



УДК 616.441-006.55

© 2008

Л. Г. Воскобойник, Т. І. Богданова, К. Ромей, Р. Елізей,
А. Пинкейра, член-кореспондент НАН України М. Д. Тронько

Експресія симпортера натрію/йоду (NIS) в післячорнобильських фолікулярних аденомах щитовидної залози

The expression of NIS protein by immunohistochemistry with the use of a specific monoclonal antibody in 24 post-Chernobyl thyroid follicular adenomas surrounding by normal tissues is studied. It is shown that thyroid follicular adenomas are characterized by heterogeneity as for the expression and localization of NIS. The part of tumors (37.5%) shows the diffuse or local increase of membrane's NIS expression. Nearly in a half of adenomas (45.8%), the immunohistochemical reaction was absent. Localization of NIS in cytoplasm was detected only in oxyphilic cells adenomas.

NIS є трансмембранним білком, що інтегрований до базолатеральної поверхні тироцитів і забезпечує надходження до них йоду, який є необхідним компонентом для біосинтезу тиреоїдних гормонів [1, 2]. Необхідно зауважити, що виконувати функцію транспортувальника йоду NIS здатен лише за його мембранної локалізації. Показано, що при деяких патологічних станах відбувається транслокація зазначеного білка в цитоплазму клітин, зокрема в новоутвореннях щитовидної залози (ЩЗ). Вважають, що за таких обставин NIS є функціонально неактивним і не забезпечує процеси поглинання клітинами йоду з крові [3–5].

Встановлено, що гіперфункціональні токсичні фолікулярні аденоми (ФА) ЩЗ характеризуються надекспресією NIS, який є інтегрованим до плазматичної мембрани [6–8]. Відносно нетоксичних ФА дані літератури є суперечливими. Так, частина пухлин характеризується посиленням експресії NIS-білка, однак його локалізація є переважно цитоплазматичною. В іншій частині ФА спостерігається зниження вмісту NIS, навіть його відсутність. Деякі з пухлин характеризуються помітним локальним чи дифузним посиленням експресії NIS, який є інтегрованим до плазматичної мембрани, тобто функціонально активним [7, 9]. Таким чином, нетоксичні ФА є досить гетерогенною групою щодо експресії NIS-білка, однак причину такої різниці на сьогодні не з'ясовано. Відомо, що аденоми ЩЗ відрізняються за гістологічною будовою та походженням, тобто можуть розвиватися як із звичайних клітин фолікулярного епітелію, так і з оксифільних. Доведено, що в ФА ступінь поширеності і інтенсивності імуногістохімічної реакції з антитілами до тироглобуліну (який поряд з NIS

є тиреоїдспецифічною сполукою) залежить від гістологічної будови пухлин [10]. Можливо, що така закономірність властива й NIS.

Оскільки одним з факторів регуляції функціональної активності NIS є йод, безумовну зацікавленість викликають дослідження щодо експресії NIS у ФА, які виникли в осіб, що зазнали впливу радіоактивного йоду внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Такі дані в сучасній літературі відсутні. У зв'язку з цим мета нашого дослідження полягала у визначенні експресії NIS у післячорнобильських ФА ЩЗ та порівнянні отриманих даних з гістологічною будовою пухлин.

Досліджено 24 ФА ЩЗ, що були видалені оперативним шляхом у осіб, які були дітьми чи підлітками на час аварії на ЧАЕС. Середній вік пацієнтів на момент операції становив (23 ± 7) років, середній латентний період (тобто час, що минув між Чорнобильською катастрофою і оперативним втручанням) — (14 ± 1) років. У всіх випадках досліджено і позапухлинну відносно незмінену тканину (НТ) ЩЗ. Ділянки пухлин та НТ фіксували в 10% нейтральному формаліні, зневоднювали в етанолах і заливали в парафін. Препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином і вивчали у мікроскопах “Leica”, “Zeizz” (Німеччина). Діагноз “фолікулярна аденома” встановлювався згідно з класифікацією ВООЗ [11] і був додатково верифікований міжнародною групою експертів-патологів [12]. Дослідження експресії NIS проведені за допомогою імуногістохімічних реакцій з відповідними антитілами (BRAHMS, Італія) за непрямим імунопероксидазним методом [8, 13, 14]. При аналізі результатів використовували такі параметри: локалізація NIS (цитоплазматична чи мембранна) та поширеність мембранної реакції (3+ — забарвлена переважна більшість клітин; 2+ — локальна, але поширена реакція, забарвлено не менш 30% клітин; 1+ — забарвлено поодинокі клітини чи невеликі їх скупчення; 0 — негативна реакція).

У всіх зразках НТ ми спостерігали наявність NIS-позитивних клітин, причому забарвлення було скрізь мембранним. Зауважимо, що реакція була гетерогенною — лише окремі тироцити чи їх невеличкі скупчення були позитивними (рис. 1). Навіть у межах одного фолікула виявлялися як NIS-позитивні, так і NIS-негативні тироцити. За кількісним показником реакція в зразках НТ була на рівні 1+.

У чотирьох ФА (16,77%) відмічено виражену цитоплазматичну реакцію, що, за даними літератури, свідчить про збільшення в клітинах вмісту функціонально неактивного NIS-білка [1, 14]. На протилежність зазначеним пухлинам, у 9 з 24 ФА (37,5 %) спостерігалось різке посилення експресії NIS за умов його мембранної локалізації (див. рис. 1), при цьому в п'яти випадках були забарвлені майже всі пухлинні клітини, а ще в чотирьох реакція була локальною, але поширеною (табл. 1). Необхідно звернути увагу на те, що в усіх дев'яти випадках мембранна реакція супроводжувалася слабким забарвленням і цитоплазми клітин. У решти ФА (11 випадків чи 45,8%) реакція з антитілами до NIS була відсутня (див. рис. 1). На

Таблиця 1. Показники імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у ФА ЩЗ залежно від гістологічної будови пухлин, $n = 24$

Гістологічна будова	Мембранна реакція				Цитоплазматична реакція
	3+	2+	1+	0	
Мікрофолікулярна, $n = 7$	2	1	0	3	1
Солідна, $n = 9$	2	0	0	5	2
Нормофолікулярна, $n = 8$	1	3	0	3	1
Усього	5	4	0	11	4
	(20,8%)	(16,7%)		(45,8%)	(16,7%)

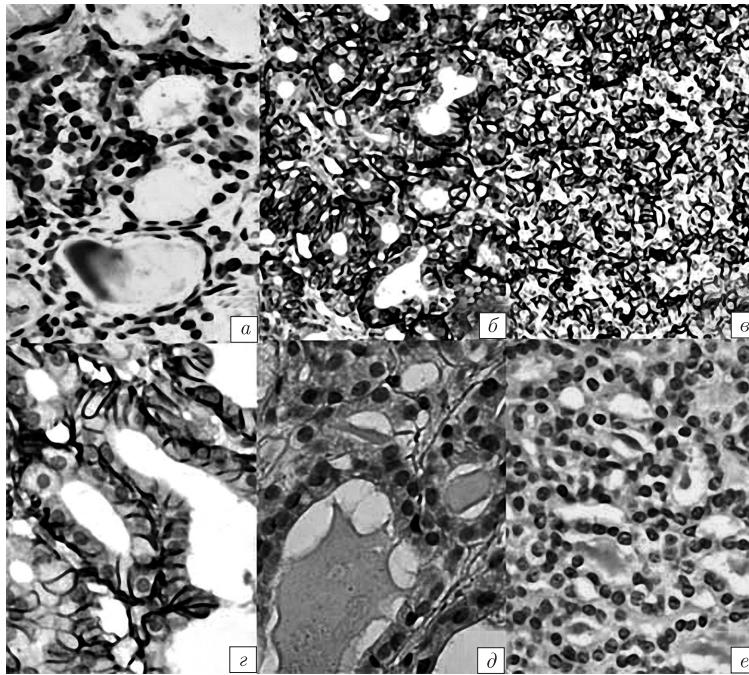


Рис. 1. Імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS. *a* — відносно незмінена тканина ЩЗ, мембранне забарвлення виявляється в окремих клітинах, реакція 1+; *б* — ФА мікрофолікулярної будови, посилення експресії NIS за його мембранної локалізації; реакція 3+; *в* — ФА солідної будови, посилення експресії NIS за його мембранної локалізації; реакція 3+; *г* — ФА нормофолікулярної будови, посилення експресії NIS за його мембранної локалізації; реакція 2+; *д* — ФА нормофолікулярної будови, цитоплазматична локалізація NIS; *е* — ФА мікрофолікулярної будови, імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS відсутня

думку інших дослідників, така картина відповідає дуже низькому рівню експресії NIS-білка, виявити який імуногістохімічний метод не дає змоги [7, 9].

Згідно з результатами наших досліджень, показники імуногістохімічної реакції не залежали від гістологічної будови пухлин. Так, посилення експресії мембранного NIS (3+ та 2+) чи його транслокація до цитоплазми тиреоїдних клітин спостерігалось в пухлинах різної будови майже в рівних співвідношеннях (див. табл. 1).

У дослідженій групі ФА сім пухлин характеризувалися вираженими оксифільними змінами. Серед них посилення експресії NIS за умов його мембранної локалізації відзначено лише у двох пухлинах. Ще одна ФА була негативною до NIS. У решти ФА (чотири пухлини) ми спостерігали цитоплазматичне імуногістохімічне забарвлення. Цікавим є те, що позитивна цитоплазматична реакція з антитілами до NIS була відмічена лише в оксифільноклітинних пухлинах. Крім того, серед досліджених аденом дві були нетиповими — парагангліомоподібна та світлоклітинна. В обох випадках реакція з антитілами до NIS була негативною. Додатково зазначимо, що одна ФА, в якій спостерігалася виражена локальна мембранна реакція, характеризувалася наявністю світлоклітинних ділянок. У таких локусах імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS була негативною. Однак невелика кількість спостережень не є достатньою для остаточних висновків і потрібні подальші дослідження, у тому числі із залученням до групи папілярних карцином ЩЗ.

Таким чином, досліджені нами післячорнобильські ФА характеризувалися певною гетерогенністю щодо експресії та локалізації NIS-білка, що не було асоційовано з гістологічною

будовою пухлин. Цитоплазматична локалізація NIS спостерігалася виключно в оксифільно-ноклітинних аденомах. Нетиповим ФА була властива відсутність імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS.

1. *Dohan O., De la Vieja A., Paroder V. et al.* The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance // *Endocrin. Rev.* – 2003. – **24**, No 1. – P. 48–77.
2. *Кавоюк Н. С.* Структура и регуляция ферментов тиреоидного гормонопозеза // *Укр. біохім. журн.* – 2006. – **78**, № 1. – С. 5–19.
3. *Baker C. H., Morris J. C.* The sodium-iodide symporter // *Curr. Drug. Targets Immun. Endocrinol. Metab. Disord.* – 2004. – **4**, No 3. – P. 167–174.
4. *Donah O., Carrasco N.* Advances in Na^+/I^- symporter (NIS) research in the thyroid and beyond // *Mol. and Cell. Endocrinol.* – 2003. – **213**. – P. 59–70.
5. *Schlumberger M., Lacroix L., Russo D. et al.* Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – **3**, No 3. – P. 260–269.
6. *Tonacchera M., Viacava P., Fanelli G. et al.* The sodium-iodide symporter protein is always present at a low expression and confined to the cell membrane in non-functioning nonadenomatous nodules of toxic nodular goitre // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2004. – **61**, No 1. – P. 40–45.
7. *Syrenicz A., Wolny M., Kram A. et al.* Analysis of the Sodium Iodide Symporter Expression in Histological Slides from a Nodular Goiter // *Arch. Med. Res.* – 2007. – **38**, No 2. – P. 219–226.
8. *Scipioni A., Ferretti E., Soda G. et al.* hNIS protein in thyroid: the iodine supply influences its expression and localization // *Thyroid.* – 2007. – **17**, No 7. – P. 613–618.
9. *Tonacchera M., Viacava P., Agretti P. et al.* Benign nonfunctioning thyroid adenomas are characterized by defective targeting to cell membrane or a reduced expression of the sodium iodide symporter protein // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 2002. – **87**. – P. 352–357.
10. *Богданова Т. І., Воскобойник Л. Г., Зурнаджу Л. Ю.* Імуногістохімічне дослідження експресії тироглобуліну у фолікулярних аденомах щитовидної залози дітей та підлітків // *Патологія.* – 2005. – № 3. – С. 24–28.
11. *DeLelis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng Ch.* Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. – Lyon: IARC Press, 2004. – 320 p.
12. *Thomas G. A., Williams E. D., Becker D. V. et al.* Thyroid tumor banks // *Science.* – 2000. – **289**, No 29. – P. 2945–2948.
13. *Wapnir I. L., Rijn M., Nowels K. et al.* Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 2003. – **88**, No 4. – P. 1880–1888.
14. *Faggiano A., Caillou B., Lacroix L. et al.* Functional characterization of human thyroid tissue with immunohistochemistry // *Thyroid.* – 2007. – **17**, No 3. – P. 203–211.
15. *Lacroix L., Pourcher T., Magnon C. et al.* Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a comparison study with other iodide transporters // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 2004. – **89**, No 3. – P. 1423–1428.

Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка АМН України, Київ
Пізанський університет

Надійшло до редакції 25.02.2008