

Препараты йода и их использование в медицине XXI века

А.Г. Абраамян, А.С. Оганесян

*«Арменикум+» ЗАО
0001, Ереван, ул. Налбандяна, 37*

Ключевые слова: йод, йодид анион, фармакокинетика, фармакодинамика

Йод после своего открытия в 1811 г. до середины 1900-х годов, когда тиреоидологи предупредили, что «избыток» йода может повреждать функцию щитовидной железы, широко использовался для лечения многих заболеваний, в том числе кожных, хронических легочных болезней, грибковой инвазии, третичного сифилиса, артериосклероза. Весь XIX и начало XX века медицина использовала йод в граммах, а дерматологи делают это и в XXI веке. Им лечили и лечат невоспалительные дерматозы, узловые васкулиты, гангренозную пиодермию, используя йод в форме суперсатурированного йодида калия, начиная с доз от 900 мг в день и увеличивая с каждой недели до 6 г в день, по переносимости.

Только в конце XX века была доказана определенная роль йода в поддержании здоровья, защите против инфекций и лечении различных заболеваний, в том числе отдельных форм рака и диабета. Многочисленными исследованиями, проведенными в 2000-2007 гг., было доказано, что эффективность йода не связана с воздействием на специфические органы и ткани, и показано, что воздействие на клетки человеческого организма коррелирует с концентрацией йода/йодида в биологических жидкостях.

Цель настоящего обзора – проанализировать данные о фармакокинетике и фармакодинамике йода и рассмотреть новейшие данные об эффективности йода при различных заболеваниях.

Фармакокинетика йода

Диатомный йод (I_2) может абсорбироваться с вдыхаемым воздухом через легкие и кожу [27, 33]. Однако поглощаемая пища, вода и йод/йодид – наиболее важные источники потребления йода человеком. Вследствие взаимодействия с веществами, имеющимися в желудочно-

кишечном тракте, неорганический йод, йодаты и йодиды всасываются в системный кровоток. Органический и неорганический йод не выделяются почками, а выведение периферического неорганического йодида осуществляется почти исключительно через почки [14]. Childs et al. [14] установили, что средний почечный клиренс неорганического йодида сыворотки составляет примерно 50 л/день. Позднее Fisher et al. [21] и Koutras et al. [30] показали, что величина печеночного клиренса йодида изменяется пропорционально уровню неорганического йодида в сыворотке.

В настоящее время доказано, что измерение уровня неорганического йода в сыворотке крови дает точное представление о количестве поглощенного йода, способного проникнуть в клетки и ткани организма, а также необходимо для оценки биодоступности йода/йодида. Alexander et al. [9] измеряли уровень неорганического йода сыворотки у здоровых лиц, потребляющих в среднем 70 мкг йодида в день. Согласно авторам, концентрация йодида составляла в среднем 1,8 мкг/л. Расчеты, проведенные авторами, показали, что у этих лиц йодид практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток.

Основываясь на результатах указанных исследований, Viljder и Vulsma в 2000 г. был предложен простой тест для оценки работы системы клеточного транспорта йодида. Авторы проводили параллельную регистрацию йодида в сыворотке и слюне новорожденных детей с повышенным уровнем ТТГ и низким уровнем тиреоидных гормонов [43]. Метод включает введение раствора йода новорожденным и измерение степени реактивности слюны и сыворотки. Авторы установили, что если коэффициент слюна/сыворотка имеет значение выше 10, то состояние испытуемого считается нормальным, между 3 и 10 – пограничным, ниже 3 – патологическим [43].

До настоящего времени не существует аналитического метода, позволяющего точно определить уровень эндогенного йода без использования его дополнительных источников. Сегодня наиболее приемлемым аналитическим методом для достоверного определения уровня эндогенного йода считается методика, разработанная Abraham G.E. [7]. Автор предлагает определять концентрацию эндогенного йода в биожидкостях (кровь, слюна, моча), которые собирают в течение 24 часов после применения препаратов, содержащих 50 мг йода. С помощью данного метода Abraham G.E. было установлено, что уровень неорганического йодида сыворотки через 24 часа после нагрузки 50 мг йодом/йодидом заметно превышает чувствительность разработанного аналитического метода у нормальных лиц обоего пола, что резко повышает надежность анализа [5, 7].

Метаболизм йода в организме

Эссенциальный элемент йод присутствует в каждом органе и ткани человеческого организма, а не только в щитовидной железе [11]. Многие клетки помимо тиреоцитов концентрируют периферический йод против градиента концентрации. Перечень этих концентрирующих йод клеток включает лейкоциты, слюнные и слезные железы, стекловидное тело глаза, кору почек, поджелудочную железу, печень, желудок, слизистую тонкого и толстого кишечника, сетчатку, кожу, кору надпочечников, грудные железы, плаценту, матку и яичники [11, 13].

В изученных клетках механизм концентрации периферического йода включает энергозависимый транспорт одного из 2 атомов йода между двумя атомами натрия через мембрану клеток [13]. Недавно несколькими исследователями открыт еще один механизм клеточного транспорта йода в щитовидной железе, грудных железах, коре почек, осуществляемый с помощью хлоридно-йодного транспортера и названный *пендрином* [20, 25, 35, 37, 38, 42]. Йодидный транспортер, или пендрин, как полагают, функционирует на апикальных мембранах клеток. Позднее Rodriguez et al. [36] идентифицировали еще один белок, гомологичный переносчику йодистого натрия (ПИН) на апикальных мембранах человеческих тиреоцитов. Данный белок не ускоряет аккумуляцию йода подобно переносчику йодистого натрия, а способствует пассивному переносу йода. Он назван *апикальным йодидным транспортером*. В тиреоцитах ПИН локализуется на базально-латеральных мембранах. Периферический йодид поступает в тиреоцит через базальную мембрану, пересекает тиреоцит до оксидации и органификации. В случае действия ПИН йодид связывается в определенных местах мембраны до его проникновения в клетку. Различные другие вещества могут конкурировать с йодидом за эти места связывания. Эти конкурирующие вещества называются *гойтерогенами*, потому что иногда вызывают зоб, путем образования йодного дефицита в щитовидной железе. Эти вещества влияют на транспорт и утилизацию йодида в различных органах за исключением щитовидной железы и лучшим названием для них было бы *ингибиторы транспорта йодида* и *ингибиторы утилизации йодида* вместо гойтерогены, поскольку гойтерогенный эффект зависит или от торможения клеточной транспортной системы, или от блокирования места оксидации и утилизации йода.

Некоторые ингибиторы йода, такие как фториды и перхлораты, способны вызвать оксидативные повреждения мест связывания йодида. Фториды и перхлораты, следовательно, ингибируют транспорт йодида. Бромиды и тиоцианаты не только блокируют места связывания с переносчиком на поверхности клетки, но и попадают внутрь клетки, вызывая там повреждения антиоксидантной системы и органификации йода [36].

Метаболизм йода в щитовидной железе

Щитовидная железа нуждается в йоде для синтеза Т4 и Т3 гормонов, регулирующих метаболизм, стимулирующих рост и развитие организма. Т4 содержит 4 атома йода в комбинации с 27 другими атомами углерода, водорода, кислорода и азота. Т3 содержит 3 атома йода. Щитовидная железа нуждается только в микроколичествах йода, составляющих, согласно многочисленным исследованиям, примерно 70 мкг в день, для того, чтобы продуцировать необходимое количество Т4 и Т3. Поэтому тиреологи считают, что йод лучше давать в микрограммах. Они полагают, что поступление в организм более 1-2 мг йода в день является избыточным и потенциально вредным.

Неорганический йод в сыворотке крови находится в динамическом равновесии с обменным циклом неорганического йода в щитовидной железе. В течение одного обменного цикла, согласно Koutras et al., расходуется 6-7 мг йодида [30]. Поглощение неорганического йодида щитовидной железой нарастает с увеличением его уровня в сыворотке крови. Максимальное ежедневное поглощение йодида щитовидной железой составляет около 0,6 мг, когда ежедневно поглощается 50 мг йодида [2]. Основываясь на исследованиях Marine и Kimball, проведенных на животных, насыщение щитовидной железы возникает, когда количество йода составляет 5 мг на 1 г щитовидной железы [32]. Это соответствует 50 мг йода на щитовидную железу взрослого человека. Гиперпластические изменения в щитовидной железе наблюдаются, когда концентрация йода падает ниже 0,1% сухой массы железы [41]. При массе щитовидной железы около 10 г (сухая масса) у здоровых взрослых минимальное количество йода/йодида в щитовидной железе, до того как станут наблюдаться гиперпластические изменения, должно быть 10 мг. Delange [15] определил после тщательного обзора литературы, что ежедневное потребление 0,05 мг йода достаточно для предупреждения развития зоба. При этом авторами было установлено, что степень развития зоба лучше коррелирует с низкой концентрацией йода в щитовидной железе, чем с повышенным уровнем ТТГ, что указывает на ауторегулирующую роль йода в щитовидной железе [39].

Повышенный уровень ТТГ индуцирует гипертрофию, в то время как интратиреоидальная йодная недостаточность вызывает гиперплазию щитовидной железы. С другой стороны, повышение ТТГ подавляет гипертрофию, но не гиперплазию, если имеет место интратиреоидальная йодная недостаточность [39]. Следовательно, введение Т4 йоддефицитным лицам не снижает риска рака щитовидной железы, в то время как достаточное потребление неорганического йода — значительно уменьшает вероятность развития данного заболевания [26]. Stubner et al. [39] пришли к заключению, что снабжение йодом (ортойодоснабжение) является патогенетической терапией йоддефицитного зоба,

поскольку йод тормозит не только гипертрофию, но и гиперплазию щитовидной железы и восстанавливает ее нормальную функцию и регуляцию. Основываясь на вышесказанном, ортойодоснабжение крайне необходимо больным, получающим лечение тиреоидными гормонами.

Кроме того, установлена обратная корреляция между концентрацией йода в щитовидной железе и общим содержанием ДНК, что говорит об ауторегулирующем влиянии йода на клеточную пролиферацию (антикарциногенный эффект). Недавние исследования этого ауторегулирующего эффекта йода на клеточную пролиферацию позволяют предположить, что он связан с йодированием липидов [6]. Йодирование липидов в тиреоцитах требует на 2 порядка больше количества йода/йодида, чем для йодирования тирозина. Очевидно, щитовидная железа требует большей концентрации йода для йодирования липидов, чем для йодирования тирозинов.

Экстратиреоидный метаболизм йодида

Грудные железы могут эффективно соревноваться со щитовидной железой за периферический йод. Eskin et al. [17] измеряли в течение 24 час проникновение йода в грудные железы у 57 здоровых женщин и 8 пациентов клинически отклоняющихся от нормы. Среднее содержание йода составляло $6,9 \pm 0,46\%$ в нормальных железах и $12,5 \pm 1\%$ — в патологических. Различия были статистически значимыми ($p < 0,005$). Показательно, что эти различия касаются измерений в одной грудной железе. По мнению авторов, более высокое поглощение йода патологическими железами указывает на то, что они более йоддефицитны, чем нормальные [17].

Имеется ряд доказательств, что вымя лактирующих коров в большей степени нуждается в йоде, чем щитовидная железа. Когда раствор изотопа йода-131 вводился лактирующим коровам в виде 4 форм: двухатомного йода, метилйода, йодида и йодата, — среднее поглощение щитовидной железой составило 3,8% от введенной дозы, в то время как молоко тех же коров содержало 14% от введенной дозы. Несколько более высокая концентрация йода наблюдалась в молоке коров, получавших радиоiod, по сравнению с получавшими радиоiodид. Интересны данные Eskin et al. [18], указывающие, что щитовидная железа преимущественно концентрирует йодид, а молочные железы — йод.

Применение йода при фибро-кистозной мастопатии

Частота фибро-кистозной мастопатии (ФКМ) у женщин составляла в 1920-е годы 3%. Сегодня 90% женщин имеют это заболевание, проявляющееся гиперплазией эпителия, метаплазией апокриновых желез, заполненными жидкостью кистами, фиброзом. 6 миллионов

американских женщин с ФКМ испытывают средней силы или выраженные боли в грудных железах, которые длятся более 6 дней во время менструального цикла.

Русские исследователи первыми в 1966 г. показали, что йод эффективно устраняет симптомы ФКМ. Вишнякова и Муравьева лечили 167 женщин, страдающих ФКМ, 50 мг йодистого калия в течение межменструального периода и получили положительные результаты у 71% пациентов [5].

Многочисленные исследования доказали, что ФКМ и рак грудных желез являются болезнями йоддефицита. Наряду с этим доказано, что потребление 150 мкг йода в день защищает от зоба и других известных болезней йоддефицита, но не от болезней молочных желез. Их предупреждение требует более высоких доз йода.

У крыс, изученных Thrall и Bull [40], 20 % йодида, введенного орально, накапливалось в коже. Это указывает, что кожа, подобно щитовидной железе, предпочитает йодид. Экстратиреоидный синтез Т4 продемонстрировал Evans [19] у тиреоидэктомированных крыс, после введения йодида в количестве 25 мг/кг массы тела. Для 70-килограммового человека эквивалентное количество составляет 1,75 г, что соответствует дозам йодида, выписываемым для легочных больных [19].

Роль йода в поддержании здоровья, защите против инфекций, дегенеративных заболеваний

Определенная роль йода в поддержании здоровья, защите против инфекций, дегенеративных заболеваний и рака может быть не связана с воздействием на специфические органы и ткани. Йод обладает многими экстратиреоидальными функциями, которые требуют детального изучения. Он способствует удалению токсических веществ – фторидов, бромидов, свинца, алюминия, ртути – и биологических токсинов, подавляет аутоиммунитет, усиливает Т-клеточную адаптивную иммунную систему, защищает против усиленного роста бактерий в желудке.

Наряду с щитовидной и грудной железами йодный насос (переносчик йодистого натрия) присутствует и в других тканях. Слизистая желудка, слюнные железы, лактирующая молочная железа могут концентрировать йод почти в такой же степени как щитовидная железа (в 40 раз выше концентрации йода в крови). Другие ткани, в которых также есть такой насос, включают яичники, тимус, сеть адаптивной иммунной системы, кожу, сосудистые сплетения мозга, образующие цереброспинальную жидкость; суставы, артерии и кости. Было установлено, что лейкоциты человека во время фагоцитоза начинали синтезировать Т4, когда инкубационная среда содержала 10^{-6} М йодида. Эстратиреоидный гипертиреоз с экзофтальмом наблюдался у больных лейкемией [22]. Введение раствора Люголя было в этих случаях эффективным [23,24]. Йодный дефицит может играть значительную

роль в развитии лейкемии. Слюнные железы и клетки желудка окисляют и органифицируют йодид с синтезом йодолипидов, моно- и дийодтирозина, когда инкубационная среда содержит 10^{-6} М йодида [10]. Жизненно важный элемент йод модулирует реакцию надпочечников на стресс [34] и улучшает иммунные функции [31].

Обзор доступных данных побуждает предположить, что для оптимальной функции всего организма человека необходима концентрация неорганического йодида в пределах 10^{-6} – 10^{-5} М – уровень на 2-3 порядка больше 10^{-8} М, наблюдаемого в популяции США.

Эксперты по здоровью в США и Европе пришли к соглашению, что суточная потребность в йоде (RDI) составляет 100-150 мкг. В организации, которые отстаивали это количество, входили Американская Медицинская Ассоциация, Национальный комитет здоровья Национального исследовательского центра, Институт медицины, Продуктовая и сельскохозяйственная организация объединенных наций, Комитет экспертов ВОЗ, Европейское объединение национальных программ по химической безопасности. Эти эксперты здоровья сочли, что 100-150 мкг в день достаточно, чтобы удовлетворить потребность 97-98% здоровых лиц.

Современные препараты йода

Вот что пишет Albert Guerard о новых фактах, применительно к йоду: «Когда вы ищите новые подходы к истине, вы должны ожидать, что они будут блокированы экспертами». Господствующая «истина» о йоде состоит в том, что щитовидная железа – единственный орган в организме, которому требуется этот микроэлемент, и что суточное потребление, превышающее потребность щитовидной железы, потенциально вредно. Новые данные говорят о том, что и другие органы также нуждаются в йоде, причем в миллиграммах, а не в микрограммах.

В естественных условиях йод существует в нескольких формах: неорганической натриевой и калиевой соли йодата (IO_3^-) и йодида (I^-), неорганического диатомического йода (I_2), органического одноатомного йода (C-I). Удивительно, что межпозвоночные и водоросли способны синтезировать тиреоидный гормон – тироксин (Т4) [16, 29]. Йодный цикл начинается и кончается в океане. Под влиянием солнечного света йодиды морской воды окисляются в диатомный I_2 . Вследствие сублимации под влиянием температуры и атмосферного давления I_2 испаряется и поступает в воздух, где определяется в количестве 400000 тонн в год [28]. Эта форма двухатомного йода может поступать в легкие с вдыхаемым воздухом, который обычно содержит очень незначительное количество йода (1 мкг/м^3). Воздух малозначительный источник йода. Высокий вольтаж туч переводит двухатомный йод в йодид, который растворяется в воде и выпадает в почву в форме дождя. Реки возвращают йод в океан, завершая цикл.

Наибольший резервуар йода – океан, хотя сейчас вода содержит низкие концентрации йода (0,05 мкг/мл морской воды). Однако морские водоросли способны концентрировать йод со значительной вариабельностью. Например, показано, что красные водоросли содержат йод в концентрации 0,5% сырой массы, т.е. концентрация в 100 000 раз выше, чем в морской воде.

По сравнению с земными растениями, которые содержат лишь следы йода (0,001 мг/г), морские растения имеют высокие концентрации йода (0,5-8 мг/г). Согласно официальным данным, японцы сейчас потребляют 14,5 мг водорослей в день. Исследователи установили, что постоянные жители побережья в Хоккайдо употребляют такое количество морских водорослей, которое может обеспечить потребление 200 мг йода в день. Морские и прибрежные рыбы также содержат йод, но нужно съедать 2-3 кг рыбы в день для обеспечения потребления 12 мг йода.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке имеются 5 лекарственных форм, содержащих неорганический нерадиоактивный йод, йодид (I^-) с/без молекулярного йода (I_2):

- таблетки йодистого калия, в дозах, варьирующих от 0,23 до 130 мг;
- насыщенный раствор йодида калия, содержащий 19-50 мг йодида в капле;
- раствор Люголя, содержащий 6,3 молекулярного йода/йодида в капле;
- Йодорал, каждая таблетка которого содержит 12,5мг йода/йодида;
- концентрат Арменикум, содержащий 0,16 г йода, 0,24 г йодида калия в 20 мл.

И раствор Люголя, и Йодорал содержат 1/3 молекулярного йода (5%) и 2/3 йодида калия (10%). Исследования показывают, что при лечении болезней грудных желез используемые препараты должны включать молекулярный йод (I_2).

Американский ученый Abraham стал автором препарата *Йодорал*, представляющего собой таблетированную форму раствора Люголя и совместно с Delange и Brownstein (2004) провел клинические исследования эффективности Йодорала [12, 15].

Гипотеза Abraham состояла в том, что для снабжения йодом всего организма требуется 12,5 мг в день, количество подобное тому, которое получают японцы. Он разработал йодно-нагрузочный тест, при котором испытуемые выпивают 50 мг раствора йода и измеряется его количество, выводимое с мочой в течение 24 часов. В результате испытаний было установлено, что подавляющее большинство людей задерживает значительную часть йодной нагрузки (50 мг). Многим требуется 50 мг йода в сутки в течение нескольких месяцев, пока они начинают выделять 90% нагрузки. Его исследования показали, что

организм накапливает гораздо больше йода, чем думали ранее, причем только 3% этого количества находится в щитовидной железе.

Более 4000 пациентов в этом проекте получали йодид в дозе 12,5-50 мг/день, а больные с диабетом – до 100 мг в день. Исследователи нашли, что йод действительно эффективен и приводит к обратному развитию фибро-кистозной болезни; у пациентов, больных диабетом, снижалась потребность в инсулине; у гипотиреоидных больных – в тиреоидных гормонах; разрешались симптомы фибромиалгии; у больных с мигрирующими головными болями боли исчезали.

На основе результатов многочисленных исследований, выполненных более чем на 5000 пациентах, был составлен перечень заболеваний, которые характеризуются йододефицитом и успешно излечиваются препаратами йода:

- субклинический гипотиреоз;
- болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб);
- аутоиммунный тиреоидит;
- узелковые образования щитовидной железы;
- кистозно-фиброзная болезнь и рак груди;
- поликистозный синдром яичника;
- ожирение;
- диабет (оба типа);
- артериальная гипертензия;
- аритмия сердца;
- гормональные синдромы;
- текущие и хронические вирусные инфекции и т.д.

В процессе лечения было показано, что у 99% больных тиреоидная функция не изменилась. Побочные эффекты йода: аллергия, отечность слюнных желез, щитовидной железы, йодизм наблюдались редко, менее чем у 1% больных.

Заключение

Базируясь на приведенном выше обзоре литературы и результатах клинических испытаний [1-4, 6, 8], концепция ортойдоснабжения может быть представлена следующим образом:

1. Йод является эссенциальным элементом для каждой клетки человеческого организма, что требует периферической концентрации неорганического йодида в рамках от 10^{-6} до 10^{-5} М.

2. Для обычного человека эти концентрации могут быть достигнуты путем ежедневного употребления 12,5-50 мг элементарного йода. При этом для пациентов, страдающих ожирением, нужны большие дозы.

3. При концентрации йодида в периферической крови примерно 10^{-8} М щитовидная железа способна накапливать йод в наибольшей степени, и его уровень в железе может достигать 10^{-6} М, необходимого

для синтеза тиреоидных гормонов.

4. Зоб и кретинизм являются доказательством выраженной тяжелой йодной недостаточности, поскольку их возникновение предупреждают даже минимальные количества йода (0,05 мг/день), что в 1000 раз меньше оптимального потребления (50 мг/день).

5. Щитовидная железа имеет защитный механизм, лимитирующий поглощение периферического йодида в пределах 0,6 мг/день, даже когда употребляется 50 мг йодида в день.

6. При потреблении 50 мг элементарного йода в день достигается периферическая концентрация йодида $10^{-6}M$, которая существенно повышает синглет-триплетный нерадиационный переход. Этот эффект снижает повреждения ДНК и имеет антикарциногенное воздействие.

7. Ортойодоснабжение приводит к детоксикации организма от тяжелых металлов, алюминия, кадмия, свинца и ртути.

8. Ортойодоснабжение повышает экскрецию с мочой фторидов и бромидов, снижая гойтерогенный эффект этих галогенов.

9. Большинство лиц, потребляющих 50 мг/день элементарного йода, отмечают повышение энергии и ясности сознания.

10. Ортойодоснабжение может быть наиболее безопасным, простым, эффективным и дешевым способом устранения кризиса здоровья.

11. Для достижения лучших результатов ортойодоснабжение должно быть частью комплексной программы питания с приданием особого значения магнию вместо кальция.

12. Йод/йодидный нагрузочный тест для регистрации эндогенного уровня неорганического йодида в сыворотке может быть средством оценки удовлетворения потребности всего организма в йоде, а также для определения биодоступности различных форм употребляемого йода.

Поступила 06.07.09

Յոդի պատրաստուկները և դրանց կիրառումը XXI դարի բժշկությունում

Հ.Գ.Աբրահամյան, Ա.Ս.Հովհաննիսյան

Հոդվածում վերլուծվում են տարբեր հիվանդությունների ժամանակ յոդի ֆարմակոդինամիկայի, ֆարմակոկինետիկայի, կենսամատչելիության և արդյունավետության նորագույն տվյալները:

Դիտարկվում է օրթոյոդամատակարարման կոնցեպցիան գործնական կիրառման տեսանկյունից՝ տարբեր հիվանդությունների ախտորոշման համար: Յոդ/յոդիդ ծանրաբեռնվածության թեստի կիրառմամբ արյան շիճուկում էնդոգեն (ներածին) անօրգանական յոդիդի մակարդակի

գրանցումը կարող է կիրառվել ողջ օրգանիզմի յոդի անհրաժեշտ քանակի գնահատման համար, ինչպես նաև որոշել յոդի տարբեր պատրաստուկների կենսամատչելիությունը:

Medicines of iodine and their use in medical sphere of XXI century

H.G. Abrahamyan, A.S. Hovhannisyan

In the review, the newest data about pharmacodynamics, pharmacokinetics, bioavailability and efficiency of iodine are analyzed at various diseases.

The concept of orthiodosupplementation from the point of view of a practicality of its application for the diagnosis of various diseases is considered. The use of iodine/Iodide loading test for registration of endogenous level of inorganic Iodide in serum can be means for estimation of satisfaction of need of the whole organism in iodine, and definition of bioavailability of various medicines of iodine.

Литература

1. Abraham G.E. et al. The Original Internist, 2002; 9(3):5-20.
2. Abraham G.E. et al. The Original Internist, 2002; 9(4):30-41.
3. Abraham G.E. Townsend Letter, 2003; 238:108-109.
4. Abraham G.E. Townsend Letter, 2003; 245:100-101.
5. Abraham G.E. The Original Internist, 2004; 11: 29-38.
6. Abraham G.E. The Original Internist, 2004; 11(1):17-36.
7. Abraham G.E. The Original Internist, 2004; 11(3):29-34.
8. Abraham G.E. The Original Internist, 2005; 12(2):57-66.
9. Alexander W.D. et al. J. Clin. Endocr., 1964; 24:851-856.
10. Banerjee R.K. et al. J. Endocr., 1985; 106:159-165.
11. Broekhuysen J., Laruel R., Sion R. Arch. Int. Pharmacodyn., 1969; 177(2):340-359.
12. Brownstein D. Medical Alternative Press, West Bloomfield, M.I., 2004.
13. Carrasco N. In: Werner & Ingbar's The Thyroid. Braverman L.E. and Utiger R.D., ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 52-61.
14. Childs D.S. et al. J. Clin. Invest., 1950; 29:726-738.
15. Delange F.M. In: Werner & Ingbar's The Thyroid. Braverman L.E. and Utiger R.D., ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 295-329.
16. Drechsel E. Z. Biol., 1896; 33:85-107.
17. Eskin B.A. et al. OB-GYN, 1974; 44:398-402.
18. Eskin B. et al. Biological Trace Element Research, 1995; 49:9-19.
19. Evans E.S. et al. Endo, 1966; 78:983-1001.
20. Everett L.A., Glaser B., Beck J.C. et al. Nat. Genet., 1997; 17:411-422.
21. Fisher D.A. et al. J. Clin. Endocr., 1965; 25:1580-1590.
22. Friedgood H.B. Amer. J. Med. Sci., 1932; 183:841-849.
23. Friedgood H.B. Amer. J. Med. Sci., 1932; 183:515-529.
24. Friedgood H.B. J. Clin. Invest., 1931; 10:172.
25. Fugazzola L., Cerutti N., Mannavola D. et al. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2001; 109:18-22.
26. Gaitan E., Nelson N.C., Poole G.V. World J. Surg., 1991; 15:205-215.
27. Harrison J. Health Physics, 1963; 9:993-1000.

28. Hetzel B.S. An International Challenge in Nutrition. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1989.
29. Hunt S. In: Methods of Enzymology, Volume 107, Chapter 27. Posttranslational Modifications Part B. Wold F. and Moldave K, ed. Academic Press, New York, 1984; 413-438.
30. Koutras D.A. et al. J. Clin. Endocr., 1964; 24:857-862.
31. Marani L. et al. Israel J. of Med. Sci., 1985; 21:864.
32. Marine D. Kimball O.P. Arch. Intern. Med., 1920; 25:661-672.
33. Miller K.L. et al. Health Physics, 1989; 56:911-914.
34. Nolan L.A. et al. J. Neuroendocr., 2000; 12:1149-1159.
35. Rillema J.A., Hill M.A. Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003; 284:E25-E28.
36. Rodriguez A.M., Perron B., Lacroix L. et al. J. Clin. Enocr. & Metab., 2002; 87(7):3500-3503.
37. Scott D.A., Wang R., Kreman T.M. et al. Nat. Genet., 1999; 21:440-443.
38. Soleimani M. et al. Amer. J. Physiol. Renal Physiol., 2001; 280, F356-F364.
39. Stubner D. et al. Acta Endocr., 1967; 116:537-548.
40. Thrall K., Bull R.J. Fundamental and Applied Toxicology, 1990; 15:75-81.
41. Underwood E.J. Academic Press, New York, San Francisco, London, 1977.
42. Van Hauwe P., Everett L.A., Coucke P. et al. Human Molecular Genetics, 1998; 7(7):1099-1104.
43. Vilijder J.M., Vulsma T. In Werner & Ingbar's The Thyroid - Braverman L.E. and Utiger R.D. ed., Lippincott Williams & Wilkins, 733-742, 2000.