

Г.А. Замотаєва,
Н.М. Степура

Вплив радіойодтерапії на продукцію інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 у хворих на дифузний токсичний зоб

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

Резюме. Радіойодтерапія (РЙТ) давно та ефективно використовується в медичній практиці для лікування гіпертиреозу у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ, хвороба Грейвса). Однак, попри довготривалий клінічний досвід застосування радіойоду, залишається низка неясних та спірних питань щодо побічних ефектів та віддалених наслідків РЙТ, зокрема її впливу на імунну систему, яка, як відомо, є дуже чутливою до іонізаційного опромінення. Ключовими чинниками, що регулюють гемопоез, імунну відповідь та запальні процеси, є цитокіни. **Метою** роботи було дослідження впливу РЙТ на продукцію прозапального інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у хворих на ДТЗ. **Матеріал і методи.** Проведено визначення рівня ІЛ-1 β та ІЛ-10 у 21 хворого (16 жінок та 5 чоловіків) на ДТЗ віком від 22 до 67 років (середнє значення — 44,9 \pm 2,6 року) і в 14 донорів (контрольна група) відповідного віку та статі. Активність радіоактивного йоду становила від 400 до 800 МБк (середнє значення — 549 \pm 20,0 МБк). Рівень ІЛ-1 β та ІЛ-10 досліджували імуноферментним методом напередодні та через 6 днів, 1 і 6 місяців після РЙТ. **Результати.** Встановлено, що до початку РЙТ у хворих на ДТЗ вміст ІЛ-1 β становив 12,46 \pm 2,34 пг/мл, що більше контрольного значення у 2,8 рази ($p < 0,001$), а вміст ІЛ-10 перевищував показники донорів у 2 рази (24,81 \pm 3,46 пг/мл проти 11,80 \pm 0,77 пг/мл; $p < 0,01$). Після РЙТ продукція обох досліджуваних цитокінів зростає: максимальний вміст ІЛ-1 β спостерігається через 1 місяць (35,56 \pm 4,28 пг/мл), тоді як концентрація ІЛ-10 була найбільшою на 6 добу (43,87 \pm 5,82 пг/мл). Через 6 місяців після РЙТ рівні ІЛ-1 β та ІЛ-10 повертаються до вихідних значень, але залишаються вірогідно вище показників контрольної групи. **Висновки.** У хворих на ДТЗ рівні прозапального (ІЛ-1 β) та протизапального (ІЛ-10) цитокінів у крові вірогідно вищі порівняно зі здоровими донорами, а РЙТ призводить до підвищення вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-10. На нашу думку, це зумовлено запаленням, яке викликане руйнуванням тиреоїдної тканини. Різниця часових піків секреції ІЛ-1 β і ІЛ-10 після РЙТ може свідчити про порушення регуляторного балансу про- і протизапальних чинників. **Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, хвороба Грейвса, радіойодтерапія, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10.

Одним із найпоширеніших захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) є ДТЗ або хвороба Грейвса — системне автоімунне захворювання, за якого відбувається продукція стимулюючих антитіл до рецепторів тиреотропного

гормону, що призводить до збільшення секреції гормонів ЩЗ і появи симптомів тиреотоксикозу [1, 2]. Натепер не існує ефективної етіотропної терапії ДТЗ, симптоматичне лікування гіпертиреозу залишається вибором між антитіреоїдними препаратами (блокують

синтез тиреоїдних гормонів), радіоактивним йодом або хірургічним втручанням (зменшують кількість гормонпродукуючої тканини ЩЗ). Кожен із методів має переваги та недоліки, покази (абсолютні й відносні) та проти показання [3, 4].

РЙТ давно та ефективно використовується в медичній практиці для лікування гіпертиреозу [4, 5]. Але на відміну від США та країн Європи, де РЙТ є пріоритетним методом, в Україні досвід застосування радіоактивного йоду для лікування тиреотоксикозу тільки набувається [6]. Терапевтична дія ^{131}I базується на селективному руйнуванні тиреоцитів β -випромінюванням, що призводить до зниження функції ЩЗ та/або зменшення її розмірів. РЙТ використовується з 1941 року, однак, попри довготривалий клінічний досвід, залишається низка неясних та спірних питань щодо показань, оптимальної дози, ефективності, побічних ефектів та віддалених наслідків РЙТ.

Серед систем організму, які є чутливими до іонізаційного опромінення, значне місце займає імунна система. Загальновідомо, що лімфоцити є найбільш радіочутливими соматичними клітинами організму і гинуть в інтерфазі в результаті апоптозу за відносно невеликих поглинених доз. Вплив опромінення супроводжується розвитком низки порушень в імунній системі на клітинному та субклітинному рівні, а дефекти, що сформувалися, лежать в основі патогенезу цілої низки захворювань [7, 8].

В останнє десятиріччя активно вивчається роль цитокінів у патогенезі захворювань ЩЗ, зокрема автоімунних. Це зумовлено надзвичайно широким спектром біологічної дії цитокінів, які регулюють гемопоез, імунну відповідь та запальні процеси.

Характер імунологічної відповіді, її результат та наслідки значною мірою залежать від співвідношення прозапальних чинників та факторів, що його гальмують. Ключовим прозапальним цитокіном є інтерлейкін-1 (ІЛ-1), одним з основних протизапальних медіаторів вважається — ІЛ-10.

ІЛ-1 є плейотропним прозапальним цитокіном, який відіграє фундаментальну роль у патогенезі багатьох гострих та хронічних імунозапальних захворювань. Його ефект головним чином пов'язаний зі збільшенням синтезу білків гострої фази, пірогенних субстанцій,

простагландинів, колагену та здатністю впливати на ендотелій судин [9].

Родина ІЛ-1 включає 11 структурно гомологічних молекул, що відрізняються спектром біологічної активності. Найбільш значущі — протеїни агоністи — ІЛ-1 α і ІЛ-1 β . ІЛ-1 α здебільшого перебуває як внутрішньоклітинний попередник або у зв'язаній із мембраною формі, переважно активує Т-лімфоцити, діє аутокринним та паракринним шляхом [10].

ІЛ-1 β є багатофункціональним цитокіном із широким спектром дії, активним виключно в секреторній формі, робить суттєвий вклад у формування «загальних» симптомів запалення. Синтез ІЛ-1 β здійснюється багатьма клітинами організму, але переважно активованими макрофагами, стимульованими В-клітинами та фібробластами, та ініціюється різноманітними патогенними стимулами. ІЛ-1 β індукуює синтез інших прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин і ІЛ-6, низькомолекулярних медіаторів запалення, хемокінів, експресію молекул адгезії на лейкоцитах та ендотеліальних клітинах. Окрім суто «прозапальних» ефектів, ІЛ-1 β бере участь у регуляції адаптивної імунної відповіді через вплив на Т-хелпери 1 і Т-хелпери 17. Гіперпродукція ІЛ-1 β асоціюється з багатьма автоімунними захворюваннями, що характеризуються розвитком тяжких локальних і системних запальних процесів [9-11].

ІЛ-10 є ключовим у групі протизапальних цитокінів, забезпечуючи баланс між необхідним та патологічним запаленням [12].

ІЛ-10 продукується широким спектром клітин як мієлоїдної, так і лімфоїдної низки: макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, тучними та дендритними клітинами, активованими Т- і В-лімфоцитами, а також низкою негематопоетичних клітин, включаючи епітеліальні та пухлинні [13]. Цитокіни сімейства ІЛ-10 виконують важливі функції щодо підтримки гомеостазу тканин під час інфекції та запалення шляхом обмеження надмірних запальних реакцій, посилення вродженого імунітету та стимулювання відновлення тканин.

Рецептори до ІЛ-10 експресуються на поверхні багатьох клітин, але головними мішенями його дії є антигенпредставляючі клітини та лімфоцити. Супресорний ефект ІЛ-10 реалізується через блокування синтезу

Оригінальні дослідження

прозапальних цитокинів: фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкінів-1 β і -6, хемокінів та молекул адгезії, а також пригнічення ефекторних функцій макрофагів, Т-клітин та натуральних кілерів. Він гальмує дозрівання дендритних клітин та перешкоджає експресії молекул головного комплексу гістосумісності II класу. ІЛ-10 стимулює активність Foxp3+ регуляторних клітин, що також обмежує запальний процес [14].

Попри актуальність питання, кількість публікацій щодо впливу опромінення радіоїодом на продукцію цитокинів залишається мізерною.

Метою роботи було дослідження впливу РЙТ на продукцію прозапального ІЛ-1 β та протизапального ІЛ-10 у хворих на ДТЗ.

Матеріал і методи

У дослідження включено 21 хворого на ДТЗ та 14 здорових осіб відповідного віку (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика хворих
Table 1. Characteristics of patients

Показники Indicators	Контроль (донори) Control (donors)	Хворі на ДТЗ Patients with diffuse toxic goiter
Кількість хворих Number of patients	14	21
Вік (роки) Age, years	37,6 \pm 3,2 (31-55)	44,9 \pm 2,6 (22-67)
Стать (ж/ч) Sex, f/m	10/4	16/5
Тривалість захворювання (роки) Duration of disease, years	-	3,91 \pm 0,72
Тиреотропний гормон (мкОд/мл) Thyroid stimulating hormone, μ U/mL	0,27-4,20*	0,78 \pm 0,36
Вільний тироксин (нг/дл) Free thyroxine, ng/dL	0,93-1,71*	22,03 \pm 3,36
Вільний трийодтиронін (пг/мл) Free triiodothyronine, pg/mL	2,02-4,43*	6,48 \pm 1,66
Об'єм ЩЗ (см ³) Thyroid gland volume, cm ³	<13*	31,18 \pm 0,46

Примітка: * — референтні значення.

Note: * — reference values.

Визначення тиреотропного гормону, вільного тироксину і вільного трийодтироніну в плазмі крові було проведено в лабораторії відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами ДУ

«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі «Cobas e 411» («Roshe Diagnostics GmbH», Німеччина). Референтні значення для тиреотропного гормону склали 0,27-4,20 мкОд/мл, для вільного тироксину — 0,93-1,71 нг/дл і для вільного трийодтироніну — 2,02-4,43 пг/мл.

Радіоїодотерапію проводили у відділенні лікування радіофармацевтичними препаратами у відкритому вигляді ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Активність радіоактивного йоду становила від 400 МБк до 800 МБк (середнє значення — 549 \pm 20,0 МБк).

Кількісне визначення цитокинів проводили за допомогою набору реагентів «ProCon IL-1 β » і «ProCon IL-10» («Протеиновый контур», Росія) із використанням твердофазового імуноферментного методу із застосуванням пероксидази хрому в якості індикаторного ферменту. Принцип методу полягає в наступному: один тип антитіл іммобілізуються на внутрішніх поверхнях вічок планшетів для мікротитрування, другий тип моноклональних антитіл до незалежного епітопа молекули ІЛ-10/ІЛ-1 β знаходяться в наборі у вигляді кон'югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, що має високу спорідненість із біотином. Після інкубацій та промивок у вічка вносили кон'югат пероксидази зі стрептавідином, знову інкубували, промивали та додавали субстрат. Вимірювання активності зв'язаної пероксидази проводили на автоматичному фотометрі для мікропланшетів «Stat Fax 303+» («Awareness Technology Inc.», США). Характеристики метода для ІЛ-1 β : чутливість — 1,0 пг/мл, діапазон вимірів — 0-250 пг/мл; для ІЛ-10: чутливість — 1 пг/мл, діапазон вимірів — 0-500 пг/мл. Референтні значення для ІЛ-1 β становили 0-11 пг/мл, для ІЛ-10 — 0-9 пг/мл (дані для 95% донорів).

Рівні ІЛ-1 β та ІЛ-10 досліджували в динаміці: напередодні приймання ¹³¹I та через 6 днів, 1 і 6 міс. після РЙТ.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом параметричної статистики за програмою «Excel 7» («Microsoft Office», США) з обчисленням t-критерію Стьюдента (t). Розбіжності вважали статистично значущими при p<0,05.

До початку роботи було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та інформовані згоди від усіх обстежених. Дослідження проведено відповідно до основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» № 66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

Результати та обговорення

Дослідження концентрації ІЛ-1 β та ІЛ-10 до початку РІТ продемонструвало, що у хворих на ДТЗ продукція обох цитокінів суттєво збільшена. Вміст ІЛ-1 β у хворих становив $12,46 \pm 2,34$ пг/мл, що більше контрольного значення у 2,8 рази ($p < 0,001$) (табл. 2), вміст ІЛ-10 ($24,81 \pm 2,36$ пг/мл) перевищував показники донорів у 2 рази ($p < 0,01$) (табл. 3). Отримані нами результати збігаються з даними літературних джерел, які свідчать про збільшення секреції цих цитокінів у хворих на ДТЗ [15, 16]. До того, показана їх участь у патогенезі захворювання та асоціація з тяжкістю перебігу хвороби.

Високий рівень прозапальних цитокінів за тиреотоксичного зоба, зокрема ІЛ-1 β , є наслідком автоімунної природи захворювання та розглядається як несприятливий фактор впливу на стан системи імунітету хворого та прогноз захворювання. Збільшення продукції проти-запального ІЛ-10 може бути відповіддю на підвищений вміст прозапальних цитокінів. Також існує думка, що за активного автоімунного тиреодиту роль ІЛ-10 може бути спрямована на стимуляцію проліферації В-клітин і продукцію автоантитіл, а не на пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів [17].

Таблиця 2. Рівень ІЛ-1 β у сироватці крові хворих на ДТЗ до і після РІТ (пг/мл)

Table 2. The level of interleukin-1 β in blood serum of patients with diffuse toxic goiter before and after radioiodine therapy (RIT) (pg/mL)

Показники Indicators	Контроль (донори) Control (donors)	Хворі на ДТЗ Patients with diffuse toxic goiter			
		До РІТ Before RIT	Термін після РІТ Term after RIT		
			6 днів 6 days	1 місяць 1 month	6 місяців 6 months
M \pm m	4,43 \pm 0,62	12,46 \pm \pm 2,34	18,62 \pm \pm 4,19	35,56 \pm \pm 4,28	9,42 \pm 2,04
p ₁	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
p ₂	-	-	>0,05	<0,001	>0,05
p ₃	-	-	-	<0,01	<0,05
p ₄	-	-	-	-	<0,001

Примітка: вірогідна різниця порівняно з контролем (p₁), показником до РІТ (p₂), показниками через 6 днів (p₃) і 1 місяць (p₄) після РІТ.

Note: significant difference compared with control (p₁), indicator before RIT (p₂), indicators after 6 days (p₃) and 1 month (p₄) after RIT.

Таблиця 3. Рівень ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ДТЗ до і після РІТ (пг/мл)

Table 3. The level of interleukin-10 in blood serum in patients with diffuse toxic goiter before and after RIT (pg/mL)

Показники Indicators	Контроль (донори) Control (donors)	Хворі на ДТЗ Patients with diffuse toxic goiter			
		До РІТ Before RIT	Термін після РІТ Term after RIT		
			6 днів 6 days	1 місяць 1 month	6 місяців 6 months
M \pm m	11,80 \pm \pm 0,77	24,81 \pm \pm 3,46	43,87 \pm \pm 5,82	18,46 \pm \pm 3,78	19,55 \pm \pm 2,86
p ₁	-	<0,01	<0,001	<0,05	<0,05
p ₂	-	-	<0,05	>0,05	>0,05
p ₃	-	-	-	<0,01	<0,01
p ₄	-	-	-	-	>0,05

Примітка: вірогідна різниця порівняно з контролем (p₁), показником до РІТ (p₂), показниками через 6 днів (p₃) і 1 місяць (p₄) після РІТ.

Note: significant difference compared with control (p₁), indicator before RIT (p₂), indicators after 6 days (p₃) and 1 month (p₄) after RIT.

Як свідчать наведені в таблиці 2 дані, введення терапевтичної активності радіоїоду призводить до ще більшого підвищення концентрації ІЛ-1 β у крові хворих. Так, на 6 день та через місяць після РІТ рівень ІЛ-1 β перевищував показник контрольної групи ($4,43 \pm 0,62$ пг/мл) у 4 ($p < 0,001$) та 8 ($p < 0,001$) разів відповідно. При порівнянні з вихідним показником (до проведення РІТ) збільшення рівня ІЛ-1 β в 1,5 раза на 6 добу не мало вірогідної різниці ($p > 0,05$).

Оригінальні дослідження

Максимальний рівень ІЛ-1 β ($35,56 \pm 4,28$ пг/мл, $p < 0,001$) виявлений через 1 місяць. Через 6 місяців після РЙТ концентрація ІЛ-1 β знижувалася майже до вихідних (до РЙТ) значень ($9,42 \pm 2,04$ пг/мл), але залишалась вище показника групи донорів ($p < 0,05$).

Протягом усього періоду спостереження, як до, так і після проведення РЙТ, вміст ІЛ-10 вірогідно перевищував значення цього показника в контрольній групі. У ранні строки (6 доба) після приймання ^{131}I виявлено зростання вмісту ІЛ-10 майже у 2 рази ($43,87 \pm 5,82$ пг/мл проти $24,81 \pm 3,46$ пг/мл, $p < 0,01$). Через 1 і 6 місяців після РЙТ концентрація ІЛ-10 знижувалася до $18,46 \pm 3,78$ пг/мл та $19,55 \pm 2,86$ пг/мл відповідно, і вірогідно не відрізнялася від показників напередодні РЙТ. Отже, зміни вмісту ІЛ-10 у периферичній крові виявлені тільки в ранні строки після введення ^{131}I .

Таким чином, за результатами проведеного дослідження було встановлено, що за умов РЙТ змінюється продукція про- та протизапальних інтерлейкінів у хворих на ДТЗ. Максимальний вміст ІЛ-1 β виявлений через місяць після РЙТ, тоді як концентрація ІЛ-10 була найбільшою на 6 добу.

Основними факторами, що спричиняють імунологічні розлади у хворих на ДТЗ після РЙТ, можуть бути:

- безпосередній вплив іонізаційного опромінення на лімфоцити, клітини-попередники імунітетів та інші клітини, що залучені до імунної відповіді, наслідком чого можуть бути зміни їх чисельності та функціонального стану (зокрема продукції цитокінів);
- реакція на надходження в циркуляцію великої кількості антигенів ЩЗ після деструкції тиреоцитів ^{131}I ;
- запалення неінфекційного генезу, що виникає в опроміненіх тканинах.

На наш погляд, основною причиною змін цитокінового профілю у хворих на ДТЗ є запалення, викликане руйнуванням тиреоїдної тканини. Клітинні продукти некрозу ініціюють продукцію великої кількості медіаторів, хемокінів, молекул адгезії, результатом яких є рекрутування лейкоцитів у вогнища запалення, підвищення проникності судин, інфільтрація опромінених тканин. Тому, виявлене нами підвищення продукції ІЛ-1 β після РЙТ є досить прогнозованим.

Наші результати збігаються з даними інших авторів, які свідчать про збільшення вмісту

прозапальних цитокінів у хворих після променевої терапії [13, 17]. Результати чисельних експериментальних та клінічних досліджень дають досить повне уявлення про спектр цитокінового профілю після променевої терапії пацієнтів та опромінення тварин. Показана позитивна кореляція між вмістом цитокінів у сироватці крові і тканинах. Встановлено також, що концентрація цитокінів та їх динаміка залежить від дози радіації та суттєво змінюється з часом після опромінення, показана їх участь у патогенезі радіаційно-індукованих побічних ефектів [7, 8, 17].

Виявлена нами різниця часових піків секреції ІЛ-1 β і ІЛ-10 у хворих на ДТЗ після РЙТ може свідчити про порушення регуляторного балансу про- і протизапальних чинників. Цитокіни значною мірою відповідальні як за розвиток запалення, так і за регенерацію тканин. Тому, суттєве значення має питання терміну збереження надмірної продукції прозапальних цитокінів, оскільки за умов тривалого підвищення вмісту цих інтерлейкінів у циркуляції слід очікувати негативних наслідків їх впливу на імунну систему і клінічний стан хворого.

Висновки

1. У хворих на ДТЗ рівень прозапального (ІЛ-1 β) та протизапального (ІЛ-10) цитокінів у крові вірогідно більший порівняно з контрольною групою здорових осіб.
2. Терапія хворих на ДТЗ ^{131}I призводить до збільшення продукції ІЛ-1 β та ІЛ-10.
3. У хворих на ДТЗ максимальний вміст ІЛ-1 β виявлений через місяць після РЙТ, тоді як концентрація ІЛ-10 була найбільшою на 6 добу. Різниця часових піків секреції ІЛ-1 β і ІЛ-10 після РЙТ може свідчити про порушення регуляторного балансу про- і протизапальних чинників.
4. Через 6 місяців після РЙТ рівні ІЛ-1 β та ІЛ-10 у хворих на ДТЗ повертаються до вихідних значень, але залишаються вірогідно вище норми.

Список використаної літератури

1. Morshed SA, Latif R, Davies TF. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunol Res.* 2012 Dec;54(1-3):191-203. doi: 10.1007/s12026-012-8312-8.
2. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015 Feb;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.

3. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 2;6(1):52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.
4. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-86. doi: 10.1159/000490384.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
6. Санчес МН, Горбенко АЛ, Солодяникова ОІ, Василенко ІВ. З досвіду лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом. *Український радіологічний журнал*. 2012; XX(3):324-6 (Sanches MN, Horbenko AL, Solodiannykova OI, Vasylenko IV. An experience of treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2012; XX(3):324-6. Ukrainian).
7. Yahyapour R, Amini P, Rezapour S, Cheki M, Rezaeyan A, Farhood B, et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases. *Mil Med Res*. 2018 Mar 20;5(1):9. doi: 10.1186/s40779-018-0156-7.
8. Gandhi S, Chandna S. Radiation-induced inflammatory cascade and its reverberating crosstalks as potential cause of post-radiotherapy second malignancies. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Jun;36(2):375-93. doi: 10.1007/s10555-017-9669-x.
9. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:194864. doi: 10.1155/2015/194864.
10. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. *Front Immunol*. 2019 Jun 20;10:1412. doi: 10.3389/fimmu.2019.01412.
11. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):778-95. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.
12. Peñalosa HF, Noguera LP, Riedel CA, Bueno SM. Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Front Microbiol*. 2018 Sep 18;9:2047. doi: 10.3389/fmicb.2018.02047.
13. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020 Jan 6;217(1): e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418.
14. Walter MR. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:191-212. doi: 10.1007/978-3-662-43492-5_9.
15. Zhao R, Zhou H, Su SB. A critical role for interleukin-1 β in the progression of autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov;17(3):658-69. doi: 10.1016/j.intimp.2013.08.012.
16. Takeoka K, Watanabe M, Matsuzuka F, Miyauchi A, Iwatani Y. Increase of serum interleukin-10 in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2004 Mar;14(3):201-5. doi: 10.1089/105072504773297876.
17. de la Vega JR, Vilaplana JC, Biro A, Hammond L, Bottazzo GF, Mirakian R. IL-10 expression in thyroid glands: protective or harmful role against thyroid autoimmunity? *Clin Exp Immunol*. 1998 Jul;113(1):126-35. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00628.x.
18. Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, Proksova M, Pejchal J, Zarybnicka L, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J Radiat Res*. 2018 Nov 1;59(6):709-53. doi: 10.1093/jrr/rry067.

Effect of radioiodine therapy on the production of interleukin-1 β and interleukin-10 in patients with diffuse toxic goiter

G.A. Zamotayeva, N.M. Stepura

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Radioiodine therapy (RIT) has been effectively used for a long time in medical practice for the treatment of hyperthyroidism

in patients with diffuse toxic goiter (DTG, Graves' disease). However, despite the long clinical experience of using radioiodine, there is a number of unclear and controversial questions regarding the side effects and long-term consequences of RIT, including its effect on the immune system, which is known to be very sensitive to ionizing radiation. Cytokines are key factors regulating hematopoiesis, immune response and inflammation. **The aim** of the work was to study the effect of RIT on the production of pro-inflammatory interleukin-1 β (IL-1 β) and anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10) in patients with DTG. **Material and methods.** The levels of IL-1 β and IL-10 were determined in 21 patients (16 women and 5 men) with DTG aged 22-67 years (mean value — 44.9 \pm 2.6 years) and in 14 donors (control group) of the corresponding age and gender. The activity of radioactive iodine ranged from 400 MBq to 800 MBq (mean value — 549 \pm 20.0 MBq). IL-1 β and IL-10 were studied by the enzyme immunoassay in dynamics: before iodine-131 intake and in 6 days, 1 and 6 months after RIT. **Results.** It was found that before RIT in patients with DTG, the content of IL-1 β was 12.46 \pm 2.34 pg/mL, which is 2.8 times higher than the control value ($p < 0.001$), and the level of IL-10 exceeded the donor values by 2 times (24.81 \pm 3.46 pg/mL versus 11.80 \pm 0.77 pg/mL; $p < 0.01$). After RIT the production of both cytokines increases. The maximum content of IL-1 β was found one month after RIT (35.56 \pm 4.28 pg/mL), while the concentration of IL-10 was the highest on day 6 (43.87 \pm 5.82 pg/mL). The levels of IL-1 β and IL-10 return to baseline values in 6 months after RAI therapy, but remain significantly higher than the control values. **Conclusions.** In patients with DTG, the levels of pro-inflammatory (IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in the blood are significantly higher than in healthy donors. RIT increased IL-1 β and IL-10 levels. In our opinion, this is due to inflammation caused by the destruction of the thyroid tissue. The difference in the time peaks of IL-1 β and IL-10 secretion after RIT may indicate the deregulatory balance of pro- and anti-inflammatory factors.

Keywords: diffuse toxic goiter, Graves' disease, radioiodine therapy, interleukin-1 β , interleukin-10.

Влияние радиойодтерапии на продукцию интерлейкинов-1 β и -10 у больных диффузным токсическим зобом

Г.А. Замотаева, Н.Н. Степура

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

Резюме. Радиойодтерапия (РЙТ) давно и эффективно используется в медицинской практике для лечения гипертиреоза у больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ, болезнь Грейвса). Вместе с тем, несмотря на продолжительный клинический опыт применения радиойода, остается ряд неясных и спорных вопросов относительно побочных эффектов и отдаленных последствий РЙТ, в частности, ее влияния на иммунную систему, которая, как

Оригінальні дослідження

известно, очень чувствительна к ионизирующему облучению. Ключевыми факторами, регулирующими гемопоэз, иммунный ответ и воспалительные процессы, являются цитокины. **Целью** работы было исследование влияния РИТ на продукцию провоспалительного интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных ДТЗ. **Материал и методы.** Проведено определение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-10 у 21 больного (16 женщин и 5 мужчин) ДТЗ в возрасте от 22 до 67 лет (среднее значение — 44,9 \pm 2,6 лет) и у 14 доноров (контрольная группа) соответствующего возраста и пола. Активность радиоактивного йода составляла от 400 МБк до 800 МБк (среднее значение — 549 \pm 20,0 МБк). Уровень ИЛ-1 β и ИЛ-10 исследовали иммуноферментным методом в динамике: накануне приема йода-131 и через 6 дней, 1 и 6 месяцев после РИТ. **Результаты.** Установлено, что до начала РИТ у больных ДТЗ содержание ИЛ-1 β составляло 12,46 \pm 2,34 пг/мл, что больше контрольного значения в 2,8 раза ($p < 0,001$), а содержание ИЛ-10 превышало показатели доноров в 2 раза (24,81 \pm 3,46 пг/мл против 11,80 \pm 0,77 пг/мл; $p < 0,01$). После РИТ продукция обоих исследуемых цитокинов увеличивается. Максимальное содержание ИЛ-1 β обнаружено через месяц после РИТ (35,56 \pm 4,28 пг/мл), тогда как концентрация ИЛ-10 была наибольшей на 6 сутки (43,87 \pm 5,82 пг/мл). Через 6 месяцев после РИТ уровни ИЛ-1 β и ИЛ-10 возвращаются к исходным показателям, но остаются достоверно выше контрольных значений.

Выводы. У больных ДТЗ уровни провоспалительного (ИЛ-1 β) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в крови достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами, а РИТ приводит к повышению содержания ИЛ-1 β и ИЛ-10. По нашему мнению, это обусловлено воспалением, вызванным разрушением тиреоидной ткани. Разница во временных пиках секреции ИЛ-1 β и ИЛ-10 после РИТ может свидетельствовать о нарушении регуляторного баланса про- и противовоспалительных факторов.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса, радиойодтерапия, интерлейкин-1 β , интерлейкин-10.

Для цитування: Замотаєва ГА, Степура НМ. Вплив радіоїодтерапії на продукцію інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2021;26(4):336-342. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.336.

Адреса для листування: Замотаєва Галина Анатоліївна, gzamotaeva@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. науч. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Степура Наталія Миколаївна, канд. біол. наук, старш. науч. співроб., провідний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-9354-3762.

Особистий внесок: Замотаєва Г.А. — аналіз проблеми та результатів, написання статті; Степура Н.М. — проведення досліджень та аналіз результатів.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: надійшла до редакції 06.12.2021 року; перероблена 09.12.2021 року; прийнята до друку 15.12.2021 року; надрукована 28.12.2021 року.

For citation: Zamotayeva G.A., Stepura N.M. Effect of radioiodine therapy on the production of interleukin-1 β and interleukin-10 in patients with diffuse toxic goiter. Endokrynologia. 2021;26(4):336-342. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.336.

Correspondence address: Zamotayeva Galyna Anatoliyivna, gzamotaeva@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Zamotayeva Galyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Stepura Natalia Mykolayivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Leading Research Fellow of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0002-9354-3762.

Personal contribution: Zamotayeva G.A. — analysis of the problem and results, writing an article; Stepura N.M. — researches and analysis of results.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of Ethics: the authors declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

Article: received 06 December 2021; revised on 09 December 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

Для цитирования: Замотаева ГА, Степура НН. Влияние радиойодтерапии на продукцию интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-10 у больных диффузным токсическим зобом. Эндокринология. 2021;26(4):336-342. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.336.

Адрес для переписки: Замотаева Галина Анатольевна, gzamotaeva@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Замотаева Галина Анатольевна, канд. биол. наук, старш. науч. сотруд., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Степура Наталья Николаевна, канд. биол. наук, старш. науч. сотруд., ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0002-9354-3762.

Личный вклад: Замотаева Г.А. — анализ проблемы и результатов, написание статьи; Степура Н.Н. — проведение исследований и анализ результатов.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 06.12.2021 г.; переработана 09.12.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.