

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ И КОРРЕКЦИЕЙ ГИПОТИРЕОЗА ЙОДСТЕВИОЛГЛИКОЗИДОМ

Алмакаева Л.Ф.¹, Козлов В.Н.², Байбурина Г.А.¹, Камиллов Ф.Х.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, rectorat@bashgmu.ru;

²Башкирский институт технологии управления (филиал) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского (Первый Казачий университет)», Мелеуз, mail@mfnngutu.ru

Цель исследования – изучить интенсивность перекисного окисления липидов в тканях при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции новым йодсахаридным комплексом на основе стевиолгликозида ребаудиозид А. Состояние перекисного окисления липидов изучали по содержанию в коре головного мозга, печени и почках первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (кетодиены и сопряженные триены) продуктов липопероксидации и соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Йододефицитный гипотиреоз моделировали путем ежедневного внутрижелудочного введения тиамазола (мерказолила) в дозе 25 мг/кг массы животного 40 половозрелым нелинейным крысам-самцам в течение 3 недель. Развитие гипотиреоза контролировали определением содержания в плазме крови тиреотропина и свободного тироксина. Экспериментальный гипотиреоз характеризовался повышением уровня тиреотропного гормона до 176,6%, снижением содержания свободного тироксина до 66,7% от контроля. При этом наблюдалось статистически значимое увеличение в тканях концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Использование в восстановительном периоде после завершения интоксикации тиамазолом йодстевиолгликозида ребаудиозид А в дозе 2,5 мкг йода на 100 г массы животного ежедневно в течение 30 суток способствовало нормализации функционального состояния щитовидной железы и снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов в тканях.

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, перекисное окисление липидов, йодстевиолгликозид ребаудиозид А.

LIPID PEROXIDATION IN TISSUES OF RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM AND CORRECTION OF HYPOTHYROIDISM WITH IODOSTEVIOL GLYCOSIDE

Almakaeva L.F.¹, Kozlov V.N.², Bayburina G.A.¹, Kamilov F.H.¹

¹FGBOU VO «Bashkir State Medical University» Ministry of Health of Russia», Ufa, rectorat@bashgmu.ru;

²Bashkir Institute of technology and management (filial) FGBOU VO «Moscow State University of technology and management after K.G. Razumovsky (First Cossack University)», Meleuz, mail@mfnngutu.ru

The aim of the investigation was to study the intensity of lipid peroxidation in tissues during experimental hypothyroidism and its correction with a new iodosecarharide complex based on steviol glycoside rebaudioside A. The state of lipid peroxidation was studied by the content of primary (diene conjugates) and secondary (ketodienes and conjugated trienes) lipid peroxidation products and compounds that react with thiobarbituric acid in the cerebral cortex, liver and kidneys. Iodine deficiency hypothyroidism was modeled by daily intragastric administration of thiamazole (mercazolil) at a dose of 25 mg / kg of animal weight to 40 sexually mature non-linear male rats for three weeks. The development of hypothyroidism was controlled by determining the content of thyrotropin and free thyroxine in the blood plasma. Experimental hypothyroidism was characterized by an increase in the level of thyroid-stimulating hormone to 176.6%, a decrease in the content of free thyroxine to 66.7% of the control. At the same time, a statistically significant increase in the concentration of primary and secondary products of lipid peroxidation was observed in the tissues. The use of iodosteviol glycoside rebaudioside A in the recovery period after the end of thiamazole intoxication at a dose of 2.5 µg of iodine per 100 g of animal weight daily for 30 days helped to normalize the functional state of the thyroid gland and reduce the intensity of lipid peroxidation processes in tissues.

Keywords: experimental hypothyroidism, lipid peroxidation, iodosteviol glycoside rebaudioside A.

Йододефицитные заболевания определены экспертами ВОЗ как патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате недостаточного обеспечения организма йодом и предотвратимые путем его адекватного введения. Около 2 млрд человек на планете проживают на территории с биохимической недостаточностью йода и постоянно подвержены развитию йододефицита, который наиболее часто проявляется гипотиреозом, зобом и нарушениями когнитивных функций [1]. Более двух третей административных территорий Российской Федерации эндемичны по зобу, и у населения России выявляется неуклонный рост показателя первичной заболеваемости гипотиреозом во всех возрастных группах [2]. Гипотиреоз, вызванный недостаточным поступлением йода и другими причинами, приводит к нарушению состояния большинства органов и систем [2, 3], патогенетические механизмы развития этих нарушений являются предметом дискуссии. В качестве ведущих механизмов патофизиологических процессов, развивающихся при гипотиреозе, рассматриваются усиление свободнорадикальных процессов, изменение продукции провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, гормонов гипофизарно-гонадной, гипофизарно-адреналовой систем и других компонентов, участвующих в формировании стресс-реакций организма [4–6].

Массовая профилактика йододефицита путем использования в домохозяйствах и пищевой промышленности йодированной поваренной соли, согласно рекомендациям ВОЗ, позволила в большой группе стран снять остроту проблемы [1, 7]. Вместе с тем появляются сообщения о развитии побочных эффектов применения йодированной поваренной соли (аутоиммунного тиреоидита, йодиндуцированных гипертиреоза и гипотиреоза, зоба) [8]. Для их предупреждения предлагается расширить производство и использование йодированных продуктов повседневного спроса (хлеба и хлебобулочных изделий, молока и молочных продуктов, яиц, колбас и др.), больше употреблять морские водоросли и морепродукты, в которых йод стабилизирован органической матрицей [8]. Использование этих фортифицированных продуктов предотвращает гиперйодизацию, развивающуюся в результате быстрого всасывания йода, поступающего с йодированной солью, способствует более равномерному всасыванию микроэлемента по времени [9].

Увеличению выпуска и расширению ассортимента йодсодержащих продуктов питания может способствовать использование для их производства новых йодорганических соединений на основе углеводов, обладающих адьювантными свойствами в отношении йода и широко применяемых в пищевой промышленности (таких как пектины, инулины, сахарозаменители). Использование йодированных продуктов питания для профилактики йододефицита в России не получило широкого распространения, хотя эффективность такого подхода доказана [10].

Цель исследования. Изучить интенсивность перекисного окисления липидов в тканях при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции новым йодсахаридным комплексом на основе стевииолгликозида ребаудиозид А.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использованы 40 неинбредных самцов белых крыс массой 190–230 г. Крысы содержались в условиях вивария на сбалансированном питании (комбикорм для лабораторных животных ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия) при свободном доступе к воде. Исследования проведены с соблюдением этических норм и рекомендаций по гуманному обращению с лабораторными животными (приказ Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»). Забой животных осуществляли под легким эфирным наркозом.

Животные были разделены на четыре группы. У животных 2-й (опытной), 3-й (сравнения) и 4-й (основной) групп йододефицитный гипотиреоз моделировали путем ежедневного внутривентрикулярного введения тиамазола в дозе 25 мг на кг массы животного в течение 21 суток [11]. Крысам 1-й (контрольной) группы в том же объеме вводили физиологический раствор. Животных 1-й и 2-й групп забивали на 22-е сутки, а 3-й и 4-й – через 30 суток после завершения введения тиреостатика. В этот восстановительный период крысы 3-й группы находились на виварном питании, а 4-й группы – получали дополнительно раствор йодсахаридного комплекса из расчета 2,5 мкг йода на 100 г массы тела ежедневно [12].

В плазме крови крыс определяли содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (сТ₄) методом иммуноферментного анализа на анализаторе StatFox-2100 (США) с использованием коммерческих наборов реагентов ТТН-EIA-5296 (DRG Diagnostics, HmbH, Германия) и Т₄ свободный-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор Бест», Россия). В гомогенатах тканей коры головного мозга, печени и почек оценивали содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Для получения гомогената навеску ткани измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера на холоде (0–4°C) в калий-фосфатном буфере pH 7,4 в соотношении 1:5 в течение 2–3 мин. Для более полного разрушения клеток и субклеточных структур в гомогенат вносили детергент (тритон х-100) до концентрации 0,1%, перемешивали, оставляли на холоде на 30 мин. Уровень первичных (диеновые конъюгаты, ДК) и вторичных (кетодиены и сопряженные триены, КД и СТ) продуктов липопероксидации изучали в гептан/изопропаноловых экстрактах по спектрофотометрическому методу, описанному И.А. Волчегорским и соавт. [13]. В гептановую фазу преимущественно экстрагируются неэстерифицированные интермедиаты пероксидации жирных кислот, в изопропаноловую – перекисленные ацилы фосфолипидов. В обеих фазах измеряли оптическую плотность изолированных двойных связей (при 220 нм), ДК (при 233 нм), КД и СТ (при 278 нм).

Содержание продуктов ПОЛ рассчитывали в условных единицах по величине отношения экстинкций D_{233}/D_{220} и D_{278}/D_{220} в каждой фракции. Уровень соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные соединения), определяли с использованием коммерческих наборов реагентов «ТБК-АГАТ» производства ООО «АГАТ-МЕД» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 с расчетом средних значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm \sigma$). После установления в группах выборки соответствия признака закону нормального распределения (критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилкса) полученные данные обрабатывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для апостериорных сравнений использовали post-hoc анализ и тест Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Введение тиамазола (мерказолила) приводило к снижению в крови содержания sT_4 и повышению ТТГ, что характерно для развития гипотиреоза (табл. 1). У крыс 3-й (сравнения) группы, находившихся в восстановительном периоде на виварном питании, гипофункция щитовидной железы сохранялась. Ежедневное введение крысам в восстановительном периоде йодстевиолгликозида (2,5 мкг на 100 г массы тела животного) способствовало восстановлению тиреоидного статуса.

Таблица 1

Содержание гормонов тиреоидной системы в плазме крови при введении тиамазола и йодстевиолгликозида в восстановительном периоде после прекращения интоксикации тиреостатиком, $M \pm \sigma$

| Гормоны | Группа животных, n=10 | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|---|---|
| | 1-я, контрольная | 2-я, опытная | 3-я, сравнения | 4-я, основная |
| ТТГ, мМЕ/л | 1,11±,026 | 1,96±0,18 p=0,0001 | 1,34±0,30 p=0,0588 p ₁ =0,0016 | 1,08±0,27 p=0,9545 p ₁ =0,0001 p ₂ =0,0296 |
| sT_4 , пмоль/л | 16,2±1,71 | 10,8±2,14 p=0,0002 | 12,6±2,11 p=0,0380 p ₁ =0,0613 | 17,8±2,82 p=0,7526 p ₁ =0,0001 p ₂ =0,0067 |
| Примечание: в этой и последующих таблицах статистическая значимость различий p – с 1-й, p ₁ – со 2-й, p ₂ – с 3-й группами, ANOVA, тест Бонферрони | | | | |

Эффективность коррекции йодстевиолгликозидом экспериментального гипотиреоза подтверждается у животных 4-й группы снижением до физиологического уровня секреции тиреотропина, повышением свободного тироксина.

Йодсахаридный комплекс на основе стевииолгликозида ребаудиозид А представляет собой новую йодсодержащую биологически активную добавку к пище [12]. Ребаудиозид А – один из гликозидов растения *Stevia Rebaudiana Bertony*, широко применяющийся в пищевой промышленности и являющийся безопасным подсластителем для продуктов, которые не должны содержать сахар (сахарозу). Йодсодержащий продукт в мольном соотношении молекулярного йода и ребаудиозид А 1:2 устойчив при хранении, растворим в воде, совместим с пищевыми технологиями, биоразлагаем в желудочно-кишечном тракте.

Развитие гипотиреоза у животных сопровождалось усилением процессов липопероксидации. У животных 2-й (опытной) группы обнаружилось значительное увеличение продуктов ПОЛ во всех изучаемых тканях как в гептановой, так и изопропаноловой фазах липидного экстракта (табл. 2). Наиболее выраженное повышение содержания диеновых конъюгатов наблюдалось в коре головного мозга и печени крыс. Так, концентрация ДК в гептановой фазе липидного экстракта коры головного мозга составила 223,8%, в изопропаноловой фазе – 171,2% по отношению к показателям животных 1-й (контрольной) группы, в печени соответственно – 175,3% и 170,8%.

Таблица 2

Уровень первичных и вторичных продуктов липопероксидации в тканях при экспериментальном гипотиреозе у крыс и его коррекции йодстевииолгликозидом, М±σ

| Ткани | Группа животных n=10 | Показатели, усл. ед. | | | |
|----------------------|-------------------------|---|---|---|---|
| | | Гептановая фаза | | Изопропаноловая фаза | |
| | | ДК | КД и СТ | ДК | КД и СТ |
| Кора головного мозга | 1-я | 0,30±0,03 | 0,16±0,02 | 0,59±0,06 | 0,14±0,02 |
| | 2-я | 0,67±0,12 p=0,0002 | 0,24±0,03 p=0,0002 | 1,01±0,12 p=0,0002 | 0,35±0,05 p=0,0001 |
| | 3-я | 0,42±0,06 p=0,047 p ₁ =0,0012 | 0,19±0,02 p=0,0293 p ₁ =0,0039 | 0,79±0,11 p=0,0002 p ₁ =0,0013 | 0,23±0,05 p=0,0002 p ₁ =0,0025 |
| | 4-я | 0,37±0,05 p=0,0514 p ₁ =0,0013 p ₂ =0,1748 | 0,17±0,02 p=0,9295 p ₁ =0,0002 p ₂ =0,0139 | 0,65±0,12 p=0,1012 p ₁ =0,0012 p ₂ =0,0019 | 0,19±0,03 p=0,0103 p ₁ =0,0013 p ₂ =0,0012 |
| Печень | 1-я | 0,54±0,05 | 0,20±0,03 | 0,89±0,04 | 0,31±0,04 |
| | 2-я | 0,95±0,08 p=0,0002 | 0,46±0,05 p=0,0001 | 1,52±0,13 p=0,0002 | 0,66±0,06 p=0,0001 |
| | 3-я | 0,78±0,07 p=0,0001 p ₁ =0,0012 | 0,34±0,04 p=0,0001 p ₁ =0,0013 | 0,97±0,12 p=0,1614 p ₁ =0,0001 | 0,42±0,07 p=0,0008 p ₁ =0,0012 |
| | 4-я | 0,57±0,06 p=0,2323 p ₁ =0,0003 p ₂ =0,0007 | 0,25±0,06 p=0,0139 p ₁ =0,0002 p ₂ =0,0011 | 0,95±0,10 p=0,1974 p ₁ =0,0001 p ₂ =0,5853 | 0,37±0,06 p=0,0445 p ₁ =0,0002 p ₂ =0,0522 |
| Почки | 1-я | 0,18±0,03 | 0,07±0,02 | 0,75±0,06 | 0,30±0,03 |
| | 2-я | 0,23±0,03 | 0,12±0,01 | 0,92±0,08 | 0,57±0,05 |

| | | | | | |
|--|-----|---|---|---|---|
| | | p=0,0002 | p=0,0002 | p=0,0003 | p=0,0002 |
| | 3-я | 0,19±0,02 p=0,5755 p ₁ =0,0003 | 0,11±0,01 p=0,0002 p ₁ =0,4459 | 0,87±0,04 p=0,0004 p ₁ =0,0576 | 0,42±0,04 p=0,0002 p ₁ =0,0001 |
| | 4-я | 0,18±0,02 p=0,7637 p ₁ =0,0002 p ₂ =0,4843 | 0,08±0,01 p=0,0854 p ₁ =0,0002 p ₂ =0,0003 | 0,18±0,02 p=0,0421 p ₁ =0,0005 p ₂ =0,0301 | 0,18±0,02 p=0,0324 p ₁ =0,0001 p ₂ =0,0015 |

Содержание крыс на виварном питании после завершения введения тиамозола приводило к снижению уровня первичных продуктов липопероксидации в тканях, однако концентрация ДК в коре головного мозга и печени крыс 3-й (сравнения) группы в гептановой фазе и через 30 суток восстановительного периода сохранялась на статистически значимо более высоких значениях, а в изопропаноловой фракции – во всех тканях.

Использование в восстановительном периоде ежедневного йодирования пищевого рациона из расчета 2,5 мкг йода/100 г массы тела животных в виде композиции йода со стевииолгликозидом как органической матрицы (4-я, основная группа) способствовало статистически значимому снижению интенсивности ПОЛ в тканях с образованием первичных продуктов липопероксидации, выявляемых в обеих фазах липидного экстракта.

Определение содержания вторичных продуктов ПОЛ – кетодиенов и сопряженных триенов – обнаружило аналогичную динамику изменений. Уровень КД и СТ в гептановой фазе липидного экстракта в ткани коры головного мозга у крыс 2-й группы с экспериментальным гипотиреозом увеличился по сравнению с контролем до 150%, в печени – до 130%, в почках – до 171,4%, в изопропаноловой фазе – до 250%, 212,9% и 190% соответственно.

У крыс 3-й группы после 30-дневного восстановительного периода содержание КД и СТ в тканях статистически значимо снижалось, но и в гептановой, и в изопропаноловой фазах липидного экстракта оставалось повышенным, характеризуя сохранение более интенсивного течения процессов ПОЛ. Уровень вторичных продуктов липопероксидации у животных 4-й группы в тканях на фоне коррекции гипотиреоза ежедневным введением йодстевииолгликозида в восстановительном периоде снижался более значительно, чем у крыс 3-й группы, достигая в гептановой фазе в тканях мозга и почек показателей контрольных животных. Однако в изопропаноловой фазе, преимущественно содержащей переокисленные ацилы дифильных липидов (фосфолипиды, гликолипиды), концентрация вторичных продуктов ПОЛ оказалась на более высоком уровне, чем в контрольной группе.

Соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, преимущественно являются также вторичными продуктами ПОЛ (малоновый диальдегид, 4-гидрокси-2-ноненаль и др.). Результаты определения ТБК-активных соединений подтверждают данные, полученные при изучении содержания КД и СТ в изопропанол-гептановых липидных экстрактах тканей (табл.

3). У крыс опытной группы гипотиреоз сопровождался выраженным увеличением ТБК-активных соединений в тканях, а коррекция гипотиреоза с использованием йодсахаридного комплекса (4-я группа крыс) приводила к резкому снижению их содержания.

Таким образом, результаты изучения в тканях головного мозга, печени и почек первичных и вторичных продуктов ПОЛ показывают, что при создании экспериментального гипотиреоза у животных наблюдается развитие окислительного стресса, выраженного в разных тканях с различной интенсивностью. Применение нового йодсодержащего комплекса на основе стевиолгликозида ребаудиозид А в восстановительном периоде после прекращения интоксикации тиамазолом приводило к восстановлению функционального состояния щитовидной железы со снижением интенсивности свободнорадикальных процессов в тканях.

Таблица 3

Содержание ТБК-активных соединений в тканях (нмоль/г) крыс с экспериментальным гипотиреозом и его коррекцией йодсахаридным комплексом, $M \pm \sigma$

| Ткани | Группа животных, n=10 | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|---|---|
| | 1-я, контрольная | 2-я, опытная | 3-я, сравнения | 4-я, основная |
| Кора головного мозга | 2,56±0,27 | 3,93±0,32 p=0,0002 | 3,24±0,17 p=0,0001 p ₁ =0,0012 | 2,82±0,23 p=0,0227 p ₁ =0,0002 p ₂ =0,0008 |
| Печень | 3,51±0,21 | 5,41±0,32 P=0,0001 | 4,31±0,32 P=0,0002 P ₁ =0,0002 | 3,84±0,22 P=0,0119 P ₁ =0,0001 P ₂ =0,0050 |
| Почки | 1,99±0,11 | 3,16±0,28 p=0,0002 | 2,37±0,26 p=0,0069 p ₁ =0,0001 | 2,19±0,13 p=0,0344 p ₁ =0,0001 p ₂ =0,0615 |

Вместе с тем до настоящего времени нет единого мнения о механизмах влияния тиреоидных гормонов на процессы свободнорадикального окисления; имеются данные, свидетельствующие о том, что как гипертиреоз, так и гипотиреоз приводят к активации ПОЛ с развитием окислительного стресса [4, 5, 6]. При этом обсуждается способность тиреоидных гормонов модулировать митохондриальную функцию (массу митохондрий, течение окислительного фосфорилирования, интенсивность биосинтеза митохондриальных белков, фосфолипидов и ДНК) [14], степень насыщенности жирных кислот липидных компонентов биологических мембран, активность NO-синтаз и уровень оксида азота, истощение резервов эндогенной антиоксидантной системы [4, 5] со вторичной активацией свободнорадикальных процессов; изменять уровень рецепторов и повышать чувствительность к катехоламинам [4, 14, 15].

Выводы

1. Экспериментальный гипотиреоз, развивающийся у крыс при ежедневном введении тиамазола в дозе 25 мг/кг массы животного в течение 21 суток, приводит к интенсификации перекисного окисления липидов в тканях головного мозга, печени и почек с повышением уровня первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных продуктов (кетодиены и сопряженные триены, ТБК-активные соединения) липопероксидации.

2. Ежедневное введение крысам в течение 30-суточного восстановительного периода йодстевиолгликозида ребаудиозид А из расчета 2,5 мкг йода на 100 г массы животного способствует нормализации функционального состояния щитовидной железы и содержания продуктов перекисного окисления липидов в тканях.

Список литературы

1. WHO: Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. Geneva, 2007. 94 p.
2. Жукова Л.А., Гуламов Л.А., Андреева Н.С., Трегубенко Е.В. Оценка нозологических проявлений субклинического гипотиреоза и состояний с высоконормальным уровнем тиреотропного гормона // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26710> (дата обращения: 18.01.2021).
3. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 46. С. 50-55.
4. Коноплянко В.А., Клебанов Р.Д. Патологические процессы при гипотиреозе в эксперименте // Здоровье и окружающая среда. 2015. Т.2. № 25. С. 102-105.
5. Ременякина Е.И., Павлюченко И.И., Охременко О.С., Панасенкова Ю.С. Сравнительный анализ состояния про-/антиоксидантной защиты у пациентов с дисфункцией щитовидной железы различного генеза // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/116-12596> (дата обращения: 18.01.2021).
6. Евдокимова О.В., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015. Т.14. № 1. С. 18-25.
7. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В., Федоренко Е.В., Шепелькевич А.Р., Солнцева А.В. Проблема йодной обеспеченности в Республике Беларусь: результаты внедрения стратегии ликвидации йодного дефицита // Международный эндокринологический журнал. 2016. № 1 (73). С. 11-18.

8. Santos J.A.R., Christoforou A., Trieu K., McKenzie B.L., Downs S., Billot L. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. vol. 2. no 2. P. CD010734.
9. Farebrother J., Zimmermann M.B., Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci.* 2019. vol. 1446. no 1. P. 44-65.
10. Keats E.C., Neufeld L.M., Garrett G.S., Mbuya M.N.N., Bhutta Z.A. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. vol. 109. no 6. P. 1696-1708.
11. Камилов Ф.Х., Ганеев Т.И., Козлов В.Н., Кузнецова Е.В., Максютов Р.Р. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс // *Биомедицина.* 2018. № 1. С. 59-70.
12. Камилов Ф.Х., Конкина И.Г., Муринов Ю.И. и др. Способ получения йодсодержащей биологически активной добавки к пище // Патент РФ №2717045. 2020. Бюл. № 8. Патентообладатели: ФГБОУ ВО "Московский государственный университет технологий и управления имени К.Г. Разумовского" (RU) и ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр РАН (УФИЦ РАН) (RU)
13. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: изд-во ЧГПУ, 2000. 152 с.
14. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H., Zaman A., Iervasi G., Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017. vol. 14. no 1. P. 39-55.
15. Sudar-Milovanovic E., Zafirovic S., Jovanovic A., Trebaljevac J., Obradovic M., Cenic-Milosevic D. Hormonal Regulation of Nitric Oxide (NO) in Cardio-metabolic Diseases. *Curr. Pharm Des.* 2017. vol. 23. no. 10. P. 1427-1434.