Boston: MTP Press LTD, 1982;912.
3. Sakorafos G. Historical Evolution of Thyroid Surgery: From the Ancient times to the Down of 21th Century. World J Surgery. 2010;34:1793-1804.
4. Niazi A, Kalra S, Irfan A et al. Thyroidology over the ages. Indian J Endocrinol Metab. 2011; suppl.12, s121-s126.
5. Langer P. History of goiter. Endemic Goiter. WHO Monograph series. Geneva: 1960;9-27.
6. Merke F. History and Iconography of Endemic Goiter and Cretinism. Lancaster: England MTP Press, 1984;339.
7. Rosenfeld L. Discovery and early uses of iodine. J Chem Educ. 2000;77:984-987.
8. Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. Hormones. 2004;3(4): 63-68.
9. Temple R. The Genius of China: 3000 Years of Science, Discovery and Invention. New-York: Simon a. Shuster, 1986;254.
10. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy, Part 1. J Royal Soc Med. 2011;104(1):15-18.
11. Kalra S. Endocrinology in Ayurveda: Modern Science, Ancient History. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15:227-228.
12. Khatawakar A, Awati S. Thyroid gland – historical aspects, embryology, anatomy and physiology. Intern Arch Integrated Med. 2015;2(9):164-171.
13. Mettler C. History of Medicine. Toronto: Blakiston Co., 1947;385.
14. Deines H, Grapow H, Westendorf W. Grundriss der Medizin der alten Agypter, Band IV, 1. Berlin: 1958;223.
15. Greenwald I. Letters to the Editor: History of goiter and thyroidectomy in Egypt. Am J Clin Nutr. 1969;22(12):1547-1548.
16. Iason A. The Thyroid gland in the medical History. New-York: Froben Press, 1946.
17. Merke F. The history of endemic goiter and cretinism in the thirteenth to fifteenth centuries. Proc R Soc Med. 1960;53:995-1002.
18. Granfield P, Federn W. Paracelsus on goiter and cretinism: a translation of «de struma vulgo der kropf». Bulletin history Med. 1963;37:463-471.
19. Hippocratis M. Des epidemes in Oeuvres complete d'Hippocratie transaction nouvelle avec le texte grec en regard, Vol. 5: E. Littres'edition, 1846;296.
20. Schneider B. Effects of feeding thyroid substance. Qurt Rev Biol. 1939;14:289-310.
21. Szpunar W, Stoffer S. A history of endocrinology. JAMA. 1983;249:415.
22. Singer C, Underwood E. A short history of medicine. Oxford: Oxford University press, 1962;519.
23. Toni R. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. Pituitary. 2000;3(2):83-95.
24. Ignatovic M. The thyroid gland in works of famous old anatomist and great artists. Langenbeck's Arch Surgery. 2010;395(7):973-985.
25. Garrison F. An Introduction to the History of Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, 1929;942.
26. Aetii Amideni. Basileae Quem alii Antiochenum vocant, Froben Liber. 1535; XII:676.
27. Marketos S, Eftychiadis A, Koutras D. Thyroid diseases in the Byzantine era. J Royal Soc Med. 1990;83:111-113.
28. The Seven Books of Paulus Aegineta: Translated from the Greek: With a Commentary, Embracing a Complete View on the Knowledge Possessed by the Greeks, Romans and Arabians on all Subjects Connected with Medicine and Surgery. Br Foreign Med Chir Rev. 1848;2(3):55-61.
29. Zimmerman M. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. J Nutrition. 2008;138(11):2060-2063.
30. Hibbard H. Michelangelo Buonarroti. New-York: Harper a. Row Publ., 1974;347.
31. Jozsa L. Goiter depicted in Byzantine artwork. Hormones. 2010;9(4):343-346.
32. Spink M. Albucassis on surgery and instruments (English translation of Arabic text). London: Wellcome Institute, 1973;340.
33. Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. Paul of Aegineta landmark in surgical progress. World J Surgery. 2003;27(1):18-25.
34. Nabipour I, Burger A, Moharreri M. Avicenna, the first to describe thyroid-related orbitopathy. Thyroid. 2009;19:7-8.
35. Major R. A history of Medicine. Springfield: Charles Thomas, 1954;630.
36. Paracelsus M. De Generatione Stultorum Liber Theophrast. Omnia opera tractatus. Rome. Vol. 1. 1603:174-182.
37. Polo M. The Travels. London: Penguin Books, 1958;380.
38. Greenwald I. The early history of goiter in the Americas, in New Zeland and England. Bull Hist Med. 1945;17:229-268.
39. Hegner C. A History of Thyroid Surgery. Ann. Surgery. 1932;4:481-492.
40. Lamberg B, Solin H. The thyroid gland in Anotomia Mundini and in the Commentaria of Berengarius. Sudhoffs Arch 2002;86(2):171-180.
41. Moxham B, Plaisant O. The History of the Teaching of Gross Anatomy – How We got to where we are. Eur J Anat. 2014;18(3):219-244.
42. Vesalius Andreas. On the Fabric of the Human Body (Translated by D. Harrison a. M. Hast). Basel: Karger Publishing, 2013.
43. Columbus M. De Re Anatomica Libri XV. Venetiis: 1559.
44. O'Malley C, Saunders J. Leonardo da Vinci on the Human Body: The Anatomical, Physiological and Embryological Drawings of Leonardo da Vinci with Translations, Emendations and Biographical Introduction. New-York: Henry Schuman, 1952
45. Lydiatt D, Bucher G. Historical Vignettes of the Thyroid Gland. Clin Anat. 2011;24(1):1-9.
46. Eustachi B. Opuscula Anatomica Ch VI. Venetice: 1563.
47. Casserio G. Tabulae Anatomicae IXXiiX. Venetice: 1627.
48. Hast M. The anatomy of the larynx: an aspect of renaissance anatomy by Julius Casserius. Proc Inst Med Chic. 1970;28:64-68.
49. Wharton T. Adenographia sive glandularum totius corporis description. Coll. London Scii Amstelaedomi. 1659.
50. Rolleston H. The Endocrine Organs in Health and Disease with a Historical Review. London: Oxford University Press, 1936.
51. Ahmed A, Ahmed N. History of disorders of thyroid disfunction. Eastern Mediterranean Health J 2005;11(3):459-469.
52. von Haller A. Elementa physiologiae corporis humani, 8 Vol. Lausanne, Berne: 1757.
53. Bordeau T. Anatomiques sur la position des Glandes et leur action. Paris: G.F. Guillaud, 1751;144.

54. Flajani G. Sopra un tumor fierddo nell'anterior parte dell collo ditto bronchocele. Collezione d osservazioni e riflessioni di chirurgia. Roma:1802;3:270.
55. Testa A. Collezione d'osservazioni a refflessini di chirurgia, Roma and 1811 traite des maladies de coeur. Paris: 1811.
56. Parry C. Collections from the Unpublished Medical Writings of the late Galeb Hiller Parry. Diseases of the Heart. London: Underwoods, 1825;111-129.
57. Graves R. Palpitation of the heart with enlargement of thyroid gland. London Med Surg J 1835;7:516-521.
58. von Basedow C. Exophtalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhohle. Wochenschr.Gesammte Heilkd. 1840;13:197-204, 220-228.
59. Moebius P. Vom verhaeltnisse der poliomyelencephalitis zur Basedow chen krankheit. Arch Physiol. 1886;17:301-321.
60. King T. Observations on the thyroid gland. Gay's Hospital Report.1856;1:429-447.
61. Semon F. Atypical case of myxoedema. Br Med L.1883;2:1072.
62. Schiff M. Bericht ueber enige Versuche um d.Ursprung Harnzuckes bei Kuenstilchem Diabetes ru ermitteln. Nech. Georg-Aug. Univ. K. Ges Wiss Goettingen. 1856;243-247.
63. Hughes A. A History of Endocrinology. J Hist Med a. Allied Sci. 1977;32:292-313.
64. Gull W. On a cretinoid state supervening in adult life women. Trans Clin Soc. London. 1873;7:180-185.
65. Ord W. On myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the «cretinoid» affliction, occasionally observed in middle-aged women. Med Chir Trans.1878;61:57-78.
66. Hoefer W. Hercules medicus sive locorum communium liber.Vein:1657.
67. Curling T. Two cases of absence of the thyroid body and symmetrical swellings of the fat tissue on the sides of the neck, connected with defective cerebral development. Ned Chir Trans. 1850;33:303-306.
68. Sick P. Uber die totale Exstirpation einer kropfig entartement Schilddruse. Med. Corresp Blatt Wurttembergischen Arzlichen Vereins. 1867;37:199-205.
69. Kocher T. Ueber Kropfextirpation und ihre Folgen. Arch Klin Chir. 1883;29:254-337.
70. Reverdin J-L. Les accidents consecutifs a l'ablation totale du goiter. Rev Med Suisse Romande. 1882;2:539-540.
71. Horsley V. The Brown lectures on pathology: The thyroid gland, its relation to the pathology of myxoedema and cretinism, to the question of the surgical treatment of goiter and to the general nutrition of the body. Br Med J. 1885;1:111-115.
72. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and Thyroid Substitution: Historical Aspect. Drug Des Devel Ther. 2012;6:1-11.
73. Kocher A. Treatment of hypothyroidism by thyroid transplantation. Br Med J. 1923;2:560-561.
74. Saint-Lager J. Etudes sur les causes du cretinisme et du goiter endemique. Paris: Bailliere,1867.
75. Courtois B. Decoute d'une substance nouvelle dans le Varec. Ann Biol Chim. Paris. 1813;88:304-310.
76. Swain P. Bernard Courtois (1777-1838) famed for discovery iodine (1811) and his life in Paris from 1798. Bull Hist Chem. 2005;30(2):103-111.
77. Zimmerman M. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. J Nutrition. 2008; 138(11):2060-2063.
78. Gay-Lussac L. Memoirs d'iodide. Paris: 1814.
79. Prout W. Chemistry, meteorology and function of digestion considered with reference to natural theology. London: 1834;292.
80. Coindet J. Decouverte d'un Nouveau Remede Contre le Goitre. Ann Chim Phys. 1820;15:49-59.
81. Boussingault J. Recherches sur la cause qui produit le goiter dans les Cordilieres de la Nouvelle Grenade. Ann Chir Physique. 1833;48:41-69.
82. Prevost J, Maffioni H. Atti dell'acad med – chir di Torino; 1846.
83. Chatin A. Recherches sur l'iodie des eauxdouces de la presence de ce corps sand les plantes et les animaux terrestes. C.R. Acad, Sci, Paris. 1852;35:505-515.
84. Rehn L. Uber die extirpation des Kropfs bei morbus Basedowii. Berlin Klinca Wescher. 1884;21:163-166.
85. Baumann S. Uber das normale vorkommen von iod in thierkorper. Z Physiol Chem. 1896;21:319-330.
86. Oswald A. Zur Kenntnis der Thyreoglobulinus. Z Physiol Chem.1901;32:121-126.
87. Carpenter K. David Marine and the Problem of Goiter. J Nutrition. 2005;135(4):675-680.
88. Marine D. The present status of the functions of the thyroid gland. Physiol Rev.1922;2:521-551.
89. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatosen Veranderung der Schilddruse (Struma lymphomatosa). Arch Clin Chir. 1912;97:219-248.
90. Kendall E. The active constituent of the thyroid; its isolation, chemical nature and physiologic action. Collected Papers Mayo Clinic Foundation. 1917;9:309-336.
91. Pitt-Rivers R. The thyroid hormones; historical aspects. Hormonal Proteins and Peptides, vol VI. New-York: Academic Press, 1978;399-422.
92. Harington C, Barger G. Chemistry of thyroxine. Constitution and Synthesis of Thyroxine. Biochemistry. 1927;119:169-183.
93. Chalmers J, Dickson A, Elks J. a. al. The synthesis of thyroxine and related substances. Part V. A synthesis of l-thyroxine from l-tyrosine. J Chem Soc. 1949;715:3424-3433.
94. Gross J, Pit-Rivers R. The identification of 3:5;3'I – thriidothyronine in human plasma. Lancet. 1952;259:439-441.
95. Braverman L, Ingbar S, Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to thriidothyronine (T3) in athyreotic subjects. J Clin Invest. 1970;49(5):855-864.
96. Allen B. Extirpation of the hypophysis and thyroid glands of Ranna pipiens. Anat Res. 1916;11:486-491.
97. Smith P. The effect of hypophysectomy in the early embrio upon the growth and development of the frog. Anat Res. 1916;11: 57-64.
98. Jansen S, Loesser A. Die Wirkung A, a al. Hypophysenentfernung auf die Schilddruse. Arch Exp Pharmacol. 1939;163:517-529.
99. Pierce J. Chemistry of thyroid-stimulating hormone. Handbook of Physiology. The Pituitary gland and its neuroendocrine control, Vol. 4 sec. 7. Washington: 1974;79-101.
100. Schreiber V. Hypothalamic regulation of anterior pituitary thyrotropic hormone. Ann Endocrinol. 1964;25:385-400.
101. Meites J, Donovan B, McCann S (eds.). Pioneers in Neuroendocrinology, Vol. 2. New-Yodk: Plenum Press, 1978;327-422.
102. Klavdieva M. The History of Neuropeptides. Frontiers in Neuroendocrinol. 1996;17:126-153.
103. Bravo J, Jaimes-Hoy L, Uribe R. 60 years of neuroendocrinology: TRH, the first hypophysiotropic realizing hormone isolated: control of pituitary – thyroid axis. J Endocrinol. 2015;226(2):85-100.
104. Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. J Clin Invest. 1942;21:624-633.
105. Seidlin S, Marinelli L, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. JAMA. 1946;132(14):838-847.
106. Hazard J. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. Am J Pathol. 1977;88:213-250.

(Надійшла до редакції 01.11.2019 р.)