

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захарченко Тамара Федорівна,
Замотаєва Галина Анатоліївна,
Гулеватий Сергій Васильович

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

Порівняльне визначення радіочутливості до йоду-131 активності НК-клітин у хворих на тиреоїдний рак залежно від віку та наявності віддалених метастазів

Comparative determination of radiosensitivity
to iodine -131 NK-cell function in patients
with thyroid cancer according to age
and the presence of distant metastases

Цель работы: Определить влияние радиоiodотерапии (РЙТ) на цитотоксическую активность НК-клеток у больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) в зависимости от возраста и наличия отдаленных метастазов.

Материалы и методы: Исследовалась активность НК-клеток у прооперированных больных ДРЩЖ. С учетом возраста были сформированы 3 сопоставимые группы больных. Первую группу детей и подростков составили 24 больных в возрасте 13–18 лет, средний возраст $16,0 \pm 0,3$ года, вторую группу — 42 пациента 19–39 лет ($27,9 \pm 0,8$), третью группу — 37 старших больных в возрасте 40–71 год ($53,0 \pm 1,4$). Зависимость функции НК-клеток от наличия отдаленных метастазов исследовалась у больных в возрасте 19–39 лет, которые были разделены на 2 группы: 26 — без отдаленных метастазов (среднее количество курсов РЙТ — $1,3 \pm 0,2$) и 23 пациента с отдаленными метастазами (среднее количество курсов РЙТ — $6,7 \pm 0,6$). Исследование проводилось накануне приема Na^{131}I и через 6 суток после РЙТ. Активность НК-клеток определялась цитотоксическим методом. Показатель оценивался с помощью спектрофотометрии.

Результаты: При определении активности НК-клеток в разных возрастных группах выявлены наиболее низкие показатели у больных ДРЩЖ старшего возраста — как до, так и после курса РЙТ. Степень снижения активности НК-клеток у больных ДРЩЖ через 6 суток после РЙТ, в сравнении с исходным значением, оказалась наибольшей в группе детей и подростков. У молодых больных с отдаленными метастазами ДРЩЖ активность НК-клеток до и после курса РЙТ ниже, чем у молодых пациентов без отдаленных метастазов.

Выводы: Существенное снижение активности НК-клеток через 6 суток после РЙТ у детей и подростков, а также у пациентов старшего возраста, больных ДРЩЖ, свидетельствует о радиочувствительности функциональной способности этих клеток. Результат действия радиоiodа на активность НК-клеток зависит от возраста больных и наличия отдаленных метастазов. Для определения сроков восстановления нарушенного показателя целесообразно определить активность НК-клеток в динамике.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоiodтерапия, отдаленные метастазы, возраст больных, активность НК-клеток.

Мета роботи: Визначити вплив радіоiodотерапії (РЙТ) на цитотоксичну активність НК-клітин у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) залежно від віку та наявності віддалених метастазів.

Матеріали і методи: Досліджували активність НК-клітин у прооперованих хворих на ДРЩЗ. Враховуючи вік, було сформовано 3 порівнянні групи хворих. Першу групу, дітей та підлітків, склали 24 хворих віком 13–18 років, середній вік становив $16,0 \pm 0,3$ року, другу — 42 пацієнти віком 19–39 років ($27,9 \pm 0,8$), третю групу — 37 хворих старшого віку, від 40 до 71 року ($53,0 \pm 1,4$). Залежність функції НК-клітин від наявності віддалених метастазів досліджували у хво-

Objective: To determine the effects of radioiodine therapy (RIT) on the cytotoxic activity of NK-cells in patients with differentiated thyroid cancer (DTC), depending on the age and the presence of distant metastases.

Materials and Methods: Activity of NK-cells was investigated in patients operated for DTC. Considering the age, 3 comparable group of patients were formed. Group 1 consisting of children and adolescents included 24 patients aged 13-18, mean age 16.0 ± 0.3 years, group 2 included 42 young adults aged 19-39 (27.9 ± 0.8). Group 3 included 37 patients aged 40 - 71 (53.0 ± 1.4). Dependence of the NK-cells function on the presence of distant metastases was studied in patients aged 19-39 years, who were divided into 2 groups: 26 - without distant metastases (the average number of RIT courses 1.3 ± 0.2) and 23 patients with distant metastasis (the average number of RIT courses - 6.7 ± 0.6). The study was conducted the day before administering Na^{131}I and 6 days after RIT. NK-cell activity was determined by cytotoxic method. The indicator was assessed by spectrophotometry.

Results: Determining the activity of NK-cells in different age groups revealed the lowest rates in patients with DTC of older age - both before and after the course of RIT. The degree of reduction of NK-cell activity in patients with DTC 6 days after RIT, compared with baseline, was the highest in the group of children and adolescents. In young patients with distant metastases of DTC NK-cell activity before and after the course of RIT was lower than in younger patients without distant metastases.

Conclusions: A significant reduction in activity of NK-cells 6 days after RIT in children and adolescents as well as older patients with DTC indicates the radiosensitivity of the functional capacity of these cells. The result of the radioiodine activity on NK-cells is dependent on the age of patients and the presence of distant metastases. To determine the time of restoration of disturbed indicator it is useful to determine the activity of NK-cells in dynamics.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, metastatic disease, the age of patients, activity of NK-cells.

рих віком 19–39 років, які були розподілені на 2 групи: 26 хворих без віддалених метастазів (середня кількість курсів РЙТ — $1,3 \pm 0,2$), та 23 хворих з віддаленими метастазами (середня кількість курсів РЙТ — $6,7 \pm 0,6$). Дослідження проводили напередодні прийому Na^{131}I та через 6 діб після РЙТ. Активність НК-клітин визначали цитотоксичним методом. Показник оцінювали за допомогою спектрофотометрії.

Результати: Визначення активності НК-клітин у різних вікових групах виявило найнижчі показники у хворих на ДРЩЗ старшого віку як до, так і після курсу РЙТ. Ступінь зниження активності НК-клітин у хворих на ДРЩЗ через 6 діб після РЙТ в порівнянні з вихідним значенням найбільший у групі дітей та підлітків. У молодих хворих із віддаленими метастазами ДРЩЗ активність НК-клітин до і після курсу РЙТ нижча, ніж у молодих осіб без віддалених метастазів.

Висновки: Істотне зниження активності НК-клітин через 6 діб після РЙТ у дітей та підлітків, а також пацієнтів старшого віку, хворих на ДРЩЗ, свідчить про радіочутливість функціональної здатності цих клітин. Результат дії радіоїоду на активність НК-клітин залежить від віку та наявності віддалених метастазів. Для визначення строків відновлення порушеного показника доречно визначити активність НК-клітин у динаміці.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози, радіоїодотерапія, віддалені метастази, вік хворих, активність НК-клітин.

Багаторічне спостереження перебігу захворювання у прооперованих хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) показало, що наявність віддалених, зокрема легеневих, метастазів погіршує у них загальний позитивний прогноз. Пацієнти з виявленими на момент обстеження віддаленими метастазами віднесені до групи високого ризику смертності від рецидиву та метастазування. Первинне лікування ДРЩЗ з метастазами, в більшості випадків, включає тиреоїдектомію, шийну лімфоаденоектомію, ад'ювантну метаболічну радіоїодотерапію (РЙТ) та супресивну терапію гормонами щитоподібної залози (ЩЗ). У дітей та дорослих РЙТ застосовують для абляції (деструкції) залишків тканини ЩЗ та виявлення і лікування регіонарних і віддалених метастазів ДРЩЗ [1, 2].

Відомо, що у дітей частота захворюваності на ДРЩЗ істотно нижча, ніж у дорослих. Однак у дітей та підлітків перебіг ДРЩЗ агресивніший, ніж у дорослих: більший розмір первинної пухлини, більш раннє метастазування на момент встановлення діагнозу, більша частота рецидивів [3, 4]. Вважають, що тиреоїдна тканина дитячого організму чутливіша до опромінення, ніж у дорослих, що пов'язано з проліферативною активністю тироцитів. Щодо метастатичних вогнищ ДРЩЗ, то частота накопичення йоду-131 у молодих пацієнтів значно вища, ніж у хворих старшого віку. Так, якщо для дорослих частіше використовується стандартна активність йоду-131 від 1,5 до 2,0 мКі/кг маси тіла при стадіях T1–4N0–1M1, то у дітей, здебільшого, обмежуються активністю 1 мКі/кг маси тіла і рідше використовують 1,5 мКі/кг маси тіла при множинних віддалених метастазах. Зіншого боку, метаболізм та швидкість виведення радіоізотопів з організму молодих пацієнтів інтенсивніші, ніж у хворих старшого

віку, що деякою мірою може зменшувати шкоду від опромінення здорових тканин та клітин периферичної крові. І все ж, дитячий вік та вік понад 45 років, наявність віддалених метастазів відносять до несприятливих чинників, які впливають на виживаність хворих на ДРЩЗ [4].

Лімфоїдна система є надзвичайно радіочутливою, що зумовлено, насамперед, уражуваністю клітин в інтерфазі мітотичного поділу. Певні популяції та субпопуляції лімфоцитів використовують з метою визначення ступеня радіаційного ураження [5]. Для девіталізації віддалених метастазів ДРЩЗ використовують значні активності йоду-131. При цьому доза, поглинута червоним кістковим мозком, може досягати критичних значень [2]. Зміни в геномі лімфоїдних клітин, які виявляються після РЙТ у хворих на ДРЩЗ, можуть порушити функцію лімфоцитів і спричинити розвиток клінічних проявів імунодефіциту.

Як відомо, велику роль у захисті організму від раку та його ускладнень відіграє стан уродженого імунітету, зокрема активність натуральних кілерних клітин (natural killer cells, НК-клітини). Ці клітини контролюють ранні етапи пухлинного процесу, а також поширення пухлини та її метастазування. У практично здорових людей рівень активності НК-клітин генетично детермінований, істотно не змінюється з віком, але вміст певних клонів цих клітин знижується у людей похилого віку [6].

Стосовно радіочутливості НК-клітин погляди науковців розходяться. Одні дослідники відносять ці клітини до більш радіорезистентних лімфоцитів, ніж В-і Т-лімфоцити [5], інші вважають, що субпопуляція $\text{CD}3/\text{CD}8^+/\text{56}^+$ -клітин (НК-клітин) може бути використана як чутливий «біодозиметричний маркер» [7].

Метою нашого дослідження було визначити вплив РЙТ на цитотоксичну активність НК-клі-

тин у хворих на ДРЦЗ залежно від віку та наявності віддалених метастазів.

Методика дослідження

Досліджували активність НК-клітин у прооперованих хворих на ДРЦЗ, які проходили РЙТ у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та у Національному інституті раку. Враховуючи вік, було сформовано 3 порівнянні групи хворих. Першу групу дітей та підлітків склали 24 хворих віком 13–18 років (середній вік становив $16,0 \pm 0,3$), усі з папілярною карциномою, у стадії T1–T3. Із них 16 (66 %) осіб мали регіонарні метастази в лімфовузлі ший, 5 (21 %) — віддалені метастази. Другу групу склали 42 пацієнти молодого віку (19–39 років) (середній вік $27,9 \pm 0,8$), усі з папілярною карциномою, у стадії T1–T3 налічувалося 36 (86 %) пацієнтів, у стадії T4 — 6 (14 %) осіб, 20 хворих (48 %) мали регіонарні метастази в лімфовузлі ший або середостіння, віддалені метастази визначено у 9 (21 %). Третю групу склали 37 старших хворих віком від 40 до 71 року ($53,0 \pm 1,4$). Фолюлярна карцинома була виявлена у 9 пацієнтів (24 %), у решті — папілярна. Поширення пухлини T1–T3 діагностували у 25 (68 %) хворих, T4 — у 12 осіб (32 %), 18 (49 %) були з регіонарними метастазами, віддалені метастази виявлено у 8 (21,6 %) осіб. Пацієнти отримали від 1 до 7 курсів РЙТ. Хворі 1-ї групи отримали в середньому $1,8 \pm 0,3$ курсу РЙТ, 2-ї — $1,8 \pm 0,2$, 3-ї — $1,9 \pm 0,2$.

Залежно від наявності віддалених метастазів досліджували активність НК-клітин у прооперованих хворих на ДРЦЗ молодого віку (19–40 років) з папілярною карциномою, які були поділені на 2 групи. До 1-ї групи були включені 26 молодих пацієнтів без віддалених метастазів, з поширенням пухлин T1–T3. У 11 осіб (42 %) знайдені регіонарні метастази в лімфовузлі ший або середостіння. Хворі 1-ї групи отримали від 1 до 2 курсів РЙТ, в середньому — $1,3 \pm 0,2$ курсу. У 2-гу групу ввійшли 23 хворих з віддаленими метастазами, поширення пухлини T2–T3 діагностували у 4 хворих (17 %), T4 — у 19 (83 %), 21 хворий (91,3 %) був з регіонарними та віддаленими метастазами, 2 (8,7 %) мали тільки віддалені метастази. Хворі 2-ї групи отримали 2–11 курсів РЙТ, в середньому — $6,7 \pm 0,6$ курсу. Контрольна група складалася з донорів відповідного віку. Дослідження проводили напередодні прийому Na^{131}I (від 2180 до 4170 МБк) та через 6 днів після РЙТ. Контрольні групи складалися з донорів відповідного віку і статі. Активність НК-клітин визначали цитотоксичним методом у модифікації і виражали індексом цитотоксичності [8]. Оцінка цитотоксичної активності НК-клітин здійснювалась за допомогою спектрофотометрії. Статистичне опрацювання одержаних даних проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel, BioStat та критерію (t) Стьюдента. Результати оцінювали за рівнем значущості ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Результати дослідження цитотоксичної активності НК-клітин хворих на ДРЦЗ різних вікових груп напередодні та після курсу РЙТ подано в таблиці 1. Порівняння активності НК-клітин у різних вікових групах хворих на ДРЦЗ виявило відмінність показника напередодні і в ранній строк після РЙТ. Активність НК-клітин до отримання РЙТ у 1-й групі (середній вік $16,0 \pm 0,3$ року)

вища в 1,8 разу ($p < 0,001$), ніж у 2-й групі ($27,9 \pm 0,8$ року) і в 2,2 разу вища, ніж активність НК-клітин у хворих групи 3 ($53,0 \pm 1,4$ року). Через 6 днів після РЙТ активність НК-клітин у групі 1 вища в 1,5 разу ($p < 0,001$), ніж у 2-й групі, і в 2 рази вища ($p < 0,001$), ніж у групі 3. Тобто активність НК-клітин до та після РЙТ виявилася найвищою у групі дітей та підлітків і найнижчою — у групі хворих старшого віку.

З даних, представлених у таблиці 1, видно, що активність НК-клітин у групі дітей та підлітків (група 1) через 6 днів після РЙТ істотно ($p < 0,01$) знижується (на 24%) в порівнянні з вихідним значенням. У групі 2 (молоді дорослі) активність НК-клітин у цей період має статистично незначне ($p > 0,05$) зниження (на 12%). У групі дорослих хворих старшого віку (група 3) активність цих клітин знижується на 17% ($p < 0,001$) у порівнянні з вихідним значенням, що є більшим, ніж у 2-й групі, але меншим, ніж у 1-й. Виходячи з цього, можна зазначити, що ступінь зниження НК-клітин через 6 днів після РЙТ, порівняно з вихідним значенням, найбільший (в 1,32 разу) у 1-й групі, а найменший у 2-й (в 1,14 разу), що вказує на різну чутливість до опромінення функціональної активності НК-клітин.

Отже, порівняння активності НК-клітин під впливом йоду-131 залежно від віку виявило значну радіочутливість цих лімфоцитів у групі дітей та підлітків у ранній термін після РЙТ. Однак треба зауважити, що на функцію НК-клітин може впливати різний вихідний стан хворих. Попри те, що кількість випадків віддаленого метастазування в усіх 3 групах була приблизно однаковою (21%), 1-ша група складалася з більшої кількості хворих з регіонарними метастазами (66%), ніж 2-га та 3-тя групи (48 та 49%).

Пригнічення функції НК-клітин може бути результатом їх попередньої активації у відповідь на опромінення. Підтвердженням цього припущення є підсумки експериментів, які визначають ранню індукцію під впливом іонізуючої радіації NKG2D лігандів на НК-клітинах, що призвело до збільшення цитотоксичної дії проти різних пухлинних ліній клітин [9]. Іншими авторами також було показано збільшення активності НК-клітин у перші 2 години після опромінення спленоцитів мишей [10].

У периферичній крові дітей, які зазнали впливу гострого радіоїдного навантаження на ЩЗ та хронічного опромінення організму малими дозами радіоцезію внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і які часто хворіли на респіраторні захворювання, спостерігали перерозподіл субпопуляцій лімфоцитів, зниження кількості CD3⁺-Т-лімфоцитів та збільшення кількості CD16,56⁺-NK-клітин [11]. У дітей та дорослих, хворих на ДРЩЗ, після РЙТ виявлено зниження загальної кількості лімфоцитів [12, 13]. У дорослих, хворих на РЩЗ, спостерігалося зниження кількості NK-клітин на 7-й день після отримання діагностичної дози йоду-131 і на 15-й день після РЙТ [14]. Необхідно зазначити, що напрямок зміни кількості та активності NK-клітин у хворих не завжди збігається,

що, можливо, зумовлено компенсаторними процесами в організмі.

За даними літератури, у хворих на РЩЗ, які отримували РЙТ, відбувається збільшення частоти аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові, що вказує на їх пострадіаційне ушкодження [15]. Експериментальні дослідження U. Louagie et al. (1998) також показали, що після гамма-опромінення в низьких дозах (до 2 Гр) у CD56⁺-лімфоцитах (маркер NK-клітин) містилися мікроядра. Причому NK-клітини утворювали їх більше, ніж CD8⁺-лімфоцити (маркер Т-лімфоцитів супресорних/цитотоксичних), які вважаються чутливими до радіації. Однак CD56⁺-лімфоцити виявили меншу схильність до радіоіндукованого апоптозу, ніж CD8⁺-лімфоцити, в результаті чого можуть

Таблиця 1

Цитотоксична активність NK-клітин у хворих на ДРЩЗ різних вікових груп під впливом радіоїодотерапії ($M \pm m$)
Cytotoxic activity of NK-cells in patients of different age groups with DTC after radioiodine therapy ($M \pm m$)

Група хворих	Вік хворих, років, середнє значення	Індекс цитотоксичності, %	
		напередодні РЙТ	6 дб після РЙТ
1 (діти та підлітки)	від 13 до 18 n = 24	47,3 ± 2,8 n = 24	35,8 ± 2,6 n = 21 p ₁ < 0,01
(молоді дорослі)	n = 42	27,0 ± 1,3 n = 42 p ₂ < 0,001	23,4 ± 1,5 n = 33 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001
(старші дорослі)	від 40 до 71 53,0 ± 1,4 n = 37	21,6 ± 0,2 n = 37 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001	18,0 ± 0,7 n = 37 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001

Примітка. Різниця вірогідна в порівнянні: p₁ — з групою «напередодні радіоїодотерапії»; p₂ — з групою 1 «діти та підлітки»; p₃ — з групою 2 «молоді дорослі».

Таблиця 2

Цитотоксична активність NK-клітин у молодих хворих на ДРЩЗ після радіоїодотерапії залежно від наявності віддалених метастазів ($M \pm m$)
Cytotoxic activity of NK-cells in young patients after radioiodine therapy for DTC depending on the availability of distant metastases ($M \pm m$)

Група		Індекс цитотоксичності, %	
донори	хворі	напередодні РЙТ	6 дб після РЙТ
35,4 ± 1,9 n = 25	1 (без віддалених метастазів)	n = 26 p ₁ < 0,01	25,9 ± 1,8 n = 22 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05
	(з віддаленими метастазами)	20,2 ± 1,3 n = 23 p ₃ < 0,01	14,6 ± 0,8 n = 18 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,001

Примітка. Різниця вірогідна в порівнянні: p₁ — з групою донорів; p₂ — з групою «напередодні радіоїодотерапії»; p₃ — з групою 1.

накопичуватися функціонально неповноцінні НК-клітини [16]. За вищої дози опромінення, від 3 до 20 Гр, в умовах тривалого культивування (16 та 48 годин) *in vitro*, інші дослідники спостерігали індукцію апоптозу субпопуляції CD8⁺/56⁺-клітин, здатної до НК-цитолізу, причому зменшення кількості цих клітин корелювало з отриманою дозою [7].

Можливість елімінації ушкоджених клітин шляхом апоптозу була показана у дітей (середній вік 14,8 ± 3,1 року) з ДРЩЗ, які отримали тільки 1 курс РЙТ (в середньому 3,50 ± 0,37 ГБк). Дослідження мікроядер у клітинах показало, що через 24 години після РЙТ у лімфоцитах дітей відбувалися хромосомні зміни, а через 48 годин таких лімфоцитів уже не було [17].

Вважається, що дія інкорпорованих радіонуклідів менш радіотоксична в розрахунку на один Грей (рад) для клітин та тканин, ніж вплив зовнішнього випромінювання. Проте терапевтичне введення йоду-131 у хворих на ДРЩЗ може створювати умови значного опромінення організму, особливо за наявності віддалених метастазів, коли необхідне використання значних активностей йоду-131 (150–200 мКі) на одне введення. При цьому в місцях розташування осередків гіперфіксації радіоізоотопу можливе ушкодження здорових тканин. У хворих з дифузними легеневиими метастазами, які добре накопичують радіоїод, займають більшу частину паренхіми з розгалуженим кровопостачанням, існує загроза значного опромінення легеневої тканини та клітин циркулюючої крові. Треба зважати й на характер випромінювання радіоактивного елемента. Так, 90% енергії радіоактивного розпаду йоду-131 випромінюють бета-частинки, які мають невеликий (0,5–2,6 мм) пробіг у тканині, що ефективно знищує пухлинні клітини і запобігає опроміненню навколишніх тканин. Але за наявності метастазів малого розміру (до 1 мм) бета-випромінювання може уражувати лімфоцити, що циркулюють у розташованих навколо судинах. Ушкоджувальну дію на весь організм чинить проникне високоенергетичне гамма-випромінювання, на яке припадає 10% енергії розпаду цього радіоізоотопу. При повторних курсах РЙТ, які, як правило, необхідні для досягнення позитивного ефекту в лікуванні метастазів, помітно зростає дозове навантаження на організм. Можливий розвиток радіорезис-

тентності віддалених метастазів також збільшує опромінення організму і зменшує при цьому ефективність терапії та виживаність пацієнтів. До того ж, проведення РЙТ у хворих на ДРЩЗ вимагає умов дефіциту йоду в організмі для кращого накопичення йоду-131 пухлинними клітинами, тобто хворі мають перебувати у стані зниженої функції ЩЗ (гіпотиреозу). За таких умов зменшується інтенсивність виведення нирками радіоізоотопу, в результаті збільшується доза опромінення [2].

З огляду на викладене, було досліджено вплив РЙТ на цитотоксичну активність НК-клітин периферичної крові у молодих хворих залежно від наявності віддалених метастазів, результати якого наведені в таблиці 2. Показник активності НК-клітин у 1-й та 2-й групах ще до отримання курсу РЙТ статистично відрізняється від показника у донорів. Особливо привертає увагу зниження активності цих клітин у пацієнтів 2-ї групи (з віддаленими метастазами). У порівнянні з вихідним значенням активність НК-клітин у групі 1 після опромінення не має статистично значущої різниці. На відміну від цього, показник у групі 2 знижується на 27,7% ($p < 0,01$), що свідчить про більш виражене порушення функції НК-клітин за наявності віддаленого метастазування.

Зіставлення активності НК-клітин у групах напередодні курсу РЙТ, виявило, що в осіб групи 2 цей показник значно нижчий, ніж у хворих без віддалених метастазів (група 1). Можна припустити, що відмінність вихідних показників активності у групах зумовлена клінічними особливостями хворих, а саме, імунологічною скомпрометованістю організму ще до лікування, яка неповністю відновлюється після операції, та ступенем первинного поширення пухлини. Так, у 1-й групі всі пацієнти не мали віддалених метастазів, у стадії T1-3 (без виходу тиреоїдної карциноми за межі капсули), більш ніж у половини (58%) з них метастази були взагалі відсутні. Тоді як у більшості хворих (83%) 2-ї групи діагностовано екстратиреоїдне поширення пухлини (T4), у 91,3% осіб виявлено поєднання регіонарних та віддалених метастазів, що означає більш агресивний характер ДРЩЗ.

Дослідження через 6 діб після прийому йоду-131 показало, що активність НК-клітин у молодих хворих на ДРЩЗ істотно нижча також у групі 2. Більше пригнічення функції НК-клітин у групі 2,

Література

1. Sisson J.C., Freitas J., McDougall I. R. et al. // *Thyroid*. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 335–346.
2. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. и др. // *Практ. онкол.* – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 42–45.
3. Jarzab B., Handkiewicz-Junak D., Wloch J. // *Endocr Relat Cancer*. – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 773–803.
4. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* – 2004. – Т. 49, № 4. – С. 36–44.
5. Wilkins R.C., Wilkinson D., Maharaj H.P. et al. // *Mutat. Res.* – 2002. – Vol. 513, № 1–2. – P. 27–36.
6. Бережная Н. М., Чехун В.Ф. *Иммунология злокачественного роста*. – К.: Наук. думка, 2005. – 792 с.
7. Vokurkova D., Sinkora J., Rezacova M. et al. // *Physiol. Res.* – 2006. – Vol. 55, № 6. – P. 689–698.
8. Круглова И.Ф. // *Лаб. диагност.* – 1998. – № 2. – С. 32–36.
9. Kim J.Y., Son Y.O., Park S. W. et al. // *Exp. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 474–484.
10. Kojima S., Ishida H., Takahashi M. et al. // *Radiat. Res.* – 2002. – Vol. 157, № 3. – P. 275–280.
11. Лук'янова О.М., Чернишов В.П., Антупкін Ю.Г. та ін. // *Журн. АМН України*. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 275–284.
12. Воронцова Т.В., Шаврова Е.Н., Кучинская С.В. и др. // *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* – 2001. – № 2. – С. 38–45.
13. Хмара И.М. // *Медиико-биол. пробл. жизнедеят.* – 2009. – № 1. – С. 112–120.
14. Tofani A., Sciuto R., Cioffi R.P. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 26, № 8. – P. 824–829.
15. Hernandez-Jardines A., Molina B., del Castillo V. et al. // *Rev. Invest. Clin.* – 2010. – Vol. 62, № 1. – P. 31–38.
16. Louagie U., Philippe J., Vral A. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1998. – Vol. 73, № 2. – P. 179–185.
17. Federico G., Boni G., Fiore B. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2008. – Vol. 35, № 11. – P. 2113–2121.

Надходження до редакції 19.06.2013.

Прийнято 29.07.2013.

Адреса для листування:
Захарченко Тамара Федорівна,
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, Київ, 04214, Україна

ніж у групі 1, можна пояснити тим, що за наявності віддалених метастазів кількість попередньо отриманих курсів РІТ та кумулятивна активність йоду-131 у групі 2 більша, а отже вплив опромінення більший. Так, для досягнення позитивного ефекту (відсутність накопичення йоду-131 осередками) хворі: отримали в середньому в 1-й групі $1,3 \pm 0,2$ курсу РІТ, у 2-й — $6,7 \pm 0,6$ курсу.

Підсумовуючи результати дослідження, можна відзначити, що реакція НК-клітин на опромінення радіоїодом залежить від віку хворих та наявності віддалених метастазів ДРЦЗ. У дітей та підлітків, а також пацієнтів старшого віку, хворих на ДРЦЗ, має місце істотне зниження активності НК-клітин через 6 дб після РІТ, що свідчить про радіочутливість функціональної здатності цих клітин. У ранній період після РІТ найменше ушкоджена функція НК-клітин у хворих молодого віку. Це може пояснюватись не тільки більш високим вихідним значенням, але й, можливо, більшою здатністю лімфоцитів до відновлення, адже у молодих осіб репараційні процеси в геномі клітини після радіаційного опромінення активніші, ніж у людей похилого віку. Після РІТ у хворих на ДРЦЗ молодого віку з віддаленим метастатичним ураженням легенів відносно групи без такого ураження виявлено істотніше зниження функції НК-клітин, що вказує на більш пригнічені можливості вродженого імунітету. Для визначення строків відновлення порушеного показника необхідно визначити активність НК-клітин у динаміці.

Висновки

1. Порівняльний аналіз активності НК-клітин різних вікових груп виявив, що цей показник найнижчий у хворих на ДРЦЗ старшого віку як до, так і після курсу РІТ.

2. Ступінь зниження активності НК-клітин у хворих на ДРЦЗ через 6 дб після РІТ, порівняно з вихідним значенням, найбільший (24%) у групі дітей та підлітків.

3. У молодих хворих із віддаленими метастазами ДРЦЗ активність НК-клітин до і після курсу РІТ нижча, ніж у молодих пацієнтів без віддалених метастазів.