

# Особливості змін функції НК-клітин і нейтрофілів у хворих на рак щитоподібної залози залежно від віку та наявності віддалених метастазів у ранній термін після радіоїодотерапії

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

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

**Резюме. Мета дослідження** — порівняльний аналіз цитотоксичної активності НК-клітин і метаболічної активності нейтрофілів (НФ) у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) залежно від віку та наявності віддалених метастазів у ранній термін після радіоїодотерапії (РІТ). **Матеріали та методи.** Дослідження імунних показників провели у хворих на ДРЩЗ 3 вікових груп: 1 — від 12 до 18 років, 2 — від 19 до 39 років, 3 — від 40 до 71 року, кожна з яких розділили на 2 підгрупи залежно від наявності віддалених метастазів (А та В). Хворі підгрупи А отримали від 1 до 5 курсів РІТ, підгрупи В — від 1 до 12 курсів РІТ. Дослідження проводили напередодні та через 5 або 6 діб після приймання <sup>131</sup>I активністю від 2180 МБк до 8000 МБк. Контрольні групи склалися з донорів відповідного вікового та статевого складу. Цитотоксичну активність НК-клітин проти індикаторних клітин-мішеней визначали, використовуючи спектрофотометрію. Метаболічну активність НФ досліджували у стандартному тесті відновлення нітросинього тетразолію. **Результати.** У хворих без віддалених метастазів (А) після курсу РІТ функція НК-клітин знижувалась у групах 1 і 3, метаболічна активність НФ значно підвищувалась у групах 1 і 2. У хворих із віддаленими метастазами (В) після курсу РІТ активність НК-клітин відносно вихідного значення знижувалась в усіх вікових групах, метаболічна активність НФ залишалась низькою в групі 1 і підвищувалась у групі 2. Найнижчі по-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

казники активності НК-клітин напередодні та після курсу РІТ виявлено у хворих старшого віку. **Висновки.** У хворих молодого та старшого віку наявність віддалених метастазів впливає на ступінь зниження активності НК-клітин після курсу РІТ. У хворих різного віку підвищення активності НФ після курсу РІТ залежить від наявності віддалених метастазів ДРЩЗ.

**Ключові слова:** метастази раку щитоподібної залози, радіодотерапія, активність НК-клітин, метаболічна активність нейтрофілів, вік хворих.

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) походить із фолікулярних клітин і розрізняється за низкою параметрів: гістологічною будовою, інвазійністю, метастазуванням, здатністю накопичувати радіоїод тощо. Папілярна форма ДРЩЗ становить до 80% від загальної кількості випадків злоякісних пухлин ЩЗ і частіше спостерігається у хворих молодого віку. Фолікулярна форма ДРЩЗ є менш поширеною (до 20%), агресивнішою та частіше діагностується у хворих старшого віку. До того ж у хворих цього віку з більшою частотою виявляються віддалені метастази. Пацієнти віком до 18 і понад 45 років із розміром первинної пухлини понад 1,5 см та/або ураженням регіонарних лімфатичних вузлів, мультифокальним ростом, екстратиреоїдним поширенням карциноми, наявністю віддалених метастазів належать до групи з гіршим прогнозом ДРЩЗ.

У протипухлинному контролі першочергову роль відіграють клітини вродженого імунітету (НК-клітини, макрофаги, поліморфноядерні нейтрофіли (НФ) тощо), оскільки вони здійснюють цитоліз тоді, коли кількість трансформованих клітин є ще незначною. Із ростом злоякісного новоутворення в крові збільшується кількість специфічних антигенів. Із часом розвивається протипухлинна відповідь клітин адаптивного імунітету.

Серед можливих причин недостатнього імунного захисту у хворих на ДРЩЗ виділяють дефект імунної системи на рівні розпізнавання ракових клітин або нездатність ефективно їх знищувати. Пригнічення протипухлинного імунітету також пов'язують із безпосереднім впливом клітин тиреоїдної карциноми на інфільтруючі лімфоцити (за участю системи Fas/FasL) та з впливом цитокінів, які продукуються пухлиною. На-

звані вище механізми допомагають пухлині уникати імунного контролю та прогресувати.

Контактна взаємодія НК-клітин із клітинами-мішенями регулюється генами, які контролюють інгібіторні та активаторні мембранні рецептори. Ці рецептори різняться в різних осіб за кількістю, типом та асоціюються з певними захворюваннями. Показано, що у хворих на РЩЗ на мембрані НК-клітин, які інфільтрують пухлину, збільшено кількість активаторних KIR2DS5 рецепторів [1]. Прогресування захворювання пов'язують із дисбалансом взаєморегуляторних лімфоцитів у тканині папілярної карциноми — зниженням рівня НК-клітин і збільшенням — Трег-клітин [2]. Водночас у периферичній крові хворих на ДРЩЗ інші автори знайшли збільшення кількості як НК-клітин, так і Трег-клітин [3].

Нейтрофіли разом з іншими нелімфоїдними клітинами (дендритні клітини, макрофаги, мастоцити) також активно залучаються до протипухлинного імунітету, входять до складу лейкоцитарних інфільтратів тиреоїдного раку з формуванням запального процесу [4]. Роль НФ у генезі пухлини є неоднозначною. Певне співвідношення про- та антипухлинної активності цих клітин асоціює з прогнозом захворювання.

У протипухлинному захисті організму локальний і системний імунітет тісно пов'язано. Дослідження імунних показників у периферичній крові допомагає спостерігати за перебігом хвороби. Літературні джерела свідчать, що у хворих на ДРЩЗ зниження рівня CD8+ Т-клітини корелює з наявністю віддалених метастазів, а порушення вмісту НК-клітин та індексу CD4+/CD8+ пов'язано з інвазією за межі капсули [5]. Проте функцію НК-клітин і НФ у периферичній крові хворих на ДРЩЗ досліджено недостатньо.

Після тиреоїдектомії у хворих на ДРЩЗ застосовують терапію радіоїодом ( $^{131}\text{I}$ ) для абляції залишку тиреоїдної тканини, виявлення та лікування регіонарних і віддалених метастазів. Досліджень ефекту радіоїодотерапії (РІТ) на клітини імунної системи бракує.

**Метою** дослідження було визначення та проведення порівняльного аналізу цитотоксичної активності НК-клітин і метаболічної активності НФ у ранній термін після РІТ у хворих на ДРЩЗ залежно від їх віку та наявності віддалених метастазів.

## Матеріали та методи

Досліджували активність НК-клітин і метаболічну активність НФ у прооперованих хворих на ДРЩЗ, які отримували РІТ у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та в Національному інституті раку. Залежно від віку хворих розподілили на 3 групи, залежно від наявності віддалених метастазів — на 2 підгрупи — А і В. Детальну характеристику груп хворих наведено в **табл. 1**.

Першу (1) групу становили діти та підлітки: 33 хворих (папілярна карцинома — 31 особа, фолікулярна — 2) без віддалених метастазів (підгрупа А) і 16 хворих із віддаленими метастазами папілярної карциноми (підгрупа В).

Другу (2) групу становили пацієнти молодого віку: 32 хворих із папілярною карциномою без віддалених метастазів (підгрупа А) і 36 хворих (папілярна карцинома — 34 особи, фолікулярна — 2) із віддаленими метастазами (підгрупа В).

Третю (3) групу становили хворі старшого віку: 33 хворих (папілярна карцинома —

24 особи, фолікулярна — 9) без віддалених метастазів (підгрупа А) і 35 хворих (папілярна карцинома — 23 особи, фолікулярна — 12) із віддаленими метастазами (підгрупа В).

Дослідження проводили напередодні та через 5 або 6 діб після приймання  $^{131}\text{I}$  активністю від 2180 МБк до 8000 МБк. Контрольні групи склалися з донорів відповідного вікового та статевого складу. Цитотоксичну активність НК-клітин проти індикаторних клітин-мішеней визначали, використовуючи спектрофотометрію [6]. Метаболічну активність НФ досліджували в стандартному тесті відновлення НСТ (нітросиній тетразолій) [7]. Статистичне опрацювання отриманих даних проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel, BioStat і критерію (t) Стьюдента. Результати оцінювали за рівнем значущості ( $p < 0,05$ ).

## Результати та їх обговорення

Проведено дослідження впливу РІТ на цитотоксичну активність НК-клітин периферичної крові в групі дітей і підлітків, дорослих молодого та старшого віку з наявністю та без легеневих метастазів ДРЩЗ. Результати наведено в **таблиці 2**. Так, у хворих молодого

**Таблиця 2.** Вплив  $^{131}\text{I}$ -терапії на активність НК-клітин у хворих на ДРЩЗ різних вікових груп залежно від наявності легеневих метастазів ( $M \pm m$ )

Група	Цитотоксична активність НК-клітин, %				
	Донори	Хворі без легеневих метастазів (А)		Хворі з легеневими метастазами (В)	
		напередодні РІТ	через 6 діб після РІТ	напередодні РІТ	через 6 діб після РІТ
(1) діти та підлітки	33,7±2,8 n=14	47,7± 2,0 <sup>a</sup> n=33	34,0± 2,0 <sup>b</sup> n=31	27,4± 2,0 <sup>e</sup> n=16	20,7± 1,2 <sup>be</sup> n=14
(2) дорослі молодого віку	35,4±1,9 n=25	28,9± 1,5 <sup>ac</sup> n=32	26,2± 1,6 <sup>ac</sup> n=26	20,6± 0,9 <sup>ace</sup> n=36	14,8± 0,5 <sup>abce</sup> n=30
(3) дорослі старшого віку	31,4±1,3 n=20	22,5± 0,7 <sup>acd</sup> n=33	19,1± 0,8 <sup>abcd</sup> n=33	17,1± 0,9 <sup>acde</sup> n=31	12,5± 0,6 <sup>abcde</sup> n=29

Примітки: *a* — вірогідна різниця з показником донорів ( $p < 0,01$ ); *b* — вірогідна різниця з показником напередодні РІТ ( $p < 0,05$ ); *c* — вірогідна різниця з показником групи (1) ( $p < 0,001$ ); *d* — вірогідна різниця з показником групи (2) ( $p < 0,05$ ); *e* — вірогідна різниця з показником групи А ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 1.** Характеристика груп порівняння

Група, вік (рр.)	Підгрупа	Середній вік (р.)	Регіонарні метастази (%)	Віддалені метастази (%)	Діапазон кількості курсів $^{131}\text{I}$	Середня кількість курсів $^{131}\text{I}$
(1) 12-18	А	15,4±0,3	45	-	1-4	1,2±0,1
	В	14,9±0,5	100	100	1-7	3,7±0,5
(2) 19-39	А	28,4±1,0	37	-	1-5	1,3±0,2
	В	29,0±0,9	97	100	1-12	5,6±0,6
(3) 40-71	А	52,6±1,5	42	-	1-5	1,7±0,2
	В	52,9±1,7	83	100	2-10	4,3±0,4

## Оригінальні дослідження

го та старшого віку без метастазів у легенях (підгрупа А) та з легеневиими метастазами (підгрупа В) активність НК-клітин ще перед отриманням курсу РІТ була значуще нижчою від показників донорів. Надто значним зниження цього показника було в пацієнтів підгрупи В старшого віку (на 46%). На відміну від цього, у хворих дітей і підлітків підгрупи А активність НК-клітин напередодні РІТ майже на 30% перевищувала норму. У хворих першої групи (1) з легеневиими метастазами вихідний показник активності НК-клітин не різнився з нормою. Найнижчі вихідні показники активності НК-клітин виявлено у хворих старшого віку.

Результати дослідження функції НК-клітин напередодні РІТ показали, що в кожній віковій групі з легеневиими метастазами (підгрупа В) цей показник був значно нижчим, ніж у відповідній групі без віддалених метастазів (підгрупа А). Різницю вихідних показників активності НК-клітин у групах А і В, можливо, зумовлено клінічними особливостями перебігу, стадією хвороби, наслідками попередніх курсів РІТ.

Порівняльний аналіз результатів дослідження активності НК-клітин після курсу РІТ показав її зниження відносно вихідного значення в групі дітей і підлітків та в групі дорослих старшого віку в підгрупі А та в підгрупі В. У дітей і підлітків обох підгруп ступінь зниження цього показника відносно вихідного значення був майже однаковим (29% і 25% відповідно). У хворих старшого віку ступінь зниження активності НК-клітин після РІТ у підгрупі В був більшим (27%), ніж у підгрупі А (15%), що свідчить про значніший вплив опромінення та менш виражене відновлення функції НК-клітин після чергового курсу РІТ за наявності віддалених метастазів. До того ж у хворих старшого віку і вихідне значення активності цих клітин, і значення після дії радіоїоду були найнижчими серед усіх вікових груп. У хворих молодого віку активність НК-клітин після РІТ порівняно з вихідним значенням знижувалася (на 28%) лише в підгрупі В. Натомість у хворих молодого віку підгрупи А активність НК-клітин після опромінення не відрізнялася від вихідного показника.

Тобто, у хворих на ДРЦЗ дітей і підлітків наявність метастатичного ураження легень

не впливає на ступінь зниження активності НК-клітин у ранній термін після РІТ, а у хворих молодого та старшого віку – впливає.

Після РІТ активність НК-клітин у хворих усіх трьох вікових груп була значно нижчою в обстежених підгрупі В, ніж підгрупи А. Водночас ступінь зниження активності НК-клітин відносно вихідного значення у хворих різного віку підгруп В був майже однаковим і від віку не залежав.

Звертаючись до джерел літератури, можна відзначити, що праць стосовно впливу РІТ на активність НК-клітин у хворих на ДРЦЗ практично немає. Існують дані, які свідчать про зниження кількості НК-клітин у крові дорослих хворих на РЦЗ через 15 діб після РІТ [8]. Наші дослідження лімфоцитів периферичної крові у хворих на ДРЦЗ показали, що в ранній термін після РІТ кількість CD16+56+ лімфоцитів збільшується, а активність НК-клітин знижується як перед, так і після опромінення [6, 9].

Різностямованість показників може відображати те, що напрямок зміни кількості та активності НК-клітин у хворих не завжди збігається. Це пояснюється низкою причин: гетерогенністю субпопуляції НК-клітин, їх міграцією до осередків запалення, різною експресією активаторних та інгібіторних рецепторів на їх мембрані, перерозподілом лімфоцитів, а також наявністю компенсаторних процесів в організмі. На підтвердження цього можна навести літературні дані про збільшення інфільтрації в мікрооточенні папілярної тиреоїдної карциноми не цитолітичних НК-клітин – CD3(-)CD16(+), а регуляторних – CD3(-)CD16(-)CD56(bright), що негативно асоціює зі стадією хвороби [10]. Причому в периферичній крові хворих на ДРЦЗ інші автори відзначають збільшення вмісту НК-клітин, які експресують CD94-NKG2A-інгібіторні рецептори [3].

У даній роботі також досліджено вплив РІТ на метаболічну активність НФ у двох вікових групах хворих на ДРЦЗ: дітей і підлітків (1) і дорослих молодого віку (2). Отримані результати проаналізовано залежно від віку та наявності легеневиих метастазів. Як свідчать дані, наведені в **таблиці 3**, в групі дітей і підлітків (1) без легеневиих метастазів (підгрупа А) вихідне значення метаболічної ак-

тивності НФ було істотно (на 37%) більшим, ніж у хворих із легеневиими метастазами (підгрупа В). Після курсу РЙТ у хворих підгрупи А активність НФ значно підвищувалася (на 39%) порівняно з вихідним показником. На відміну від цього, у хворих підгрупи В активність НФ статистично не відрізнялася від вихідного значення.

У хворих молодого віку (2) підгрупи А вихідний показник не відрізнявся від показника норми. У хворих підгрупи В вихідне значення функції НФ майже на 30% було нижчим від показника в групі донорів і в підгрупі А. Після курсу РЙТ у групі (2) метаболічна активність НФ зростала, причому в обох підгрупах. Ступінь збільшення активності НФ у підгрупі А був більшим (на 37%), ніж у підгрупі В (на 22%).

Зіставлення показників метаболічної активності НФ у хворих на ДРЩЗ виявило, що функція цих клітин була значно нижчою у хворих підгрупи В, ніж у хворих підгрупи А в обох вікових групах. Активність НФ напередодні та після РЙТ у дітей і підлітків була значно нижчою, ніж у дорослих молодого віку в обох підгрупах.

Отже, у хворих на ДРЩЗ дітей і підлітків і дорослих молодого віку і вихідні показники функції НФ, і показники після РЙТ залежать від наявності легневих метастазів. У дітей і підлітків напрямок зміни активності НФ після РЙТ у підгрупах А та В був різним,

а у дорослих хворих молодого віку — однаковим, але ступінь змін — різним.

Розвиток пухлини в організмі супроводжується збільшенням кількості та розміру НФ в осередку запалення, збільшенням продукції АФО ( $O_2^-$ ,  $*OH$ ,  $OCI^-$ ,  $H_2O_2$  тощо) та дегрануляції білків — мієлопероксидази, серинових протеаз, дефензинів, перфоруину, гранзиму В тощо. Натомість на пізніших стадіях канцерогенезу НФ можуть проявляти протипухлинну активність, посилюючи ангиогенез, неопластичну прогресію. Існують дані про негативну дію підвищення продукції АФО в сироватці крові хворих на ДРЩЗ, оціненої за рівнем малонового діальдегіду [11]. АФО, які продукуються гіперактивними НФ, можуть пошкоджувати хроматин, ДНК, збільшуючи кількість мутацій. Крім того, АФО пригнічують реакції адаптивного імунітету.

Іонізуюче опромінення призводить в організмі до збільшення концентрації вільних радикалів і зменшення кількості антиоксидантів, які їх нейтралізують. У виникненні пострадіаційного оксидативного стресу також можуть брати участь АФО, які генеруються активованими НФ. Так, опромінення малими дозами радіації осіб під час аварії на ЧАЕС викликало виражене збільшення метаболічної активності НФ, високу активність прооксидантних процесів (утворення АФО тощо) та зниження антиоксидантних [12]. У дітей, які зазнали впливу зовнішнього опромінення в сукупності з впливом інкорпорованих радіонуклідів йоду та дозовим навантаженням на ЩЗ понад 5 Гр унаслідок аварії на ЧАЕС, виявилися ознаки вторинного імунodefіциту та вірогідне збільшення кількості НСТ-позитивних НФ [13].

Однією з причин збільшення продукції АФО НФ під впливом опромінення може бути компенсаторна реакція на дефіцит мієлопероксидази — ферменту азурофільних гранул цих клітин, адже показано, що в медичного персоналу, який довгий час піддавався впливу радіонуклідів ( $^{131}I$ ,  $m^{99}Tc$ ), знижується активність ферментів НФ — мієлопероксидази та лужної фосфатази [14].

Виявлене нами збільшення метаболічної активності НФ у ранній термін після РЙТ (надто у хворих без віддалених метастазів) узгоджується з результатами дослідження

**Таблиця 3.** Вплив  $^{131}I$ -терапії на метаболічну активність нейтрофілів у хворих на ДРЩЗ різних вікових груп залежно від наявності легневих метастазів ( $M \pm m$ )

Група	Метаболічна активність НФ у НСТ-тесті, %				
	Донори	Хворі без легневих метастазів (А)		Хворі з легеневиими метастазами (В)	
		напередодні РЙТ	через 6 днів після РЙТ	напередодні РЙТ	через 6 днів після РЙТ
(1) діти та підлітки	н/д.	24,5±1,2 n=31	40,2±2,1 <sup>b</sup> n=27	15,4±0,9 <sup>e</sup> n=15	14,5±0,9 <sup>e</sup> n=15
(2) дорослі молодого віку	32,7±1,9 n=10	30,5±1,2 <sup>ac</sup> n=31	48,1±1,7 <sup>abc</sup> n=25	22,1±1,5 <sup>ace</sup> n=32	28,4±2,0 <sup>bce</sup> n=30

Примітки: а — вірогідна різниця з показником донорів ( $p < 0,01$ );  
 б — вірогідна різниця з показником напередодні РЙТ ( $p < 0,05$ );  
 с — вірогідна різниця з показником групи (1) ( $p < 0,001$ );  
 е — вірогідна різниця з показником підгрупи А ( $p < 0,001$ ).

## Оригінальні дослідження

інших авторів, які свідчать про поглиблення оксидативного стресу (системного вироблення АФО) на третій день після РЙТ у хворих на ДРЩЗ [11].

Низьке значення метаболічної активності НФ, відзначене напередодні чергового курсу РЙТ у хворих із віддаленими метастазами, які неодноразово отримували РЙТ, свідчить про можливість ушкодження функціональної здатності НФ. Підвищення метаболічної активності НФ у ранній термін після РЙТ у хворих на ДРЩЗ обох вікових груп без легеневи метастазів, імовірно, є реакцією на дію опромінення та запальний процес. У групі дітей і підлітків із легеневи метастазами активність НФ після опромінення практично не змінювалася, що свідчить про можливість виснаження функції цих клітин.

**Висновки**

Отже, проведений порівняльний аналіз результатів дослідження раннього ефекту  $^{131}\text{I}$  на цитотоксичну активність НК-клітин і метаболічну активність НФ у хворих на ДРЩЗ виявив певні зміни цих показників. За наявності легеневи метастазів ДРЩЗ функція НК-клітин знижується після РЙТ незалежно від віку хворих. Найнижчі показники активності НК-клітин напередодні та після РЙТ виявлено у хворих на ДРЩЗ старшого віку.

У хворих молодого та старшого віку наявність віддалених метастазів впливає на ступінь зниження активності НК-клітин після курсу РЙТ. Істотну активацію НФ після  $^{131}\text{I}$ -терапії відзначено у хворих без легеневи метастазів ДРЩЗ, яка не залежить від віку. У хворих різного віку підвищення активності НФ під впливом РЙТ залежить від наявності віддалених метастазів ДРЩЗ.

**Список використаної літератури**

- Ashouri E, Dabbaghmanesh MH, Rowhanirad S, Bakhshayeshkaram M, Ranjbar Omrani G, Ghaderi A. Activating KIR2DS5 receptor is a risk for thyroid cancer. *Hum Immunol*. 2012; 73(10):1017-22.
- Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, Kaltsas G, Liakou CI, Gousis P, et al. Phenotypical analysis of lymphocytes with suppressive and regulatory properties (Tregs) and NK cells in papillary carcinoma of thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1474-82.
- Hossain S, Bhimani C, Chen Z, Ramalingam SS, Shin DM, Cohen C, et al. Comparison of native and adaptive immunity profiles of healthy volunteers and patients with well-differentiated thyroid cancer: 2011 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl): 5585.
- Ward LS. Immune response in thyroid cancer: widening the boundaries. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:125450.
- Han T, Liang J, Meng C, Yang K, Li XY, Lin YS. Correlations between cellular immunity and invasiveness in differentiated thyroid cancer. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2014;36(1):42-6.
- Захарченко ТФ, Замотаєва ГА, Тронько МД. Вплив радіоїодотерапії на цитотоксичну активність природних кілерних клітин у хворих на рак щитоподібної залози. *Журн АМН України*. 2007;13(1):153-8. (Zakharchenko TF, Zamotayeva GA, Tron'ko MD. Effect of radioiodine therapy on natural killer cells cytotoxicity in patients with thyroid cancer. *Zhurn AMN Ukrainy*. 2007;13(1):153-8).
- Татарченко ВВ, Игнатов ДЮ, Воробьева ОВ, Беленко ВА, Герасимов ИГ. Особенности спонтанного НСТ-теста у новорожденных. *Лабораторная диагностика*. 2007;2(40):57-9. (Tatarchenko VV, Ignatov DJu, Vorobyova OV, Belenko VA, Gherasimov IG. Peculiarities of spontaneous NBT-test in newborns. *Laboratornaya Diagnostika*. 2007;2 (40):57-9).
- Tofani A, Sciuto R, Cioffi RP, Pasqualoni R, Rea S, Festa A, et al. Radioiodine-induced change in lymphocyte subsets in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(8):824-9.
- Замотаєва ГА, Фільчаков ФВ, Степура НА, Шуміліна КС, Гулеватий СВ, Кукушкіна СМ та ін. Вплив радіоїодотерапії на імунотип лімфоцитів периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози різного віку. *Український радіологічний журнал*. 2015; XXIII(2):131-4. (Zamotayeva GA, Filchakov FV, Stepura NM, Shumilina KS, Gulevatyi SV, Kukushkina SM et al. Influence of radioiodine therapy on the immunophenotype of peripheral blood lymphocytes of patients with thyroid cancer of different age. *Ukrainskii zhurnal radiolohii*. 2015; XXIII(2):131-4).
- 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; 23(12):1561-8.
- Vrdnic OB, Radivojevic SD, Jovanovic MD, Djukic SM, Teodorovic LC, Simonovic ST. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. *Indian J Biochem Biophys*. 2014;51(3):223-9.
- Коляда ТИ, Брусник СВ, Андреева ИД, Нестеренко АМ, Щербак ОН, Михайличенко МС. Некоторые особенности иммунного ответа под влиянием различных доз ионизирующего облучения у животных и человека. *Annals of Mechnikov Institute*. 2007;3:17-22. (Kolyada TI, Brusnik SV, Andreeva ID, Nesterenko AM, Sherbak ON, Mikhailichenko MS. Some features of immune status under the impact of different ionizing irradiation doses. *Annals of Mechnikov Institute*. 2007;3:17-22).
- Талько ВВ, Мінченко ЖМ, Михайловська ЕВ, Лагутін АЮ. Показники імунного стану дітей, які зазнали впливу іонізуючого опромінення, через 5 років після дії чинників радіаційної аварії. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 1993;4:25-7. (Tal'ko VV, Minchenko ZhM., Mykhaylovs'ka YeV, Lagutin AYU. Indicators of the immune status of children exposed to ionizing radiation after 5 years after the effects of radiation accident factors. *Pediatrics, akusherstvo ta hinekolohiya*. 1993;4:25-7).
- Milacic S. Granulocytes' enzymes as biomarkers of radiotoxicity in individuals occupationally exposed to low-level radiation. *J Buon*. 2009 Jan-Mar;14(1):85-91.

(Надійшла до редакції 18.10.2017 р.)

## Особенности изменений функции НК-клеток и нейтрофилов у больных раком щитовидной железы в зависимости от возраста и наличия отдаленных метастазов в ранние сроки после радиоiodтерапии

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

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме. Цель исследования** — сравнительный анализ цитотоксической активности НК-клеток и метаболической активности нейтрофилов (НФ) у больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) в зависимости от возраста и наличия отдаленных метастазов в ранние сроки после радиоiodтерапии (РИТ).

**Материалы и методы.** Исследование иммунных показателей провели у больных ДРЩЖ 3 возрастных групп: 1 — от 12 до 18 лет, 2 — от 19 до 39 лет, 3 — от 40 до 71 года, каждая из которых была разделена на 2 подгруппы в зависимости от наличия отдаленных метастазов (А и В). Больные подгруппы А получили от 1 до 5 курсов РИТ, подгруппы В — от 1 до 12 курсов РИТ. Исследования проводили накануне и через 5 или 6 суток после приема активности  $^{131}\text{I}$  от 2180 до 8000 МБк. Контрольные группы состояли из доноров соответствующего возраста и пола. Цитотоксическую активность НК-клеток против индикаторных клеток-мишеней определяли, используя спектрофотометрию. Метаболическую активность НФ исследовали в стандартном тесте восстановления нитросинего тетразолия. **Результаты.** У больных без отдаленных метастазов (А) после курса РИТ функция НК-клеток снижалась в группах 1 и 3, метаболическая активность НФ значительно повышалась в группах 1 и 2. У больных с отдаленными метастазами (В) после курса РИТ активность НК-клеток относительно исходного значения снижалась во всех возрастных группах, активность НФ оставалась низкой в группе 1 и повышалась в группе 2. Наиболее низкие показатели активности НК-клеток накануне и после курса РИТ обнаружены у больных старшего возраста. **Выводы.** У больных молодого и старшего возраста наличие отдаленных метастазов влияет на степень снижения активности НК-клеток после курса РИТ. У больных разного возраста повышение активности НФ после курса РИТ зависит от наличия отдаленных метастазов ДРЩЖ.

**Ключевые слова:** метастазы рака щитовидной железы, радиоiodтерапия, активность НК-клеток, метаболическая активность нейтрофилов, возраст больных.

## Peculiarities of changes in the function of NK-cells and neutrophils in patients with thyroid cancer depending on age and presence of distant metastases in the early terms after radioiodine therapy

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

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv

**Abstract. The aim** is a comparative analysis of cytotoxic activity of NK-cells and metabolic activity of neutrophils (NF) in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) depending on the age and the presence of distant metastases in the early terms after radioiodine therapy (RIT). **Materials and methods.** The study of immunological parameters was carried out in 3 groups of patients with DTC: group 1 — from 12 to 18 years, group 2 — from 19 to 39 years, group 3 — from 40 to 71 years, each of which was divided into 2 subgroups depending on the presence of distant metastases (A and B). Patients subgroups A received 1-5 courses of RIT, subgroup B — from 1 to 12 courses of RIT. The studies were conducted the day before and in 5 or 6 days after taking  $^{131}\text{I}$  from 2180 to 8000 MBq activity. The control group consisted of donors with respective age and gender. Cytotoxic activity of NK-cells against indicator target cells was determined using spectrophotometry. Metabolic activity of NF was investigated by a standard test of nitro blue tetrazolium. **Results.** In patients without distant metastases (A) after the course of RIT, the function of NK cells decreases in groups 1 and 3, the metabolic activity of NF significantly increases in groups 1 and 2. In patients with distant metastases (B) after the RIT course, the activity of NK-cells decreases in all age groups compared to baseline value, the metabolic activity of NF remains low in group 1 and increases in group 2. The lowest indices of NK-cell activity before and after the course of RIT were found in older patients. **Conclusions.** In young and older patients, the presence of distant metastases affects the degree of decrease in the activity of NK cells after the course of RIT. The increase in NF activity after a course of RIT depends on the presence of distant metastases of the DTC in patients of different ages.

**Keywords:** metastatic thyroid cancer, radioiodine therapy, the activity of NK-cells, metabolic activity of neutrophils, the age of patients.