

RADIATION AND THYROID AUTOIMMUNITY

ИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ И ТИРЕОИДНЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

F. Pacini¹, T. Vorontsova², E. Molinaro¹, E. Kuchinskaya², L. Agate¹,
E. Sharova³, L. Astachova³, L. Chiovato¹, A. Pinchera¹

¹Department of Endocrinology, University of Pisa, 2 via Paradisa, 1-56124, Pisa, Italy

²Scientific Research and Clinical Institute for Radiation Medicine and Endocrinology, Minsk, Belarus

³Centre of Thyroid Pathology, Minsk, Belarus

Ф. Пачини¹, Т. Воронцова², Е. Молинаро¹, Е. Кучинская², Л. Агате¹,
Е. Шарова³, Л. Астахова³, Л. Чиовато¹, А. Пинчера¹

¹Отдел эндокринологии, Университет Пизы, виа Парадиза 2, 1-56124, Пиза, Италия

²Научно-исследовательский и клинический институт
радиационной медицины и эндокринологии, Минск, Беларусь

³Центр патологии щитовидной железы, Минск, Беларусь

INTRODUCTION

Nuclear accidents represent a major public health concern, because of injuries to the general population deriving from the exposure to ionising radiation. In these accidents, a small number of individuals may be exposed to very high direct irradiation, which is often lethal, while large groups of subjects, often residing away from the site of the accident (far field), are exposed to relatively low doses, mostly deriving from ingestion or inhalation of radioactive isotopes dispersed in the environment.

The occurrence of thyroid autoimmunity following exposure of the thyroid gland to radiation has been reported, and may have implication in population exposed to accidental radioactive contamination. Exposure of the thyroid to both internal and external radiation may trigger an autoimmune reaction.

RADIATION EXPOSURE AND THYROID AUTOIMMUNITY

The ability of the thyroid to concentrate radioiodine and its anatomic position in the anterior neck account for its peculiar susceptibility to exposure to ionising radiation. On the other hand, the thyroid gland is a common target of autoimmune reaction and autoimmune thyroid diseases are frequent in the general population. Both external radiation from X-rays and internal radiation from radioisotopes of iodide, which give rise to γ - and β -radiation, may involve the thyroid gland, and must be considered in regard to thyroid autoimmunity.

INTERNAL RADIATION AND THYROID AUTOIMMUNITY

After ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in Graves disease the dose of radiation absorbed by the thy-

ВВЕДЕНИЕ

Воздействие ионизирующих излучений при ядерных авариях нарушает состояние здоровья населения. Облучению в больших дозах, часто летальных, может подвергнуться небольшое количество лиц, в то время как значительные контингенты лиц, зачастую проживающих вдали от места аварии (отдаленная область), подвергаются воздействию относительно малых доз, в основном за счет перорального и ингаляционного поступления радиоизотопов из окружающей среды.

Имеются сообщения об аутоиммунных тиреоидных реакциях вследствие облучения щитовидной железы (ЩЖ), которые могут возникать и у населения, проживающего в радиоактивно загрязненных при аварии районах. Внутреннее и внешнее облучение ЩЖ может стать пусковым моментом развития аутоиммунных реакций.

ОБЛУЧЕНИЕ И ТИРЕОИДНЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Способность ЩЖ накапливать радиойод и ее анатомическое расположение на передней области шеи и определяют ее повышенную радиочувствительность. С другой стороны, ЩЖ является мишенью аутоиммунных реакций, а ее аутоиммунные заболевания в популяции отмечают часто. Как внешнее облучение рентгеновским излучением, так и внутреннее — радиоизотопами йода, которые являются γ - и β -излучателями, могут воздействовать на ЩЖ, что следует учитывать при обнаружении аутоиммунных тиреоидных реакций.

ВНУТРЕННЕЕ ОБЛУЧЕНИЕ И ТИРЕОИДНЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Доза облучения ЩЖ при радиотерапии ¹³¹I больных с гипертиреозом при болезни Грейвса (токсическом диф-

roid is in the order of 70–100 Gy. In these patients, immunologic studies performed after ^{131}I administration have shown a transient increase of thyroid antibodies, which may include antithyroglobulin antibodies (AbTg), antithyroperoxidase antibodies (AbTPO) and TSH-receptor antibody (TRAb) (Jonsson J. et al., 1968; Pinchera A. et al., 1969; Williams E.D., 1991). The elevation occurs 2 to 3 months after treatment and is followed in the majority of patients by a subsequent decline. Only a few patients developed a sustained increase of TSH-receptor antibody after ^{131}I , which may be responsible for an exacerbation of the disease. The changes in humoral immunity are specific for the gland, since the increase of thyroid antibodies is not accompanied by variations in parietal cell or cell nuclei antibodies (Jonsson J. et al., 1968).

In the past, the *de novo* appearance of AbTPO and/or AbTg at low titer was reported in patient with no thyroid disease given ^{131}I for angina. No such increase in thyroid antibodies is observed after intensive local radiation of other tissues (uterus) suggesting that the increase in thyroid antibodies is not due to a general stimulation of the antibody-producing system (Jonsson J. et al., 1968).

Changes in thyroid autoimmunity after ^{131}I therapy have been attributed to the release of thyroid autoantigens as a result of radiation damage to the gland (Pinchera A. et al., 1969). Selective depletion of intrathyroidal T-suppressor cells, which are more radiosensitive than T-helper cells, may also play a role (Teng W.-P. et al., 1990).

The exacerbation of thyroid autoimmunity after ^{131}I may contribute to the high cumulative incidence of hypothyroidism which is observed in hyperthyroid Graves' patients treated with radioiodine (Williams E.D., 1991). A significant high incidence of histologic patterns resembling Hashimoto's thyroiditis is found in Graves' glands irradiated with ^{131}I (Williams E.D., 1991).

To our knowledge the effect on thyroid autoimmunity produced by exposure to diagnostic ^{131}I doses, has not been studied in humans. Thyroiditis with lymphocytic infiltration and oxyphil epithelial cells has been observed in rats after low doses of radioiodine (Potter J.D. et al., 1960).

Data on the effect of environmental exposure to radioactive isotopes of iodine derive from the experience in the Marshall Islands population who was accidentally exposed to the fallout from the hydrogen bomb explosion at Bikini Atoll in 1954 and in the survivors of the atomic bomb explosion in Hiroshima and Nagasaki (Larsen P.R. et al., 1982; Nagataki S. et al., 1994). Sixteen percent of the Marshallese developed hypothyroidism that was much more marked in children than in adults (Larsen P.R.

фузном зобе) составляет 70–100 Гр. Результаты иммунологических исследований, проведенных после применения ^{131}I , свидетельствуют о преходящем повышении титра тиреоидных антител, среди которых возможно наличие антитиреоглобулиновых (АТ к ТГ) и антитиреопероксидазных (АТ к ТПО) антител и антирецепторам тиреотропного гормона (АТ к рецепторам ТТГ) (Jonsson J. et al., 1968; Pinchera A. et al., 1969; Williams E.D., 1991). В течение 2–3 мес после лечения уровень антител повышался, в дальнейшем у большинства пациентов снижался. Лишь у немногих пациентов в течение длительного периода уровень АТ к рецепторам ТТГ после применения ^{131}I был повышен, чем возможно, обусловлено обострение болезни. Изменения гуморального иммунитета являются специфическими для ЩЖ, поскольку нарастание титра тиреоидных антител не сопровождается изменениями в парietальных клетках или в антителах к клеточным ядрам (Jonsson J. et al., 1968).

Ранее сообщалось о появлении *de novo* АТ к ТПО и/или АТ к ТГ в низких титрах у пациента со стенокардией без заболеваний ЩЖ, который получал ^{131}I . Нарастание титра тиреоидных антител не наблюдали после интенсивного локального облучения тканей других органов (матка), позволяющее предполагать, что повышение этого показателя не обусловлено общей стимуляцией антителообразования (Jonsson J. et al., 1968).

Изменения тиреоидных аутоиммунных реакций после терапии ^{131}I связывали с высвобождением аутоантигенов ЩЖ в результате ее радиационного поражения (Pinchera A. et al., 1969). Не исключена также роль селективного истощения интратиреоидных Т-супрессоров, которые являются более радиочувствительными, чем Т-хелперы (Teng W.-P. et al., 1990).

Обострение тиреоидных аутоиммунных реакций после терапии ^{131}I может повышать кумулятивную заболеваемость гипотиреозом у пациентов с гипертиреозом при болезни Грейвса (Williams E.D., 1991). При гистологическом исследовании паттерн ЩЖ у пациентов с болезнью Грейвса, облученных ^{131}I , зачастую сходен с таковым при тиреоидите Хашимото (Williams E.D., 1991).

Роль тиреоидных аутоиммунных реакций, вызванных воздействием ^{131}I в диагностических дозах, у людей не изучали. Отмечали развитие тиреоидита с лимфоцитарной инфильтрацией и появление ацидофильных эпителиальных клеток наблюдали у крыс после воздействия малых доз радиоioda (Potter J.D. et al., 1960).

Опубликованы данные об эффектах экологического воздействия радиоактивных изотопов йода, основанные на результатах исследований, проведенных среди населения Маршалловых островов, подвергшегося облучению вследствие взрыва водородной бомбы на атолле Бикини в 1954 г., а также пострадавших в результате взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки (Larsen P.R. et al., 1982; Nagataki S. et al., 1994). У 16% жителей Маршалловых островов возник гипотиреоз, значительно более

et al., 1982). The incidence of hypothyroidism in this population was much greater than would be predicted from the calculated radiation dose and this excess can be probably attributed to the contribution of short lived isotopes such as ^{132}I , ^{133}I and ^{135}I , whose biological effectiveness is estimated to be 4 to 10 times more destructive per Gy than that of ^{131}I . Thyroid autoimmunity was apparently not involved in the development of hypothyroidism, since AbTPO and AbTg were not detected in sera from exposed subjects. On the other hand, in survivors of the direct radiation exposure from atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki, the prevalence of hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis was significantly higher in the population exposed than in controls (Nagasaki S. et al., 1994).

EXTERNAL RADIATION AND THYROID AUTOIMMUNITY

The development of endocrine ophthalmopathy with or without clinical hyperthyroidism has been reported in occasional patients given therapeutic X-radiation to the neck 18 months to 10 years previously for nonthyroid neoplastic disease, which included Hodgkin's disease, lymphoma, breast cancer, laryngeal carcinoma and nasopharyngeal epithelioma. In these cases the radiation dose delivered to the thyroid was in the range of 30–50 Gy. High levels of serum AbTg and/or AbTPO were found at the time when ophthalmopathy appeared, and thyroid stimulating antibodies were detected in 3 out of 6 patients tested.

A number of observations have been made concerning the consequences of therapeutical X-radiation to apparently normal thyroid glands. A high incidence of subclinical or clinical hypothyroidism has been found in patients with Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma who received radiation therapy to the neck at a dose ranging from 15 to 45 Gy, which are far below that usually required to destroy the normal thyroid gland (Hancock S.L. et al., 1991). In one series, the occurrence of thyroid antibodies in nearly 50% of hypothyroid patients suggested that radiation-induced autoimmune thyroiditis contributed to thyroid dysfunction. The postradiation appearance of clinical Hashimoto's thyroiditis or myxedema was also described. Autoimmune thyroid disease was also reported in adult patients submitted to low-dose (3–6 Gy) radiation to the head and neck during childhood.

IODINE AND THYROID AUTOIMMUNITY

Both iodine deficiency and iodine excess may play a role in thyroid autoimmunity. This is particularly relevant to the present discussion since iodine-deficient areas are present in Belarus and because iodine prophylaxis was performed in some districts of Belarus after the Chernobyl accident. This procedure reduc-

выраженный у детей (Larsen P.R. et al., 1982). Заболеваемость гипотиреозом в этой популяции была намного выше, чем можно было ожидать на основании данных расчетной дозиметрии, что возможно объяснить воздействием короткоживущих изотопов йода — ^{132}I , ^{133}I и ^{135}I , деструктивное влияние которых превосходит таковое ^{131}I в 4–10 раз. Вероятно, что тиреоидные аутоиммунные реакции не сыграли существенной роли в развитии гипотиреоза, поскольку АТ к ТПО и АТ к ТГ не были обнаружены в сыворотке крови у облученных лиц. По данным обследования переживших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, подвергшихся прямому облучению, распространенность гипотиреоза, обусловленного тиреоидитом Хашимото, значительно выше, чем в контроле (Nagasaki S. et al., 1994).

ВНЕШНЕЕ ОБЛУЧЕНИЕ И ТИРЕОИДНЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Развитие эндокринной офтальмопатии при наличии клинических признаков гипертиреоза или без таковых отмечали у некоторых пациентов в период от 18 мес до 10 лет после применения терапевтического рентгеновского облучения шеи по поводу нетиреоидных онкологических заболеваний, в том числе болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз), лимфома, рак молочной железы, карцинома гортани и назофарингеальная эпителиома. В этих случаях доза облучения ЩЖ составляла 30–50 Гр. При офтальмопатии были выявлены высокие уровни АТ к ТГ и/или АТ к ТПО в сыворотке крови, а тиреостимулирующие антитела были обнаружены у 3 пациентов из 6 обследованных.

Опубликованы результаты последствий терапевтического рентгеновского облучения неизменной ЩЖ. Высокую заболеваемость гипотиреозом (субклиническими и клиническими формами) обнаружили у пациентов с ходжкинской и неходжкинской лимфомой, получавших радиотерапию на область шеи в дозах 15–45 Гр — значительно ниже доз, вызывающих деструкцию ЩЖ (Hancock S.L. et al., 1991). В серии наблюдений обнаружены тиреоидные антитела приблизительно у 50% пациентов с гипотиреозом. Это свидетельствовало о возникновении дисфункции ЩЖ вследствие радиационно-индуцированного аутоиммунного тиреоидита. Описано также развитие пострadiационных клинического тиреоидита Хашимото и микседемы. Аутоиммунные заболевания ЩЖ описаны у взрослых, у которых применяли низкодозовое облучение (3–6 Гр) головы и шеи в детском возрасте.

ЙОД И ТИРЕОИДНЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Дефицит йода, как и его избыток, может играть роль в развитии аутоиммунных тиреоидных реакций. Йодная профилактика после Чернобыльской аварии была проведена лишь в некоторых районах Беларуси с дефицитом йода. Эта процедура снижает захват йода ЩЖ и в настоящее время рекомендуется как

es thyroid radioiodine uptake and is currently recommended as a preventive measure for radiation-induced thyroid damage after a nuclear accident.

AUTOIMMUNITY IN POST-CHERNOBYL BELARUS CHILDREN AND ADOLESCENTS

To evaluate thyroid autoimmune phenomena in patients exposed to radiation after the Chernobyl accident, we studied 287/3,105 (9.2%) children (age at accident 0–9 years) living in Hoiniki village, south of Gomel, which was contaminated by the post-Chernobyl radioactive fall-out ($5.4 \text{ Ci} \cdot \text{km}^{-1}$ of caesium) and a control group of 208/5,273 (3.9%) children of the same age living in Braslav, in the province of Vitebsk, which was not contaminated ($<0.1 \text{ Ci} \cdot \text{km}^{-1}$ of caesium) (Pacini F. et al., 1998). All children were randomly selected during periodical screening programs in the schools from 1992 to 1994, 6–8 years after the nuclear accident. The Hoiniki group was composed of 144 males and 143 females ranging in age between 6–17 years (11.6 ± 3.2) at the time of the study. The Braslav group included 95 males and 113 females, aged 7–18 years (13 ± 2.6). At the time of the accident their mean age was 5.4 ± 2.8 years (range: <1 –10) in Hoiniki group (13 subjects were in uterus) and 6.5 ± 2.5 years (range: <1 –12) in the Braslav group. In all patients we studied thyroid function (serum FT_3 , FT_4 and TSH), and humoral thyroid autoimmunity: AbTg and AbTPO.

In the Hoiniki group the mean value of AbTg was $9.5 \pm 35.3 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$ (range: 4.1–426) not different compared to the Braslav group ($7.2 \pm 14.3 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$); mean values for AbTPO ($11.3 \pm 29.8 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$) in Hoiniki were significantly higher ($P=0.0008$) than those found in Braslav ($4.2 \pm 4.3 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$). The prevalence of positive AbTg and/or AbTPO was significantly higher ($P=0.0001$) in subjects living in Hoiniki ($55/287=19.1\%$) than in those living in Braslav ($8/208=3.8\%$). A significant difference was still found when analysing the prevalence of AbTg alone (8.3% in Hoiniki vs 2.8% in Braslav; $P=0.02$), or AbTPO alone (16.7% vs 1.9% ; $P=0.0001$), or AbTg and AbTPO (6% vs 1% ; $P=0.02$). The prevalence of anti-thyroid antibodies was not different between males and females in the Hoiniki group; but, in both sex, it was significantly higher compared to the Braslav group (males: $P<0.01$; females: $P<0.0005$). The prevalence of circulating antibodies in the contaminated group started to increase in subjects who, at the time at the accident, were in uterus or new-borns (15.7%), continued after that, and had a further increase in children 8–9 year old (30.1%). In the control group a very modest prevalence of positive antibodies was found, starting in the second year of age and remaining constant after that. Differences were not found between mean values of FT_3 , FT_4 , TSH in the two groups. Five children in Hoiniki and 6 in Braslav had

превентивная мера для профилактики радиационно-индуцированного поражения ЩЖ после ядерных аварий.

АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ИЗ БЕЛАРУСИ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

Для оценки тиреоидных аутоиммунных реакций у пациентов, облученных вследствие Чернобыльской аварии, обследовали 3105 пострадавших (в том числе 287 (9,2%) детей были в возрасте 0–9 лет на момент аварии — основная группа), проживающих в с. Хойники Гомельской области (плотность загрязнения по цезию $5,4 \text{ Ки} \cdot \text{км}^2$), и контрольную группу, состоящую из 5273 жителей (в том числе 208 (3,9%) детей в возрасте до 9 лет на момент аварии) Браслава Витебской области, территория которой не загрязнена ($<0,1 \text{ Ки} \cdot \text{км}^2$) (Pacini F. et al., 1998). Дети были отобраны случайным образом при периодическом проведении скринингов в школах в 1992–1994 гг. (через 6–8 лет после аварии). В основной группе было 144 лица мужского и 143 — женского пола в возрасте 6–17 лет (в среднем $11,6 \pm 3,2$ года) на момент обследования; в контрольной группе — соответственно 95 и 113 в возрасте 7–18 лет (в среднем $13 \pm 2,6$ года). На момент аварии возраст детей основной группы в среднем составил $5,4 \pm 2,8$ лет (от 0 до 10), причем 13 из них были на внутриутробном периоде развития; в контрольной группе — $6,5 \pm 2,5$ года (от 0 до 12). У всех пациентов изучали функции ЩЖ (свободных трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), а также ТТГ в сыворотке крови) и гуморальные тиреоидные аутоиммунные реакции: АТ к ТГ и АТ к ТПО.

В основной группе среднее значение АТ к ТГ составило $9,5 \pm 35,3 \text{ ЕД} \cdot \text{мл}^{-1}$ (от 4,1 до 426 $\text{ЕД} \cdot \text{мл}^{-1}$), контрольной группы — $7,2 \pm 14,3 \text{ ЕД} \cdot \text{мл}^{-1}$; АТ к ТПО ($11,3 \pm 29,8 \text{ ЕД} \cdot \text{мл}^{-1}$) значительно выше ($p=0,0008$), чем в контрольной группе ($4,2 \pm 4,3 \text{ ЕД} \cdot \text{мл}^{-1}$). Позитивные АТ к ТГ и/или АТ к ТПО значительно чаще ($p=0,0001$) выявляли у пациентов основной (55 из 287 (19,1%)), чем контрольной группы (8 из 208 (3,8%)); АТ к ТГ обнаружены соответственно у 8,3 и 2,8% ($p=0,02$), АТ к ТПО — у 16,7 и 1,9% ($p=0,0001$), АТ к ТГ и АТ к ТПО — у 6 и 1% ($p=0,02$). Частота выявления анти тиреоидных антител не отличалась у обследованных мужского и женского пола основной группы; но в целом у пациентов обоего пола она была выше, чем у обследованных контрольной группы (мужского пола — $p<0,01$; женского — $p<0,0005$). В основной группе встречаемость циркулирующих антител была повышена у тех пациентов, которые находились во внутриутробном периоде развития на момент аварии, и у новорожденных (15,7%), более выражено — у детей в возрасте 8–9 (30,1%) лет. В контрольной группе обнаружена умеренная встречаемость позитивных антител у детей в возрасте 2 лет, которая не изменялась с возрастом. Группы не отличались по средним значениям свободных T_3 и T_4 , а также ТТГ. У 5 детей основной группы и у 6 — контрольной обнаружены субклинические признаки гипотиреоза; у 1 — основной группы — незначи-

subclinical hypothyroidism and one child in Hoiniki had slightly elevated FT₃ levels with suppressed TSH. All of them had no antithyroid antibody.

CONCLUSION

In conclusion, our study demonstrates the presence of thyroid autoimmunity in healthy children exposed to the post-Chernobyl radioactive fallout. At the moment of the study (6–8 years after the accident) the increased prevalence of circulating antithyroid antibodies was not associated to significant thyroid dysfunction (clinical or subclinical hyper- or hypothyroidism). This is in keeping with the short period of follow-up, but a possibility of later development of clinical thyroid autoimmune diseases, especially hypothyroidism is very likely in view of previous similar observations in subjects exposed to other source of external radiation.

ACKNOWLEDGEMENTS:

Supported in part by grants from: European Communities: Project JSP4 (CT 93–00–52 and CT 94–00–90); Project NuFiSa (FI4CCT960002); Project INCO–COPERNICUS (IC 15–CT 96 0310) Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC).

REFERENCES

- Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R.* Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325: 599–605.
- Jonsson J., Einhorn N., Fagraeus A., Einbom J.* Organ antibodies after local irradiation. *Radiology*, 1968, 90: 536.
- Larsen P.R., Canard R.A., Knudsen K.* Thyroid hypofunction after exposure to fallout from a hydrogen bomb explosion. *JAMA*, 1982, 247: 1571.
- Nagataki S., Shibata Y., Inoue S., Yokoyama N., Izumi M., Shimaoka K.* Thyroid disease among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA*, 1994, 272: 364.
- Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al.* Increased prevalence of thyroid autoantibodies in

тельное повышение уровня свободного T₃ при сниженном ТТГ; антитиреоидные антитела не обнаружены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У здоровых детей, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений вследствие Чернобыльской аварии, обнаружены тиреоидные аутоиммунные реакции. На момент исследования (через 6–8 лет после аварии) увеличение встречаемости циркулирующих антитиреоидных антител не было ассоциировано со значительной дисфункцией ЩЖ (клинический или субклинический гипер- или гипотиреоз). Это может быть объяснено кратким периодом наблюдений, но, основываясь на данных предыдущих исследований пострадавших, подвергшихся воздействию иных источников внешнего облучения, нельзя исключить возникновения в дальнейшем клинических форм тиреоидной аутоиммунной патологии, особенно гипотиреоза.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Исследование выполнено благодаря частичной поддержке следующих грантов: Европейских Сообществ: Проект JSP4 (CT 93–00–52 и CT 94–00–90); Проект NuFiSa (FI4CCT960002); Проект INCO–COPERNICUS (IC 15–CT 96 0310) Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC).

Belarus children and adolescents exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet*, 1998; in press.

Pinchera A., Liberti P., Martino E. et al. Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and anti-thyroglobulin antibody. *J. Can. Endocrinol. Metab.*, 1969, 29: 231.

Potter J.D., Lindsay S., Chaikoff I.L. Induction of neoplasia in rat thyroid glands by low doses of radioiodine. *Arch. Pathol.*, 1960, 69: 31.

Teng W.-P., Stark R., Munro A.J., McHakly Young S., Borysiewicz L.K., Weetmann A.P. Peripheral blood T cell activation after radioiodine treatment for Graves' disease. *Acta Endocrinol.*, 1990, 122: 233.

Williams E.D. Biological effects of radiation on the thyroid. In: L.E. Braverman, R.D. Utiger (Eds). *The Thyroid*. Lippincott Co., Philadelphia, 1991, p. 421.