

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Е.И. Боброва¹, В.М. Сотников², М.Г. Павлова¹, В.В. Фадеев¹

¹ Кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”

² ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России

Боброва Е.И. — аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ; Павлова М.Г. — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ. Фадеев В.В. — доктор мед. наук, заместитель директора ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ.

Thyroid function after therapy for Hodgkin's disease

E.I. Bobrova¹, V.M. Sotnikov², M.G. Pavlova¹, V.V. Fadeyev¹

¹ Department of Endocrinology, Sechenovs' First Moscow Medical University

² Federal Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — пример реальных успехов современной медицины в лечении онкологических заболеваний. Эта смертельная в прошлом болезнь в настоящее время полностью излечивается у 80–90% больных, получавших терапию в специализированных клиниках [4]. Достигнуты значительные успехи и в реабилитации пациентов с ЛХ, что подтверждается результатами социологических исследований. По данным опросов, качество жизни у излеченных больных не хуже, чем в общей популяции [1, 5]. ЛХ не относится к числу распространенных заболеваний. В США в период с 2005 по 2009 г. зарегистрировано 7500 первичных больных в год (3,2 на 100 тыс. среди мужчин и 2,5 на 10 тыс. среди женщин), причем 12,8% из них составили молодые люди до 20 лет. В России в 2009 г. зарегистрировано 2570 пациентов, что составило 15,2% всех первичных больных со злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани, или 0,7% от общего числа онкологических больных [4]. Последние эпидемиологические исследования в США, охватывающие более чем полувековой период (1935–1998), позволили выявить достоверный рост заболеваемости ЛХ у подростков и молодых людей до 30 лет [2]. В числе причин, способствующих росту заболеваемости, можно назвать эпидемию ВИЧ-инфекции, распространенность инфекционного мононуклеоза и ряд других факторов.

Данные медицинской статистики свидетельствуют о том, что в настоящее время происходит не-

уклонный рост числа молодых пациентов, успешно пролеченных от ЛХ и находящихся в состоянии длительной полной ремиссии. М. Hudson [18] сообщает, что в США к началу XXI века популяция леченных от рака в детском и подростковом возрасте превысила 270 000 человек, при этом среди проживших после лечения 5 и более лет 14,2% имели диагноз злокачественной лимфомы. Для таких пациентов особенно актуальной становится проблема реабилитации и качества жизни. Применение в программе лечения ЛХ комбинации химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ) приводит к суммации токсичности каждого из этих методов и расширяет спектр возможных последствий [3]. Поскольку молодой возраст пациентов и возможность достижения стойкой ремиссии предполагают продолжительную жизнь, отсроченные последствия лечения имеют даже большее значение, чем острые осложнения ЛТ и ХТ. К числу таких осложнений относятся поражения сердечно-сосудистой и дыхательной систем (инфаркты, клапанные пороки сердца, недостаточность кровообращения, плевриты, перикардиты, дыхательная недостаточность), вторичные злокачественные новообразования (острые лейкозы и солидные опухоли), иммунодефицит, а также эндокринные расстройства и скелетно-мышечные изменения [4]. Статистических данных относительно частоты распространенности эндокринных расстройств у этой категории больных в исследуемой литературе не представлено. Наиболее частыми проблемами являются нарушения

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович — 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: walfad@mail.ru

функции щитовидной железы (ЩЖ), гипогонадизм у мужчин, аменорея и бесплодие у женщин и ассоциированная с ними остеопения [4]. Менее изучено влияние комбинированного лечения на функцию поджелудочной, околощитовидных желез и надпочечников, которые также могут попадать в зону облучения.

По имеющимся данным, нарушения функции ЩЖ выявляются у пациентов, получавших лечение по поводу ЛХ с локализацией процесса в области головы и шеи, средостения, существенно чаще, чем в общей популяции. Чаще всего встречается гипотиреоз, распространенность которого, по данным различных авторов, колеблется от 28 до 66% [6, 8, 25, 27]. Столь существенные отличия связаны, прежде всего, с использованием различных критериев диагностики гипотиреоза в этой ситуации: в одном случае — сочетание повышения уровня ТТГ и снижения уровня T_4 , в другом — только повышение уровня ТТГ.

Наиболее крупным исследованием в этой области была работа S. Hancock и соавт. [7], в которой проанализировано состояние ЩЖ 1787 пациентов, пролеченных в Стэнфордском университете (Великобритания) в 1961–1989 гг. по поводу ЛХ. Среди них 810 человек получили только ЛТ, 920 — комбинированное химиолучевое лечение, а 57 — только ХТ. Средний период наблюдения составил 9,9 лет. Абсолютный риск развития любой патологии ЩЖ у облученных больных через 20 лет после терапии составил 50%, а через 26 лет — 67%. Гипотиреоз развился у 513 (29%) пациентов, в 486 случаях потребовалась заместительная терапия в связи с повышением ТТГ в сочетании со снижением уровня T_4 (208 человек) или при нормальном значении уровня T_4 (278 человек). У 27 больных повышение уровня ТТГ имело преходящий характер и не требовало назначения заместительной терапии.

В исследовании M. Demirkaya и соавт. (2011) распространенность нарушений функции ЩЖ у 55 пациентов с ЛХ в ремиссии составила 25% при медиане наблюдения в 5,5 лет [8]. Среди 14 пациентов с отклонениями в гормональном исследовании у 11 диагностирован субклинический гипотиреоз, в 3 случаях — манифестный. 21,4% всех нарушений функции ЩЖ были выявлены на первом году наблюдения.

Чаще всего у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу ЛХ, отмечается изолированное повышение уровня ТТГ. Исследования последних лет свидетельствуют о значительной распространенности такого изменения у данной категории больных. Так, по данным L.S. Constine и соавт., из 119 человек, получивших низко- (менее 26 Гр) или высокодозное облучение (более 26 Гр), повышение уровня

ТТГ было зарегистрировано в 17 и 78% случаев соответственно [15]. Нарушение функции ЩЖ развилось через 18 и 36 мес после низко- и высокодозного облучения области шеи соответственно.

Одна из крупнейших баз данных — Childhood Cancer Survivor Study (CCSS, США) — обладает сведениями о 1791 пациенте с ЛХ, заболевшем в детстве [9]. Проанализированы данные 1302 человек, средний возраст которых на момент заболевания составил 14 лет (2–20), а средний срок наблюдения — 30 лет (12–47). 92 больным была проведена только химиотерапия, а 1210 — ЛТ, в том числе и на область шеи, в комбинации с ХТ или без нее. У 28% обследованных был выявлен первичный гипотиреоз, в то время как распространенность гипотиреоза у здоровых молодых людей не превышает 5%. Таким образом, относительный риск развития гипотиреоза у данной категории больных в 17,1 раза выше, чем в общей популяции. В тот же время среди лиц, которым проводилась только ХТ (без ЛТ), распространенность гипотиреоза составила всего 7,6% и достоверно не отличалась от таковой в общей популяции [9].

В 2012 г. были опубликованы данные британского аналога CCSS — British Childhood Cancer Survival Study [21]. В исследование включено 17 980 пациентов, которым диагноз злокачественного новообразования был поставлен в период с 1940 по 1991 г. и которые прожили не менее 5 лет после завершения терапии. 10 483 (71%) пациентам, достигшим 16 лет, были выданы опросники, где, помимо прочего, просили указать наличие или отсутствие диагностированного ранее гипотиреоза. Подтвердили наличие гипотиреоза 7,7% опрошенных. При этом наибольший риск развития патологии ЩЖ (19,9%) зарегистрирован у лиц, перенесших в детском или подростковом возрасте лечение по поводу лимфомы Ходжкина.

Ответ здоровых тканей на радиационное воздействие проходит 2 стадии — острую (первые 24 часа после облучения) и позднюю (несколько месяцев). Первая стадия характеризуется развитием острых сосудистых реакций: отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны с дальнейшим запуском механизма их апоптоза, нарушением проницаемости капилляров с развитием отека и лимфоцитарной инфильтрации, запуском каскада провоспалительных цитокинов [34]. Как было показано в ряде работ [35], апоптоз эндотелиальных клеток является ДНК-независимым и развивается вследствие повреждения мембран клеток как непосредственно ионизирующим излучением, так и через активацию сфингомиелиназ и продукцию керамида. Вышеуказанные молекулы инициируют каскад реакций, которые и приводят к повреждению ДНК. Таким образом,

данные изменения можно охарактеризовать как острое лучевое воспаление [36]. Поздние сосудистые изменения включают в себя коллапс капилляров, истончение базальной мембраны, порозность стенок капилляров, развитие телеангиэктазий, снижение митотической активности, увеличение активности фибробластов [35].

Учитывая, что ЩЖ является одним из наиболее обильно кровоснабжаемых органов, развившееся под воздействием облучения воспаление с течением времени сменяется процессами фиброза, что в дальнейшем может привести к снижению ее функции. Принимая во внимание вышеописанные механизмы, становится понятным, почему изменения функции и структуры ЩЖ развиваются медленно. Частота выявления гипотиреоза у больных через год после ЛТ на область шеи составляет лишь 15%, достигая максимума (66%) через 6 лет после терапии [5]. Тем не менее в ряде работ [7] было показано, что повышенный риск развития гипотиреоза сохраняется и спустя 25 лет после ЛТ.

В литературе описано несколько возможных факторов риска, влияющих на вероятность развития гипотиреоза у больных с ЛХ, – возраст на момент лечения, доза облучения, длительность наблюдения, предшествующая лимфоангиография, женский пол, принадлежность к европеоидной расе. Однако роль каждого из них, по мнению разных авторов, неоднозначна. Большинство исследователей сходятся во мнении, что именно доза облучения в первую очередь коррелирует с распространенностью нарушений функции ЩЖ. По данным L. Robison [6], относительный риск развития гипотиреоза возрастал на 1,02% при увеличении дозы на 1 Гр. Абсолютный риск развития гипотиреоза через 11 лет после комплексного лечения ЛХ составлял 74% для пациентов, получивших более 45 Гр; 64% – для тех, кто получил 30–45 Гр; 54% – после облучения СОД (суммарной очаговой дозой) менее 30 Гр и лишь 8,3% – для пациентов, не подвергшихся ЛТ (только химиотерапия). Химиотерапия, по данным большинства исследователей, не оказывает влияния на вероятность развития гипотиреоза ни у взрослых [6, 26], ни у детей [9, 27].

Наиболее противоречивыми до сих пор остаются данные о влиянии возраста пациента на момент облучения на вероятность развития гипотиреоза. Многие авторы [9, 29, 28, 23] указывают на увеличение частоты развития гипотиреоза у лиц, перенесших лечение именно в младшем возрасте (до 10 лет). В этой связи представляет интерес ретроспективное исследование Е.Ф. Халиль и соавт. [23], обследовавших 245 пациентов с ЛХ (86 детей в возрасте от 3 до 16 лет и 159 взрослых в возрасте 17–60 лет), которые

получили химиолучевое лечение в 1980–2003 гг. Динамическое наблюдение за этими больными проводилось в течение 1–22 лет (медиана – 7,3 года). По результатам исследования, вероятность развития постлучевого гипотиреоза у больных различных возрастных групп неодинакова и постепенно уменьшается с увеличением возраста, несмотря на то что подростки получают СОД на область ЩЖ больше, чем дети. Авторы оценили пороговую СОД облучения на область ЩЖ, вызывающую гипотиреоз. Было подтверждено, что чем младше ребенок, тем меньшая доза может вызвать изменения функции органов и систем. У детей дошкольного возраста этот показатель составляет 26 Гр, в препубертатном возрасте – 30 Гр и в пубертатном – 32 Гр. Для сравнения, у взрослых больных ЛХ она составляет около 36 Гр.

Однако не все авторы разделяют подобную точку зрения. По данным S. Hancock [7], вероятность развития гипотиреоза растет параллельно с увеличением возраста ребенка, что, по мнению исследователей, связано с увеличением СОД на область ЩЖ. В то же время другие авторы [6, 32, 33] вообще не обнаружили корреляции между возрастом и вероятностью развития гипотиреоза.

В 2012 г. опубликованы данные крупного мета-анализа, посвященного выявлению факторов риска развития гипотиреоза после проведения ЛТ [18]. Полученные данные свидетельствуют, что основными факторами риска являются: женский пол (относительный риск (ОР) 1,6), предшествующие операции на ЩЖ (ОР 8,3) или на области шеи (ОР 1,7). Кроме того, риск нарушения функции ЩЖ выше у лиц европеоидной расы по сравнению с афроамериканцами (ОР 4,8). Также выявлена сильная корреляция между дозой облучения и вероятностью развития гипотиреоза. При СОД на область шеи 45 Гр вероятность ее развития составляет 50%. Химиотерапия и возраст пациента на момент лечения, по данным этого исследования, не влияют на частоту развития гипотиреоза.

Помимо снижения функции ЩЖ у обсуждаемых пациентов возможна и обратная ситуация – развитие тиреотоксикоза. В исследовании Childhood Cancer Survivor Study [9] частота развития тиреотоксикоза у лиц, успешно пролеченных по поводу ЛХ, была значительно выше, чем у сиблингов (ОР 8). В среднем тиреотоксикоз выявлялся через 8 лет после завершения терапии (0–22 лет). Среди независимых факторов риска развития тиреотоксикоза следует выделить дозу лучевого воздействия на область шеи более 35 Гр и период наблюдения после постановки диагноза более 3 лет. Из 82 зарегистрированных в ходе наблюдения случаев тиреотоксикоза 2 пациента (2,4%) длительно получали тиреостатические препараты.

раты, а 17 (20%) были в итоге прооперированы по поводу болезни Грейвса. В большинстве случаев тиреотоксикоз носил транзиторный характер и купировался самостоятельно. Возможно, речь чаще шла об одном из вариантов деструктивного тиреоидита.

Достоверных данных о распространенности острого лучевого тиреоидита в доступной литературе мы не обнаружили. Описаны случаи безболевого тиреоидита с тиреотоксикозом сразу после лучевой терапии ЛХ (СОД на область ЩЖ — 40–44 Гр), купировавшегося самостоятельно [38, 39]. В 1996 г. опубликованы данные проспективного исследования [37], посвященного острым изменениям функции ЩЖ после ЛТ. В него были включены 22 человека, которым предстояло облучение области шеи СОД 40 Гр. Оценивали динамику ТТГ, св. Т₃, св. Т₄, АТ-ТПО, АТ-ТГ исходно, сразу после облучения, а также через 2 нед, 3 и 6 мес после ЛТ. Уровень ТТГ снижался сразу после ЛТ и в течение первых 2 нед после ЛТ до низконормальных показателей (0,55 и 0,78 мЕд/л соответственно) и восстанавливался через 3 мес после ее окончания (2,51 мЕд/л). Эти изменения авторы связывают с острым разрушением тиреоцитов (деструктивный тиреоидит), сопровождающимся высвобождением гормонов из ЩЖ, которое с течением времени самостоятельно купируется.

Из 1302 пациентов, обследованных в рамках CCSS, у 146 (11%) были обнаружены узловые образования ЩЖ, что значительно (в 27 раз) превышает распространенность узловых образований в здоровой популяции в молодом возрасте. После проведения многофакторного анализа было установлено, что на частоту развития узловых образований в первую очередь влияют доза облучения, пришедшегося на область ЩЖ, а также женский пол и длительность ремиссии. Временной пик выявления узлов в среднем составляет 14 лет (0–27) от момента лечения. Среди 146 выявленных узловых образований у 20 больных (13,6%) был диагностирован рак ЩЖ (в 15 случаях — папиллярная карцинома, в 5 — фолликулярная карцинома).

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что изменения со стороны ЩЖ после комплексного лечения ЛХ могут развиваться как в процессе лечения (острые лучевые тиреоидиты), так и после его окончания, нарастая по мере увеличения срока наблюдения. Неясным остается вопрос о том, как соотносятся исходное состояние ЩЖ и отдаленные последствия ее облучения у больных лимфомой Ходжкина. Почему так диаметрально противоположны функциональные эффекты облучения (тиреотоксикоз — гипотиреоз)? Идет ли речь об индивидуальной, генетически детерминированной реакции ЩЖ или это закономерные фазы луче-

вого повреждения органа, последовательно сменяющие друг друга? Систематических исследований такого рода до настоящего времени в доступной литературе мы не обнаружили. Высокая вероятность развития отдаленных последствий лечения ЛХ диктует необходимость проводить регулярное обследование обсуждаемых пациентов, включающее УЗИ ЩЖ и оценку ее функции для своевременной диагностики и коррекции возможных нарушений.

Список литературы

1. Wettergren L., Björkholm M., Langius-Eklöf A. Validation of an extended version of the seiqol-dw in a cohort of hodgkin lymphoma' survivors. *Quality of life Research*. 2005; 14 (10): 2329–2333.
2. Krieger N., Strong E., Makosky C., Weuve J. Breast cancer, birth cohorts, and Epstein–Barr virus: methodological issues in exploring the 'hygiene hypothesis' in relation to breast cancer, Hodgkins disease, and stomach cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 2003; 12: 405–411.
3. Aleman B.M., Raemaekers J.M., Tirelli U. et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348: 2396–2406.
4. Лимфома Ходжкина. Под ред. В.П. Харченко. М.: Русское слово, 2009.
5. Schimpff S., Diggs C., Wiswell J. et al. Radiation-related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. *Pediatr. Blood Cancer*. 2011; 57: 166–168.
6. Robison L., Bhatia S., Ramsay N. et al. Thyroid abnormalities after therapy for Hodgkin's disease in childhood. *The Oncologist*. 1996; 1 (1): 62–67.
7. Hancock S., Cox R., McDougall I. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med*. 1991; 325: 599–605.
8. Demirkaya M., Sevinir B., Saglam H. et al. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2011; 3: 89–94.
9. Sklar C., Whitton J., Mertens A. et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85: 3227–3232.
10. Acharya S., Sarafoglou K., LaQuaglia M. et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*. 2003; 97: 2397–2403.
11. Shafford E., Kingston J., Healy J. et al. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *Br. J. Cancer*. 1999; 80: 808–814.
12. Hunger S., Link M., Donaldson S. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J. Clin. Oncol*. 1994; 12: 2160–2166.
13. Nair N., Advani S. Follow up of alterations in thyroid hormones and thyrotropin in patients of Hodgkin's disease given mantle radiation. *J. Assoc. Physicians. India*. 1990; 38: 623–624.
14. Moryl-Bujakowska A., Balwierz W., Sztęfko K. Preliminary results of thyroid function assessment in children and adolescents with Hodgkin's disease treated according to PGP-HD-97 protocol. *Przegl. Lek*. 2004; 61: 81–84.

15. *Constine L., Donaldson S., McDougall I. et al.* Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1984; 53: 878–883.
16. *Lin H.M., Teitell M.A.* Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27: 28–36.
17. *Bhatia S., Yasui Y., Robison L. et al.* High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4386–4394.
18. *Constine L.S., Tarbell N., Hudson M.M. et al.* Subsequent malignancies in children treated for Hodgkin's disease: associations with gender and radiation dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 24–33.
19. *Capra M., Hewitt M., Radford M. et al.* Children's Cancer and Leukaemia Group. Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial. *Eur. J. Cancer*. 2007; 43: 1171–1179.
20. *Metzger M.L., Howard S.C., Hudson M.M. et al.* Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006; 46: 314–319.
21. *Brabant G., Toogood A., Shalet S. et al.* Hypothyroidism following childhood cancer therapy – an under diagnosed complication. *Int. J. Cancer*. 2012; 130: 1145–1150.
22. *Vogelius I.R., Bentzen S.M., Maraldo M.V. et al.* Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer*. 2011; 117: 5250–5260.
23. *Харченко В.П., Сотников В.М., Щербенко О.И. и др.* Возрастные аспекты радиочувствительности щитовидной железы у больных лимфогранулематозом. *Пробл. эндокринол.* 1998; 2: 19–21.
24. *Metzger M.L., Hudson M.M., Somes G.W. et al.* White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1516–1521.
25. *Балашов А.Т., Мясников А.А.* Заболевания щитовидной железы при комплексном лечении лимфогранулематоза. *Эндокринология*. 1998; 4: 18.
26. *Devney R.B., Sklar C.A., Nesbit M.E. et al.* Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin disease. *J. Pediatr.* 1984; 105: 223–227.
27. *Green E.M., Grecher M.L., Yakar D. et al.* Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin's disease. *Med. Pediatr. Oncol.* 1980; 8: 127–136.
28. *Glatstein E., McHardy-Young S., Brast N. et al.* Alterations in serum thyrotropin and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971; 32: 833–884.
29. *Shalet S.M., Rosenstock J.D., Beardwell C.G. et al.* Thyroid dysfunction after external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood. *Clin. Radiol.* 1977; 28: 511–515.
30. *Smith R.E., Adler A.R., Clark P. et al.* Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease. *JAMA*. 1981; 245: 46.
31. *Nelson D.F., Reddy K.V., O'Mara R.E. et al.* Thyroid abnormalities following neck irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer*. 1978; 42: 2553–2562.
32. *Smith R.E., Adler A.R., Clark P. et al.* Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease. *JAMA*. 1981; 245: 46–49.
33. *Massimino M., Gandola L., Pignoli E. et al.* TSH suppression as a possible means of protection against hypothyroidism after irradiation for childhood Hodgkins lymphoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2011; 57: 166–168.
34. *Li Y.Q., Chen P., Haimovitz-Friedman A. et al.* Endotelian apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruptions after ionizing radiation. *Cancer Res.* 2003; 63: 5950–5956.
35. *Roedmann H.P., Blaese M.A.* Responses of normal cells to ionizing radiation. *Semin Radiat. Oncol.* 2007; 17: 81–88.
36. *Nishiyama K., Kozuka T., Higashihara T. et al.* Acute radiation thyroiditis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 36: 1221–1224.