

УДК 616.441-006.6:615.849.2:612.017.1:612.433.441

DOI: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146068

Захарченко Т.Ф., Замотаєва Г.А., Гулеватий С.В.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив рекомбінантного тиреотропного гормона людини та радіойодотерапії на функцію клітин вродженого імунітету у хворих на рак щитоподібної залози

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(6):579-584. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146068

Резюме. Мета: дослідити вплив радіойодотерапії (РЙТ) на цитотоксичну активність НК-клітин та метаболічну активність нейтрофілів (НФ) у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) на тлі відміни гормонотерапевтичної терапії (гіпотиреоз) або застосування рекомбінантного тиреотропного гормона людини (рлТТГ) — препарату тироген (еутиреоз). **Матеріали та методи.** Визначали імунологічні показники у двох групах радикально прооперованих хворих на ДРЩЗ за різних умов проведення РЙТ. У групу А (із відміною L-тироксину) увійшли 28 пацієнтів віком від 24 до 60 років. Пацієнти отримали 1 чи 2 курси РЙТ. Групу В (із використанням тирогену) становили 23 пацієнти віком від 14 до 66 років. Пацієнти групи В отримали від одного до трьох курсів РЙТ. Імунологічне дослідження проводили напередодні та через 5 або 6 діб після прийому ¹³¹I активністю від 2180 до 6000 МБк. Контрольні групи склалися з донорів відповідного віку і статі. Цитотоксичну активність НК-клітин проти індикаторних клітин-мішеней визначали, використовуючи спектрофотометрію, метаболічну активність НФ — у стандартному тесті відновлення НСТ (нітросиній тетразолій). **Результати.** Після РЙТ активність НК-клітин у хворих із відміною L-тироксину (група А) істотно не змінюється і залишається на низькому рівні, а метаболічна активність НФ значно перевищує початковий показник. У хворих із використанням тирогену (група В) активність НК-клітин після РЙТ значно збільшується відносно початкового значення, а активність НФ не зазнає значної зміни. Активність НК-клітин у хворих групи В статистично значуще ($p < 0,001$) більша, а активність НФ нижча ($p < 0,001$) за активність цих клітин у хворих групи А. **Висновки.** Порівняльний аналіз результатів показав, що активність НК-клітин та метаболічна активність НФ у хворих на ДРЩЗ відрізняються залежно від умов проведення РЙТ. У хворих на ДРЩЗ у стані еутиреозу після РЙТ активність НК-клітин більша, а НФ нижча за активність цих клітин у пацієнтів у стані гіпотиреозу. Підготовка до РЙТ із використанням рлТТГ (тирогену) позитивно впливає на функціональні показники клітин вродженого імунітету у хворих на ДРЩЗ, опромінених радіойодом.

Ключові слова: рак щитоподібної залози; радіойодотерапія; рлТТГ; активність НК-клітин; метаболічна активність нейтрофілів

Робота виконана в рамках НДР «Визначити особливості змін системи імунітету у хворих на токсичний зоб і карциному щитоподібної залози за умов лікування радіойодом».

Вступ

Радіойодотерапія (РЙТ) у радикально прооперованих хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) вважається відносно безпечною для організму через вибіркоче накопи-

чення ¹³¹I тиреоцитами. Після введення 3,7 ГБк ¹³¹I поглинена доза, яку отримує залишкова тканина ЩЗ (понад 500 Гр), у 1000 раз більша, ніж та, яку отримують інші органи і тканини. Однак внутрішнє опромінення радіойодом може негативно впливати на екстратиреоїдні тканини та клітини периферичної крові. Для визначення радіаційних канцерогенних ризиків, гематотоксичності, а також за потреби індивідуального підбору активності ¹³¹I для успішної абляції тиреоїдного залишку та

РІТ у хворих на ДРЩЗ вимірюється поглинена доза периферичної крові, що не повинна перевищувати допустимої межі — 2 Гр. Так, за допомогою дозиметричних методів було виявлено, що через 96 годин після введення хворим на ДРЩЗ ^{131}I активністю 3,7 або 5,55 ГБк поглинена доза клітинами крові в середньому становила $0,65 \pm 0,20$ Гр та $0,79 \pm 0,51$ Гр відповідно [1].

У сучасних умовах підготовку до РІТ й абляції резидуальних нормальних та ракових клітин у хворих на ДРЩЗ можна здійснювати ендогенним або екзогенним підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ). У першому випадку стимуляція ТТГ відбувається шляхом відміни тиреоїдних гормонів, якщо вони призначалися після тиреоїдектомії, за принципом оберненого зв'язку. У другому — за допомогою введення рекомбінантного ТТГ людини (рлТТГ) — препарату тироген без відміни гормонотерапії. До того ж після двох ін'єкцій тирогену в дозі 0,9 мг перед ^{131}I абляцією тиреоїдного залишку максимальний рівень ТТГ у крові через 48 годин може майже вдвічі перевищувати його рівень після ендогенної стимуляції ТТГ [2].

Застосування тирогену перед лікуванням радіоїодом у хворих на ДРЩЗ не поступається ефективністю методу з відміною тиреоїдних гормонів. Обидва варіанти збільшують накопичення ^{131}I тиреоцитами. Утримання ^{131}I в залишковій тканині ЩЗ після введення рлТТГ є таким самим, як і з відміною L-тироксину, або більшим [2]. Але існує низка суттєвих відмінностей. Ендогенна стимуляція ТТГ досягається за рахунок тривалого періоду відміни тиреоїдних гормонів (до шести тижнів). Це негативно впливає не тільки на загальний стан хворого, може стимулювати ріст невиданих пухлинних клітин та метастазів, але й змінює біокінетику ^{131}I (подовжує циркуляцію в організмі). Застосування ж рлТТГ, з одного боку, збільшує час виведення ^{131}I (effective half-time) з тиреоїдного залишку, що призводить до більшого опромінення пухлинних клітин і меншого — екстратиреоїдних тканин [3]. З іншого — збільшує нирковий кліренс ^{131}I та зменшує ефективний період напіврозпаду ^{131}I в усьому тілі (effective half-life). У зв'язку з цим в еутиреоїдних хворих, яким екзогенно вводили рлТТГ, поглинена доза на все тіло, червоний кістковий мозок та кров після радіоїодної абляції менша порівняно з такою у хворих у стані гіпотиреозу з тривалою відміною L- T_4 [2–4].

Радіоактивне випромінювання стимулює продукцію вільних радикалів та активних форм оксигену (АФО) та нітрогену (NO), які індукують генотоксичні ефекти. Потужним джерелом утворення АФО і NO є активовані нейтрофіли (НФ), які також можуть брати участь у мутагенезі [5]. У лімфоцитах хворих на РЩЗ, які отримували радіоїод, відзначаються збільшення частоти аберацій хромосом, поява мікроядер [2, 6]. Однак у групі хворих на РЩЗ у стані еутиреозу, які пройшли підготовку рлТТГ, частота хромосомних транслокацій лімфоцитів після РІТ була нижчою на 60 % порівняно з групою в стані гі-

потиреозу (відміна L-тироксину) і пов'язувалася зі зниженням дози опромінення крові [2].

Механізм впливу іонізуючої радіації на імунну систему є складним, багатофакторним, залежить від дози опромінення, типу клітин. Високі дози опромінення (більше 2 Гр) зазвичай призводять до імунного пригнічення. Разом із тим існують дані про явище «гормезису», що проявляється в стимуляції малими дозами радіації імунних реакцій, зниженням апоптозу клітин — дендритних (DCs), NK-клітин (Natural killer cells) тощо [7, 8].

Нейтрофіли, макрофаги (МФ), DCs є більш резистентними до опромінення, ніж лімфоцити [9]. У наукових публікаціях обговорюються опосередковані ефекти високих прозапальних та низьких протизапальних доз опромінення *in vitro* та *in vivo* на функцію цих клітин [10–12]. Клітини уродженого імунітету (NK-клітини та НФ) відіграють ключову роль у ранньому протипухлинному та протиінфекційному захисті [5, 13].

Метою дослідження було визначити вплив РІТ на цитотоксичну активність NK-клітин та метаболічну активність НФ у хворих на ДРЩЗ за різних умов проведення РІТ (відміни тиреоїдних гормонів та застосування рлТТГ — препарату тироген).

Матеріали та методи

Визначали функцію імунологічних показників у тиреоїдектомованих хворих на ДРЩЗ за різних умов підготовки до РІТ. У групу А (із відміною приймання тиреоїдних гормонів) увійшли 28 пацієнтів віком від 24 до 60 років (середній вік — $38,2 \pm 2,2$ року) із папілярною карциномою, у стадії T_4 — дві особи, у стадії T_{1-3} — решта). Регіонарні метастази в лімфовузлах ший мали 7 осіб (25 %), в інших метастазів не виявлено. Пацієнти отримали 1 або 2 курси РІТ (у середньому $1,1 \pm 0,1$). Групу В (із тирогеном) становили 26 пацієнтів віком від 14 до 66 років (середній вік — $36,0 \pm 2,1$ року) із папілярною карциномою (у стадії T_4 — одна особа, у стадії T_{1-3} — інші). Регіонарні метастази в лімфовузлах ший були в шести осіб (23 %). Пацієнти групи В отримали від одного до трьох курсів РІТ (у середньому $1,2 \pm 0,1$). Хворим цієї групи через день робили дві внутрішньом'язові ін'єкції по 0,9 мг препарату тироген. Через 24 год після другої ін'єкції тирогену хворі приймали радіоїод. Імунологічне дослідження проводили напередодні та через 5 або 6 діб після РІТ. Діапазон уведеної активності ^{131}I був від 2180 до 6000 МБк. Контрольні групи склалися з донорів відповідного віку і статі. Цитотоксичну активність NK-клітин проти індикаторних клітин-мішеней визначали, використовуючи спектрофотометрію [14]. Метаболічну активність НФ досліджували в стандартному тесті відновлення НСТ (нітросиній тетразолій).

Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel, BioStat та критерію (t) Стюдента. Результати оцінювали за рівнем значущості ($p < 0,05$).

Результати

Результати дослідження впливу РІТ на активність НК-клітин периферичної крові у хворих на ДРЩЗ обох груп подані в табл. 1. Активність НК-клітин у хворих групи А, яким проводили РІТ із відміною препаратів тиреоїдних гормонів, ще до РІТ нижча на 28 % від показника в донорів. А у хворих, які отримували тироген (група В), активність НК-клітин напередодні РІТ знаходиться в межах норми. Після РІТ у хворих на ДРЩЗ групи А активність НК-клітин неістотно знижується порівняно з початковим значенням і перебуває на низькому рівні. На противагу цьому у хворих із застосуванням тирогену (група В) активність НК-клітин через 6 діб після РІТ більша як порівняно з початковим значенням (на 20 %), так і порівняно з показником у донорів (на 16 %). До того ж активність цих клітин є більшою ($p < 0,001$) і відносно показника у хворих групи А (на 54 %). Отже, в умовах проведення РІТ із застосуванням тирогену у хворих на ДРЩЗ виявлено збільшення активності НК-клітин периферичної крові.

Нами також було проведено дослідження метаболічної активності НФ у периферичній крові у хворих на ДРЩЗ за різних умов підготовки до РІТ (із відміною L-тироксину і з використанням тирогену). Результати дослідження метаболічної активності НФ у хворих на ДРЩЗ наведені в табл. 2. Виявлено, що рівень активності НФ напередодні РІТ у хворих на ДРЩЗ в обох групах А і В знижений (більше ніж на 15 %) порівняно з показником у донорів.

Через 6 діб після РІТ метаболічна активність НФ у хворих групи А значно (на 42 %) зростає порівняно з вихідним показником і є більшою на 28 % від норми. Натомість, у хворих групи В виявлено незначну зміну метаболічної активності НФ і показник знаходиться в межах нормального значення. До того ж активність НФ у групі В у 1,5 раза нижча за активність цих клітин у групі А.

Обговорення

Дослідження функціональних показників уродженого імунітету у хворих на ДРЩЗ виявило, що напередодні РІТ активність НК-клітин у хворих групи В із застосуванням тирогену значно більша, ніж у хворих групи А з відміною тиреоїдних гормонів. Відмінність початкових показників у групах А та В може бути зумовлена гіпотиреоїдним станом, в якому перебувають хворі групи А в період підготовки до РІТ. Про це свідчать і дані літератури. Так, у хворих на ДРЩЗ після відміни супресивної терапії L-тироксина перед скануванням усього тіла відзначалося зниження маркерів клітинно-опосередкованої імунної відповіді (IL-18, sIL-2R) та НК-клітин [15].

У хворих на ДРЩЗ обох груп А та В напередодні РІТ в умовах гіпо- та еутиреозу виявлено зниження метаболічної активності НФ, що свідчить, ймовірно, про відсутність прямої дії тиреоїдних гормонів на активність НФ.

Результати дослідження, проведеного нами раніше, показали, що в ранній термін після РІТ в умовах гіпотиреозу активність НК-клітин у хворих без

Таблиця 1. Активність НК-клітин у хворих на диференційований рак щитоподібної залози за різних умов проведення радіоїодотерапії ($M \pm m$)

Активність НК-клітин, %				
Групи				
Донори	РІТ в умовах відміни тиреоїдних гормонів — гіпотиреозу (А)		РІТ в умовах використання тирогену — еутиреозу (В)	
	Напередодні	6 діб після	Напередодні	6 діб після
35,4 ± 1,9 n = 25	25,4 ± 1,4 n = 28 $p_0 < 0,001$	22,7 ± 1,5 n = 28 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$	33,4 ± 1,4 n = 25 $p_0 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	41,9 ± 1,7 n = 20 $p_0 < 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$

Примітки: p_0 — вірогідність різниці порівняно з групою донорів; p_1 — вірогідність різниці порівняно з даними напередодні; p_2 — вірогідність різниці порівняно з групою А; РІТ — радіоїодотерапія.

Таблиця 2. Метаболічна активність нейтрофілів у хворих на диференційований рак щитоподібної залози за різних умов проведення радіоїодотерапії ($M \pm m$)

Метаболічна активність нейтрофілів, %				
Групи				
Донори	РІТ в умовах відміни тиреоїдних гормонів — гіпотиреозу (А)		РІТ в умовах використання тирогену — еутиреозу (В)	
	Напередодні	6 діб після	Напередодні	6 діб після
32,7 ± 1,9 n = 10	26,3 ± 1,0 n = 20 $p_0 < 0,01$	45,1 ± 3,3 n = 16 $p_0 < 0,05$ $p_1 < 0,001$	27,9 ± 1,1 n = 26 $p_0 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	29,8 ± 1,0 n = 26 $p_0 > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p_0 — вірогідність різниці порівняно з групою донорів; p_1 — вірогідність різниці порівняно з даними напередодні; p_2 — вірогідність різниці порівняно з групою А; РІТ — радіоїодотерапія.

віддалених метастазів ДРЩЗ старшого віку додатково знижувалась на відміну від показника у хворих молодого віку, в яких цей показник не зазнавав значної зміни [14].

У даному порівняльному дослідженні активність НК-клітин у хворих на ДРЩЗ у ранній термін після РЙТ в умовах гіпотиреозу залишалась на рівні початкового значення, хоча й нижчого за норму. Можливо, і в даному разі на відсутність істотної зміни показника після РЙТ вплинуло те, що більшість хворих на ДРЩЗ належали до категорії низького прогностичного ризику (були молодого віку, без метастазів, отримали 1 курс РЙТ). Однак в умовах еутиреозу (із використанням тирогену) у хворих на ДРЩЗ після РЙТ було виявлено збільшення активності НК-клітин, що відрізняється від показника у хворих, які зазнали тривалої відміни L-T₄. Стимулюючий ефект РЙТ на активність НК-клітин, ймовірно, пояснюється швидшим виведенням радіоiodу з організму та впливом нижчої дози опромінення на ці клітини в умовах застосування тирогену.

Результати дослідження узгоджуються з даними інших авторів, які показали, що в групі хворих на РЩЗ, які пройшли підготовку рЛТТГ (у стані еутиреозу), поглинена доза на червоний кістковий мозок через 48 год після абляції залишкової тканини ЩЗ ¹³¹I (3,7 ГБк) була нижче на 40 %, ніж у пацієнтів у стані гіпотиреозу (0,06 ± 0,01 мГр/МБк проти 0,10 ± 0,03 мГр/МБк) [2].

У наукових джерелах є публікації, що вказують на посилення функції НК-клітин під дією низьких доз опромінення в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Механізм активації НК-клітин, індукованих низькими дозами радіоактивного випромінювання, ще не з'ясовано.

Одні автори виявили опосередкований вплив радіації на активність НК-клітин шляхом модифікації опроміненням фенотипу ракових клітин (збільшення експресії лігандів апоптозу — Fas, DR5, MICA/B) і, таким чином, підвищення чутливості до цитотоксичної дії НК-клітин [16].

S. Kojima et al. вважають, що за підвищення активності НК-клітин спленоцитів мишей, опроміненних дозою 0,5 Гр, частково відповідає зростання в клітинах (максимально через 4 години) ендогенного глутатіону. Причому в чотирикратно опромінених аналогічною дозою мишей значно підвищувалися проліферативна відповідь, цитотоксична активність НК-клітин, Т-клітин, антитілозалежна цитотоксичність НК-клітин, рівень IFN-гамма в культурі спленоцитів, секреція IL-12 макрофагами та спостерігалось інгібування росту прищепленої солідної пухлини Ерліха [17].

Проте існують дані, що свідчать про пряму активацію цитотоксичності НК-клітин здорових донорів під впливом низькодозового опромінення *in vitro*, яка була пов'язана з активацією медіатора сигнальної трансдукції — P38/MAPK (мітогенактивованої протеїнкінази). При цьому на поверхні НК-клітин була збільшена експресія молекул, що відповідають за лізис клітин-мішеней (перфोरину та FasL), а в су-

пернатантах культивованих НК-клітин були значно збільшені рівні IFN- γ і TNF- α після рентгенівського опромінення в дозі 75 мГр [7].

Про механізм дії радіоактивного випромінювання на функцію НФ відомостей бракує. Ефект радіації на НФ може бути опосередкований індукцією запального процесу в пухлинній тканині. Так, наприклад, експериментальні дослідження показали, що рентгенівське опромінення прищепленої лінії пухлинних клітин у мишей викликало стерильне запалення зі швидкою інфільтрацією в пухлину CD11b+Gr-1high+-нейтрофілів, підвищену продукцію ними АФО та апоптоз пухлинних клітин [10].

Радіоiod, що накопичився в тиреоїдній тканині після РЙТ, викликає іонізацію молекул й утворення великої кількості вільних радикалів, які пошкоджують ДНК та ферменти клітин. Некроз тиреоцитів індукує запальний процес і неспецифічну реакцію (продукцію АФО) тканинних макрофагів та нейтрофілів на появу зруйнованих клітин, які поглинаються і розщеплюються цими фагоцитами.

До того ж радіоiod може викликати окислювальний стрес в усьому організмі з порушенням окисно-відновного балансу. Про це свідчать результати дослідження інших авторів, які показали, що концентрація малонового діальдегіду в сироватці крові (маркер окисного стресу) значно зросла, а рівень сечової кислоти (маркер антиоксидантного статусу) знизився через 3 дні після отримання хворими на ДРЩЗ ¹³¹I активністю 3,7 або 5,5 ГБк [18].

Інакше впливають на організм нижчі дози радіації. За даними літератури, у хворих із доброякісним вузловим зобом ЩЗ окислювальний стрес не збільшувався після стимуляції рЛТТГ та застосування ¹³¹I меншої активності (у середньому — 152 МБк) [19]. Очевидно, що в даному випадку має значення доза опромінення організму.

У представненому дослідженні відсутність метаболічної гіперактивації НФ у ранній термін після РЙТ у хворих на ДРЩЗ, які отримували тироген, можливо, відображає зменшення впливу радіоiodу на ці клітини, що відрізняє його вплив на НФ у хворих у стані гіпотиреозу на тлі відміни тиреоїдних препаратів. Адже в умовах еутиреозу (без відміни L-тироксину) у хворих, яким перед РЙТ застосовували тироген, зменшуються тривалість дії радіоiodу і доза опромінення клітин крові.

Висновки

Порівняльний аналіз одержаних результатів показав, що у хворих на ДРЩЗ напередодні РЙТ активність НК-клітин та НФ у стані відміни супресивної терапії L-тироксину знижується. За умов еутиреозу (використання тирогену) активність НК-клітин неістотно змінюється порівняно з нормою, а НФ — знижується.

Після РЙТ активність НК-клітин та НФ у хворих із застосуванням тирогену відрізняється від показника у хворих із відміною тиреоїдних гормонів. Через 6 діб після РЙТ активність НК-клітин у хворих із відміною L-тироксину істотно не змінюється

і залишається на низькому рівні, а метаболічна активність НФ значно перевищує початковий показник. У хворих із застосуванням тирогену активність НК-клітин після РЙТ значно збільшується відносно початкового значення, а активність НФ істотно не змінюється.

Підготовка до РЙТ із використанням рЛТТГ — препарату тироген позитивно впливає на функціональні показники клітин вродженого імунітету у хворих на ДРЩЗ після опромінення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Piruzan E, Haghighatafshar M, Faghihi R, Entezarmahdi SM. Calculation of blood dose in patients treated with ¹³¹I using MIRD, imaging, and blood sampling methods. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3154. doi: 10.1097/MD.00000000000003154.
2. Frigo A, Dardano A, Danese E, et al. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: a comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3472-6. doi: 10.1210/jc.2008-2830.
3. Hong CM, Kim CY, Son S, et al. I-131 biokinetics of remnant normal thyroid tissue and residual thyroid cancer in patients with differentiated thyroid cancer: comparison between recombinant human TSH administration and thyroid hormone withdrawal. *Ann Nucl Med*. 2017 Oct;31(8):582-589. doi: 10.1007/s12149-017-1188-x.
4. Ravichandran R, Al Balushi N. Radioactive (¹³¹) Iodine body burden and blood dose estimates in treatment for differentiated thyroid cancer by external probe counting. *World J Nucl Med*. 2016 Sep;15(3):153-60. doi: 10.4103/1450-1147.174701.
5. Maltseva VN, Safronova VG. Ambiguity role of neutrophils in oncogenesis. *Cytology*. 2009;51(6):467-474. (in Russian).
6. Vrndić OB, Milošević-Djordjević OM, Mijatović Teodorović LC, et al. Correlation between micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and retention of ¹³¹I in thyroid cancer patients. *Tohoku J Exp Med*. 2013 Feb;229(2):115-124.
7. Yang G, Kong Q, Wang G, et al. Low-dose ionizing radiation induces direct activation of natural killer cells and provides a novel approach for adoptive cellular immunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014 Dec;29(10):428-34. doi: 10.1089/cbr.2014.1702.
8. Bogdandi EN, Balogh A, Felgyinszki N, et al. Effects of low-dose radiation on the immune system of mice after total-body irradiation. *Radiat Res*. 2010 Oct;174(4):480-9. doi: 10.1667/RR2160.1.
9. Wilkins RC, Wilkinson D, Maharaj HP, Bellier PV, Cybulski MB, McLean JR. Differential apoptotic response to ionizing radiation in subpopulations of human white blood cells. *Mutat Res*. 2002 Jan 15;513(1-2):27-36.
10. Takeshima T, Pop LM, Laine A, Iyengar P, Vitetta ES, Hannan R. Key role for neutrophils in radiation-induced anti-tumor immune responses: Potentiation with G-CSF. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 4;113(40):11300-11305. doi: 10.1073/pnas.1613187113.
11. Arenas M, Sabater S, Hernández V, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. *Strahlenther Onkol*. 2012 Nov;188(11):975-81. doi: 10.1007/s00066-012-0170-8.
12. Rödel F, Frey B, Gaipl U, et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr Med Chem*. 2012;19(12):1741-50.
13. Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, Liakou CI, Liapi C. CD3(-)CD16(-)CD56(bright) immunoregulatory NK cells are increased in the tumor microenvironment and inversely correlate with advanced stages in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013 Dec;23(12):1561-8. doi: 10.1089/thy.2012.0560.
14. Zakharchenko TF, Zamotayeva GA, Gulevaty SV, Dzhuzha DO. Dynamics of natural killer cell activity in patients with thyroid cancer in different age groups after radioiodine therapy. *Endokrynologia*. 2013;18(1):9-13. (in Ukrainian).
15. Botella-Carretero JL, Prados A, Manzano L, et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur J Endocrinol*. 2005 Aug;153(2):223-30. doi: 10.1530/eje.1.01951.
16. Kim HW, Kim JE, Hwang MH, et al. Enhancement of natural killer cell by sodium/iodide symporter gene-mediated radioiodine pretreatment in breast cancer cells. *PLoS One*. 2013 Aug 5;8(8):e70194. doi: 10.1371/journal.pone.0070194.
17. Kojima S. Induction of glutathione and activation of immune functions by low-dose, whole-body irradiation with gamma-rays. *Yakugaku Zasshi*. 2006 Oct;126(10):849-57.
18. Vrndić OB, Radivojević SD, Jovanović MD, Djukić SM, Teodorović LC, Simonović ST. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. *Indian J Biochem Biophys*. 2014 Jun;51(3):223-9.
19. Bonnema SJ, Stovgaard ES, Fast S, et al. Systemic oxidative stress to nucleic acids is unaltered following radioiodine therapy of patients with benign nodular goiter. *Eur Thyroid J*. 2015 Mar;4(1):20-5. doi: 10.1159/000371883.

Отримано 09.09.2018 ■

Захарченко Т.Ф., Замотаева Г.А., Гулеватый С.В.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Влияние рекомбинантного тиреотропного гормона человека и радиойодтерапии на функцию клеток врожденного иммунитета у больных раком щитовидной железы

Резюме. Цель: исследовать влияние радиойодтерапии (РЙТ) на цитотоксическую активность НК-клеток и метаболическую активность нейтрофилов (НФ) у больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) на фоне отмены гормонотерапии (гипотиреоз) или применения рекомбинантного тирео-

тропного гормона человека (рЧТТГ) — препарата тироген (эутиреоз). **Материалы и методы.** Определяли иммунологические показатели в двух группах радикально прооперированных больных ДРЩЖ в различных условиях проведения РЙТ. В группу А (с отменой L-тироксина) вошли 28 пациентов в возрасте от 24 до 60 лет. Пациенты получили

1 или 2 курса РЙТ. Группу В (с использованием тирогена) составили 23 пациента в возрасте от 14 до 66 лет. Пациенты группы В получили от одного до трех курсов РЙТ. Иммунологическое исследование проводили накануне и через 5 или 6 дней после приема ^{131}I активностью от 2180 до 6000 МБк. Контрольные группы состояли из доноров соответствующего возраста и пола. Цитотоксическую активность НК-клеток против индикаторных клеток-мишеней определяли, используя спектрофотометрию. Метаболическую активность НФ — в стандартном тесте восстановления НСТ (нитросиний тетразолий). **Результаты.** После РЙТ активность НК-клеток у больных с отменой L-тироксина (группа А) существенно не меняется и остается на низком уровне, а метаболическая активность НФ значительно превышает исходный показатель. У больных с использованием тирогена (группа В) активность НК-клеток после РЙТ значительно увеличивается относитель-

но исходного значения, а активность НФ не претерпевает значительного изменения. Активность НК-клеток у больных группы В статистически значимо ($p < 0,001$) больше, а активность НФ ниже ($p < 0,001$), чем активность этих клеток у больных группы А. **Выводы.** Сравнительный анализ результатов показал, что активность НК-клеток и метаболическая активность НФ у больных ДРЩЖ отличается в зависимости от условий проведения РЙТ. У больных ДРЩЖ в состоянии эутиреоза после РЙТ активность НК-клеток больше, а НФ ниже, чем активность этих клеток у пациентов в состоянии гипотиреоза. Подготовка к РЙТ с использованием рчТТГ (тирогена) положительно влияет на функциональные показатели клеток врожденного иммунитета у больных ДРЩЖ, облученных радиоiodом.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; радиоiod-терапия; рчТТГ; активность НК-клеток; метаболическая активность нейтрофилов

T.F. Zakharchenko, G.A. Zamotaeva, S.V. Gulevatyi

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Influence of recombinant human thyroid-stimulating hormone of and radioiodine therapy on the function of cells of innate immunity in patients with thyroid cancer

Abstract. Background. The effect of radioiodine therapy (RIT) on the cytotoxic activity of NK cells and the metabolic activity of neutrophils (NF) in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) was studied on the background of thyroid hormone withdrawal (hypothyroidism) and the use of recombinant human thyroid-stimulating hormone — thyrogen (euthyroidism). **Materials and methods.** The immunological indices were determined in 2 groups of patients with DTC, who underwent radical surgery, in different conditions of the RIT. Group A (with thyroid hormone withdrawal) included 28 patients aged 24 to 60 years. Patients received 1 or 2 courses of RIT. Group B (with the use of thyrogen) comprised 23 patients aged 14 to 66 years. Patients of group B received 1 to 3 courses of RIT. Immunological examination was conducted the day before and 5 or 6 days after taking ^{131}I with activity from 2180 to 6000 MBq. The control groups consisted of donors of the corresponding age and sex. The cytotoxic activity of NK cells against indicator target cells was determined using spectrophotometry. Metabolic activity of NF was evaluated in the standard nitroblue tetrazolium test. **Results.** After RIT, the activity of NK cells in patients with thyroid hormone

withdrawal (group A) does not change significantly and remains at a low level, and the metabolic activity of NF significantly exceeds the baseline value. In patients, who received thyrogen (group B), the activity of NK cells after RIT is significantly increased relative to the baseline value, and the activity of NF does not undergo significant changes. The activity of NK cells in patients of group B is statistically significant ($p < 0.001$) higher, and the activity of NF is lower ($p < 0.001$) than the activity of these cells in patients of group A (withdrawal).

Conclusions. A comparative analysis of the results showed that the activity of NK cells and the metabolic activity of NF in patients with DTC differ depending on the conditions of the RIT. In euthyroid patients with DTC after RIT, the activity of NK cells is greater, and NF is lower than that of these cells in hypothyroid patients. Preparation for RIT using recombinant human thyroid-stimulating hormone (thyrogen) positively influences the functional indices of innate immunity cells in patients with DTC treated with radioiodine.

Keywords: thyroid cancer; radioiodine therapy; recombinant human thyroid-stimulating hormone; the activity of NK cells; metabolic activity of neutrophils