

Модель аутоиммунного тиреоидита. Перспективы оптимизации лечения патологии

Model of Immunologic Thyroiditis. Prospects of Pathology Treatment Optimizing

Аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) болеет 1–4% населения земного шара [3, 5], поэтому важно уяснить причины и механизмы, а также способы лечения этого заболевания. В Украине после аварии на Чернобыльской АЭС частота заболевания АИТ особенно велика [7, 9, 12], так что изучение этиологии и патогенеза АИТ является особо приоритетным для отечественной науки [4, 6, 10].

Первопричиной заболевания АИТ является повреждение части фолликулов щитовидной железы (ЩЖ) в результате бактериальной или вирусной инфекции, радиоактивного облучения, отравления промышленными ядами, пестицидами, фунгицидами и другими вредными токсическими веществами, чрезмерного поступления в организм йода, механической травмы или психологического стресса [6]. При нарушении гематотиреоидного барьера тиреоглобулин (ТГ) из фолликулов в молекулярном виде попадает в межфолликулярную жидкость и начинает циркулировать по лимфатическим и кровеносным сосудам. Поскольку в норме ТГ находится в физиологической изоляции от иммунной системы, молекулы, вышедшие из разрушенных фолликулов, воспринимаются организмом как чужеродное вещество (аутоантиген), вызывая соответствующую иммунную реакцию. Следует особо подчеркнуть, что ТГ является органоспецифическим аутоантигеном. Это объясняется тем, что он транспортируется из полости фолликула внутрь тироцитов путем эндоцитоза, а этот механизм требует повышенного сродства транспортируемых через клеточные мембраны молекул к мембране тироцита [12]. Связываясь с внешней поверхностью эпителиального слоя неразрушенных фолликулов, ТГ заставляет иммунную систему воспринимать тироциты с присоединенными к ним молекулами ТГ как корпускулярные антигены,

Worldwide about 1–4% of population suffer from immunologic thyroiditis (IT) [3, 5], therefore the researchers dealing with different medical disciplines endeavor greatly to studying its causes and mechanisms, as well as the ways of treating this disease. In Ukraine after the disaster at Chernobyl power station the incidence of IT is especially high [7, 9, 12], so the investigation of etiology and pathogenesis is of a priority for national science [4, 9, 10].

The underlying cause of IT is the damage of a part of thyroid follicles resulted from bacterial or viral infections, radioactive irradiation, poisoning with industrial poisons, pesticides, fungicides and other harmful toxic substances, extra-intake into an organism of iodine, mechanical trauma or psychological stress [6]. In the result of disorder of blood thyroid barrier, thyroglobulin (TG) from follicles as molecules enters into interfollicular fluid and begins its circulation along lymph and blood vessels. Since in the norm TG is in physiological isolation from an immune system, its molecules, released from destroyed follicles, are recognized by an organism as alien substances, that is as autoantigen, thereby causing corresponding immune reaction. It should be emphasized that TG is organ-specific auto-antigen. This is explained by the fact that it is transported from the cavity of follicle inside thyrocytes by endocytosis, and this mechanism demands an increased affinity of transported via cell membranes molecules to membrane of thyrocyte [11]. Binding with outer surface of epithelial layer of non-destroyed follicles, it makes immune system to perceive thyrocytes with attached to them TG molecules as common corpuscular antigens to be destroyed and removed out of an organism. Destruction of “labeled” TG, which were not primarily destroyed, results in getting new proportions of thyroglobulin into circulation system. Thus, the mentioned process may lead to partial or complete destruction of thyroid parenchyma,

Институт проблем криобиологии и криомедицины
НАН Украины, г. Харьков

* Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию:
ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: +38
(057) 373-30-39, факс: +38 (057) 373-30-84, электронная почта:
cryopato@rambler.ru

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

* To whom correspondence should be addressed: 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.: +380 57 373 3039, fax: +380 57 373 3084, e-mail: cryopato@rambler.ru

которые необходимо разрушить и удалить из организма. Разрушение же «меченых» ТГ первоначально не разрушенных тиреоцитов приводит к попаданию новых его порций в систему циркуляции. Таким образом, указанный процесс может привести к частичному или полному разрушению паренхимы ЩЖ, т. е. к снижению или полному прекращению ее гормонообразующей функции.

На основе изложенных представлений и современных данных о функционировании иммунной системы позвоночных нами построена теоретическая модель АИТ в виде уравнений баланса иммунокомпетентных клеток (включая макрофаги), аутоантигенов, комплементарных им антител и фолликулов ЩЖ [1, 2].

Характерной особенностью уравнений баланса для Т-лимфоцитов-помощников и плазматических клеток является то, что они содержат так называемые запаздывающие временные аргументы. Это объясняется тем, что гуморальный иммунный ответ на введение в организм чужеродного антигена возникает не сразу, а спустя довольно значительный промежуток времени. Действительно макрофаг связывает сталкивающийся с ним чужеродный антиген на своей поверхности с помощью специфических рецепторов, после чего антиген подвергается фагоцитозу и частичному внутриклеточному перевариванию (иммунологи называют это процессингом антигена). Далее продукты распада, в основном, выделяются во внеклеточную среду, а антигенные детерминанты экспрессируются на наружной поверхности макрофага, где они становятся доступными для распознавания антигенсвязывающими рецепторами Т-лимфоцитов-помощников. Стимулированный актом опознавания чужеродного антигена Т-лимфоцит-хелпер образует клон, состоящий из около 1000 Т-хелперов аналогичной антигенной специфичности, только спустя несколько суток. Клон плазматических клеток, основной функцией которых является синтез антител, комплементарных распознанному антигену развивается из стимулированных В-лимфоцитов за еще больший промежуток времени. Системы с запаздывающим временем переходят из стационарного состояния 1 в другое стационарное состояние 2 путем затухающего колебательного процесса (рис. 1). Это подтверждают, в частности, полученные иммуноферментным методом данные о начальной динамике изменения количества тироксина в сыворотке мышей в экспериментальной модели АИТ после подкожного введения тиреоидного антигена (рис. 2).

Ограничиваясь только качественным анализом модели АИТ, рассмотрим уравнение баланса количества фолликулов в ЩЖ, отнесенное к количеству

that is a reduction of complete termination of its hormone-producing function.

Based on mentioned and contemporary data about functioning of vertebrate's immune system we have designed theoretical model of IT as the balance equations of immune competent cells (including macrophages), autoantigens, complimentary to them antibodies and follicles of thyroid gland [1, 2].

Characteristic feature of the balance equations for T-lymphocytes, the helpers and plasma cells is the fact that they contain so-called delaying temporary arguments. This is explained by the fact, that humoral immune response to the introduction of alien antigen into an organism appears not at once, but in some, quite significant time period. Macrophage actually binds conflicting with it alien antigen on its surface by means of specific receptors, afterwards antigen is subjected to phagocytosis and partial intracellular congestion (immunologists call this as antigen processing). Later the decay products mainly release into extracellular medium, and antigen determinations are expressed on outer surface of macrophage, where they are getting available to be recognized by antigen-binding receptors of T-lymphocytes helpers. Stimulated by recognizing of alien antigen of T-lymphocyte helper forms the clone, comprising ~1,000 T-helpers of the same antigen specificity only some days later. The clone of plasma cells the main function of which is the synthesis of antibodies, complementary to the recognized antigen, develops from stimulated B-lymphocytes even for longer time period.

It is worth of emphasizing that the systems with delayed time transit from one stationary state and into another one, 2 by means of damped oscillating process (Fig. 1). This is in particular confirmed by the obtained by immune enzyme method data about initial dynamics of changes of thyroxine amount in murine serum in experimental. IT model after subcutaneous introduction of thyroid antigen (Fig.2).

Being limited only by qualitative analysis of IT, let's consider the equilibrium equation of the number of follicles in thyroid gland, related to the number of follicles under pathology absence (n). This equation may be expressed as:

$$\frac{d}{dt} n = Rn - Gn - \alpha Mn_{\theta} - \alpha\beta Mn_{\theta} A \quad (1)$$

where $\frac{d}{dt} n$ – the rate of exchange of relative number of functionally valuable follicles in thyroid gland: R – proliferation rate of thyroid follicles; M – number of macrophages; n_{θ} – share of thyroid follicles, on outer wall of which the molecules of thyroglobulin adsorbed, that is the share of follicles in thyroid gland, which are

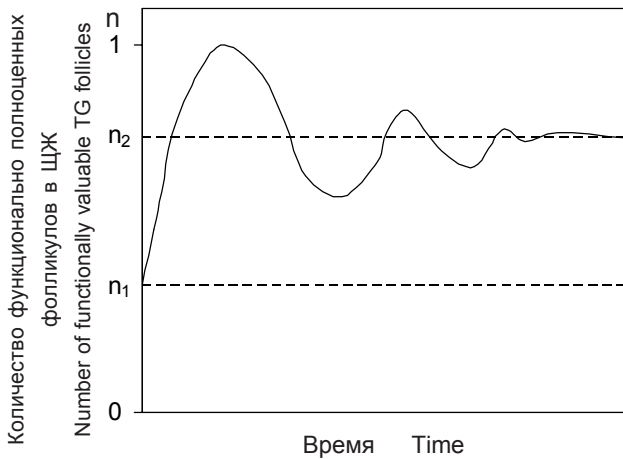


Рис. 1. Колебательный переход системы с запаздывающим временным аргументом при сдвиге стационарного состояния из положения n_1 в положение n_2 , возникающее за счет изменения параметров системы.

Fig. 1. Oscillating transition of the system with delaying time argument of the shift of stationary state from n_1 position into n_2 one, appearing due to the change of system parameters n , time.

фолликулов в отсутствие патологии (n). Это уравнение можно представить в следующем виде:

$$\frac{d}{dt}n = Rn - Gn - \alpha Mn_\theta - \alpha\beta Mn_\theta A, \quad (1)$$

где $\frac{d}{dt}n$ – скорость изменения относительного количества функционально полноценных фолликулов в ЩЖ; R – скорость пролиферации фолликулов ЩЖ; M – количество макрофагов; n_θ – доля фолликулов ЩЖ, на внешней стенке которых адсорбировались молекулы ТГ, т. е. доля фолликулов в ЩЖ, которые воспринимаются иммунной системой как корпускулярные аутоантигены; A – количество антител, комплементарных тиреоглобулину; α и β – константы, характеризующие интенсивность разрушения корпускулярных аутоантигенов макрофагами; G – так называемая функция гибели фолликулов в ЩЖ.

Первое слагаемое в правой части уравнения (1) описывает увеличение количества фолликулов в ЩЖ за счет их пролиферации. Второе слагаемое обусловлено естественной гибелью фолликулов в результате их старения. Функция гибели определяется равенством

$$G = \frac{1}{\tau_N} + bN,$$

т. е. монотонно растет с увеличением количества фолликулов в ЩЖ, что объясняется ростом конкуренции сосуществующих в ней фолликулов за ограниченные ресурсы, которые поступают к ним

recognized by immune system as corpuscular autoantigens; B – the number of antibodies, complimentary to thyroglobulin, α and β – the constants, characterizing the intensity of decay of corpuscular autoantigens by macrophages; G – so-called function of the death of thyroid follicles.

The first summand in the right part of equation (1) describes the rise in the number of follicles in thyroid gland due to their proliferation. The second summand is stipulated by natural death of follicles in the result of their aging. Death function is determined by the equation

$$G = \frac{1}{\tau_N} + bN,$$

that is monotonously grows with a rise in the number of follicles in thyroid gland, that is explained by the growth of competition in co-existing in thyroid gland follicles for limited resources coming in outside (τ_N is an average time of follicle existing in the absence of limitations for the access to it of essential nutrients for its functioning). The third and fourth summands in the right part of equation (1), depict the fall of the amount of thyroid follicles due to the destruction of corpuscular autoantigens by macrophages, correspondingly with no facilitation and with that of antibodies.

In stationary (that is not depending on time) state at $\frac{dn}{dt} = 0$ from (1) we obtain:

$$n^* = \frac{1}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{1 - \frac{4\alpha M^* n_\theta^* (1 + \beta A^*)}{R - \frac{1}{\tau_N}}}. \quad (2)$$

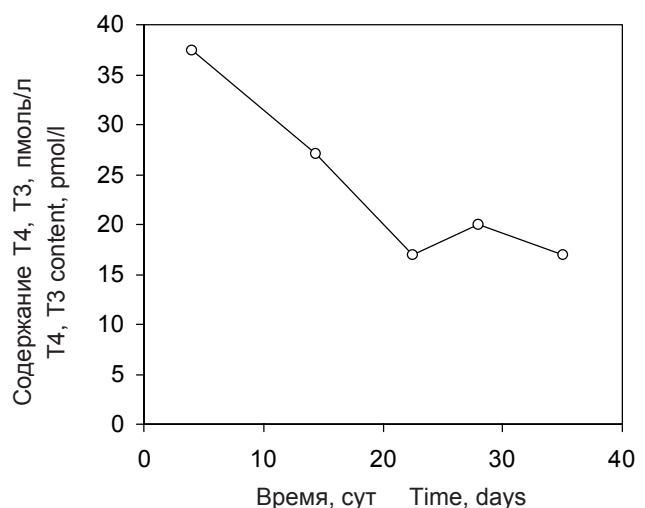


Рис. 2. Изменение уровня тироксина в сыворотке крови экспериментального животного в различные сроки после введения ТГ.

Fig. 2. Change of thyroxine level in blood serum of experimental animal in different terms after TG introduction.

извне (τ_N – среднее время существования фолликула в отсутствие ограничений на доступ к нему необходимых для его функционирования питательных веществ). Третье и четвертое слагаемые в правой части уравнения (1) описывают убыль количества фолликулов ЩЖ за счет разрушения корпускулярных аутоантигенов макрофагами соответственно без содействия и при содействии антител.

В стационарном (не зависящем от времени) состоянии при $\frac{dn}{dt} = 0$ из (1) получаем:

$$n^* = \frac{1}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{1 - \frac{4\alpha M^* n_{\theta}^* (1 + \beta A^*)}{R - \frac{1}{\tau_N}}}. \quad (2)$$

Анализ модели показывает, что имеется два устойчивых стационарных решения уравнений баланса (рис. 3). Первое из них соответствует отсутствию патологии, т. е. случаю, когда $n^* = 1$, и количество фолликулов в ЩЖ соответствует норме, аутоантигены и комплементарные им антитела отсутствуют, а Т- и В-лимфоциты и макрофаги содержатся в нормальных количествах. Устойчивость состояния $n^* = 1$ означает, что при разрушении небольшого количества фолликулов ЩЖ с течением времени содержание полноценно функционирующих в ЩЖ фолликулов самопроизвольно восстанавливается до нормального значения. Второе устойчивое стационарное состояние характеризуется тем, что в нем количество аутоантигенов и комплементарных им антител отлично от нуля, количество соответствующих Т-хелперов повышено, а количество В-лимфоцитов и макрофагов понижено. При этом, как видно из (1), содержание фолликулов в ЩЖ понижено по отношению к норме и, как следствие этого, понижен уровень тиреоидных гормонов, которые они продуцируют. Это второе устойчивое не изменяющееся со временем состояние можно рассматривать как хроническую форму заболевания. В этом состоянии количество разрушающихся иммунной системой фолликулов уравновешивается их пролиферацией. Поскольку непрерывно разрушающаяся паренхима ЩЖ со временем замещается соответствующим объемом соединительной ткани, суммарный объем системы постепенно растет – развивается зоб, который становится опасным сам по себе. Для того чтобы излечить АИТ, нужно сдвинуть стационарное состояние, которое соответствует этому заболеванию, в область $n^* \rightarrow 1$, т. е. приблизить количество фолликулов ЩЖ к норме. Как следует из соотношения (1), для этого необходимо уменьшить значение коэффициента α , который определяет интенсивность процессинга, экспрессии и презентации аутоантигенов макро-

The analysis of the model shows that there are two stable stationary solutions of equilibrium equation (Fig. 3). First of them corresponds to the absence of pathology, that is the case, when $n^* = 1$, it means that the number of follicles in thyroid gland corresponds to the norm, autoantigens and complementary to them antibodies are absent, and T- and B-lymphocytes as well as macrophages are in the normal amounts. This state resistance means that during destruction of a small amount of thyroid gland follicles with time the content of valuably functioning in thyroid gland follicles are spontaneously recovered up to normal value.

The second stable state is characterized by the fact that in it the number of autoantigens and complementary to them antibodies is different from zero, the number of corresponding T-helpers is increased, and the number of B-lymphocytes and macrophages is lowered. Herewith as the equation (1) demonstrates, the content of follicles in thyroid gland is lowered in respect to the norm and as the consequence the level of thyroid hormones, which are produced by them, is reduced. This second stable non-changing in time state may be considered as chronic form of the disease. In this state the number of destroyed by immune system follicles is balanced by their proliferation. Since thyroid parenchyma, constantly destroying with time is substituted by corresponding volume of connective tissue, total volume of the system gradually grows, a

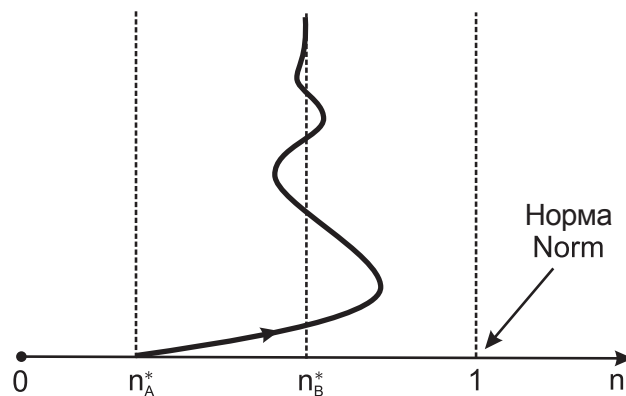


Рис. 3. Переход из соответствующего АИТ стационарного состояния n_A^* в область притяжения нормального состояния $n^* = 1$: n – количество фолликулов в ЩЖ, отнесенное к количеству фолликулов в норме; $n = 1$ – состояние ЩЖ в норме; n_A^* – относительное количество фолликулов в ЩЖ при АИТ; $n_A^* \rightarrow n_B^*$ – сдвиг стационарного состояния в сторону нормы после введения в организм экстракта эмбриофетоплацентарного комплекса.

Fig. 3. Transition from corresponding IT stationary state n_A^* into the area of normal state attracting $n^* = 1$: n is the number of follicles in thyroid gland, related to the number of follicles in the norm, $n = 1$ – state of thyroid gland in norm, n_A^* – relative number of follicles in thyroid gland at IT, $n_A^* \rightarrow n_B^*$ – shift of stationary state towards the norm after introduction into organism of the extract of embryofetoplacental complex.

фагами или (и) ускорить пролиферацию фолликулов ЩЖ (увеличить R). Очевидно, обоих этих эффектов можно достичь, введя в организм экстракт фетоплацентарного комплекса. Эта субстанция содержит ростовые и другие биологически активные факторы, ускоряющие пролиферацию регенерирующих тканей, то есть повышающие скорость пролиферации R . Но, что не менее важно, указанный экстракт для организма реципиента представляет собой широкий спектр антигенов. Поскольку эти антигены являются непатогенными и не размножаются, они со временем выводятся из организма, не причиняя ему вреда, но в течение времени их пребывания в организме оказывают отвлекающее действие на его иммунную систему. При подходящей дозе экстракта антигены, которые содержатся в нем, конкурируя с молекулами ТГ, блокируют рецепторы макрофагов, тем самым уменьшая коэффициент α . В итоге стационарное состояние системы сдвигается в сторону нормы $n^* \rightarrow 1$. Поскольку процесс перехода в новое стационарное состояние сопровождается «перескоком» через него в сторону, противоположную расположению первоначального стационарного состояния, это еще больше способствует переходу системы в область устойчивости нормального состояния, то есть к излечению АИТ.

На основании анализа разработанной модели можно сделать следующие выводы. Величина уменьшения иммунореактивности по отношению к аутоантигенам α зависит от дозы и состава введенного экстракта. Существование и подбор оптимального значения дозы для каждого экстракта определяются тем, что слишком маленькая доза не обеспечивает достаточную для излечения от АИТ блокировку макрофагов, а слишком большая доза чрезмерно напрягает иммунную систему и тем самым повышает риск побочного инфекционного заражения в процессе лечения. При слабой регенерирующей способности паренхимы ЩЖ инъекцию экстракта в организм целесообразно проводить несколько раз через определенные промежутки времени, давая возможность восстановиться нормальному количеству фолликулов в ЩЖ за более продолжительное время. С точки зрения изложенной модели принципиально, вводятся в организм живые или неживые антигены, вводятся они внутривенно или подкожно, но для каждого случая дозу, периодичность введения и длительность всей процедуры в целом необходимо подбирать отдельно. Хотя при хронической форме АИТ, как правило, уровень антител к ТГ является сравнительно небольшим, можно способствовать излечению АИТ, удаляя эти антитела из организма перед инъекцией экстракта методом избирательного диализа. В соответствии с равенством (1)

goiter develops, which finally is getting dangerous itself. To treat IT, it is necessary to shift the stationary state corresponding to this disease into the area $n^* \rightarrow 1$, that is to approach the amount of thyroid gland to the norm. As the proportion (1) proceeds with this aim it is necessary to reduce the coefficient value α , which determines the intensity of processing, expression and presentation of autoantigens by macrophages or (and) accelerate the proliferation of thyroid follicles (to increase R). These both effects may be evidently achieved by the introduction into organism of fetoplacental complex extract. This substance contains growth and other biologically factors, accelerating proliferation of regenerating tissues, that is increasing the proliferation rate R . But it is more important that mentioned extract for a recipient's organism represents a wide spectrum of antigens. Since these antigens are non-pathogenic and do not reproduce, they, of course, finally leave the organism with no harm for it, but with time their staying in an organism render diverting effect on its immune system. With suitable dose of extract the antigens, containing in it, being competitive with TG block the receptors of macrophages, thereby lessening the coefficient α . Finally as a result of both mentioned above effects the stationary state of the system shifts towards the norm $n \rightarrow 1$. Since the process of transition into a new stationary state is accompanied with "skipping" over it into the side, opposite to the location of initial stationary state, this even in a greater extent contributes to the transition of the system into the area of resistance of normal state, that is to IT cure.

Due to analysis of the developed model the following conclusions can be made. The value of a reduction of autoantigens depends on a dose and composition of introduced extract. The existence and selection of optimal value of the dose for each extract is determined by the fact that quite a low dose does not provide the sufficient for cure from IT macrophage blocking and quite a high dose very strongly loads an immune system and thereby increases the risk of side infection contamination during treatment. At weak regenerating ability of thyroid parenchyma the extract injection into an organism should be done several times in certain time periods, providing the possibility to recovery of normal number of follicles in thyroid gland for more prolonged time. From the point of view of the presented model it is not principal what antigens, living or non-living ones are introduced, are they introduced intravenously or subcutaneously, though for each case the dose, introduction interval and duration of the procedure in a whole should be selected separately. Although at chronic form of IT as a rule the level of antibodies to TG is comparatively small, it is possible to contribute to IT cure by removing these antibodies out of an organism prior to injection of extract by means of selective dialysis method. According to the equation

временное уменьшение количества антител к тиреоглобулину также повышает вероятность излечения АИТ, сдвигая состояние ЩЖ еще ближе к норме.

(1) the time reduction to thyreoglobulin A also increases the probability of IT cure, shifting the state of thyroid gland even closer to the norm.

Литература

1. *Гладких Д.П., Гордиенко Е.А.* Теоретическая модель аутоиммунного тиреоидита. 1. Базовая модель клеточного иммунитета // Вісник Харк. ун-ту №716. Біофіз. вісник.– 2005, Вип. 2 (16).– С. 40–46.
2. *Гладких Д.П., Гордиенко Е.А.* Теоретическая модель аутоиммунного тиреоидита. Патогенез и двухаутоантигенная модель заболевания // Біофіз. вісник.– 2006, Вип. 1 (17).– С. 58–61.
3. *Демидова И., Чазова Т., Романцова Т. и др.* Аутоиммунный тиреоидит // Врач.– 1998.– №8.– С. 6–9.
4. *Дерев'янюк Л.П., Порохник Л.А.* Вплив малих доз іонізуючого опромінення та іонкорпорованих радіонуклідів на окремі ланки ендокринної системи // Тез. доп. укр. конгрес радіологів.– Київ, 1995.– С. 167.
5. *Кандор В.И.* Современные проблемы тиреоидологии// Проблемы эндокринологии.– 1999.– №1.– С. 3–7.
6. *Лукьянчиков В.С., Калинин А.П., Лукьянчиков В.В.* Современные представления об этиологии и патогенезе аутоиммунных эндокринопатий // Терапевтический архив.– 1995.– №5.– С. 3–5.
7. *Лютых В.П., Долгих А.П.* Нестохастические эффекты длительного хронического облучения человека ионизирующим облучением в малых дозах // Мед. радиология и радиацион. безопасность.– 1997.– Т. 42, №3.– С. 51–58.
8. *Пилипенко Н.И., Афанасьева Н.И.* Динамика тиреоидной патологии на востоке Украины за 1984–1994 годы // Тез. доп. укр. конгресу радіологів.– Київ, 1995.– С. 179–180.
9. *Романенко А.Е., Гридько А.Н.* Результаты изучения заболеваний щитовидной железы у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, через 5–7 лет после облучения // Эндокринология. – 1997.–Т. 2, №2.– С. 17–23.
10. *Сибаченко Т.П., Авраменко А.И.* Формирование тиреоидной патологии у детей Киевской области и г. Киева после Чернобыльской катастрофы // Тез. доп. укр. конгресу радіологів.– Київ, 1995.– С. 183.
11. *Тимофеева Е.В.* Теоретическая модель эндоцитоза // Биополимеры и клетка.– 2004.– Т. 20, №5.– С. 440–442.
12. *Эпштейн Е.В., Матящут С.И.* Атлас-руководство по ультразвуковому исследованию щитовидной железы. – Запорожье: Знание, 1997.– 128 с.

References

1. *Gladkikh D.P., Gordienko E.A.* Theoretical model of immunologic thyreoiditis. 1. Base model of cell immunity // Biofiz. Visnyk.– 2005.– Issue 2 (16).– P. 40–46.
2. *Gladkikh D.P., Gordienko E.A.* Theoretical model of immunologic thyreoiditis. Pathogenesis and two-autoantigen model of disease// Biofiz. Visnyk. – 2006.– Issue 1(17). – P. 58–61.
3. *Demidova I., Chazova T., Romantsova T. et al.* immunologic thyreoiditis // Vrach.– 1998.– N8.– P. 6–9.
4. *Derevyanko L.P., Porokhnik L.A.* Effect of low doses of ionizing irradiation and ion-corporated radionuclides on separate links of endocrine system // Proc. of rep. Ukrainian Congress of Radiologists.– Kyiv, 1995.– P. 167.
5. *Kandor V.I.* Current problems of thyreodology// Problemy endokrinologii.– 1999.– N8.– P. 3–7.
6. *Lukyanchikov V.S., kalinin A.P., Lukyanchikov V.V.* Current notions on etiology and pathogenesis of autoimmune endocrinopathies // Ter. Arkhiv.– 1995.– N5.– P. 3–5.
7. *Lyutykh V.P., Dolgikh A.P.* Non-stochastic effects of long-term chronic irradiation of human by ionizing irradiation in low doses// Med. Radiologiya i Radiats. Bezopasnost.– 1997.– Vol. 42, N3.– P. 51–58.
8. *Pilipenko N.I., Afanasyeva N.I.* Dynamics of thyroid pathology on the East of Ukraine during 1984–1994 // Proceeding of reports. Ukrainian Congress of Radiologists.– Kyiv, 1995.– P. 179–180.
9. *Romanenko A.E., Gridko A.N.* Results of studying the diseases of thyroid gland in persons took part in liquidation of Chernobyl accident, 5-7 years later // Endokrinologiya.– 1997.– Vol. 2, N5.– P. 17–23.
10. *Sibachenko T.P., Avramenko A.I.* Formation of thyroid pathology in children of Kyiv region and the city of Kyiv after Chernobyl accident // Proceeding of reports. Ukrainian Congress of Radiologists.– Kyiv, 1995.– P. 183.
11. *Timofeyeva E.V.* Theoretical model of endocytosis// Biopolimery i Kletka. – 2004. – Vol. 20, N5. – P. 440-442.
12. *Epshtein E.V., Matyaschut S.I.* Atlas-manual on US studies on thyroid gland.– Zaporozhie: Znanie, 1997.– 128 p.

Accepted in 13.05.2008

Поступила 13.05.2008