

# Ассоциация генетических маркеров с развитием резистентности и нежелательных реакций при радиойодтерапии у больных раком щитовидной железы

**Мухамадиев Р. Х.<sup>1</sup>, Денисенко Н. П.<sup>1,2</sup>, Качанова А. А.<sup>1</sup>, Перфильева О. М.<sup>1</sup>,  
Растворова Т. Д.<sup>1</sup>, Стригункова Е. В.<sup>1</sup>, Сычев Д. А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> – Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Ключевые слова:** радиойодтерапия; полиморфизм генов; резистентность

## Для цитирования:

Мухамадиев Р. Х., Денисенко Н. П., Качанова А. А., Перфильева О. М., Растворова Т. Д., Стригункова Е. В., Сычев Д. А. Ассоциация генетических маркеров с развитием резистентности и нежелательных реакций при радиойодтерапии у больных раком щитовидной железы. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):24–25. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-24-25>

**Поступила:** 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

## Введение

Первичным лечением рака щитовидной железы является хирургическое вмешательство: тотальная тиреоидэктомия, либо гемитиреоидэктомия. После тотальной тиреоидэктомии для абляции оставшейся ткани щитовидной железы, а также облегчения последующего мониторинга заболевания может быть назначена радиойодтерапия [1]. Радиойодтерапия возможна благодаря способности клеток щитовидной железы избирательно поглощать йод, при этом концентрация радиоактивного изотопа <sup>131</sup>I в щитовидной железе оказывается во много раз больше концентрации в крови. Основным принципом такого распределения является механизм активного транспорта <sup>131</sup>I из крови в фолликулярный эпителий щитовидной железы посредством Na-I-симпортера, который представляет собой мембранный гликопротеин [2]. В результате высокодозной радиойодтерапии могут развиваться нежелательные реакции в виде нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, гастрит и др.), дисфункции слюнных желёз, проявляющейся отёком и болью в околоушной области, затруднённым глотанием с развитием лучевого сиалоаденита [3]. Критериями радиойодрезистентности являются: наличие по крайней мере одного очага, не накапливающего радиоактивный йод, или прогрессирование опухолевого процесса в течение года после лечения радиоактивным йодом в терапевтической активности (3,7 ГБк и более), или отсутствие регрессии опухоли при суммарной лечебной активности не более 22 ГБк (600 мКи) [4]. Представляется значимым изучение роли полиморфизмов генов *NFKB1*, *ATM*, *ATG16L2* и *ATG10*, продукты которых участвуют в процессах восстановления ДНК в ответ на повреждение и при аутофагии, в формировании резистентности к радиойодтерапии больных раком щитовидной железы [5].

## Цель

Изучить ассоциации между носительством полиморфизмов генов *NFKB1*, *ATM*, *ATG16L2* и *ATG10* и развитием резистентности к радиойодтерапии, возникновением нежелательных реакций у больных раком щитовидной железы.

## Материалы и методы

В исследование было включено 438 пациентов, среди них 126 мужчин (28,8 %) и 312 женщин (71,2 %), поступивших в отделение радиологии клиники имени проф. Ю.Н. Касаткина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с апреля 2021 по декабрь 2022 года. Медиана возраста составила 56 лет. Пилотное фармакогенетическое исследование было проведено у 181 пациента, носительство однонуклеотидных полимор-

физмов (rs230493) *NFKB1*, (rs11212570) *ATM*, (rs10898880) *ATG16L2* и (rs10514231, rs1864183, rs4703533) *ATG10* определялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью наборов TaqMan™.

## Результаты

Резистентность к радиоiodтерапии наблюдалась в 44 (10,0 %) случаях из 438. По результатам проведённого генотипирования 181 пробы резистентными к радиоiodтерапии оказались 11 (6,1 %) пациентов. Достоверной зависимости между носительством отдельных полиморфизмов и развитием резистентности к радиоiodтерапии обнаружено не было,  $p > 0,05$ . По результатам анкетирования пациентов о возникновении нежелательных симптомов после проведения радиоiodтерапии на момент госпитализации частота их возникновения составила: локальные симптомы — 65,8 %, церебральные симптомы — 46,8 %, желудочно-кишечные симптомы — 57,9 %, симптомы интоксикации — 54,4 %. Признаки сиалоаденита по результатам телефонного анкетирования регистрировались у 25,2 % пациентов спустя 6 месяцев после радиоiodтерапии. В проведённом исследовании было обнаружено, что на этапе стационарного лечения  $^{131}\text{I}$  носительство полиморфизма rs1864183 гена *ATG10* достоверно ассоциируется с развитием желудочно-кишечных симптомов. Полиморфизмы rs10514231 *ATG10* и rs1800469 *TGFBI*, в свою очередь, связаны с развитием церебральных симптомов, а rs10514231 *ATG10* — с интоксикацией. Развитие признаков сиалоаденита через 6 месяцев после проведения радиоiodтерапии было достоверно связано с наличием генотипа AA по rs1800469 *TGFBI*.

## Заключение

В ходе проведённого исследования установлена необходимость дополнительного уточнения влияния генетических факторов на эффективность радиоiodтерапии, а также на развитие нежелательных реакций при проведении радиоiodтерапии. Дальнейшие исследования необходимо проводить на основе более широкой выборки и применения методов полногеномного секвенирования.

## Список литературы / References

1. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2014;81:1–122. DOI: 10.1111/cen.12515.
2. Levy O, De la Vieja A, Carrasco N. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): recent advances. *J Bioenerg Biomembr*. 1998 Apr;30(2):195–206. DOI: 10.1023/a:1020577426732.
3. Silberstein EB. Reducing the incidence of  $^{131}\text{I}$ -induced sialadenitis: the role of pilocarpine. *J Nucl Med*. 2008 Apr;49(4):546–549. DOI: 10.2967/jnumed.107.049411.
4. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856–1883. DOI: 10.1093/annonc/mdz400.
5. Dyavaiah M, Rooney JP, Chittur SV, Lin Q, Begley TJ. Autophagy-dependent regulation of the DNA damage response protein ribonucleotide reductase 1. *Mol Cancer Res*. 2011 Apr;9(4):462–475. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0473.