

Г.А. Замотаєва  
Н.М. Степура  
М.М. Гойдаш  
М.Д. Тронько

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

## ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО СИНТЕЗУ ДНК ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ РАДІОЙОДТЕРАПІЇ

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, йод-131, радіойодтерапія, загальний синтез ДНК, репаративний синтез ДНК.

**Резюме.** В роботі представлені результати вивчення загального та репаративного синтезу (ЗС, РС) ДНК у лімфоцитах периферичної крові у 127 хворих на диференційований рак щитоподібної залози після прийому лікувальних (4130–4730 МБк) і діагностичних (70–80 МБк) активностей йоду-131 та у 36 донорів. Встановлено, що радіойод призводить до зниження ЗС та підвищення РС ДНК у лімфоцитах хворих. РС ДНК досягає максимальних значень на 7-му добу і залишається вірогідно підвищеним принаймні протягом місяця після введення ізотопу. В усі терміни спостереження показники РС після прийому терапевтичної активності радіойоду були вищими, ніж після діагностичного сканування. У групі хворих з віддаленими метастазами, яким проведено декілька курсів радіойодтерапії, базовий рівень РС ДНК на 25% вищий порівняно з показниками хворих без метастатичного ураження. Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що опромінення периферичної крові за умов проведення радіойодтерапії спричиняє довготривалі радіаційні пошкодження ДНК у лімфоцитах. Необхідні подальші дослідження для обґрунтованої оцінки імуногематологічних наслідків впливу радіойоду, визначення їх ступеня і тривалості.

### ВСТУП

Система репарації ДНК є одним із основних засобів збереження гомеостазу організму на молекулярному рівні, забезпечує нормальне функціонування та стабільність геному як в нормі, так і при дії різних шкідливих агентів. ДНК — єдина клітинна макромолекула, яка здатна виправляти пошкодження у власній структурі. Певний базальний рівень спонтанного репаративного синтезу (РС) є фізіологічною нормою і свідчить про адекватну відповідь клітини на різноманітні внутрішні та зовнішні чинники. Порушення механізмів репарації ДНК призводить до накопичення мутаційних перетворень у клітині або її загибелі. Функціональні наслідки ушкоджень ДНК проявляються як на клітинному рівні, так і на рівні всього організму: це порушення ембріогенезу, прискорене старіння та скорочення тривалості життя, імунодефіцит, розвиток різноманітних патологічних процесів, у тому числі поява злоякісних новоутворень [1, 2].

Серед екзогенних чинників, що спричиняють структурні ушкодження ДНК, іонізуюча радіація є одним з найбільш значущих [3, 4]. На сьогодні різні види іонізуючого випромінювання (рентгенівські та гамма-промені, нейтрони, радіоактивні ізотопи) широко застосовуються в медицині для діагностики і лікування насамперед злоякісних новоутворень. Впровадження в клінічну практику нових протоколів агресивної променевої терапії із застосуванням високих доз опромінення актуалізує проблему дос-

лідження радіаційного впливу на здорові тканини і кровотворні органи.

Пошкодження ДНК, спричинені іонізуючою радіацією, можна умовно розділити на дві групи: перша включає односайтові або одноланцюгові розриви, друга — міжмолекулярні зшивки типу: ДНК-білок, ДНК-ДНК та чисельні локальні дефекти, такі як дволанцюгові розриви, які є найбільш критичними для виживання клітини [5, 6]. Відновлення структури ДНК є багатостадійним процесом, у якому репаративна «забудова» пролomu в ділянці пошкодження залежить від типу і кількості первинних порушень. У своїй більшості такі розриви і зшивки досить швидко та ефективно репаруються, але деякі ушкодження тривалий час можуть залишатися не виправленими.

На сьогодні при лікуванні хворих з диференційованими формами раку щитоподібної залози (РЩЗ) застосовують комплексний підхід, що включає хірургічне лікування, радіойодтерапію (РЙТ) та супресивну гормонотерапію [7]. РЙТ є найбільш ефективним засобом променевої терапії при залишковій тканині щитоподібної залози (ЩЗ) і регіонарних метастазах (Мт), а при наявності віддалених Мт найчастіше виявляється єдиним методом лікування [8].

Інформація щодо побічних наслідків впливу РЙТ на інші органи і системи вкрай обмежена і досить суперечлива. До недавнього часу існувала думка, що через високу органотропність і селективне на-

копичення йоду-131 у ЩЗ його радіаційний вплив на організм у цілому незначний. Проте в лімфоцитах крові хворих, які пройшли лікування радіоактивним йодом, виявлені різноманітні хромосомні пошкодження, що зберігаються протягом багатьох років [9–12]. Навіть радіоїод у низьких дозах, що використовується при діагностичній сцинтиграфії, суттєво збільшує кількість хромосомних аберацій [13]. J.G. Hengstler і співавтори [14] в експериментах *in vitro* показали, що радіоїод індукує розриви ДНК у моноцитах периферичної крові людини. Ступінь пошкоджень лінійно залежав від дози ізотопу і тривалості експозиції. Одним із методів оцінки впливу радіоактивного йоду на клітину є дослідження стабільності її генетичного матеріалу шляхом визначення рівня РС ДНК. Інформація щодо вивчення РС ДНК у хворих на тлі проведення РЙТ у наявній науковій літературі відсутня.

Зважаючи на вищевикладене, мета нашої роботи полягала у вивченні загального синтезу (ЗС) та РС ДНК у лімфоцитах крові пацієнтів з диференційованим РЩЗ після введення різних доз йоду-131.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено у 127 хворих на РЩЗ. У 105 пацієнтів діагностовано папілярну карциному, у 22 — фолікулярний рак. Усі хворі перебували на лікуванні у відділенні радіонуклідної терапії ДУ «Національний інститут раку» та приймали радіофармацевтичні препарати (РФП). Контролем була група донорів відповідної вікової категорії у кількості 36 осіб. Залежно від поставлених завдань хворих було розподілено на 4 групи. У хворих 1-ї та 2-ї груп проводили вивчення впливу терапевтичних доз радіоїоду на синтез ДНК у ранні терміни (7 днів) після введення ізотопу. Прийом лікувальних (4130–4730 МБк) активностей йоду-131 здійснювали перорально натще у вигляді 20–30 мл ізотонічного розчину йодиду натрію (підприємство «Радіофармацевтичний завод», Узбекистан) або в формі капсул виробництва фірми «Polatom» (Польща). Пацієнтів було розподілено залежно від наявності віддалених Мт. У 1-шу групу включено 34 хворих на РЩЗ без віддалених Мт. Вік хворих — від 38 до 70 років (середнє значення —  $54,8 \pm 1,6$ ); 85,3% (29 із 34) становили жінки, решта 14,7% — чоловіки. У 7 пацієнтів (20,6%) були Мт у регіонарних лімфовузлах, інші Мт-ураження не мали. Хворі з Т1-2N0 становили 60%. До 2-ї групи увійшли 24 хворих на РЩЗ з віддаленими Мт віком від 38 до 70 років (середнє значення —  $52,4 \pm 1,7$ ); жінки — 18 (75,0%) та чоловіки — 6 (25,0%). У 14 пацієнтів цієї групи (58,3%) були Мт-ураження легень, лімфовузлів ший і середостіння, у 7 (29,2%) — легень, кісток і лімфовузлів ший, у 3 (12,5%) — лімфовузлів середостіння, легень та головного мозку. Всі хворі належали до групи з Т3-4.

У другій серії досліджень проводили порівняльне вивчення ЗС і РС ДНК залежно від активнос-

ті йоду-131. Визначення показників проводили в динаміці після діагностичного (3-тя група) та терапевтичного (4-та група) застосування радіоїоду. 3-тю групу становили 19 пацієнтів, яким проведено діагностичну сцинтиграфію після перорального прийому 70–80 МБк йоду-131. Середній вік хворих —  $51,6 \pm 2,1$  року (від 36 до 66); осіб жіночої статі — 84,5%, чоловічої — 15,8%. У 2 пацієнтів (10,5%) виявлені Мт в лімфовузлах ший, інші Мт-ураження не мали. У 63,2% хворих розмір пухлини відповідав Т1-2. 4-та група включала 50 хворих від 30 до 72 років ( $50,3 \pm 1,3$ ), яким проведено РЙТ (دوزи йоду-131 — 4130–4730 МБк). У групі — 37 жінок (74%) і 13 чоловіків (26%). 30% хворих мали Мт в регіонарних лімфовузлах, 20% — у легенях, переважали хворі з Т3-4 (56%).

Дослідження ЗС та РС ДНК проводили за методом М. Clarkson і співавторів [15]. Реакцію проводили в імунологічних планшетах, куди вносили по 100 мкл лімфоцитів у концентрації  $1 \cdot 10^6$ /мл, як в дослідні, так і в контрольні лунки. Для блокування реплікативного синтезу ДНК в дослідні лунки додавали N-етилmaleїмід (NEM, «Sigma»), кінцева концентрація якого в лунці становила 5 мМ. Преінкубацію з NEM проводили протягом 20 хв при 37 °С. Потім в кожен лунку вносили  $^3\text{H}$ -тимідин з активністю 37 кБк і ставили на інкубацію протягом 24 год в атмосфері з 5%  $\text{CO}_2$  при 37 °С. По закінченні інкубації планшети ставили на лід, проби переносили на фільтри, промивали холодною 10 та 5% трихлороцтовою кислотою та фіксували 96° спиртом. Фільтри висушували, поміщали в флакони і заливали сцинтиляційною рідиною («ЖС — 108»). Радіоактивність проб (кількість імпульсів за хвилину (імп./хв)) визначали на лічильнику Beckman LS 500 TA. Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з обчисленням *t*-критерію Стьюдента, різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки репаративні процеси в клітині найбільш інтенсивно відбуваються в перші години та дні після опромінення, нами були проведені дослідження ЗС та РС ДНК в лімфоцитах крові хворих на РЩЗ без Мт та з віддаленими Мт до та через тиждень після введення їм терапевтичної дози йоду-131. Результати наведені в табл. 1, 2. Як видно з табл. 1, у хворих на РЩЗ обох груп (з віддаленими Мт і без Мт-ураження) до введення йоду-131 спостерігали вірогідно знижені порівняно з контролем показники ЗС ДНК. Значущих відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї груп не виявлено. Введення терапевтичних доз йоду-131 призвело на 7-й день до пригнічення ЗС ДНК лімфоцитів в обох групах хворих, а саме: у пацієнтів 1-ї групи ЗС знизився на 20% ( $p < 0,001$ ), а у хворих з віддаленими Мт — на 30% ( $p < 0,001$ ) відносно до вихідних показників. Результати визначення РС ДНК наведені в табл. 2. До введення РФП РС ДНК лімфоцитів у 1-й та 2-й гру-

ЗС ДНК у лімфоцитах крові хворих на РЩЗ до та через 7 днів після РЙТ (імп./хв)

| Контроль (донори) | Хворі без віддалених Мт (1-ша група) |                                      | Хворі з віддаленими Мт (2-га група) |                                      |
|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|                   | До введення йоду-131                 | Через 7 днів після введення йоду-131 | До введення йоду-131                | Через 7 днів після введення йоду-131 |
| 14464 ± 578       | 12577 ± 371                          | 10084 ± 562                          | 12143 ± 398                         | 9131 ± 538                           |
| p <sub>1</sub>    | < 0,001                              | < 0,001                              | < 0,001                             | < 0,001                              |
| p <sub>2</sub>    | –                                    | –                                    | > 0,05                              | > 0,05                               |
| p <sub>3</sub>    | –                                    | < 0,001                              | –                                   | < 0,001                              |

У табл. 1, 2: p<sub>1</sub> – порівняно з контролем; p<sub>2</sub> – порівняно з 1-ю групою; p<sub>3</sub> – порівняно з показником тієї ж групи до РЙТ.

Таблиця 2

РС ДНК у лімфоцитах крові хворих на РЩЗ до та через 7 днів після РЙТ (імп./хв)

| Контроль (донори) | Хворі без віддалених Мт (1-ша група) |                                      | Хворі з віддаленими Мт (2-га група) |                                      |
|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|                   | До введення йоду-131                 | Через 7 днів після введення йоду-131 | До введення йоду-131                | Через 7 днів після введення йоду-131 |
| 2989 ± 136        | 2652 ± 148                           | 4139 ± 196                           | 3326 ± 160                          | 5363 ± 266                           |
| p <sub>1</sub>    | > 0,05                               | < 0,001                              | > 0,05                              | < 0,001                              |
| p <sub>2</sub>    | –                                    | –                                    | < 0,001                             | < 0,001                              |
| p <sub>3</sub>    | –                                    | < 0,001                              | –                                   | < 0,001                              |

пах не мав вірогідної різниці відносно до контрольної групи ( $p > 0,05$ ), хоча у хворих з Мт показники були дещо вищими за контроль. Порівняльний аналіз вихідних даних (до РЙТ) між групами хворих виявив збільшення на 25% рівня РС ДНК у пацієнтів з наявністю віддалених Мт відносно хворих без Мт-ураження, і ця різниця виявилася вірогідною ( $p < 0,001$ ). На 7-му добу після введення терапевтичної активності йоду-131 спостерігали значне підвищення РС ДНК лімфоцитів периферичної крові: і в 1-й, і в 2-й групах показник підвищився в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що у пацієнтів з віддаленими Мт рівень РС ДНК лімфоцитів після прийому радіоїоду був також істотно вищим ( $p < 0,001$ ), ніж у хворих без Мт. Отже, в ранні терміни (7 днів) після РЙТ у хворих на РЩЗ спостерігали достовірні зміни ЗС та РС ДНК лімфоцитів. Зважаючи на це, наступним етапом роботи було проведення досліджень у динаміці протягом 6 міс після діагностичного сканування з радіоїодом та РЙТ. Показники ЗС та РС ДНК у лімфоцитах крові хворих на РЩЗ визначалися напередодні та через 1, 3 і 6 міс після прийому діагностичних (70–80 МБк) та лікувальних активностей (4130–4730 МБк) радіоїоду, результати наведені в табл. 3. Отримані дані виявили зниження порівняно з контролем вихідних показників ЗС ДНК у хворих обох груп ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що ефект опромінення на ЗС ДНК, вірогідно, відбувається лише в ранні терміни після введення ізотопу, оскільки у подальший період об-

стеження (через 1 міс і більше) значення ЗС ДНК у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп практично не змінювалися. Через півроку після РЙТ ЗС ДНК лімфоцитів залишався в 4-й групі достовірно нижчим за показники контролю, у той час як при введенні діагностичної активності радіоїоду показники ЗС ДНК у цей термін майже відновлювалися.

Рівень РС ДНК до введення ізотопу був дещо підвищеним відносно показника контролю у хворих 4-ї групи. Через 1 міс після проведення діагностичного сканування і РЙТ виявлене вірогідне зростання цього показника: за діагностичної дози він підвищився на 28%, за терапевтичної — на 38% (різниця вірогідна —  $p < 0,05$ ). Через 3 міс після опромінення спостерігали поступове зниження включення міченого тимідину в ДНК лімфоцитів при заблокованому РС, яке через 6 міс досягло вихідних значень як у групі хворих після діагностичного сканування, так і у хворих після РЙТ. В усі терміни спостереження показники РС після прийому терапевтичної активності радіоїоду були дещо вищими, ніж після діагностичного сканування.

Таким чином нами показано, що введення радіоїоду хворим на РЩЗ призводить до підвищення рівня РС ДНК у лімфоцитах периферичної крові, що є свідченням наявності радіаційних пошкоджень ДНК. Ефект залежав від дози ізотопу. РС ДНК досягав максимальних значень на 7-му добу і залишався вірогідно підвищеним принаймні протягом 1 міс після введення РФП.

Таблиця 3

ЗС та РС ДНК лімфоцитів крові хворих на РЩЗ після введення діагностичних та терапевтичних доз йоду-131 (імп./хв)

| Група                          | ЗС ДНК                   |                              | РС ДНК                   |                              |                  |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------|
|                                | Доза йоду-131            |                              | Доза йоду-131            |                              |                  |
|                                | діагностична (70–80 МБк) | терапевтична (4130–4730 МБк) | діагностична (70–80 МБк) | терапевтична (4130–4730 МБк) |                  |
| Хворі на РЩЗ:                  |                          |                              |                          |                              |                  |
| До введення йоду-131           |                          | 11347 ± 898*                 | 11911 ± 699*             | 3146 ± 188                   | 3491 ± 345       |
| Термін після введення йоду-131 | 1 міс                    | 10449 ± 588*,**              | 11134 ± 766*             | 4037 ± 285*,**               | 4841 ± 292*,**,* |
|                                | 3 міс                    | 11170 ± 718*                 | 11424 ± 987*             | 3455 ± 429                   | 3927 ± 288*      |
|                                | 6 міс                    | 13739 ± 609                  | 11826 ± 640*,***         | 3282 ± 298                   | 3527 ± 251       |
| Контроль (донори)              |                          | 14464 ± 978                  |                          | 2989 ± 136                   |                  |

\*p < 0,05 порівняно з контрольною групою; \*\*p < 0,05 порівняно з вихідними показниками (до введення ізотопу); \*\*\*p < 0,05 порівняно з різницею між діагностичною і терапевтичною дозою радіоїоду.

Як вже згадувалося вище, до сьогодні існує досить розповсюджене серед клініцистів уявлення про майже повну безпеку проведення РЙТ через відсутність суттєвого радіаційного впливу на екстратиреоїдні тканини. Вважається, що доза опромінення для інших органів у 1000–10 000 раз менша, ніж для тканини ЩЗ. Опромінення клітин периферичної крові пов'язане з гамма-випромінюванням від йоду-131, поглинутим тканиною ЩЗ, а також гамма-і бета-випромінюванням радіоїоду, що циркулює в крові. Згідно з розрахунками, в тому числі з використанням біологічних методів дозиметрії, встановлено, що середні еквівалентні дози опромінення клітин кісткового мозку і периферичної крові при введенні терапевтичних доз йоду-131 становлять приблизно 0,3–0,5 Гр [16, 17]. З кожним наступним курсом відбувається акумуляція поглинутих доз, які за 6–7 ін'єкцій йоду-131 можуть досягати 3–3,5 Гр [18]. Лімфоцити належать до найбільш радіочувливих соматичних клітин організму. Виявлене нами суттєве збільшення РС ДНК лімфоцитів після введення ізотопу і його тривале збереження на підвищеному рівні свідчить про негативну дію радіоїоду на хромосомний апарат лімфоцитів периферичної крові, попри відносно невеликі дози опромінення. Найбільш інтенсивні темпи репараційних процесів припадають на перші дні після дії опромінення, але значна частина радіаційних ушкоджень ДНК може залишатися не виправленими і в наступних генераціях клітин, тобто після подальших мітозів [19, 20]. Про що свідчить і збільшення кількості хромосомних аберацій через багато років після дії іонізуючого випромінювання [21]. Цим можна пояснити і більш високі базові показники РС ДНК у групі хворих з віддаленими Мт. Ця категорія пацієнтів, як правило, проходить декілька курсів РЙТ (іноді поєднано з дистанційною променевою терапією). Підвищені показники РС у цих хворих є, вірогідно, остаточною реакцією генетичного апарату клітин на попередній радіаційний вплив, що не встигає прийти до норми між курсами РЙТ (зазвичай 6 міс).

Порушення в структурі ДНК, зміна генної експресії та транскрипції в клітинах імунної системи призводять до функціональної неповноцінності і/або інтерфазної загибелі (апоптозу) частини особливо радіочувливих субпопуляцій лімфоцитів. Імовірність цього підтверджується також літературними даними про істотне пригнічення у онкологічних хворих здатності лімфоцитів периферичної крові до репарації ДНК [22].

Наслідком цього в свою чергу можуть бути довготривалі функціональні зміни в системі імунітету, послаблення протипухлинного захисту і розвиток клінічних проявів імунодефіциту [23]. Стан імунної системи належить до факторів, що значною мірою впливають на прогноз захворювання і якість життя

хворих на рак. Тому необхідні подальші дослідження для обґрунтованої оцінки імуногематологічних наслідків впливу радіоїоду, їх ступеня і тривалості. Це дозволить визначити доцільність і розробити показання до застосування засобів імунореабілітації в комплексному лікуванні хворих на РЩЗ з метою мінімізації негативного впливу РЙТ і підвищення ефективності лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Введення радіоїоду хворим на РЩЗ призводить до підвищення рівня РС ДНК у лімфоцитах периферичної крові, що є свідченням наявності радіаційних пошкоджень ДНК. РС ДНК досягає максимальних значень на 7-му добу і залишається вірогідно підвищеним принаймні протягом 1 міс після введення РФП.

2. Встановлено, що у хворих на РЩЗ з віддаленими Мт вихідний рівень (до прийому радіоїоду) РС ДНК на 25% вищий порівняно з показниками хворих без Мт-ураження.

3. При наявності віддалених Мт спостерігається зниження базового рівня ЗС ДНК у лімфоцитах периферичної крові, що може свідчити про метаболічні порушення в клітинах. Введення йоду-131 призводить до додаткового зниження ЗС ДНК, що проявляється головним чином у ранні терміни після прийому радіоїоду.

4. В усі терміни спостереження показники РС після прийому терапевтичної активності радіоїоду були вищими, ніж після діагностичного сканування.

5. Через 6 міс після введення як діагностичної, так і терапевтичної активності йоду-131 відбувається відновлення показників РС та ЗС ДНК до рівня вихідних значень, але не досягає рівня здорових людей.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Василенко НЛ, Невинский ГА. Ферменты прямой, эксцизионной и коррекционной систем репарации высших и низших организмов и их биологическая роль. Мол биол 2003; **37** (6): 944–60.
2. Nakem R. DNA-damage repair; the good, the bad, and the ugly. EMBO J 2008; **27** (4): 589–605.
3. Жижина ВП. Связь структурных характеристик ДНК эукариот и ее чувствительности к действию малых доз ионизирующей радиации. Рад биол Радиоэкол 1999; **37** (6): 41–8.
4. Газиев АИ. Повреждение ДНК в клетках под воздействием ионизирующей радиации. Рад биол Радиоэкол 1999; **39** (6): 630–9.
5. Maser RS, DePinho RA. Connecting chromosomes, crisis, and cancer. Science 2002; **297**: 565–9.
6. Valerie K, Povirk L. Regulation and mechanisms of mammalian double-strand break repair. Oncogene 2003; **22**: 5792–812.
7. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga W, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. Eur J Endocrinol 2004; **151**: 539–48.
8. Robbins MJ, Slumberger PF, Schlumberger M, et al. Post surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. Eur J Endocr 2005; **153**: 651–9.

**PECULIARITIES OF LYMPHOCYTE  
DNA SYNTHESIS IN THYROID CANCER  
PATIENTS UNDER CONDITIONS  
OF RADIOIODINE THERAPY**

*G.A. Zamotayeva, N.M. Stepura, M.M. Goidash,  
M.D. Tronko*

9. Gutierrez S, Carbonell E, Galofre P, *et al.* Cytogenetic damage after I<sup>131</sup>-iodine treatment for hyperthyroidism and thyroid cancer. A study using the micronucleus test. *Eur J Nucl Med* 1999; **26** (12): 1589–96.

10. Ballardini M, Gemignani F, Bodei L, *et al.* Formation of micronuclei and of clastogenic factor(s) in patients receiving therapeutic doses of iodine-131. *Mutat Res* 2002; **514** (1–2): 77–85.

11. Watanabe N, Kanegane H, Kinuya S, *et al.* The radiotoxicity of I<sup>131</sup>I therapy of thyroid cancer: assessment by micronucleus assay of B lymphocytes. *J Nucl Med* 2004; **45** (4): 608–11.

12. Erselcan T, Sungu S, Ozdemir S, *et al.* Iodine-131 treatment and chromosomal damage: in vivo dose-effect relationship. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; **31** (5): 676–84.

13. Rodrigues CL, Corbo R, Proença Martins FP, *et al.* Low dosage of I<sup>131</sup>iodine effects on chromosomes. *Yale J Biol Med* 2003; **76** (3): 109–14.

14. Hengstler JG, Bockisch A, Fuchs J, *et al.* Increase in DNA single-strand break rejoining by continuous exposure of human mononuclear blood cells to radioiodine ((<sup>131</sup>I)I) in vitro. *Int J Radiat Biol* 1997; **72** (5): 607–13.

15. Clarkson JM, Evan R. Unscheduled DNA synthesis in human leucocytes after exposure to UV-light. *Mutat Res* 1972; **14**: 413–30.

16. M'Kacher R, Legal JD, Schlumberger M, *et al.* Biological dosimetry in patients treated with iodine 131 for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; **37**: 1860–4.

17. Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, Reinert C. To the editor: Blood dosimetry and dose-rate effects after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2005; **46** (5): 899.

18. M'Kacher R, Schlumberger M, Legal JD, *et al.* Biologic dosimetry in thyroid cancer patients after repeated treatments with iodine-131. *J Nucl Med* 1998; **39** (5): 825–929.

19. Сергеева ЛА. Роль ферментов репарации ДНК в реализации генетических повреждений и гибели клеток. Проблемы криобиологии 1998; **4**: 31–6.

20. Москалева ЕЮ, Илюшина НА. Репарация и репликация ДНК в облученных клетках. Итоги науки и техники. Радиобиология 1990; **9**: 216.

21. Шевченко ВА, Семов АБ, Акаева ЭА. Цитогенетические эффекты у лиц, пострадавших в результате аварии АЭС. Радиобиология 1995; **35** (5): 646–54.

22. Неруш ЕВ, Новицкий ВВ, Севостьянова НВ и др. Особенности репаративного синтеза ДНК у больных раком легких. Бюл СО РАМН 2005; **116** (2): 79–81.

23. Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. *Exp Hematol* 2002; **30** (6): 513–28.

**Summary.** *The authors present the results of a study of general and reparative synthesis of DNA in peripheral blood lymphocytes in 127 patients with differentiated thyroid cancer, having received therapeutic (4130–4730 MBq) and diagnostic doses (70–80 MBq) of iodine-131, and in 36 donors. It has been established that radioiodine led to a decrease in general DNA synthesis and an increase in reparative DNA synthesis in patients' lymphocytes. Reparative DNA synthesis reached maximal values on day 7 and remained significantly elevated at least within 6 months after isotope administration. For all periods of follow-up, the indices of reparative synthesis after administration of therapeutic doses of radioiodine were higher compared to diagnostic scintigraphy. In the group of patients with distant metastases who received several courses of radioiodine therapy, the baseline level of reparative DNA synthesis exceeded by 25% the same indicator in patients without metastases. Thus, the data obtained suggest that peripheral blood irradiation under conditions of radioiodine therapy appears to be sufficient to induce long-term radiation injury of DNA in lymphocytes. Further investigations are needed for a grounded estimation of immuno-hematological after-effects of radioiodine, for determining their degree and duration.*

**Key Words:** thyroid cancer, iodine-131, radioiodine therapy, general DNA synthesis, reparative DNA synthesis.

**Адреса для листування:**

Замотаєва Г.А.

04114, Київ, вул. Вишгородська, 69

ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка» АМН України

E-mail: office@thyroid.kiev.ua