

<sup>2</sup>Е.С. ДЖАДРАНОВ, <sup>1</sup>В.К. КРАШНОШТАНОВ, <sup>1</sup>О.В. НИЕТБАЕВА, <sup>1</sup>Ж.М. АМАНКУЛОВ, <sup>2</sup>Ш. ТЕКЕСБАЙ,  
<sup>2</sup>Д.Е. САДЫКОВА, <sup>1</sup>И. ТАЖЕДИНОВ

<sup>1</sup>Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

<sup>2</sup>Казахский Национальный медицинский университет им. С.Ж. Асфандиярова, Алматы

### СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РАДИОАКТИВНОСТЕЙ ЙОДА-131

*Проведена оценка повреждающего эффекта на морфологическую структуру тиреоидных тканей крыс, получивших внутрь эквивалентную человеку радиоактивность для радиойодтерапии рака щитовидной железы и тиреотоксикоза, а также радионуклидной диагностики «Натрия йодид <sup>131</sup>I, раствор для терапии», производства ИЯФ РК. Установлены хорошая переносимость и безопасность радиофармпрепарата, степень повреждающего эффекта, соответствующий его дозе радиоактивности. «Натрия йодид <sup>131</sup>I, раствор для терапии» можно рекомендовать к клиническим испытаниям.*

**Ключевые слова:** щитовидная железа, радиойодтерапия, морфология.

**Введение.** В радионуклидной терапии для внутритканевого облучения применяется тиреотропный йод-131 (<sup>131</sup>I), который избирательно включается в щитовидной железе в прямой зависимости ее функциональной активности [1]. В зрелых формах рака щитовидной железы как в папиллярной и фолликулярной, а также в их рецидивах и метастазах <sup>131</sup>I включается также, хотя в меньшей степени, чем в нормальных тиреоидных клетках [2-4]. Для уничтожения раковых клеток применяются большие радиоактивности 3,5-7,0 ГБк (75 МБк/кг), и несколько курсов. При токсической аденоме и тиреотоксикозе накопление <sup>131</sup>I очень высокое. При этом радиойодтерапия применяется с меньшей радиоактивностью 0,2-1,0 ГБк (8,57 МБк/кг), с целью сохранения части функционирующей ткани и доведения функции щитовидной железы с гипертиреоза до состояния эутиреоза. В настоящее время с диагностической целью широко применяется тиреотропный короткоживущий радионуклид <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата.

**Целью** исследования является оценка повреждающего эффекта на тиреоидные ткани крыс, получивших эквивалентную человеку радиоактивность для радиойодтерапии рака щитовидной железы и тиреотоксикоза с «Натрия йодид <sup>131</sup>I, раствор для терапии» (коммерческое название), производства Института ядерной физики Республики Казахстан [5].

**Материал и методы.** Материалом данного исследования послужили 3-х месячные лабораторные крысы весом 250-300 г, которые распределялись по 5-ти группам, по 5 голов в каждой. Животным группы №1 вводилась эквивалентная радиоактивность <sup>131</sup>I для терапии рака щитовидной железы 18,75-22,5 МБк. Крысам группы №2 вводилась радиоактивность для лечения тиреотоксикоза 2,14-2,57 МБк, животным группы №3 – диагностическая доза 7,14-8,57 кБк <sup>131</sup>I. Крысам I-III групп <sup>131</sup>I вводили внутрь через зонд. Группе крыс №4 введена эквивалентная радиоактивность <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата для визуализации (диагностики) щитовидной железы 3,76-4,7 МБк. Группа №5 включала интактных животных. После завершения испытания, через 8 месяцев от начала введения, всех 5 групп крыс забивали. У крыс был выделен макропрепарат гортань с щитовидной железой. Макропрепараты подвергались морфологическому изучению.

Из полученных макропрепаратов под контролем стереоскопического микроскопа МСБ-10 с помощью глазного скальпеля и пинцета осторожно выделяли щитовидную железу и для фиксации сразу же помещали в 10% раствор нейтрального формалина на 24 часа. После зафиксированные кусочки пропускали через спиртовые растворы возрастающей концентрации и заключали в парафиновые блоки, из которых затем с помощью микротома нарезали срезы толщиной 5-7 мкм. Из тканевых срезов после окрашивания гематоксилином-эозином изготавливались постоянные гистологические препараты. Морфологический анализ препаратов проводился под светооптическим микроскопом с применением объектива с десятикратным увеличением x10.

**Результаты и обсуждение.** Паренхима щитовидной железы крыс группы №4, которым была введена эквивалентная радиоактивность <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата для визуализации щитовидной железы, и интактной контрольной группы №5 образована фолликулами разных размеров, отделенными друг от друга тонкими пучками соединительной ткани. При этом отсутствовала выраженная зависимость между размером фолликула и его расположением в органе. Так, например, крупные фолликулы располагались как по периферии органа, так и в центральных его участках. Диаметр самых крупных фолликулов достигает 350 мкм. Коллоид фолликулов имел либо зернистую, либо плотную консистенцию.

В мелких фолликулах эпителий кубический. В фолликулах диаметром более 70 мкм эпителий постепенно приобретал плоскую форму. Высота эпителия составляла у фолликулов с диаметром от 20 до 50 мкм – 5,92±0,19 мкм, у фолликулов диаметром от 51 до 100 мкм – 5,47±0,17 мкм, диаметром от 101 до 150 мкм – 5,42±0,15 мкм, диаметром от 151 мкм и более – 4,1±0,1 мкм.

Увеличение размера фолликулов в процессе их роста происходило за счет возрастания удельного веса их полости. Так у фолликулов диаметром 20-50 мкм диаметр полости составляет 69,6%, у фолликулов диаметром 51-100 мкм данный показатель равен 78,06%, у фолликулов диаметром 101-150 мкм – 88,2% и у фолликулов диаметром от 151 мкм и более – 91,63%.

Диаметр ядер фолликулярных клеток в процессе роста фолликула менялся незначительно. Так у фолликулов диаметром 20-50 мкм диаметр ядер составлял 4,64±0,12 мкм, у фолликулов диаметром 51-100 мкм данный показатель равен 4,16±0,1 мкм, у фолликулов диаметром 101-150 мкм – 4,21±0,1 мкм и у фолликулов диаметром 151 мкм и более – 4,04±0,14 мкм.

Щитовидная железа опытных крыс, которым была введена эквивалентная радиоактивность <sup>131</sup>I для терапии рака щитовидной железы (группа №1) обнаруживала различную степень реакции на вводимый препарат у разных особей. У одних особей паренхима железы была образована фолликулами разных размеров. Крупные фолликулы

располагались по периферии органа, а мелкие – в центре. Крупные фолликулы содержали, как зернистый коллоид, так и плотный, пронизанный трещинами. Стенка фолликулов, независимо от их размера, была выстлана кубическим или слегка уплощенным эпителием с округлыми и овальными гиперхромными ядрами.

У большинства особей имело место полное отсутствие крупных фолликулов. Мелкие фолликулы содержали плотный комковатый коллоид, а их стенка имела выраженные признаки дегенерации: вакуолизированные и безъядерные фолликулярные клетки, а также клетки, содержащие пикнотические ядра. Имели место случаи полного разрушения фолликулярного эпителия.

Ткань щитовидной железы крыс 2 группы, которые получили эквивалентную радиоактивность  $^{131}\text{I}$  для терапии тиреотоксикоза, характеризовалась различной степенью реакции на вводимый препарат у разных особей. Крайняя степень реакции выражалась в полном отсутствии крупных фолликулов. Все исследованные нами животные имели мелкие фолликулы и обнаруживали признаки дегенерации их стенок. При этом имела место вакуолизация фолликулярных клеток, а затем их полное разрушение. Ядра эпителиоцитов в одних случаях были сморщены и гиперхромны, в других случаях они были значительно увеличены и нередко имели отчетливую кариолему и хорошо различимые ядрышки. Коллоид в фолликулах либо отсутствовал, либо имел вид плотных бесформенных комков. Значительный удельный вес ткани железы приходится на соединительнотканые прослойки, пронизанные расширенными кровенаполненными кровеносными сосудами.

Паренхима щитовидной железы крыс 3 группы, которые получили эквивалентную диагностическую радиоактивность  $^{131}\text{I}$ , образована фолликулами разных размеров. Мелкие фолликулы располагаются в центре органа, крупные же фолликулы – по периферии. В крупных фолликулах коллоид чаще имел зернистый вид, хотя обнаруживался плотный коллоид, пронизанный трещинами. Имели место случаи, когда в полости крупного фолликула по периферии располагался плотный коллоид, а в центре – зернистый.

На рис. 1-4 представлены цифровые фотографии, сделанные с окрашенных гистологических срезов участков щитовидной железы животных контрольных и опытных групп. При этом увеличение окуляра составляло  $\times 10$  и объектива  $\times 10$ , всего  $\times 100$  раз. На рисунке 1 – участок среза щитовидной железы животного контрольной группы. Такая же картина получалась у крыс, которым была введена диагностическая радиоактивность.

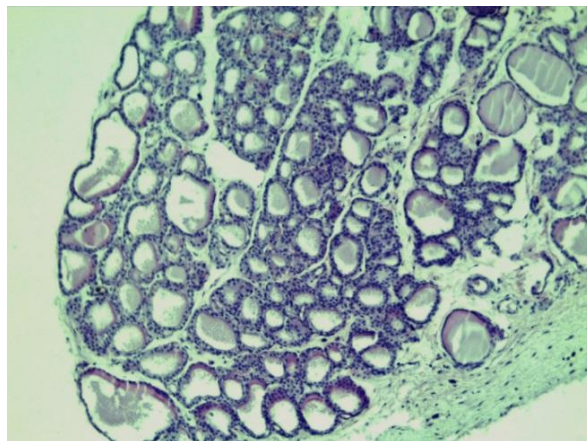


Рисунок 1 – Участок среза щитовидной железы животного контрольной группы

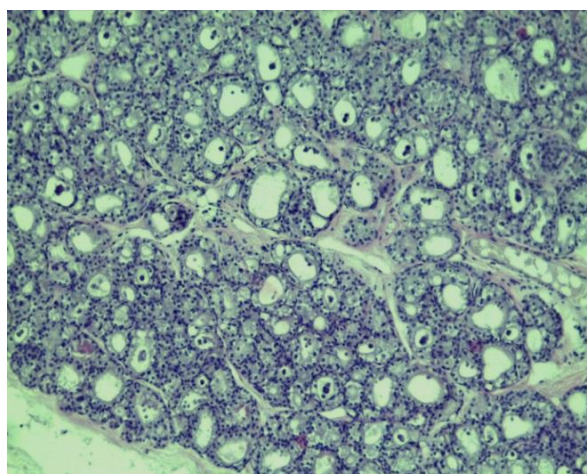


Рисунок 2 – Участок среза щитовидной железы животного, подвергнувшегося воздействию лечебной дозы для РЩЖ

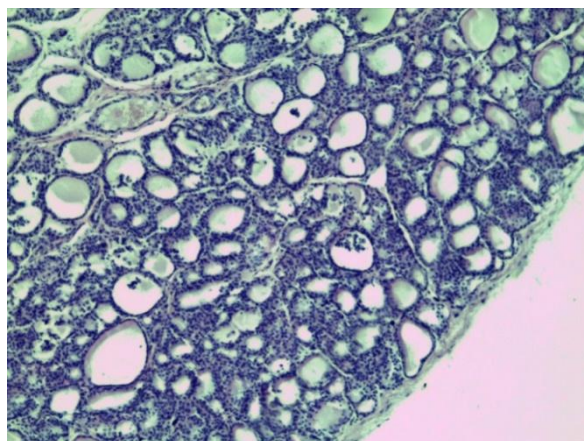


Рисунок 3 – срез ткани щитовидной железы животных, которым вводили лечебные дозы для тиреотоксикоза

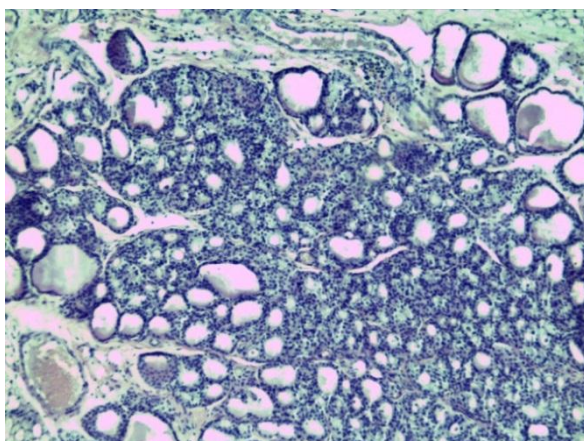


Рисунок 4 – гистологический срез щитовидной железы, которым была введена диагностическая доза I<sup>131</sup>

У крыс рисунок 2 – участок среза щитовидной железы животного, подвергавшегося воздействию лечебной дозы для рака щитовидной железы; рисунок 3 – срез ткани щитовидной железы животных, которым вводили лечебные дозы для тиреотоксикоза; рисунок 4 – гистологический срез щитовидной железы, которым была введена диагностическая доза I<sup>131</sup>.

Таким образом, по сравнению с контрольной группой, наибольшие морфологические изменения в щитовидных железах наблюдались в группах животных, подвергавшихся воздействию лечебной радиоактивности <sup>131</sup>I для рака щитовидной железы и для тиреотоксикоза, причем в группах №2 и №3 доли дегенерирующих фолликулов составили приблизительно 40 и 10 процентов, соответственно. В группе №3 (диагностическая доза <sup>131</sup>I) морфологическая картина отличалась от контрольной наличием некоторых дегенеративных изменений. Между группой №4 с диагностической радиоактивностью <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата и контрольной (интактной) группы №5 дегенеративных изменений не выявлено. По сравнению с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом повреждающий эффект <sup>131</sup>I очень высок. При введении 100 МБк <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата критический орган щитовидная железа получает лучевую нагрузку в (9,2 мЗв) 124 раза меньше, чем при введении 2 МБк <sup>131</sup>I (1140 мЗв) с диагностической целью [6]. Как видно, дегенеративно-деструктивные изменения в щитовидной железе крыс прямо зависели от введенной радиоактивности «Натрия йодид <sup>131</sup>I, раствор для терапии».

#### **Заключение.**

Изучен повреждающий эффект на тиреоидные ткани крыс, различной радиоактивности «Натрия йодид <sup>131</sup>I, раствор для терапии», производства Института ядерной физики Республики. Разнообразие и глубина морфологических изменений щитовидной железы крыс прямо зависели от введенной радиоактивности. Чем больше введена радиоактивность, тем разнообразнее, глубже и больше морфологические изменения в щитовидной железе крыс. Самые частые, разнообразные и глубокие морфологические изменения в щитовидной железе встречались у группы №1 крыс, которым была введена эквивалентная радиоактивность <sup>131</sup>I для терапии рака щитовидной железы. У группы №2 крыс, которым была введена эквивалентная радиоактивность <sup>131</sup>I для терапии тиреотоксикоза все изменения были как у группы крыс №1, проявлялись меньшей интенсивностью с признаками регенерации в виде выраженных соединительнотканых прослоек и расширенными кровенаполненными кровеносными сосудами.

В момент β распада атома <sup>131</sup>I (T<sub>1/2</sub>=8,06 суток) испускает β-излучение (0,25МэВ-2,8%; 0,34 МэВ-9,3%; 0,61 МэВ-87,2%; 0,81 МэВ-0,7%); из которого складывается лечебный эффект радионуклидной терапии. Из всего широкого спектра γ-излучений, рабочей для скинтиграфии является Eγ=364 кэВ (82,5%). Даже диагностическая радиоактивность <sup>131</sup>I вызывает легкие структурные изменения в «органе-мишени» для тиреоидных радионуклидов – щитовидной железе у крыс. У <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата T<sub>1/2</sub>=6,02 часа и моноэнергетически Eγ=140 кэВ (89,0%) повреждающий эффект меньше, чем <sup>131</sup>I. Диагностическая радиоактивность <sup>99m</sup>Tc не вызывает морфологических изменений, и группа №4 приравняется с контрольной №5 группой.

«Натрия йодид  $^{131}\text{I}$ , раствор для терапии», производства ИЯФ, обладает достаточной степенью повреждающим эффектом ткани щитовидной железы у крыс в эксперименте эквивалентной для человека интервалах радиоактивности. Установлены хорошая переносимость и безопасность «Натрия йодид  $^{131}\text{I}$ , раствор для терапии», введенной внутрь радиоактивности, эквивалентной для радиойодтерапии зрелых форм рака щитовидной железы и тиреотоксикоза у человека, что можно рекомендовать к клиническим испытаниям.

**Выводы:**

1. Степень морфологических изменений ткани щитовидной железы у крыс прямо зависела от введенной эквивалентной человеку радиоактивности «Натрия йодид  $^{131}\text{I}$ , раствор для терапии».
2. Крайне выраженные дегенеративно-деструктивные изменения наблюдались в ткани щитовидной железы у животных, после введенной радиоактивности  $^{131}\text{I}$  для терапии рака щитовидной железы.
3. У крыс, получившие лечебную радиоактивность для тиреотоксикоза были те же изменения, но менее выражены признаками регенерации, чем у животных с радиоактивностью для радиойодтерапии рака щитовидной железы.
4. Некоторые деструктивные изменения наблюдались у крыс, которым введена диагностическая радиоактивность  $^{131}\text{I}$ , незначительно отличающаяся от крыс контрольной и обследованных с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  групп, но в значительно меньшей степени, чем у крыс группы №1 и №2.
5. Достаточная степень повреждающего эффекта и хорошая переносимость различных радиоактивностей в эксперименте у крыс, позволяют рекомендовать «Натрия йодид  $^{131}\text{I}$ , раствор для терапии» к проведению клинических испытаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия. Опыт, проблемы, перспективы. Атомная стратегия XXI. - 2003. - 14 с.
- 2 Наркевич Б.Я., Ширяев С.В. Методические основы радионуклидной терапии // Мед.радиол. рад. Безопасность. - 2003. - № 5. - С. 35-44.
- 3 О.Е. Шлыгиной, А.Р. Борисенко Радионуклиды для терапии // Ядерная медицина. Учебное пособие. - Алматы: 2008. - С.38-39.
- 4 О.Е. Шлыгиной, А.Р. Борисенко Терапия открытыми радиоактивными веществами // Ядерная медицина. Учебное пособие. - Алматы: 2008. - С. 273-278.
- 5 Мясичев А.В., Тамаева К., Мустафина М.М., Тулеушева М.А. Опыт получения йода-131 в ИЯФ НИЦ РК. Труды 5-ой Международной конференции «Ядерная и радиационная физика» 26-29 сентября 2005 г., Алматы, Казахстан (труды в печати). Том III. Радиационная экология // Ядерно-физические методы в медицине и промышленности.- Алматы: 2006. - С.424-428.
- 6 Степаненко В.Ф., Норец Т.А., Гончарова А.Я., Яськова Е.К. Особенности определения и учета лучевых нагрузок при использовании радиофармацевтических препаратов с диагностической целью. В кн.: Стандартизированные методики радионуклидной диагностики // Методические указания. - Обнинск: 1987. - С. 63-102.

**Е.С.ДЖАДРАНОВ, В.К.КРАСНОШТАНОВ, О.В.НИЕТБАЕВА, Ж.М.АМАНКУЛОВ, Ш.ТЕКЕСБАЙ,  
Д.Е.САДЫКОВА, И.ТАЖЕДИНОВ**

**ЙОД-131-ДІҢ ӘРТҮРЛІ РАДИОАКТИВТІЛІГІНІҢ ЕҒЕУҚҰЙЫРЫҚ ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ҚҰРЫЛЫМЫНА ӘСЕРІ,  
ЕҒЕУҚҰЙЫҚТАРДЫҢ ҚАЛҚАНША БЕЗІНДЕГІ ӨЗГЕРІСТЕРДІҢ ЙОД-131-ДІҢ РАДИОАКТИВТІЛІГІНЕ  
БАЙЛАНЫСТЫЛЫҒЫ**

**Түйін:** «Натрия йодид  $^{131}\text{I}$ , емдеуге арналған ертіндісінің» адамның қалқанша безінің қатерлі ісігін және тиреотоксикозын радиойодтерапия, және де радионуклидтік диагностика жасауға арналған радиоактивтіктерінің эквивалентті дозаларының егеуқұйрықтың қалқанша безіне зақымдау әсері морфологиялық зерттелді. Қалқанша безі тіндеріндегі морфологиялық өзгерістер енгізілген радиоактивтіктің мөлшеріне сәйкес және егеуқұйрықтар өміріне қауіпсіз болды. Республиканың Ядролық физика институты өндірген «Натрия йодид  $^{131}\text{I}$ , раствор для терапии» радиофармпрепаратын клиникалық зерттеуге болады.

**Түйінді сөздер:** қалқанша безі, радиойодтерапия, морфология

**E.S. DZHADRANOV, V.K. KRASNOSHTANOV, O.V. NIETBAYEVA, ZH.M. AMANKULOV, SH. TEKESBAY,  
D.E. SADYKOVA, I. TAZHEDINOV**

**STRUCTURAL CHANGES OF THE THYROID GLAND OF RATS BY THE EFFECT OF VARIOUS RADIOACTIVITY  
OF IODINE-131**

**Resume:** It was estimated the damaging effect on the morphological structure of the thyroid tissue of rats that has received the equivalent of a person the radioactivity for radioiodine therapy of thyroid cancer and hyperthyroidism, as well as "Sodium iodide  $^{131}\text{I}$ , solution for the treatment", the production of the Institute of Nuclear Physics the Republic of Kazakhstan. It was established a good tolerability and safety of the radiopharmaceutical, the extent of the damaging effect of which corresponds to its radioactivity. "Sodium iodide  $^{131}\text{I}$ , solution for therapy" can be recommended for clinical trials.

**Keywords:** thyroid, radioiodine therapy, morphology