

УДК 615.03

Методология определения состояния дефицита йода с использованием йодной нагрузки

А.В.Гиносян

*Институт общей и неорганической химии НАН РА
0051, Ереван, ул. Аргутяна, 10, II переулок*

Ключевые слова: йод, йодид анион, фармакокинетика, дефицит йода, диагностика

На основании имеющихся в литературе данных уровень йодид аниона в суточной моче считается лучшим показателем для выявления дефицита йода в организме [2,6].

Одним из надёжных методов определения дефицита йода в организме является метод йодной нагрузки, который обеспечивает достоверные результаты не только для оценки состояния дефицита йода в организме, но и для оценки работы гормонов щитовидной железы. В частности, исследования, проведённые в 2002-2006 гг., показали, что использование в качестве диагностирующего средства препарата йодорал, содержащего 12,5 мг общего йода, даёт наиболее точные результаты для диагностики дефицита йода [2-7]. Было установлено, что использование 50 мг йода один раз в день в течение 3 месяцев пациентами с различными болезнями, связанными с дефицитом йода, приводило к повышению уровня йодид аниона в суточной моче от 50% до 94% от последней вводимой дозы йодорала и вследствие этого улучшению здоровья пациентов [3,6].

В настоящее время существует препарат, представляющий собой комплекс йода с декстринами, отличающийся от йодорала более высокой биодоступностью и низким значением периода полувыведения, в одной капсуле которого содержится 72 мг общего йода, что с фармакокинетической точки зрения может сделать его более удобным для определения дефицита йода на основе изучения кинетики элиминации йодид аниона с мочой [1].

При этом, если рассматривать проведённые ранее исследования с точки зрения классической фармакокинетики, можно предположить, что, вероятно, более точные выводы о дефиците йода можно получить изучая кинетику элиминации йодид аниона с мочой, а не ограничиваться определением уровня йода в суточной моче. В этом случае можно было бы

сравнить константы скорости элиминации без и с использованием йодной нагрузки и, возможно, ограничиться более коротким временем проведения йодной нагрузки.

Целью настоящего исследования является разработка методологии исследования кинетики элиминации йодид аниона с мочой при йодной нагрузке с использованием больших доз йода для определения состояний дефицита йода.

Материал и методы

В качестве исследуемого препарата использовались капсулы, содержащие комплекс йода с декстринами, известного под торговым названием «Арменикум» (капсулы). Препарат зарегистрирован Агентством по лекарствам и медицинским технологиям МЗ РА 24.06.1999 и уже много лет применяется в лечебных целях. Таким образом, на проведение исследования не следовало получать разрешение Этического комитета.

Перед началом исследования каждый участник был устно и письменно ознакомлен с целью и схемой исследования, им было подписано «Информированное согласие участника исследования» и была проведена рандомизация в группы. Каждому испытуемому, участвующему в исследовании, были присвоены порядковый номер, который соответствует последовательности включения данного добровольца в исследование, и соответствующий идентификационный код.

Рандомизация в группы

До начала испытаний у испытуемых забиралась кровь из локтевой вены для проведения гормональных анализов. Последний приём пищи вечером предшествующего началу испытания дню заканчивался не позднее 20 часов и включал только диетические блюда, жирная, жареная и морская пища исключались.

Дизайн исследования

После рандомизации в группы в первый день исследования добровольцы приходили на клиническую базу для сбора проб мочи. Далее добровольцы принимали одну капсулу препарата «Арменикум» (капсулы), запивая водой в объёме 200 мл.

Находясь в клинике, доброволец получал разъяснения о методологии сбора мочи, а затем под присмотром исследователя собирал мочу в интервале 0-4 часа после приёма препарата. Собранный моча, после измерения её объёма, переливалась в банку с плотно закрывающейся крышкой и помещалась в холодильник. Далее доброволец покидал клинику и в домашних условиях принимал одну капсулу препарата, после чего собирал мочу в интервалах 4-8, 8-12 и 12-24 часа с момента приёма препарата.

Исследование продолжалось 4 дня, в течение которых добровольцы принимали утром натощак по одной капсуле препарата. В период иссле-

дования добровольцы могли использовать воду в неограниченном количестве и пищу без добавления соли, в первую очередь: лаваш, сыр, отварной картофель или отварной рис, отварное мясо, яблоки, чай или кофе, которые содержат не более 5 мкг йода на 100 г продукта [10].

После завершения исследования у добровольцев снова забиралась кровь из локтевой вены для проведения повторного анализа гормонов щитовидной железы.

Метод определения йодид аниона в моче

После измерения объема собранной мочи для определения йодид аниона использовали 1 мл мочи, из которой в разные пробирки отбирали три порции по 0,1 мл. В первой пробирке мочу разбавляли свободной от йода водой в 10 раз, во второй – 20 раз, в третьей – 30 раз. Из полученных растворов снова отбирали по 0,6 мл мочи и добавляли 1 мл 1.0 М персульфата аммония. Смесь нагревали в течение 60 мин при 100°C, охлаждали до комнатной температуры (22-25°C) и к смеси добавляли 2,5 мл мышьяковистой кислоты. Полученный раствор интенсивно перемешивали с использованием миксера и оставляли на 15 мин при комнатной температуре. К раствору добавляли 300 мкл раствора аммоний-церий азотнокислого, интенсивно перемешивали в течение 15-30 сек и через 10 мин проводили измерение оптической плотности при длине волны 436 нм. В качестве раствора сравнения использовали водный раствор, свободный от йода.

Концентрацию йодид аниона определяли по калибровочной кривой. В случае, если после разбавления в 10 раз полученные результаты были выше предела калибровочного графика, для количественного определения йодид аниона использовали раствор с большим разбавлением.

Определение гормонов щитовидной железы

При измерении концентрации гормонов щитовидной железы использовали 0,02 мл сыворотки, которую смешивали с 200 мкл конъюгационного раствора соответствующего фермента и переливали в специальное плато с ячейками. В 4 ячейки вместо сыворотки добавляли стандартные растворы гормонов. Далее в каждую ячейку заливали 100 мкл раствора фермента «Substrate Solution». Полученную смесь снова инкубировали в течение 15 мин при 22-25°C. Добавляли 100 мкл специального раствора «Stop Solution» в каждую ячейку и сразу же проводили измерение при 450/630 нм. Перед проведением каждого анализа проводилась калибровка прибора с использованием рабочих стандартов, предоставляемых фирмой «Awareness Technology Inc».

Инструментальное оборудование и аналитические приборы

Уровень гормонов щитовидной железы определялся на биохимическом анализаторе «Stat Fax 300» (Германия) с использованием наборов реактивов фирмы «Awareness Technology Inc» (США). Определение гематологических параметров – на гематологическом анализаторе «Automated

Hematology Analyzer роcН-100i Sysmex Corporation, Cobe”(Япония), эндокринологических – на универсальном анализаторе “Roche Diagnostics Cobas с 411”(Япония). Концентрацию йодид аниона определяли на точном фотометре “Colorimeter, PF-12, Macherey Nagel, GmbH, Software: Nanocolor Version:3.0.1.1” (Германия).

Побочные явления/реакции

Добровольцы, участники исследования, в любое время могли сообщать исследователю о любых нежелательных явлениях, независимо от того связаны они с приемом исследуемых препаратов или нет. В случае возникновения побочных явлений или реакций врач, работающий с испытуемыми, и ответственный исполнитель исследования были готовы предпринять меры медицинского характера, купирующие нежелательные явления.

Методы расчёта фармакокинетических параметров

Для описания фармакокинетики исследованных соединений использовали следующие фармакокинетические параметры, рассчитанные с помощью фармакокинетической программы Kinetica 4.4.1 (Termo Electron Corporation, 2004).

Для определения скорости элиминации йодид аниона с мочой определяли следующие показатели: объем мочи, собранной в исследуемом интервале – V_u (мл); концентрация йодид аниона в моче – C_u (мкг/мл); общее количество йодид аниона в моче – A_u (мкг); количество йодида в середине интервала сбора мочи – ΔA_u (мкг); средняя временная точка сбора мочи – ΔT_u (час) = интервал сбора мочи/2; количество йода в последней дозе препарата – D_L (мкг).

Константу скорости элиминации йодид аниона с мочой (K_{el}) определяли согласно следующей формуле: $K_{el} \text{ (час}^{-1}\text{)} = \Delta A_u / \Delta T_u$. Для расчёта константы скорости элиминации с мочой использовали метод наименьших квадратов [9].

Статистический анализ

Для статистического анализа полученных результатов использовали значения арифметической средней, стандартного отклонения и коэффициента вариации.

Статистический анализ выполнен с помощью компьютерных программ “Graph Pat Prism 3.03” и Microsoft Excel 2003. Для сравнения количественных признаков между группами, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, использовался непараметрический критерий Крускала-Валлиса со сравнительным анализом и поправкой Дуннса (Kruskal-Wallis non-parametric one way ANOVA rank order test, with post hoc Dunn's Multiple Comparison Test).

При удовлетворении условиям нормального распределения использовался независимый односторонний ANOVA тест с использованием

поправки Тукея (One-way independent measures ANOVA with Tukkey's Multiple Comparison Test).

Двустороннее тестирование гипотез проводилось при уровне значимости 0,05. Анализ был проведен после полного сбора данных. В анализ были включены результаты всех испытуемых, включенных в исследование. Все статистические анализы проводились с использованием 95% доверительного интервала. Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам теста на уровень гормонов щитовидной железы добровольцы были разделены на две группы.

В первую группу (А) были включены 9 добровольцев, имеющих соотношение свободного тетрайодтиронина (Т₄_{св}) и трийодтиронина (Т₃_{св}), близкое к 4, это указывает на то, что организм не испытывает дефицита йода (табл. 1) [8]. Во вторую группу (Б) были включены 7 добровольцев, имеющих соотношение Т₄ к Т₃ значительно больше или меньше чем 4 (табл. 2).

Таблица 1

Данные добровольцев, включённых в группу А

Код	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Пол	ТТГ, мЕд/мл	ТЗсв., пмоль/л	Т4св., пмоль/л	Соотношение Т4св./ ТЗсв.	Уровень йода в моче, % от дозы
Норма				0,4–4,0	8,5–22,5	2,8–7,3	4,0–5,0	
БА	21	27	Ж	1,64	5,3	18,6	3,51	66,87
ГА	34	30	Ж	6,7	4,1	15,8	3,85	73,75
ОГ	26	26	Ж	1,4	5,2	18,4	3,54	70,53
АВ	27	27	М	2,01	3,9	13,1	3,36	84,38
АР	32	26	Ж	3	4,3	16,9	3,93	79,94
ГС	24	30	М	2,5	3,4	13,2	3,88	72,18
АМ	26	29	Ж	4,4	4,1	17,7	4,32	63,88
МС	28	25	М	1,08	4,4	15,9	3,61	78,70
СА	34	29	М	0,77	5,271	22,725	4,31	73,31
Среднее	28,29	27,67		2,61	4,44	16,93	3,81	73,73
Стд.откл.	3,27	1,76		1,78	0,64	2,79	0,32	6,09

Данные, приведённые в табл. 1 и 2, показывают, что демографические показатели (возраст и индекс массы тела) во всех исследуемых группах перед началом курсового приёма препаратов были примерно одинаковы. Статистически значимых различий между приведёнными в табл. 1 и 2 показателями не отмечено. В частности, средний возраст добровольцев группы А составлял $28,29 \pm 3,27$ года, а в группе Б – $28,00 \pm$

3,27 года ($p>0.05$), индекс массы тела (ИМТ) – $27,67 \pm 1,76 \text{ кг/м}^2$ и $27,57 \pm 1,99 \text{ кг/м}^2$ ($p>0.05$) соответственно.

Таблица 2

Данные добровольцев, включённых в группу Б

Код	Возраст, лет	ИМТ, кг/м^2	Пол	ТТГ, мЕд/мл	ТЗсв., пмоль/л	Т4св., пмоль/л	Соотношение Т4св./ТЗсв.	Уровень йода в моче, % от дозы
Норма				0,4–4,0	8,5–22,5	2,8–7,3	0,4–5,0	
МЛ	26	29	М	0,77	4,2	10,1	2,40	58,84
СМ	22	31	Ж	5,9	8,1	14,262	1,76	48,42
МД	33	27	М	0,859	7,5	15,75	2,10	52,83
ГЛ	28	26	Ж	4,448	7,85	9,581	1,22	46,18
МА	32	26	М	4,325	8,32	13,25	1,59	45,83
РО	27	29	Ж	5,214	6,48	14,58	2,25	55,27
ГН	30	25	М	5,9	4,2	12,3	2,93	51,75
Среднее	28,00	27,57		3,92	6,66	12,83	2,04	51,30
Стд.откл.	4,02	1,99		2,04	1,65	2,14	0,52	4,47

Результаты исследований показали, что в первый день после применения препарата йод-декстрин, содержащего 72 мг йода, выведение йодид аниона с мочой составляет $73,73 \pm 6,09\%$ от дозы йода, содержащегося в капсуле. При этом у 9 добровольцев группы А уровень гормонов щитовидной железы и соотношение Т4св./ТЗсв. близко к четырём и составляет в среднем $3,81 \pm 0,32$ (табл. 1). Результаты анализов у остальных семи добровольцев группы Б показали, что соотношение Т4св./ТЗсв. значительно отличается от нормальных значений (4,0) и составляет $2,04 \pm 0,52$, а уровень йодид аниона в суточной моче был значительно ниже, чем у добровольцев с нормальным значением соотношения Т4св./ТЗсв. и составлял $51,30 \pm 4,47\%$ от дозы йода (табл. 3).

Статистический анализ показал наличие значимых отличий между группами А и Б по результатам соотношения Т4св./ТЗсв. ($p<0.0001$) и уровня йодид аниона в суточной моче ($p<0.0001$). Повторный анализ, проведённый на четвёртый день после регулярного приёма капсул в дозе одна капсула в день, зарегистрировал резкое увеличение уровня йода в суточной моче у добровольцев группы Б.

Одновременно с повышением выведения йода с мочой была отмечена нормализация соотношения Т4св./ТЗсв., о чем свидетельствуют результаты, приведённые в табл. 3.

В то же время сравнение результатов на первый и четвёртый день исследования у добровольцев группы А не выявило статистически значимых отличий как в соотношении Т4св./ТЗсв., так и в уровне йода в суточной моче, которые составляли $3,81 \pm 0,32\%$ и $4,17 \pm 0,10\%$, $73,73 \pm 6,09\%$ и $81,10 \pm 9,83\%$ соответственно ($p>0.05$).

Таблица 3

Уровень гормонов щитовидной железы и суммарное количество вводимого с суточной мочой йодид аниона после приема 4 капсул йод-декстрина (1 капсула один раз в день в течение 4 дней) у добровольцев группы Б

№	Код	Суммарное содержание йода в суточной моче. Процент от последней дозы принятого йода		Соотношение Т4св./Т3св.	
		день 1-й	день 4-й	день 1-й	день 4-й
1	МЛ	58,84	93,44	2,40	4,11
2	СМ	48,42	91,46	1,76	3,99
3	МД	52,83	83,26	2,10	4,12
4	ГЛ	46,18	86,64	1,22	3,90
5	МА	45,83	89,48	1,59	3,98
6	РО	55,27	85,94	2,25	4,17
7	ГН	51,75	85,75	2,93	4,07
Среднее		51,30	88,00	2,04	4,05
Стд.откл.		4,47	3,32	0,52	0,09

Для более ясного понимания, насколько увеличение уровня йодид аниона в суточной моче являлось статистически значимым, были сравнены разницы между первым и четвертым днём использования капсул.

Результаты, приведённые в табл. 4 и на рис. 1, показывают, что повышение уровня йодид аниона в группе Б статистически значимо отличается от группы А.

Таблица 4

Сравнительный анализ изменения выведения йодид аниона суточной мочой после приёма 4 капсул йод-декстрина

Параметр	Группа А, n=9		Группа Б, n=7	
	день 1-й	день 4-й	день 1-й	день 4-й
Уровень йодид аниона, %	73,73 ± 2.15	81,10 ± 3,48	51,30 ± 1,82	88,00 ± 1,36
Разница между 1-м и 4-м днём,%	7,373 ± 1,897		36,690 ± 2,128	
Средняя разница между группами, %	-29,32 ± 2,86			
p	P<0.0001***			

*** степень достоверности

Разработанный режим отбора проб мочи позволил также провести определение константы скорости элиминации йодид аниона с мочой. Как видно из рис. 2 и табл. 5, после четырёх дней приёма капсул кинетика выведения йодид аниона в группе Б резко изменяется, в то время как в

группе А она остаётся практически такой же, как после приёма одной капсулы (рис 2).

Таблица 5

Сравнительный анализ изменения скорости элиминации йодид аниона суточной мочой после приёма «Арменикума» (капсулы)

Показатель	Константа скорости элиминации с мочой, час ⁻¹			
	группа А	группа Б	разница	р
	n=9	n=7		
День 1-й	-0,057 ± 0,010	-0,086 ± 0,016	0,029 ± 0,019	0,1617
День 4-й	-0,053 ± 0,009	-0,058 ± 0,008	0,005 ± 0,012	0,6989
Изменение	-0,004 ± 0,004	-0,056 ± 0,008	0,052 ± 0,009	<0.0001***
р	0,6098	0,2447		

*** степень достоверности

Необходимо отметить, что значение константы скорости элиминации йодид аниона в группе Б после приёма капсул в течение 4 дней ($K_{el} = -0.058 \pm 0.008$ час⁻¹) приближается по своей величине к значению константы скорости элиминации, отмеченной в группе А ($K_{el} = -0.053 \pm 0.009$ час⁻¹). При этом статистических различий в величинах константы скорости элиминации в группе А в первый и четвёртый день не отмечено. Однако сравнение изменений в величинах константы скорости элиминации в группе Б, отмеченных между первым и четвертым днём, показало наличие выраженных статистически значимых отличий (табл. 5).

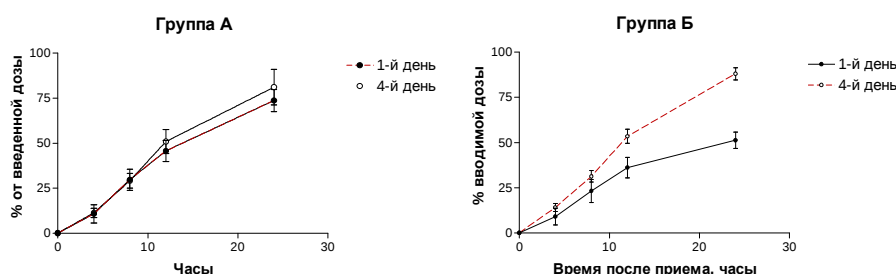


Рис.1. Графики кумулятивного выведения йодид аниона после приёма одной и четырех капсул(по 1 капсуле в день) «Арменикума»

Таким образом, можно заключить, что при приеме одной капсулы препарата «Арменикум» (капсулы), содержащего комплекс йод-декстрина, в условиях дефицита йода, элиминация йодид аниона с мочой происходит значительно медленней, чем у практически здоровых людей. После насыщения организма йодом константа скорости элиминации йодид аниона с мочой существенно повышается (табл. 5, рис. 2). В группе практически здоровых людей с нормальным соотношением уровней гормонов щитовидной железы не наблюдается практически никаких изменений в вели-

чине константы скорости элиминации йодид аниона с мочой в первый и четвёртый день приёма капсул (табл. 5, рис. 2).

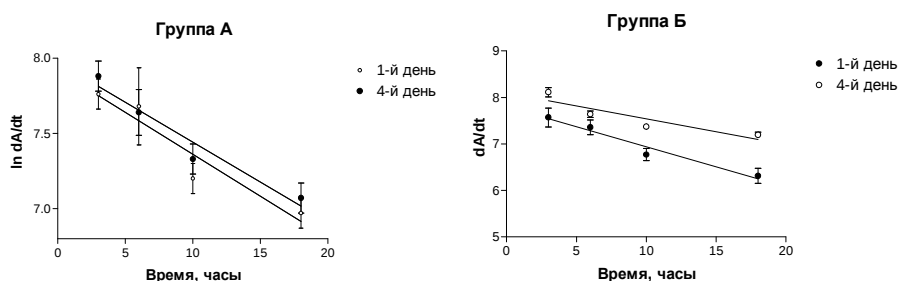


Рис. 2. Полулогарифмические кривые, характеризующие скорость выведения йодид аниона после приёма одной и четырёх капсул «Арменикума»

Полученные результаты позволяют предположить, что использование капсул, содержащих комплекс йод-декстрина, в которых содержание общего йода составляет 72 мг, может позволить провести экспресс-диагностику состояния дефицита йода на его начальной стадии, когда уровень гормонов щитовидной железы еще не привел к изменениям в данной железе.

Сравнительный анализ методологии сбора мочи для определения дефицита йода, предложенной Г.Абраам и разработанной нами, выявил ряд преимуществ: сбор мочи достаточно проводить в течение 4 дней, а не 4 месяцев; использование в качестве основного показателя константы скорости элиминации йодид аниона с мочой вместо суммарного количества йодид аниона в суточной моче даёт более достоверные результаты, так как учитывает кинетику выведения йодид аниона в течение суток; использование препарата, содержащего йод в большем количестве, чем таблетки йодорала, позволяет уменьшить вариацию результатов, так как при приёме 4 таблеток скорость всасывания будет зависеть от скорости распадаемости каждой таблетки.

Таким образом, можно рекомендовать использование препарата «Арменикум» (капсулы) в качестве диагностического средства. Однако данное предположение требует дальнейших исследований на большем числе здоровых добровольцев и пациентов с болезнями щитовидной железы с использованием разработанной в данной работе методологии.

Поступила 24.05.17

Յոդի անբավարարության ախտորոշման մեթոդաբանությունը յոդային ծանրաբեռնման եղանակով

Ա. Վ. Գինոսյան

Մշակվել և փորձարկվել է մեզով յոդիդ անիոնի դուրսբերման կինետիկան՝ յոդային ծանրաբեռնման եղանակով որոշման մեթոդ՝ յոդի անբավարարության ախտորոշման նպատակով: Որպես ախտորոշիչ միջոց օգտագործվել է յոդ-դեքստրին կոմպլեքս պարունակող «Արմենիկում» (դեղապատիճներ) դեղը:

Փորձարարական ուսումնասիրությունները իրականացվել են 16 կամավորների շրջանում: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի օգտագործումը, որում յոդի ընդհանուր պարունակությունը կազմում է 72 մգ, ընձեռում է յոդի անբավարարության արագ ախտորոշման հնարավորություն դրա զարգացման նախնական փուլում, երբ դեռ վահանաձև գեղձի հորմոնների մակարդակը չի ենթարկվել նկատելի փոփոխությունների:

Մշակված մեթոդաբանությունը համեմատությունը ընդունված մեթոդի հետ բացահայտել է վերջինիս մի շարք առավելությունները: Մեզի հավաքագրումը իրականացվել է 4 օրում, այլ ոչ թե 4 ամիսների ընթացքում: Որպես առաջնային ցուցանիշ հետազոտվել է մեզով յոդի դուրսմղման արագությունը, այլ ոչ թե օրական յոդի մակարդակի գումարային քանակը: «Արմենիկում» դեղապատիճներում ավելի մեծ քանակի յոդի պարունակությունը՝ ի համեմատ յոդօրալ դեղահաբերի, հնարավորություն է տալիս բարձրացնել արդյունքների հուսալիությունը:

Այսպիսով, ելնելով ստացված արդյունքներից, կարելի է առաջարկել օգտագործել «Արմենիկում» դեղապատիճները՝ որպես յոդի անբավարարության ախտորոշիչ միջոց: Սակայն այս ենթադրությունը պահանջում է լրացուցիչ հետազոտություններ ավելի մեծ թվով առողջ, ինչպես նաև վահանաձև գեղձի հիվանդություններով կամավորների մոտ, կիրառելով վերը նշված մեթոդը:

The methodology of iodine deficiency determination with iodine load

A. V. Ginosyan

A new methodology of urine iodide elimination has been developed and tested in volunteers administered with a high dosage of iodine (iodine load) to

identify iodine deficiency condition. As an experimental agent “Armenicum” (capsules) containing complex compound of iodine with dextrans was used. Pilot studies were conducted in 16 healthy volunteers. The obtained data suggest that iodine load with the capsules containing iodine-dextrin complex equal to 72 mg of elementary iodine in healthy volunteers may enable express diagnosis of early stages of iodine deficiency states, where the levels of thyroid hormones have not yet altered and the thyroid gland functions normally.

The comparative analysis between the conventional and suggested methodology of urine collection for determination of iodine deficiency revealed a number of advantages: collection of urine can be done during 4 days instead of 4 months period, possibility to use constant elimination rate of iodide anion in urine as a principal indicator, instead of total level of iodide anion content in daily urine; the suggested methodology allows to obtain more precise and accurate results, since it considers elimination of iodine in 24 hours’ period.

The use of iodine substance, containing more elementary iodine than “Iodoral” tablets, minimizes variation of results, as the absorption rate depends on disintegration and dissolution rate of each tablet in case of administration of 4 tablets.

To conclude, we recommend “Armenicum” (capsules) for diagnosis of iodine deficiency conditions, especially at early stages. However, further studies are needed in larger numbers of healthy volunteers and patients with thyroid gland pathologies with the suggested and tested methodology.

Литература

1. *Абрамян А.Г., Оганесян А.С.* Препараты йода и их использование в медицине XXI века. Мед. наука Армении НАН РА, 2009, т. XLIX, 4, с. 3-14.
2. *Abraham G.E.* Iodine: The universal nutrient. Townsend Letter, 2005, 269, p. 85-88.
3. *Abraham G.E.* The concept of orthoiodosupplementation and its clinical implications. The Original Internist, 2004, 11(2), p. 29-38.
4. *Abraham G.E., Brownstein D.* Validation of the orthoiodosupplementation program: A rebuttal of Dr. Gaby’s editorial on iodine. The Original Internist, 2005, 12(4), p. 184-194.
5. *Abraham G.E., Flechas J.D., Hakala J.C.* Optimum levels of iodine for greatest mental and physical health. The Original Internist, 2002, 9(3), p. 5-20.
6. *Abraham G.E., Handal R.C., Hakala J.C.* A simplified procedure for the measurement of urine iodide levels by the ion selective electrode assay in a clinical setting. The Original Internist, 2006, 13(3), p. 125-135.
7. *Abraham G.E.* Serum inorganic iodide levels following ingestion of a tablet form of Lugol solution: Evidence for an enterohepatic circulation of iodine. The Original Internist, 2004, 1(3), p. 29-34.
8. *Flechas J.D.* Iodine supplementation and monitoring to ensure patient health and safety. Journal of Restorative Medicine, 2012, 1, p. 49-55.
9. *Mohsen A. H.* Basic Pharmacokinetics. 2nd Edition, CRG press, 2012, p. 233-242.
10. *Pearce E.N., Pino S., He X.* Sources of dietary iodine: bread, cows milk, and infant formula in the Boston area. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, 89, p. 3421-3424.