

Г.В. Зелінська

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

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, метастази, радіоїодорезистентність, тонкогілкові аспіраційні пункційні біопсії, тиреоїдна пероксидаза.

ЦИТОХІМІЧНЕ ТА ІМУНОЦИТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ТИРЕОЇДНОЇ ПЕРОКСИДАЗИ В ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЙОГО РАДІОІОДОРЕЗИСТЕНТНИХ МЕТАСТАЗІВ

Мета: визначення експресії тиреоїдної пероксидази (ТПО) в пунктах новоутворень щитоподібної залози (ЩЗ) і післяопераційних метастазах папілярного тиреоїдного раку; порівняння результативності цитохімічного та імуноцитохімічного методів визначення експресії ензиму до оперативного втручання для прогнозування радіоїодорезистентності зазначеного типу карцином. **Об'єкт і методи:** імуноцитохімічні та цитохімічні дослідження проводили на матеріалі тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій у 30 пацієнтів зі злоякісними та 33 — із доброякісними новоутвореннями ЩЗ, а також при вивченні 20 метастазів, виявлених після проведення тиреоїдектомії та радіоїодотерапії (10 — радіоїодочутливі, 10 — радіоїодорезистентні метастази). Застосовували непрямий імунопероксидазний метод із використанням моноклональних антитіл до ТПО. Для цитохімічного виявлення активності ТПО використовували модифікований авторами бензидиновий метод. **Результати:** за допомогою адаптованого методу цитохімічного виявлення активності ТПО в пунктах у більшості доброякісних новоутворень у всіх епітеліальних клітинах виявлено активність ензиму. Навпаки, серед досліджених карцином не було жодної, в пункті якої таку активність мали б усі клітини тиреоїдного епітелію. Це дозволяє вважати метод цитохімічного виявлення активності ТПО в пунктах корисним у передопераційній цитологічній диференційній діагностиці новоутворень ЩЗ. Досить високі показники точності позитивного прогнозування (100%), специфічності (88%) та чутливості (70%) методу ще раз свідчать про його важливість. **Висновки:** модифікація цитохімічного визначення активності ТПО в епітелії пунктів ефективна в диференційній цитологічній діагностиці злоякісних та доброякісних тиреоїдних пухлин. Збіг результатів цитохімічного та імуноцитохімічного методів дослідження експресії ТПО в епітелії пунктів післяопераційних радіоїодорезистентних та радіоїодочутливих метастазів обґрунтовує можливість використання обох методів у передопераційному прогнозуванні радіоїодорезистентності папілярних тиреоїдних карцином.

Відомо, що тиреоїдна пероксидаза (ТПО) — фермент, розміщений на апікальній поверхні мікрроворсинок клітин фолікулярного епітелію щитоподібної залози (ЩЗ). У численних дослідженнях встановлено, що ТПО каталізує процеси органіфікації та окисної конденсації, необхідні для утворення біологіч-

но активних тиреоїдних гормонів — трийодтироніну і тироксину [1–4]. Зниження процесу органіфікації, яке здійснюється в результаті зменшення експресії ТПО, призводить до швидкого ефлюксу радіоїоду з клітини та зменшує ефективність його акумуляції. Це може бути однією з причин розвитку радіо-

йодорезистентності, яка є серйозною проблемою в діагностиці та лікуванні тиреоїдних папілярних карцином (ПК) [5–8]. Деякі дослідження свідчать, що експресія ТПО може бути не тільки маркером малігнізації тиреоїдних пухлин, але і прогностичним чинником їх клінічної поведінки. Продемонстровано зворотну залежність між рівнем експресії ТПО у тканині пухлини та стадією за TNM [9, 10]. У біохімічних дослідженнях встановлено, що активність ТПО у злоякісних новоутвореннях ЩЗ значно знижена у порівнянні з доброякісними пухлинами та нормальною тиреоїдною тканиною. Редукція активності ТПО та її матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) при диференційованій ПК становить 55–70% [11, 12]. Біохімічний метод — найточніший метод визначення активності ферменту. Але його неможливо пристосувати при цитологічній діагностиці, оскільки для здійснення біохімічного методу необхідна значна кількість матеріалу, якого виявляється недостатньо при проведенні тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ).

За допомогою антитіл до ТПО визначається експресія ензиму в нормальних тканинах та доброякісних новоутвореннях, але тільки у 3% злоякісних пухлин. Показано, що в пунктатах 68–87% доброякісних новоутворень з антитілами реагує більше ніж 80% клітин, а в пунктатах карцином — менше ніж 80% клітин. Тому імуноцитохімічне визначення ТПО в пунктатах активно використовують для диференційної цитологічної діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень ЩЗ [13–16]. Імуноцитохімічний метод виявлення ТПО використовують у багатьох лабораторіях світу, але він дозволяє виявляти лише окремі епітопи антигену, а не активність ферменту, зміни якої відбуваються при малігнізації. Крім того, для здійснення методу необхідні високоякісні реактиви. Перспективним для визначення активності ТПО в пунктатах здається цитохімічний метод, оскільки він виявляє саме активність ферменту і не потребує високоякісних реактивів. Але поодинокі давніші спроби цитохімічного визначення активності ТПО в матеріалі ТАПБ новоутворень ЩЗ були невдалими [17–19].

Мета виконаної роботи — визначення експресії ТПО в пунктатах новоутворень ЩЗ і післяопераційних метастазах ПК ЩЗ; порівняння результативності цитохімічного та імуноцитохімічного методів визначення експресії ензиму до оперативного втручання для прогнозування радіоїодорезистентності зазначеного типу карцином.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Імуноцитохімічні та цитохімічні дослідження проводили на матеріалі ТАПБ 30 пацієнтів із карциномами ЩЗ, у 33 осіб з доброякісними новоутвореннями ЩЗ, а також при вивченні 20 метастазів, виявлених після проведення тиреоїдектомії та радіоїодотерапії: 10 — радіоїодочутливі метастази (РЙЧМ), 10 — радіоїодорезистентні метастази (РЙРМ). Па-

цієнти проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодотерапію в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка». Усі вони дали інформовану згоду на використання їх біологічних матеріалів у дослідницьких цілях.

Для імуноцитохімічних досліджень використовували фіксовані метанолом та забарвлені за методом Романовського пунктати. Застосовували непрямий імунопероксидазний метод із використанням моноклональних антитіл (МкАт) миші до ТПО (ТРО-47, DakoCytomation, Denmark, розведення 1:50). Як антитіла другого шару використовували МкАт проти g-глобулінів миші (DakoCytomation, Denmark, розведення 1:100).

Для цитохімічного виявлення активності ТПО в епітелії пункційного матеріалу використовували модифікований нами бензидиновий метод. Нефіксований та висушений на повітрі пунктат первинного новоутворення чи метастазу, який містив достатню кількість епітеліальних клітин (що встановлено при мікроскопічному дослідженні нативних пунктатів), обробляли буфером Трис-НСІ (рН 6,0–6,15) протягом декількох секунд. Буфер обережно зливали. Після висушування препарату його обробляли 0,1% розчином NH_4Mo на 0,85% розчині NaCl протягом 10 хв при 4 °С. Після обережного зливання зазначеного розчину з препарату на останній наносили реакційну суміш, яку готували безпосередньо перед проведенням реакції: 1 мг бензидину розчиняли у 3 мл диметилформаміду чи ацетону, додавали 1,5 мл буферу Трис-НСІ (рН 6,0–6,15), 1,9 мкл H_2O_2 , 10 мкл трилону Б та 10 мкл насиченого розчину NH_4Cl у воді; після закінчення реакції (приблизно 5 хв), препарат обережно промивали дистильованою водою та висушували. При кімнатній температурі на повітрі препарати втрачають яскравість реакції та знебарвлюються через 2–4 тиж. Як позитивний контроль цитохімічної реакції використовували відбитки тканини дифузного токсичного зобу, як негативний контроль — відбитки тканини медулярної карциноми, у клітинах якої активність ТПО відсутня. Додатковим негативним контролем реакції виявлення активності ТПО слугували препарати пунктатів, фіксовані метанолом, який пригнічує активність ферменту.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеної роботи запропоновано нову модифікацію цитохімічного бензидинового методу визначення ТПО, яка дозволила виявляти активність ферменту в матеріалі ТАПБ доброякісних та злоякісних новоутворень ЩЗ. При цьому нам вдалося позбутися недоліків методу ван Дейна, який брали за основу [18]. Так, при змінненні способу розчинення бензидину позбувалися кристалічного осаду та артефактного забарвлення ядер клітин. Введення до інкубаційної суміші буферу зі стабільним рН дозволило стабілізувати умови реакції та досягати постійного яскравого забарвлення цитоплаз-

ми тиреоцитів. Введення обробки препарату буфером перед проведенням реакції усувало проблему забарвлення еритроцитів замість цитоплазми тиреоцитів. Обробка препарату розчином NH_4Mo посилила інтенсивність реакції. Таким чином, вдалося розробити модифікацію цитохімічного бензидинового методу, яка дозволила виконувати ефективніше визначення активності ТПО в пункційному матеріалі новоутворень ЩЗ. За допомогою модифікованого методу досліджено активність ТПО в цитологічних препаратах, отриманих під час ТАПБ новоутворень ЩЗ у пацієнтів, які згодом були прооперовані. Згідно з патогістологічним післяопераційним діагнозом, у 30 з них були карциноми (26 папілярних, 3 фолікулярних та 1 анапластична), у 26 — аденоматозні вузлові зоби та у 7 — фолікулярні аденоми. У пунктатах 29 (88%) із 33 доброякісних новоутворень ЩЗ практично всі тиреоцити яскраво забарвлювались, що свідчило про високу активність ТПО в їх цитоплазмі. У 4 (12%) із 33 випадків активність ТПО була виявлена не в усіх тиреоцитах (рис. 1). Цим хворим встановлено гістологічний діагноз «аденома мікрофолікулярної будови».

Водночас епітеліальні клітини з активністю ТПО не виявлені в пунктатах у 20 (67%) із 30 пацієнтів із карциномами. Серед інших 10 (33%) випадків досліджених карцином наявні поодинокі клітини, що проявляли зазначену активність. Таким чином, за допомогою адаптованого нами цитохімічного методу виявлення активності ТПО доведено, що в більшості пунктів доброякісних новоутворень усі епітеліальні клітини демонстрували таку активність. Навпаки, серед 30 вивчених карцином не було жодної, в пунктаті якої ферментативна активність виявлялася б в усіх клітинах тиреоїдного епітелію (рис. 2).

Це дозволяє вважати метод цитохімічного виявлення активності ТПО в пунктатах корисним у передопераційній цитологічній диференційній діагностиці новоутворень ЩЗ. Якщо в пунктатах досліджуваного новоутворення ЩЗ всі клітини пластів тиреоїдного епітелію містять ТПО, слід вважати новоутворення доброякісним. При відсутності активності ТПО в епітелії пунктату — висока ймовірність злроякісного характеру новоутворення. Усі випадки, в яких відповідно до результатів проведеної реакції в пунктатах ми надали висновок «папілярна карцинома, Bethesda-6», підтверджені при післяопераційному гістологічному дослідженні. У 20% усіх випадків ПК вдалося діагностувати карциному на передопераційному етапі внаслідок відсутності реакції ТПО в пунктатах, коли використання лише цитологічних ознак було недостатнім (були відсутні внутрішньоядерні інвагінації, які вважаються найточнішою цитологічною ознакою карцином ЩЗ). Таким чином, нами був запропонований спосіб передопераційної діагностики ПК ЩЗ за допомогою цитохімічного визначення активності ТПО в пунктатах новоутворень. Досить високі показники точності

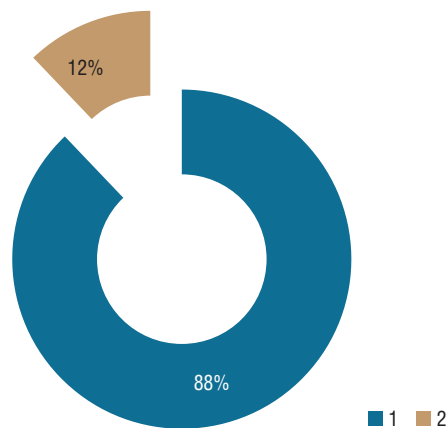


Рис. 1. Розподіл доброякісних новоутворень ЩЗ за наявністю в пунктатах ТПО-позитивних клітин: 1 — пухлини, в яких всі клітини мають активність ТПО; 2 — пухлини, в яких лише частина клітин проявляє ТПО-активність

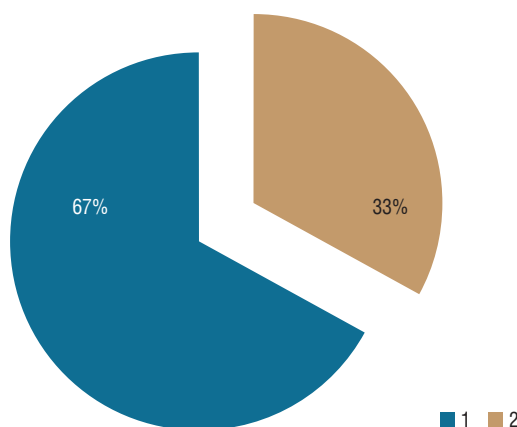
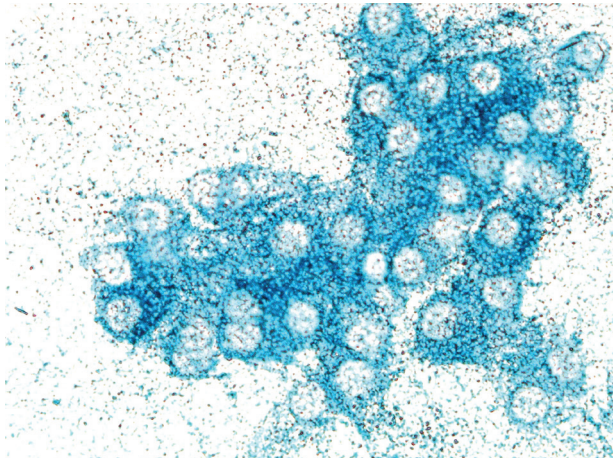


Рис. 2. Розподіл злроякісних новоутворень ЩЗ за наявністю в пунктатах клітин з активністю ТПО: 1 — пухлини, в пунктатах яких відсутня активність ТПО; 2 — пухлини з поодинокими клітинами з активністю ТПО

позитивного прогнозування (100%), специфічності (88%) та чутливості (70%) методу ще раз свідчать про його важливість. Однією з переваг цього методу є те, що він дозволяє виявляти саме активність ферменту (а не лише наявність антигенних детермінант) та дозволяє обходитися без високоартісних реактивів. Використання цитохімічного визначення активності ТПО в пунктатах особливо доцільне у складних для цитологічної діагностики випадках, коли пунктати ПК не містять повного комплексу цитологічних ознак малігнізації, таких як внутрішньоядерні інвагінації.

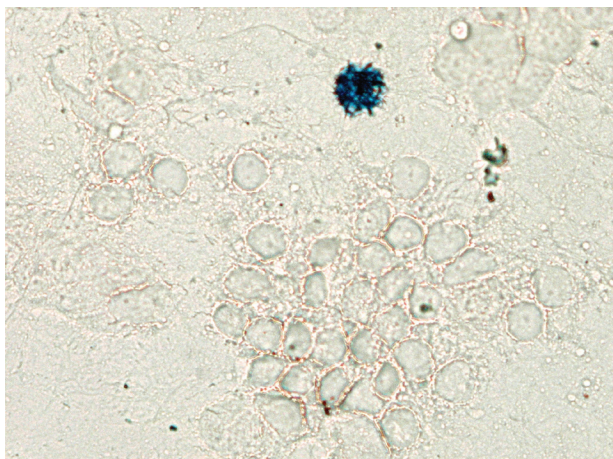
Раніше виявлено дуже високочисливу відмінність (при рівні значимості $p < 0,001$) між часткою тиреоцитів, які експресують ТПО в РЙРМ, та РЙЧМ ПК ЩЗ. На підставі цього запропоновано новий метод передопераційного прогнозування ефективності радіоїодотерапії метастазів ПК ЩЗ, виявлених після проведення тиреоїдектомії та радіоїодотерапії. При цьому відсутність ТПО в пунктатах метастазів ПК, виявлених у післяопераційний період,



а



б



в

Рис. 3. Цитохімічне (а) та імуноцитохімічне (б) визначення експресії ТПО в пунктатах РЙЧМ та цитохімічне визначення експресії ТПО в пунктатах РЙРМ ПК ЩЗ (в). х 400

свідчить про нездатність їх клітин до зв'язування радіоїоду, безперспективність лікування цим препаратом у разі наявності таких метастазів і доцільність їх хірургічного видалення. Якщо більше 77,5% тиреоцитів пунктату метастазу містять ТПО, можна прогнозувати високу ефективність радіоїодотерапії та доцільність її подальшого використання. Це може позбавити пацієнтів із РЙРМ зайвих кур-

сів радіоїодотерапії, а пацієнтів із РЙЧМ направити на радіоїодотерапію замість виконання оперативного втручання [20].

Результати проведеного аналізу ефективності радіоїодотерапії свідчать, що у 12,5% пацієнтів з РЙЧМ, в яких спочатку клітини метастазів помірно накопичували радіоїод, з часом вони втрачали цю здатність. Тобто розвивалася вторинна радіоїодорезистентність. Подібні метастази видалено хірургічним шляхом (частка ТПО-позитивних клітин у пунктатах таких метастазів становила 30–46%). Це демонструє, що проміжні значення частки клітин з експресією ТПО (30–46%), хоча й зумовлюють помірне накопичення радіоїоду, але можуть не бути достатніми для успішної радіоїодотерапії. Саме в цих випадках важливо мати уявлення про активність ТПО, що визначається за допомогою цитохімічного методу.

Проведено порівняльні дослідження експресії ТПО в пунктатах післяопераційних РЙЧМ та РЙРМ ПК ЩЗ за допомогою методів цитохімічного та імуноцитохімічного дослідження. У результаті виконаних досліджень за допомогою обох методів не виявлено експресії ТПО у групі РЙРМ. Водночас у пунктатах пацієнтів із РЙЧМ наявна експресія ТПО в усіх випадках. При імуноцитохімічному дослідженні експресію ТПО відзначали у 68–100% епітеліоцитів. При цитохімічному дослідженні експресію ТПО також спостерігали у більшості клітин. Однак точні підрахунки частки ТПО-позитивних клітин були невдалими у зв'язку з неможливістю дозбарвлення ядер клітин гематоксиліном та точної оцінки їхнього вмісту. Таким чином, результати вивчення експресії ТПО в пунктатах післяопераційних метастазів ПК ЩЗ, отримані з використанням цитохімічного та імуноцитохімічного методів, зіставні й свідчать про те, що метод цитохімічного дослідження не виявляє додаткової активності ферменту порівняно з імуноцитохімічним. Обидва методи можуть бути придатними для передопераційного прогнозування радіоїодорезистентності ПК ЩЗ (рис. 3).

Для передопераційної диференційної діагностики цитохімічний метод визначення активності ТПО в пунктатах має в певних випадках перевагу перед імуноцитохімічним, дозволяючи швидко виявити активність ТПО, а при визначенні радіоїодочутливості післяопераційних метастазів необхідно мати достатню кількість пункційного матеріалу для проведення цитологічного та цитохімічного досліджень. Забарвлені препарати можуть бути використані одночасно для проведення цитологічного дослідження та імуноцитохімічного виявлення ТПО. Водночас цитохімічна реакція виявлення експресії ТПО проводиться на нефіксованих та незабарвлених цитологічних препаратах. Тому в кожному випадку слід вирішувати, який з методів (імуноцитохімічний або цитохімічний) доцільніше використовувати.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеної роботи запропоновано модифікацію цитохімічного визначення активності ТПО в епітелії пунктів пухлин ЩЗ, яка ефективна в диференційній цитологічній діагностиці злоякісних та доброякісних тиреоїдних пухлин.

2. Проведення порівняння цитохімічного та імуноцитохімічного методів визначення експресії ТПО в епітелії пунктів післяопераційних РЙРМ і РЙЧМ демонструє зставні результати обох методів дослідження, що обґрунтовує можливість використання обох методів в передопераційному прогнозуванні радіоїодорезистентності ПК ЩЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001; **11** (5): 407–17.
- De la Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocrine-related cancer* 2018; **25** (4): 225–45.
- Mansourian AR. Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of articles. *Pak J Biol Sci* 2011; **14** (1): 1–12.
- Godlewska M, Arczewska KD. Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS One* 2017; **12** (6): e0179066.
- Furuya F, Shimura H, Hideyo S, *et al.* Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. *Cancer* 2004; **145** (6): 2865.
- Liu Ying, Marcel P, Stokkel L, *et al.* Bexarotene increases uptake of radioiodide in metastases of differentiated thyroid carcinoma. *European J Endocrinology* 2006; **154** (4): 525–31.
- Markovina S, Grigsby P, Schwarz J, *et al.* Treatment approach, surveillance, and outcome of well-differentiated thyroid cancer in childhood and adolescence. *Thyroid* 2014; **24** (7): 1121–26.
- Haugen B, Alexander E, Bible K, *et al.* 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; **26** (1): 1–133.
- Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, *et al.* Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and relevance of the histological classification. *Thyroid* 2007; **17**: 639–46.
- Caballero Y, López-Tomassetti EM, Favre J, *et al.* The value of thyroperoxidase as a prognostic factor for differentiated thyroid cancer — a long-term follow-up study. *Thyroid Res* 2015; **8**: 12.
- Czarnocka B, Pastuszko D, Janota-Bzowski M, *et al.* Is there loss or qualitative changes in the expression of thyroid peroxidase protein in thyroid epithelial cancer? *British Journal of Cancer*, 2001; **85** (6): 875–80.
- Mizukami Y, Matsubara F. Correlation between thyroid peroxidase activity and histopathological and ultrastructural changes in various thyroid diseases. *Endocrinol Jpn* 1981; **28** (4): 381–9.
- De Micco C, Savchenko V, Giorgi R, *et al.* Utility of malignancy markers in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: Comparison of Hector Battifora mesothelial antigen-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV. *Br J Cancer* 2008; **98** (4): 818–23.
- Paunovic I, Isic T, Havelka M, *et al.* Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK19 and

HBME-1 in differential diagnosis of thyroid tumors. *APMIS* 2012; **120**: 368–79.

15. Savin S, Cvejic D, Isic T, *et al.* Thyroid peroxidase immunohistochemistry in differential diagnosis of thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2006; **17**: 53–60.

16. Hoperia V. Immunocytochemical (HBME-1, TPO) and cytochemical (DAP 4) study after TAPB nodes of the thyroid gland. *Clinical endocrinology and endocrine surgery* 2010; **3** (32): 9–14. (in Ukrainian).

17. Smejkal V. A new method for the cytochemical demonstration of peroxidase activity for light, fluorescence, electron microscopy. *J histochem cytochemistry* 1976; **24**: 82–90.

18. Shtange MB. Detection of iodine peroxidase activity in the thyroid gland of human fetuses. *Probl endocrinology* 1968; **2**: 88–94.

19. Ofverholm T, Ericson LE. Diffusion artefacts and tissue fixation in thyroperoxidase cytochemistry. *Histochemistry* 1984; **81** (1): 1–8.

20. Zelinskaya HV. Cytokeratin 17 and thyroid peroxidase as immunocytochemical markers for preoperative prediction of radioiodine resistance and the effectiveness of radioiodine therapy of papillary thyroid carcinoma. *Oncology* 2019; **21** (1): 31–5. (in Ukrainian)

CYTOCHEMICAL AND IMMUNOCYTOCHEMICAL STUDIES OF THYROID PEROXIDASE' EXPRESSION IN PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF THYROID PAPILLARY CARCINOMA AND ITS RADIOIODINE RESISTANT METASTASES

G.V. Zelinska

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Summary. Objective: determination of thyroid peroxidase' (TPO) expression in punctates of thyroid gland tumors (TG) and postoperative metastases of papillary thyroid cancer; comparison of the effectiveness of cytochemical and immunocytochemical methods for determining the expression of enzyme to surgical intervention for prediction of radioiodine resistance of the mentioned type of carcinoma. **Object and methods:** immunocytochemical and cytochemical investigations were performed on the material of aspiration puncture biopsies in 30 patients with malignant and 33 with benign thyroid tumors, as well as in the study of 20 metastases detected after thyroidectomy and radioiodine therapy (10 — radioiodine susceptible, 10 — radioiodine resistant metastases). An indirect immunoperoxidase method was used using McAB to TPO. The benzidine method modified by the authors was used for cytochemical detection of TPO activity. **Results:** with our adapted cytochemical method of detection of TPO activity in punctates, it has been proved that in most benign tumors all epithelial cells exhibited this activity. On the contrary, none of the carcinomas studied did not meet, at which point this activity would have all epithelial cells. This suggests that the method of cytochemical detection of TPO activity in FNA smears is useful in preoperative cytological differential diagnosis of thyroid tumors. Pretty high indicators of accuracy of posi-

*tive prediction (100%), specificity (88%) and sensitivity (70%) of the method indicate its usefulness. The results of TPO expression in papillary thyroid carcinoma metastases detected in the postoperative period, obtained using cytochemical and immunocytochemical methods, coincide and demonstrate that both methods may be suitable for preoperative prediction of radioiodine resistance of papillary thyroid carcinoma. **Conclusions:** modification of the cytochemical determination of TPO activity in the epithelium of punctates is effective in the differential cytological diagnosis of malignant and benign thyroid tumors. The coincidence of the results of cytochemical and immunocytochemical methods for the investigation of TPO expression in epithelium of punctates of postoperative radioiodine resistance and radioiodine-*

sensitive metastases substantiates the possibility of using both methods in preoperative prediction of radioiodine resistance of papillary thyroid carcinoma.

Key Words: thyroid gland, papillary carcinoma, metastases, radioiodine resistance, fine needle aspiration puncture biopsy, thyroid peroxidase.

Адреса для листування:

Зелінська Г.В.

04114, Київ, вул. Вишгородська, 69

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

E-mail: Ann.zelinskaya@ukr.net

Одержано: 02.07.2019