

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО СКЛАДУ ЛІМФО-МАКРОФАГАЛЬНИХ ІНФІЛЬТРАТІВ В СТРОМІ ДОБОРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Хазієв В. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
khaziev@mail.ru

Головним елементом активного протипухлинного захисту в організмі є цитотоксичні Т-лімфоцити або Т-кілери. Розпізнавання пухлини Т-кілерами залежить від наявності на пухлинній клітині різних антигенів. Для того, щоб Т-лімфоцит відповів на антиген, він має бути представлений антигенпрезентуючою клітиною APC (antigen presenting cell). До APC належать В-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини, які спеціалізуються на переробці чужорідного і власного дефектного матеріалу [1, 2].

Антигенний білок поглинається, розщеплюється на пептидні фрагменти довжиною до 10–20 амінокислот і переміщується на плазматичну мембрану APC. Пептидні фрагменти разом з молекулами групи антигенів гістосумісності HLA (human leucocyte antigens) утворюють рецептори, що розпізнаються Т-лімфоцитами. Для цього у Т-лімфоцитів є власний Т-клітинний рецептор TCR (T-cell receptor). Зв'язування TCR з пухлинним пептидом, який представляється молекулою, звичайно є недостатнім для дії Т-кілера. Необхідно зв'язування ще однієї молекули Т-кілера — CD8 (cluster of differentiation) з молекулою HLA клітинимішені. TCR у Т-кілерів і Т-хелперів кодуються однаковими генами, але корецептор у хелперів представлений іншим білком — CD4 [3, 4].

Здатність відповіді Т-кілерів також залежить від молекул головного комплексу гістосумісності MHC (major histocompatibility complex) пухлинної клітини. CD8-корецептор Т-кілера ефективно зв'язується з молекулою H-2K (ген HLA-A I класу MHC людини) і не зв'язується з молекулою H-2D. Чим більше молекул H-2K переважають на плазматичній мембрані над молекулами H-2D, тим помітнішими для Т-кілерів стають пухлинні клітини. Чим вище експресія гена H-2D, тим частіше пухлинні клітини вислизують від імунної відповіді Т-кілерів і дають метастази. Т-кілер, зв'язавшись своїми рецепторами з пухлинної клітиною, вступає з нею в щільний контакт, для чого необхідний Mg^{2+} , і викидає білки перфоріни, які вбудовуються в мембрану пухлинної клітини, полімеризуються і в присутності Ca^{2+} утворюють канали, через які в клітину потрапляє надмірна кількість води з подальшим руйнуванням патологічної клітини. Відомо, що Т-кілер має здатність знищувати лише кілька пухлинних клітин, після чого в ньому виснажуються запаси енергії і перфоринів [5, 6].

Іншим важливим елементом протипухлинного захисту є НК-клітини (natural killer). Особливістю дії НК-клітин є те, що вони знищують клітини, на яких знижена

експресія молекул HLA I класу. На поверхні НК є декілька важливих молекул, від яких залежить цитотоксична відповідь. Однією з таких молекул є CD16. Якщо на поверхні пухлини є антитіла G класу, то за участю CD16 молекули НК-клітини можуть викликати лізис патологічної клітини [7–11].

Крім того, пухлинні клітини синтезують фактор, що інгібує міграцію макрофагів (МІФ), який є необхідним елементом пухлинного росту. МІФ позбавляє макрофаги можливості передавати інформацію про виявлену пухлину іншим імунокомпетентним клітинам, що дозволяє пухлині використовувати знерухомлених макрофаг як фабрику з виробництва великої кількості активатора плазмінотому, завдяки якому пухлинні клітини набувають здатність проникати в кровеносне русло і поширюватися організмом [12–14].

Відомо, що при взаємодії пухлинного антигену і В-лімфоциту, рецептор якого відповідає даному антигену, відбувається відбір і активація реагуючих В-лімфоцитів. У активованих В-лімфоцитах антиген представляється на плазматичній мембрані у комплексі з білком МНС класу II. Зріла Т-хелперна клітина, що пройшла антигеноспецифічну активацію макрофагом з білком МНС класу II, зв'язується з активованими В-лімфоцитами. Це призводить до виділення Т-хелперами інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), під дією якого В-клітина ділиться і диференціюється, перетворюючись на плазматичну клітину, що секретує антигенспецифічні антитіла. ІЛ-2 здатний індукувати

активність цитолітичної функції Т-кілерів і НК-клітин, збільшує продукцію цими клітинами перфоринів і інтерферона- γ , активує моноцити і макрофаги, які підвищують синтез і секрецію фактора некрозу пухлини TNF- α , інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8), гранулоцит-колонієстимулюючого фактора та інших [15, 16].

Пухлиноспецифічні антитіла зв'язуються з антигенами пухлини, яка може втрачати свої поверхневі антигени. Крім того, комплекс антиген-антитіло покидає пухлинну клітину раніше, ніж відбувається активація і полімеризація комплементу. Утворені протипухлинні антитіла та циркулюючі імунні комплекси посилюють розвиток хвороби. Вони блокують антигени пухлинних клітин і рецептори Т-кілерів, захищаючи пухлинну клітину від цитолітичного удару [17–20].

Таким чином, існують переконливі дані про провідну участь імунокомпетентних клітин у системі протипухлинного імунітету. В даний час для з'ясування ролі імунокомпетентних клітин в існуванні і прогресуванні пухлин, зокрема у щитоподібній залозі (ЩЗ), здійснюються численні дослідження, націлені на розробку таргетної терапії [5, 6, 20, 21, 32, 33].

Метою дослідження, результати якого подано в статті, було проведення порівняльного аналізу імуногістохімічної експресії основних клонів імунних клітин у лімфомакрофагальних інфільтратах стромы коллоїдного вузлового зоба (ВЗ), фолікулярних аденом (ФА) та злоякісних пухлин щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для імуногістохімічного дослідження експресії імунокомпетентних клітин було проаналізовано операційний матеріал 124 хворих, прооперованих у хірургічному відділенні клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Дослідженню підлягали 18 препаратів одно- та багатовузлового зоба, 60 препаратів тиреоїдних ФА (з них нормофолікулярних — 14, макрофолікулярних — 16, мікрофолікулярних — 15, трабекулярних та солідних — 15), 16 препаратів фолікуляр-

ного раку ЩЗ (ФРЩЗ), 19 препаратів папілярного раку ЩЗ (ПРЩЗ) та 11 препаратів медулярного раку ЩЗ (МРЩЗ).

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм непрямым методом Кунса за методикою Brosnan [18].

Імунні клітини диференціювали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) до різних типів клітин наборами фірми Novocastra Laboratories Ltd (Велика Британія). Використовували МКА до CD8

**Відносні обсяги основних клонів імунних клітин
в лімфо-макрофагальних інфільтратах стромы вузлового колоїдного зоба
і пухлин щитоподібної залози ($\bar{X} \pm s$), %**

Показник	Група спостереження							
	ВКЗ (n = 18)	фолікулярна аденома щитоподібної залози				рак щитоподібної залози		
		НФА (n = 14)	МаФА (n = 16)	МіФА (n = 15)	ТА (СА) (n = 15)	ФРЩЗ (n = 16)	ПРЩЗ (n = 19)	МРЩЗ (n = 11)
Т-лімфоцити (CD3)	46,4 ± 3,5	52,4 ± 4,1 ¹	54,9 ± 4,4 ¹	54,6 ± 3,2 ¹	56,3 ± 2,2 ¹	64,3 ± 4,4 ²	68,4 ± 3,9 ²	69,5 ± 4,2 ²
Популяція лімфоцитів								
Т-хелпери (CD4)	50,3 ± 4,2	44,0 ± 3,9 ¹	48,6 ± 3,0	46,9 ± 2,9 ¹	46,6 ± 3,8 ¹	39,1 ± 2,3 ²	36,5 ± 1,2 ²	36,0 ± 1,6 ²
Т-супресори (CD8)	25,2 ± 2,1	20,2 ± 1,6 ¹	22,4 ± 1,8 ¹	21,3 ± 1,8 ¹	20,8 ± 1,9 ¹	15,4 ± 1,8 ²	13,7 ± 1,9 ²	11,0 ± 0,6 ²
Відношення CD4/CD8	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,2 ¹	2,2 ± 0,3 ¹	2,2 ± 0,12 ¹	2,1 ± 0,1 ¹	2,6 ± 0,2 ²	2,57 ± 0,3 ²	3,2 ± 0,3 ²
Т-кілери (CD3+CD16)	31,4 ± 2,6	46,0 ± 3,8 ¹	48,5 ± 3,5 ¹	44,0 ± 3,2 ¹	48,0 ± 2,1 ¹	66,9 ± 4,4 ²	68,6 ± 5,1 ²	68,0 ± 3,7 ²
В-лімфоцити (CD22)	24,4 ± 1,6	22,8 ± 1,5 ¹	26,4 ± 2,3 ¹	22,1 ± 2,1 ¹	20,1 ± 1,9 ¹	16,1 ± 1,7 ²	18,5 ± 5,0	14,0 ± 2,1 ²
Макрофаги (CD16)	29,0 ± 1,4	24,3 ± 1,4 ¹	20,8 ± 1,7 ¹	22,2 ± 1,9 ¹	20,6 ± 1,6 ¹	24,4 ± 1,5 ²	16,5 ± 1,4 ²	15,6 ± 1,2 ²
ІЛ-2 продуценти	12,1 ± 0,5	28,2 ± 2,3 ¹	30,3 ± 1,6 ¹	32,9 ± 1,4 ¹	34,12 ± 1,8 ¹	22,0 ± 1,5 ²	18,2 ± 2,6 ²	19,3 ± 2,8 ²
Відношення Т-кілери/ІЛ-2	2,5 ± 0,1	1,6 ± 0,2 ¹	1,6 ± 0,15 ¹	1,3 ± 0,16 ¹	1,4 ± 0,18 ¹	3,0 ± 0,2 ²	3,8 ± 0,3 ²	3,6 ± 0,22 ²

Примітка. n — кількість спостережень; $\bar{X} \pm s$ — середнє арифметична із стандартним відхиленням; ¹ — P < 0,05 у порівнянні з вузловим колоїдним зобом; ² — P < 0,05 у порівнянні з трабекулярною і солідною аденомою; ВКЗ — вузловий колоїдний зоб; НФА — нормофолікулярна аденома; МаФА — макрофолікулярна аденома; МіФА — мікрофолікулярна аденома; ТА (СА) — трабекулярна (солідна) аденома.

(Т-лімфоцити супресори), CD4 (Т-лімфоцити хелпери/індуктори), CD3 (загальна популяція Т-лімфоцитів), CD22 (В-лімфоцити), CD16 (макрофаги і натуральні кілери) та клітин інтерлейкін-2-продуцентів (ІЛ-2). Оцінка імуногістохімічної реакції ґрунтувалась на інтенсивності фарбування і розподілі імунопозитивних клітин. Вивчення, фотографування мікропрепаратів, оцінка проліферативної і функціональної активності гіперпластичних і пухлинних процесів ЩЗ здійснювалась за допомогою мікроскопа

«Olympus-BX-41» (отримані дані наведено у таблиці).

Бази даних сформовані в програмі MS Excel 2000. Методом Колмогорова-Смірнова показано, що розподіл усіх дат відповідає закону Гауса. Результати статистичного аналізу представлені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($\bar{X} \pm s$). Порівняння середніх між групами виконано з використанням однофакторного дисперсійного аналізу. Розрахунки здійснювались в програмі «AtteStat» (Version 8.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для колоїдного ВЗ характерною була слабо виражена періодулярна лімфоїдна ін-

фільтрація (рис. 1). Імуногістохімічним методом серед клітин лімфоїдного інфільтра-

ту виявлялися клітини з фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 (В-лімфоцити), а також нечисленні ІЛ-2. У просвітах фолікулів досить часто визначалися макрофаги, які експресували поверхневі рецептори до CD16 (рис. 2).

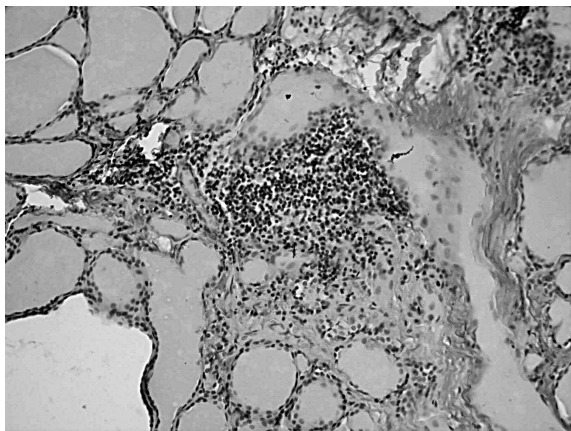


Рис. 1. Макрофолікулярний зоб. Слабо виражена періодулярна лімфоїдна інфільтрація. Забарвлення по ван Гізон, $\times 200$.

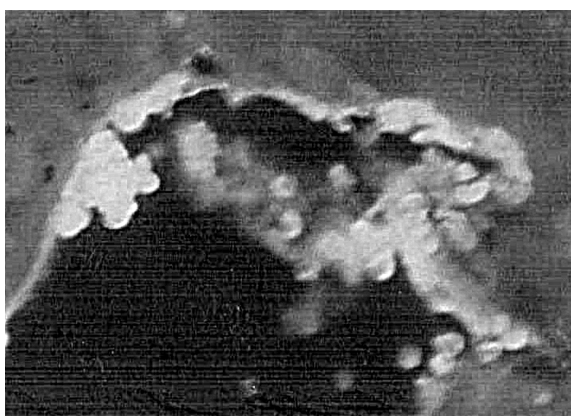


Рис. 2. Макрофаги, які експресують рецептори до CD16 в просвіті фолікула при вузловому зобі. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до CD16, $\times 400$.

У нормофолікулярних аденомах ЩЗ періодулярна лімфоїдна інфільтрація була слабовираженою. Імуногістохімічно у складі клітинної інфільтрації виявлені ті ж клітини, що і при ВЗ. При кількісній оцінці відносних об'ємів клітин виявлялися деякі особливості, а саме значуще збільшилася популяція Т-лімфоцитів (CD3) (рис. 3), усередині якої виявлялася тенденція до зменшення популяції CD4 і CD8, а також статистично значуще збільшення Т-кілерів з подвійною міткою (CD3+CD16). Дещо зменшилася частка CD22 і вірогідно зменшилася

популяція макрофагів (CD16). Звертає на себе увагу значуще збільшення відносного об'єму ІЛ-2-продуцентів.

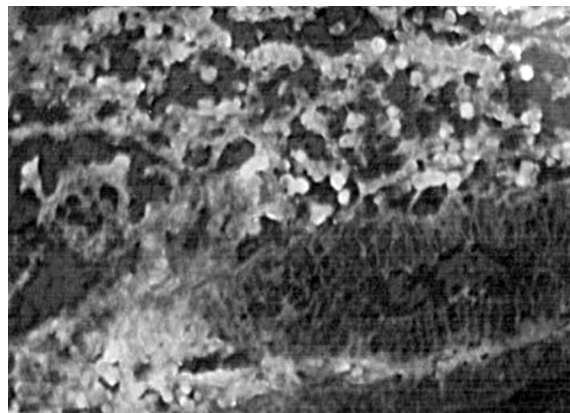


Рис. 3. CD3 у складі місцевих імунних реакцій у нормофолікулярній аденомі щитоподібної залози. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до CD3, $\times 200$.

Періодулярна лімфоїдна інфільтрація в препаратах макрофолікулярних ФА була слабовираженою. У просвітах фолікулів досить часто визначалися макрофаги. Серед клітин лімфоїдного інфільтрату виявлялися усі вищеописані клони, а також ІЛ-2 продуценти. За кількісним складом вищезгадана інфільтрація нагадувала таку при нормофолікулярній аденомі. Особливість полягала в ще більшому зростанні популяції Т-лімфоцитів (CD3) і відносному зменшенні популяції CD16-макрофагів і натуральних кілерів, тоді як популяція В-лімфоцитів дещо зросла навіть у порівнянні з групою колоїдного зобу. Усередині Т-клітинної популяції збереглося переважання Т-кілерів з подвійною міткою (CD3+CD16) на тлі не вираженого дефіциту як CD4, так і CD8. Відносний об'єм ІЛ-2 був підвищеним, на що вказує, зокрема, вірогідне зменшення співвідношення Т-кілери/ІЛ-2.

Аналіз відносних об'ємів основних клонів імунних клітин в мікрофолікулярних аденомах ЩЗ ніяких істотних особливостей у порівнянні з такими ж при макрофолікулярній аденомі не виявив.

Фолікулярні аденоми солідної або трабекулярної будови також мали слабовиражену періодулярну лімфоїдну інфільтрацію. Але при аналізі відносних об'ємів цих клітин було виявлено ще більше збільшення популяції Т-лімфоцитів (CD3) на тлі відносного

зменшення популяції як CD22, так і CD16. У середині Т-клітинної популяції збереглося переважання Т-кілерів з подвійною міткою (CD3+CD16) на тлі невираженого дефіциту як CD4, так і CD8 (рис. 4). Відносний об'єм клітин-продуцентів ІЛ-2 підвищений, на що вказує, зокрема, вірогідне зменшення співвідношення Т-кілери/ІЛ-2.

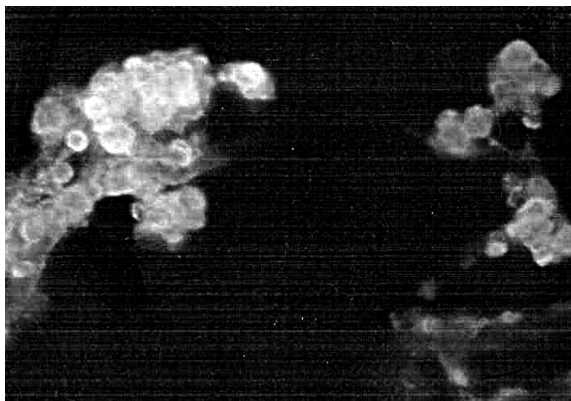


Рис. 4. Скупчення Т-кілерів, які експресують поверхневі рецептори до CD3 і CD16 в стромі солідної аденоми. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до CD3 і CD16, $\times 400$.

Імуногістохімічне дослідження злоякісної патології ЩЗ виявило серед клітин місцевої імунної реакції ті ж клони, що і при вузловому зобі, і при різних гістологічних видах ФА. Проте, при ФРЩЗ відзначалися вже суттєві особливості, що стосуються кількісних характеристик тих або інших клонів імунних клітин і їх співвідношень у складі місцевої імунної реакції. Серед трьох основних видів імунних клітин Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і макрофагів переважали Т-лімфоцити. При цьому відносний об'єм CD3 лімфоцитів значуще перевищив такий при аденомах, зокрема трабекулярних і солідних. Різко був виражений дефіцит В-лімфоцитів. Дещо меншою мірою, у порівнянні з В-популяцією, був виражений дефіцит макрофагів (CD16), хоча у порівнянні з аденомами відносний об'єм цих клітин був вірогідно збільшеним. У середині Т-клітинної популяції ще більше зросла частка Т-кілерів (CD3+CD16) і посилювався дефіцит CD4 і CD8 лімфоцитів (рис. 5). Відносний об'єм клітин-продуцентів ІЛ-2 був зниженим у порівнянні з таким в аденомах ЩЗ та колоїдних ВЗ.

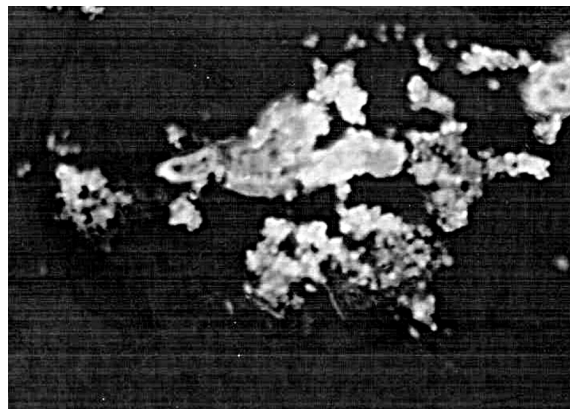


Рис. 5. Т-кілери, що експресують поверхневі рецептори до CD3 і CD16 в стромі фолікулярного раку щитоподібної залози. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до CD3 і CD16, $\times 100$.

В препаратах ПРЩЗ, так само, як і при ФРЩЗ, серед трьох основних видів імунних клітин переважали Т-лімфоцити (CD3). При цьому відносний об'єм CD3 лімфоцитів вірогідно перевищив такий при ФА, зокрема трабекулярних і солідних (рис. 6). Дещо менше, ніж при ФРЩЗ, був виражений дефіцит В-лімфоцитів. Але відносні обсяги макрофагів виявилися значно меншими, ніж при ФРЩЗ. У середині Т-клітинної популяції ще більше збільшилася частка Т-кілерів (CD3+CD16) і посилювався дефіцит як CD4, так і CD8 лімфоцитів. Відносний об'єм клітин-продуцентів ІЛ-2 був вірогідно зниженим у порівнянні з аденомами ЩЗ.

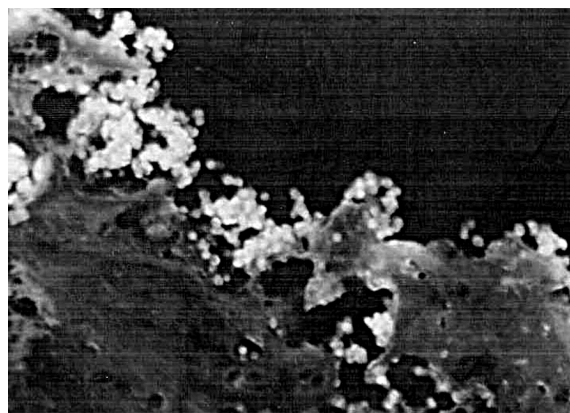


Рис. 6. CD3 у складі місцевих імунних реакцій в стромі папілярного раку щитоподібної залози. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до CD3, $\times 100$.

У зоні інфільтративного росту МРЩЗ строма характеризувалася набряком, базофілією і вогнищами слабовираженої інтра-туморальної лімфоїдної інфільтрації, у складі якої визначалися CD3, CD4, CD8, CD16,

CD22, CD3+CD16, клітини-продуценти ІЛ-2 (рис. 7). Кількісні характеристики лімфоїдно-макрофагальної інфільтрації практично нічим не відрізнялися від ситуації при ПРЩЗ.

Таким чином, характер лімфо-макрофагальної інфільтрації абсолютно різниться в групах колоїдного ВЗ, аденом ЩЗ та раку ЩЗ (РЩЗ). Так, якщо в групі РЩЗ в пухлинних інфільтратах вірогідно переважали загальні Т-лімфоцити, Т-кілери і макрофаги, то відносні обсяги Т-супресорів, В-лімфоцитів і клітин ІЛ-2 продуцентів були значно нижчими. Такий спектр клітинних клонів в злоякісних інфільтратах свідчить про вираженість місцевої імуносупресії. Це підтверджують високі показники співвідношення CD4/CD8 і низький рівень коефіцієнта Т-кілери/ІЛ-2. Доброякісні фолікулярні аденоми ЩЗ посідали проміжне місце між колоїдним ВЗ і РЩЗ. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури щодо злоякісної патології інших органів [6, 20, 23–28].

Особливо звертає на себе увагу низький вміст клітин ІЛ-2 продуцентів в інфільтратах РЩЗ. Це підтверджує дані інших авторів, що при злоякісних новоутвореннях може мати місце зниження продукції ІЛ-2 лімфоцитами периферичної крові, що корелює зі зниженням активності кілерних клітин. Робиться припущення, що гальмування про-

дукції ІЛ-2 пов'язане з накопиченням імуносупресивних субстанцій, до яких, в першу чергу, належать простагландини, імунні комплекси, продукти життєдіяльності пухлинних клітин, що призводять до розвитку імуносупресії [15, 16, 21].

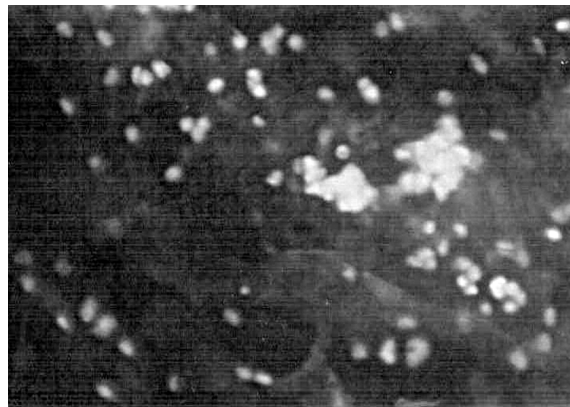


Рис. 7. Т-кілери, які експресують поверхневі рецептори до CD3 і CD16 в стромі медулярного раку щитоподібної залози. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до CD3 і CD16, $\times 200$.

Таким чином, кожна з типів вузлової патології ЩЗ має свій, унікальний спектр експресії субпопуляцій Т-лімфоцитів та ІЛ-2 продуцентів, що може мати цінність як для розробки критеріїв диференціальної діагностики, так і для опрацювання напрямків таргетної терапії злоякісних новоутворень ЩЗ.

ВИСНОВКИ

1. Кожна з досліджених нозологій характеризується специфічним співвідношенням експресії субпопуляції Т-лімфоцитів і ІЛ-2 в тканинах щитоподібної залози. Для вузлового колоїдного зоба характерним є найнижчий об'єм клітин Т-кілерів (CD3 + CD16), клітин-продуцентів ІЛ-2 і лімфоцитів з фенотипом CD3 порівняно з фолікулярною аденомою і раком щитоподібної залози.
2. Фолікулярні аденоми щитоподібної залози характеризуються найбільшою кількістю клітин-продуцентів ІЛ-2

і найнижчим співвідношенням Т-кілери/ІЛ-2. Відносний об'єм клітин з фенотипом CD3 значуще вищий, ніж при вузловому зобі, але нижчий, ніж при раку щитоподібної залози.

3. В препаратах раку щитоподібної залози виявляється найвищий вміст лімфоцитів з фенотипом CD3 і клітин Т-кілерів, а також співвідношення CD4/CD8. В-лімфоцити, CD4 (Т-лімфоцити хелпери/індуктори), CD8 (Т-лімфоцити супресори/цитостатики) — нечисленні, що вказує на виразну клітинну імуносупресію.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Jarilin AA. Osnovy immunologii, Moskva, 1999:409 p.
2. Chissov VI, Davydov MI. Onkologija: nacional'noe rukovodstvo, Moskva, 2008:1072 p.
3. Zemskov AM, Karaulov AV. Klinicheskaja immunologija: uchebnik, Moskva, 2008:432 p.
4. Haitov RM. Immunologija: uchebnik, Moskva, 2009:320 p.
5. Bershtejn LM. Onkojendokrinologija: tradicii, sovremennost' i perspektivy, Sankt-Peterburg, 2004:343 p.
6. Berezhnaja NM, Chehun VF. Immunologija zlokachestvennogo rosta, Kiev, 2005:792 p.
7. Harel-Bellan A, Quillet A, Marchiol C, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(15):5688-5692.
8. Lanier LL. *Ann Rev Immunol* 2005; 23:225-274.
9. Nakajima H, Tomiyama H, Takiguchi M. *J Immunol* 1995; 155(9): 4139-4142.
10. Yawata M, Yawata N, ed. Lotze MT, Thomson AW. Natural Killer Cells: Basic Science and Clinical Application, Elsevier, 2009; 6:79-94.
11. Parham P. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:201-214.
12. He XX, Chen K, Yang J, et al. *Mol Med* 2009; 5(1-2):1-10.
13. Lue H, Kleemann R, Calandra T, et al. *Microbes Infect* 2002; 4(4):449-60.
14. Bifulco C, McDaniel K, Leng L, Bucala R. *Curr Pharm Des* 2008; 14(36):3790-801.
15. Cantrell DA, Smith KA. *Science* 1984; 224(4655):1312-6.
16. Smith KA. *Science* 1988; 240(4856):1169-76
17. Finke JH, Rayman PA, Ko JS, et al. *Cancer J* 2013; 19(4):353-64.
18. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, et al. *Nat Med* 1995; 1:1279-83. doi: 10.1038/nm1295-1279.
19. Coughlin CM, Fleming MD, Carroll RG, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24:5725-34.
20. Page's F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, et al. *Oncogene* 2010; 29:1093-1102.
21. Vitale G, Lupoli G, Guarrasi R, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 24.
22. Brosnan M. *Cs patol* 1979; 15(4):215-220.
23. Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, et al. *J Immunol* 2002; 169:2756-2761.
24. Ling KL, Pratap SE, Bates GJ, et al. *Cancer Immunol* 2007; 7:7.
25. Vikman S, Sommaggio R, De La Torre M, et al. *Acta Oncol* 2009; 48: 391-400.
26. Page's F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. *J Clin Oncol* 2009; 35:5944-5951.
27. Page's F, Berger A, Camus M, et al. *N Engl J Med* 2005; 353:2654-2666.
28. Badoual C, Hans S, Rodriguez J, et al. *Clin Cancer Res* 2006; 12:465-472.
29. Coussens LM, Werb Z. *Nature* 2002; 420:860-867.
30. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. *Science* 2006; 313:1960-1964.
31. Niederkorn JY. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:327-331.
32. Liapi C, Gogali F, Paterakis G, et al. *Thyroid* 2013; 31.
33. Yu H, Huang X, Liu X, et al. *Endocrine* 2013; 44(1):172-81.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО СКЛАДУ ЛІМФО-МАКРОФАГАЛЬНИХ
ІНФІЛЬТРАТІВ В СТРОМІ ДОБОРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ
НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Хазієв В. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
khaziev@mail.ru

Проведено імуногістохімічне визначення відносних обсягів CD8 (Т-лімфоцити супресори), CD4 (Т-лімфоцити хелпери/індуктори), CD3 (загальна популяція Т-лімфоцитів), CD22 (В-лімфоцити), CD16 (макрофаги і натуральні кілери) і клітин інтерлейкін-2 продуцентів (ІЛ-2) в препаратах вузлової еутиреоїдної патології щитоподібної залози: одно-і багатовузлового колоїдного зоба, тиреоїдних фолікулярних аденом (нормофолікулярних, макрофолікулярних, мікрофолікулярних, трабекулярних і солідних), раку щитоподібної залози (фолікулярного, папілярного, медулярного). Вузловий зоб характеризувався більш низьким обсягом Т-кілерів, клітин-продуцентів ІЛ-2 і лімфоцитів з фенотипом CD3 порівняно з фолікулярними аденомами

і раком щитоподібної залози. Фолікулярні аденоми характеризувалися високою кількістю клітин-продуцентів ІЛ-2, і низьким співвідношенням Т-кілери/ІЛ-2. У препаратах раку щитоподібної залози виявлено високий вміст лімфоцитів з фенотипом CD3 і Т-кілерів, а також співвідношення CD4/CD8; CD22, CD4, CD8 були нечисленними, що вказує на виразну клітинну імуносупресію в інфільтратах раку щитоподібної залози.

К л ю ч о в і с л о в а: щитоподібна залоза, вузловий зоб, фолікулярна аденома, рак, клітинний імунітет.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ЛИМФО-МАКРОФАГАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТОВ В СТРОМЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хазиев В. В.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
khaziev@mail.ru*

Проведено иммуногистохимическое определение относительных объемов CD8 (Т-лимфоциты супрессоры), CD4 (Т-лимфоциты хелперы/индукторы), CD3 (общая популяция Т-лимфоцитов), CD22 (В-лимфоциты), CD16 (макрофаги и натуральные киллеры) и клеток интерлейкин-2-продуцентов (ИЛ-2) в препаратах узловой эутиреоидной патологии щитовидной железы: одно- и многоузловой коллоидного зоба, тиреоидных фолликулярных аденом (нормофолликулярных, макрофолликулярных, микрофолликулярных, трабекулярных и солидных), рака щитовидной железы (фолликулярного, папиллярного, медулярного). Узловой зоб характеризовался более низким объемом Т-киллеров, клеток-продуцентов ИЛ-2 и лимфоцитов с фенотипом CD3 по сравнению с фолликулярными аденомами и раком щитовидной железы. Фолликулярные аденомы характеризовались высоким количеством клеток-продуцентов ИЛ-2 и низким соотношением Т-киллеры/ИЛ-2. В препаратах рака щитовидной железы выявлено высокое содержание лимфоцитов с фенотипом CD3 и Т-киллеров, а также соотношение CD4/CD8; CD22, CD4, CD8 были малочисленными, что указывает на выраженную клеточную иммуносупрессию в инфильтратах рака щитовидной железы.

К л ю ч е в ы е с л о в а: щитовидная железа, узловой зоб, фолликулярная аденома, рак, клеточный иммунитет.

FEATURES OF CELLULAR COMPOSITION OF LYMPHO-MACROPHAGE INFILTRATION IN THE STROMA OF BENIGN AND MALIGNANT NODAL THYROID NEOPLASMS

V. V. Khaziev

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
khaziev@mail.ru*

It was conducted immunohistochemical definition of the relative amounts of CD8 (T-lymphocytes suppressor), CD4 (T-lymphocyte helper/inducer), CD3 (total population of T-lymphocytes), CD22 (B-lymphocytes), CD16 (macrophages and natural killer) and interleukin-2-producing cells (IL-2) in the preparations of euthyroid nodular thyroid disease: single and multinodal colloid goiter, thyroid follicular adenomas (norm-follicular, macrofollicular, microfollicular, trabecular and solid), thyroid cancer (follicular, papillary, medullary). The nodular goiter characterized by a low level of T-killer, IL-2 and CD3 lymphocytes compared with follicular adenoma and thyroid cancer. Follicular adenoma characterized by a high number of IL-2 and a low ratio T-killer/IL-2. In the samples of thyroid cancer revealed a high level of lymphocyte with CD3 phenotype and T-killer cells as well as the ratio of CD4/CD8; CD22, CD4, CD8 were minor, that indicated on the expressed cellular immunosuppression in thyroid cancer infiltrates.

К e y w o r d s: thyroid, nodular goiter, follicular adenoma, cancer, cellular immunity.