

СЛЕЗНЫЙ АППАРАТ КАК ОРГАН РИСКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ



© М.С. Шеремета¹, А.А. Трухин^{1*}, В.Д. Ярцев², Д.В. Юдаков¹, М.О. Корчагина¹, С.А. Годжаева^{2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, Россия

³Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

В рамках статьи авторы анализировали доступные сведения о поражении слезного аппарата при проведении радионуклидной терапии. Отдельно рассмотрены описания поражений системы слезопродукции, главной и добавочных слезных желез, а также слезоотведения. Обнаружено, что поражение слезного аппарата характерно для терапии ¹³¹I по поводу рака щитовидной железы, а также для радиолигандной терапии с применением анти-PSMA-антител, меченных ¹⁷⁷Lu и ²²⁵Ac. При терапии ¹³¹I возможно формирование вторичной облитерации слезоотводящих путей, а при применении ¹⁷⁷Lu-PSMA и ²²⁵Ac-PSMA возможно поражение слезной железы с формированием клинически выраженного «синдрома сухого глаза». Патогенез таких поражений связан с накоплением радиоизотопа в тканях слезного аппарата, накопление при проведении терапии ¹³¹I реализуется в связи с экспрессией натрий-йодного симпортера в носослезном протоке, а при проведении терапии ¹⁷⁷Lu-PSMA и ²²⁵Ac-PSMA радиобиологический эффект реализуется в связи с экспрессией PSMA тканью слезной железы. Анализ доступных источников показал, что на сегодняшний день отсутствуют результаты систематических исследований, посвященных проблеме, имеется дефицит знаний, касающихся индивидуальных рисков развития этих осложнений, не разработаны способы их профилактики, имеющие доказанную эффективность, а применяющиеся методы лечения имеют относительно низкую эффективность. Авторы приходят к заключению, что усиление междисциплинарного взаимодействия, а также организация методологически выверенных и корректных исследований может способствовать решению задач, связанных с изучением рассматриваемых осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радионуклидная терапия; офтальмология; 131-йод; 177-лютеций; 225-актиний; вторичная облитерация слезоотводящих путей; слезные железы.

THE LACRIMAL APPARATUS AS AN ORGAN AT RISK DURING RADIONUCLIDE THERAPY

© Marina S. Sheremeta¹, Alexey A. Trukhin^{1*}, Vasily D. Yartsev², Danila V. Yudakov¹, Maria O. Korchagina¹, Sugra A. Gojaeva^{2,3}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Within the framework of the article, the authors analyzed the available information about the damage to the lacrimal apparatus during radionuclide therapy. In focus of article lesions of the lacrimal production system, the main and accessory lacrimal glands, as well as lacrimal drainage are considered. It was found that damage to the lacrimal apparatus is characteristic of ¹³¹I therapy for thyroid cancer, as well as for radioligand therapy using anti-PSMA antibodies labeled with ¹⁷⁷Lu and ²²⁵Ac. ¹⁷⁷Lu-PSMA and ²²⁵Ac-PSMA may damage the lacrimal gland with the formation of a clinically pronounced "dry eye syndrome". The pathogenesis of such lesions is associated with the accumulation of a radioisotope in the tissues of the lacrimal apparatus, while during therapy with ¹³¹I, accumulation is realized due to the expression of the sodium-iodine symporter in the nasolacrimal duct, and during therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA and ²²⁵Ac-PSMA, the radiobiological effect is realized in connection with the expression PSMA by lacrimal tissue. An analysis of the available sources showed that to date there are no results of systematic studies on the problem, there is a lack of knowledge regarding the individual risks of developing these complications, methods for their prevention that have proven effectiveness have not been developed, and the treatment methods used, having relatively low efficiency, are not specialized. The authors concluded that the strengthening of interdisciplinary interaction, as well as the organization verification methodology and correct studies, can contribute to solving problems related to the study of the complications under consideration.

KEYWORDS: radionuclide therapy; ophthalmology; 131-iodine; 177-lutetium; secondary obliteration of the lacrimal tract; lacrimal apparatus.

Слезный аппарат представляет собой комплекс, функционально состоящий из двух частей: системы слезопродукции и системы слезоотведения. Слезная жидкость образуется главной слезной железой, а также множеством добавочных, находящихся в конъюнктиве и веках. Система слезоотведения анатомически состоит

из расположенных на верхнем и нижнем веках слезных точек, продолжающихся слезными канальцами, слезным мешком и носослезным протоком, который открывается в нижний носовой ход. Функционирование слезной системы состоит в непрерывном образовании слезной жидкости, которая омывает глазную поверхность



и по слезоотводящим путям эвакуируется в носовую полость.

При нарушении слезопродукции возникает дефицит слезной жидкости, вследствие чего формируется «синдром сухого глаза», при недостаточности слезоотведения возникает слезотечение, сопровождающееся развитием воспалительных изменений на глазной поверхности и в просвете слезоотводящих путей.

Радионуклидная терапия может сопровождаться присутствием радиоактивного изотопа в слезной железе и слезоотводящих путях, т.к. слезная жидкость представляет собой фильтрат плазмы крови [1]. Слезный аппарат — это зона повышенного накопления радиоизотопа при проведении радионуклидной терапии и диагностики радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) на основе ^{131}I , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{68}Ga , $^{99\text{mTc}}$ и др. [2–4]. С клинической точки зрения, после однократного курса радиойодтерапии ^{131}I в 9% случаев развивается вторичная облитерация слезоотводящих путей, а в случае увеличения суммарной активности при повторных курсах вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей возрастает до 25% [5]. Радионуклидная терапия, проводимая по поводу метастазов рака предстательной железы PSMA лигандами, меченными ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{68}Ga , сопровождается интенсивным накоплением РФЛП в слезных железах, что объясняет риск развития постлучевых осложнений в виде нарушения слезопродукции [4, 6, 7].

ТЕРАПИЯ ^{131}I -ЙОДОМ (^{131}I)

В литературе представлено описание случаев развития осложнений со стороны слезной системы у пациентов, получавших терапию радиоактивным йодом. Описаны случаи развития ксеротических изменений («синдрома сухого глаза») со стороны глазного яблока, связанные с поражением слезных желез [8–11], а также случаи развития осложнений со стороны носослезного протока, когда формируется облитерация путей слезоотведения [5, 12–16].

Радиоактивный изотоп йода (^{131}I) накапливается в тиреоцитах, что позволяет использовать его в качестве диагностического и терапевтического агента у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Транспорт ^{131}I осуществляется с помощью белка-переносчика ионов йода — натрий-йодного симпортера (НЙС). НЙС — это гликопротеин цитоплазматической мембраны, который реализует активный транспорт йода в щитовидной железе и других тканях, таких как слюнные железы, желудок, лактирующие молочные железы, тонкий кишечник и плацента [17]. В щитовидной железе НЙС-опосредованное поглощение йода играет ключевую роль в биосинтезе гормонов щитовидной железы, а при проведении терапии радиоактивным йодом при помощи НЙС реализуется концентрирование ^{131}I в щитовидной железе и развивается местный радиобиологический эффект. Однако поглощение экстратиреоидными тканями ^{131}I способствует возникновению нежелательных побочных эффектов радиойодтерапии. Известно, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует поглощение ^{131}I через активацию транскрипции *SLC5A5* — гена, кодирующего белок НЙС, поэтому для повышения эффективности

радиойодтерапии перед ее проведением увеличивают концентрацию ТТГ плазмы крови. Вместе с тем рецепторы ТТГ обнаруживаются не только в тканях щитовидной железы, но и экстратиреоидно, что обуславливает захват ^{131}I тканями, осуществляющими значимую экспрессию НЙС. Таким образом, для проведения терапии радиоактивным йодом теоретически необходимо максимально увеличить экспрессию НЙС тканями щитовидной железы для реализации максимального местного радиобиологического эффекта, одновременно снизив до минимума экспрессию НЙС вне щитовидной железы для снижения вероятности развития экстратиреоидных осложнений. Однако на сегодняшний день способов, позволяющих повысить восприимчивость щитовидной железы к ^{131}I при одновременном ее снижении вне щитовидной железы, не разработано.

Поражение слезной железы

Проведенные ретроспективные исследования показали, что «синдром сухого глаза», возникающий после радиойодтерапии, связан с поражением не только главной слезной железы, но и добавочных желез; при этом происходит нарушение выработки как водного, так и липидного компонентов слезной пленки. Кроме того, снижение уровня слезопродукции происходит даже в случае терапии малыми активностями [9–11, 18, 19]. Клиническим проявлением поражения слезных желез и нарушения слезопродукции является развитие сухого кератоконъюнктивита. Стоит отметить, что почти в четверти наблюдаемых случаев изменения имеют транзиторный характер и не требуют какой-либо специальной коррекции [11, 20, 21].

Авторы, проводившие исследования, которые касались патоморфологических изменений слезной железы после воздействия ^{131}I , пришли к заключению, что в основе механизма поражения лежит оксидативный стресс, индуцированный ионизирующим излучением [22]. Согласно распространенному мнению, ионизирующее излучение приводит к развитию реакций, вследствие которых образуются свободные радикалы, которые взаимодействуют с внутриклеточными мембранами, нарушая их целостность [23, 24]. Полученные в ходе патоморфологических исследований на животной модели результаты показали, что непосредственно после воздействия ^{131}I в ткани слезной железы возникает выраженный воспалительный процесс, который сопровождается метаплазией эпителиальных клеток, а также апоптотическими изменениями на фоне индуцированного радиационным воздействием фиброза [8, 22, 25].

Проведенные исследования не выявили корреляций между частотой и/или степенью поражения слезной железы и введенной активностью ^{131}I [9, 11]. К настоящему моменту не разработаны какие-либо схемы профилактики осложнений радиойодтерапии со стороны слезной железы, которые имели бы доказанную клиническую эффективность. Ведутся экспериментальные исследования, в рамках которых изучают возможности антиоксидантной защиты медикаментозными средствами-антиоксидантами: витаминами D и E, коэнзимом Q10, препаратами на основе цинка, ликопина и ресвератрола [8, 22, 25–27]. Нами не найдено клинических рекомендаций по специфическому лечению данного осложнения.

Облитерация слезоотводящих путей

Несмотря на то что физиологическая роль захвата йода слизистой оболочкой носослезного протока на сегодняшний день неясна, иммуногистохимическими исследованиями подтверждена экспрессия НИС в дистальных отделах носослезного протока [2]. При помощи лучевых исследований подтверждено наличие в некоторых случаях фиксации в носослезном протоке радиоактивного йода после проведения радиойодтерапии [28–30]. Несмотря на то что максимальный захват ^{131}I , очевидно, происходит в первые часы после введения радиологической активности, клинические проявления в виде развития дакриостеноза и непроходимости слезоотводящих путей реализуются через несколько месяцев [5, 12, 13, 15]. Вероятность развития клинически значимого дакриостеноза возрастает пропорционально величине введенной активности [15, 28]. Частота развития нарушения слезоотведения, по различным оценкам, находится в диапазоне от 5 до 18% случаев при однократном курсе радиойодтерапии [14, 15, 31, 32].

Патоморфологический анализ изменений, происходящих в области устья носослезного протока у пациентов с развившейся непроходимостью слезоотводящих путей после терапии радиойодом, показал, что они имеют типичный характер. Так, обнаружена десквамация эпителия носослезного протока и нарушение морфологии слизистых желез на фоне умеренного фиброза [33].

Специфических методов профилактики этого осложнения, а также патогенетически обоснованных методов лечения не предложено. Большинство авторов сходятся во мнении, что целесообразно назначать глазные лубриканты, слезозамещающие и противовоспалительные капли [12, 14, 16]. К настоящему времени отсутствуют сведения о результатах достоверных с позиций доказательной медицины исследований, показавших эффективность каких-либо способов профилактики накопления ^{131}I в слезоотводящих путях, а также реализации радиобиологического эффекта такого накопления. Авторы посвященных этому вопросу исследований полагают, что теоретически положительный эффект может быть достигнут при применении амифостина, а также при конкурентном ингибировании НИС носослезного протока перхлоратом натрия. Вместе с тем на сегодняшний день результатов экспериментальных или клинических исследований по этому вопросу представлено не было [12, 16]. В случае возникновения клинически значимой непроходимости слезоотводящих путей прибегают к классическим оперативным вмешательствам [12, 13, 15, 28, 31, 32], хотя известен по крайней мере один случай эффективной реканализации слезоотводящих путей, выполненной под трансканаликулярным эндоскопическим контролем [34].

ТЕРАПИЯ 177-ЛЮТЕЦИЕМ (^{177}Lu), 225-АКТИНИЕМ (^{225}Ac)

В клинической практике ^{177}Lu -PSMA, ^{225}Ac -PSMA используют у пациентов, страдающих раком предстательной железы, в рамках радиолигандной терапии [6, 35]. Эпителий предстательной железы экспрессирует белок PSMA (prostate specific membrane antigen — простатспецифический мембранный антиген); аналогичная экспрессия характерна для клеток некоторых видов рака предста-

тельной железы. Проведенные исследования показали, что PSMA обнаруживается также вне предстательной железы, в частности в тканях почки, слюнных и слезных желез, однако концентрация PSMA в опухолях, как правило, значительно превышает таковую в неизмененных тканях. При проведении радиолигандной терапии системно вводят анти-PSMA антитело, меченное изотопами ^{177}Lu и ^{225}Ac , которые являются источниками β - и α -излучения соответственно. Механизм действия радиолигандной терапии состоит в том, что при возникновении реакции антиген-антитело происходит концентрирование радиоизотопа в месте экспрессии антигена, в данном случае PSMA. При этом эффект развивается и вне предстательной железы при условии значимой экспрессии PSMA.

Поражение слезной железы

В ткани слезной железы активно экспрессируется PSMA, что приводит к избыточному накоплению ^{177}Lu и ^{225}Ac при проведении радиолигандной терапии [4, 36, 37]. Физиологическая роль экспрессии PSMA слезной железой до сегодняшнего дня остается неясной. В то же время показано, что при некоторых заболеваниях, связанных с непосредственным поражением слезной железы, в частности при синдроме *Sjögren*, отмечено снижение экспрессии этого белка, а отклонение его значений от нормальных может рассматриваться как диагностический признак некоторых дегенеративных состояний слезной железы [38]. По различным данным, «синдром сухого глаза» развивается у 3–29% пациентов, перенесших терапию ^{177}Lu -PSMA [39, 40]. Сведений о вероятности развития клинически выраженного «синдрома сухого глаза» при терапии ^{225}Ac -PSMA к настоящему времени не представлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, слезный аппарат представляет собой орган риска при проведении радионуклидной терапии. Индуцированные нарушения могут касаться как системы слезопродукции, так и системы слезоотведения.

Наиболее актуальными задачами в контексте рассматриваемой проблемы нам представляется: исследование индивидуальных факторов риска развития нарушения слезопродукции и слезоотведения у пациентов, получающих соответствующее лечение, а также выявление взаимосвязи между протоколом радионуклидной терапии, клиническими особенностями, а также дакриологическим статусом пациента в момент проведения терапии; разработка персонализированных способов профилактики осложнений.

На сегодняшний день способы устранения осложнений не отличаются от способов коррекции первичных нарушений слезопродукции и слезоотведения, при этом их относительная эффективность ниже у пациентов с радиологически индуцированными нарушениями. Вместе с тем наличие сведений об особенностях патоморфологических изменений объясняет необходимость разработки специальных хирургических вмешательств у этой группы больных, методов профилактики и лечения осложнений со стороны слезного аппарата.

Проведение совместных многоцентровых исследований, не содержащих методологических погрешностей, позволит расширить понимание патогенеза рассматриваемых осложнений, а значит, станет возможна разработка

клинически эффективных способов профилактики поражения слезного аппарата при радионуклидной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Материал подготовлен в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации, регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000041-6 «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастными группами»; при подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Трухин А.А. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Ярцев В.Д. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи;

Шеремета М.С. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Юдаков Д.В. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Корчагина М.О. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Годжаева С.А. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой ее части.

Благодарности. Авторы выражают признательность руководству ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» Минздрава России и ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова» за оказанную юридическую поддержку в объединении междисциплинарных усилий для исследования фармакобезопасности при применении радиофармацевтических лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Adigal SS, Rizvi A, Rayaroth NV, et al. Human tear fluid analysis for clinical applications: progress and prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021; 21(8):767-787. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1941879>
- Leder O. The significance of extrathyroidal radioactive iodine accumulation and secretion in clinical pathology. *Histochemistry.* 1982; 74(4):585-588. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00496673>
- Chatachot K, Shiratori S, Chaiwatanarat T, et al. Patient dosimetry of (177)Lu-PSMA I&T in metastatic prostate cancer treatment: the experience in Thailand. *Ann Nucl Med.* 2021; 35(11):1193-1202. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01659-8>
- Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, et al. Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [(177)Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol.* 2016; 18(3):437-445. doi: <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0942-0>
- Yartsev VD, Solodkiy VA, Fomin DK, et al. Clinical and Demographic Characteristics of Tearing in Patients after Radioiodine Ablation for Differentiated Thyroid Cancer. *Curr Eye Res.* 2021; 46(9):1320-1324. doi: <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1878229>
- Kamaldeep, Wanage G, Sahu SK, et al. Examining Absorbed Doses of Indigenously Developed (177)Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients at Baseline and During Course of Peptide Receptor Radioligand Therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2021; 36(3):292-304. doi: <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.3640>
- Banerjee SR, Kumar V, Lisok A, et al. (177)Lu-labeled low-molecular-weight agents for PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(12):2545-2557. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04434-0>
- Acar U, Atilgan HI, Acar DE, et al. The effect of short-term vitamin E against radioiodine-induced early lacrimal gland damage. *Ann Nucl Med.* 2013; 27(10):886-891. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-013-0763-z>
- Fard-Esfahani A, Mirshekarpour H, Fallahi B, et al. The effect of high-dose radioiodine treatment on lacrimal gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2007; 32(9):696-699. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318124fdb6>
- Solans R, Bosch JA, Galofre P, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med.* 2001; 42(5):738-743
- Zettinig G, Hanselmayer G, Fueger BJ, et al. Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29(11):1428-1432. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0969-0>
- Ali MJ. Iodine-131 Therapy and Nasolacrimal Duct Obstructions: What We Know and What We Need to Know. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016; 32(4):243-248. doi: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000647>
- Brockmann H, Wilhelm K, Joe A, et al. Nasolacrimal drainage obstruction after radioiodine therapy: case report and a review of the literature. *Clin Nucl Med.* 2005; 30(8):543-545. doi: <https://doi.org/10.1097/01.rlu.0000170013.84378.2a>
- da Fonseca FL, Yamanaka PK, Kato JM, et al. Lacrimal System Obstruction After Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Carcinomas: A Prospective Comparative Study. *Thyroid.* 2016; 26(12):1761-1767. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0657>
- Fard-Esfahani A, Farzanefar S, Fallahi B, et al. Nasolacrimal duct obstruction as a complication of iodine-131 therapy in patients with thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2012; 33(10):1077-1080. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283570fb8>
- Ярцев В.Д., Атькова Е.Л. Вторичная облитерация слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом // *Проблемы эндокринологии.* — 2018; 64(6):397-401. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9716>
- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev.* 2014; 35(1):106-149. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>
- Diamond-Rossi SA, Jonklaas J, Jensen RE, et al. Looking under the hood of «the Cadillac of cancers»: radioactive iodine-related craniofacial side effects among patients with thyroid cancer. *J Cancer Surviv.* 2020; 14(6):847-857. doi: <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00897-5>
- Koca G, Acar U, Atilgan HI, et al. Changes in conjunctival cytology and tear function tests with radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Ann Nucl Med.* 2013; 27(8):694-699. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-013-0705-9>
- da Fonseca FL, Yamanaka PK, Mazoti L, et al. Correlation among ocular surface disease, xerostomia, and nasal symptoms in patients with differentiated thyroid carcinoma subjected to radioiodine therapy: A prospective comparative study. *Head Neck.* 2017; 39(12):2381-2396. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.24895>
- Белдовская Н.Ю., Карпищенко С.А., Баранская С.В., Карпов А.А. Патология слезных органов у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы после терапии радиоактивным йодом и методы ее коррекции // *Офтальмологические ведомости.* — 2017;10(4):13-17

22. Acar DE, Acar U, Yumusak N, et al. Reducing the histopathological changes of radioiodine to the lacrimal glands by a popular anti-oxidant: lycopene. *Curr Eye Res.* 2014; 39(7):659-665. doi: <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.867354>
23. Gomes T, Song Y, Brede DA, et al. Gamma radiation induces dose-dependent oxidative stress and transcriptional alterations in the freshwater crustacean *Daphnia magna*. *Sci Total Environ.* 2018; 628-629:206-216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.039>
24. Datta K, Suman S, Kallakury BV, et al. Exposure to heavy ion radiation induces persistent oxidative stress in mouse intestine. *PLoS One.* 2012; 7(8):e42224. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042224>
25. Ornek F, Acar DE, Acar U, et al. Short- and long-term effects of zinc treatment on lacrimal gland histopathology and tear functions tests in radioiodine-administered rats. *Arq Bras Oftalmol.* 2017; 80(1):35-40. doi: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20170010>
26. Eksioglu U, Atilgan HI, Yakin M, et al. Antioxidant effects of vitamin D on lacrimal glands against high dose radioiodine-associated damage in an animal model. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019; 38(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1080/15569527.2018.1498507>
27. Yakin M, Eksioglu U, Sadic M, et al. Coenzyme Q10 for the Protection of Lacrimal Gland against High-Dose Radioiodine Therapy-Associated Oxidative Damage: Histopathologic and Tissue Cytokine Level Assessments in an Animal Model. *Curr Eye Res.* 2017; 42(12):1590-1596. doi: <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1362006>
28. Ali MJ, Vyakaranam AR, Rao JE, et al. Iodine-131 Therapy and Lacrimal Drainage System Toxicity: Nasal Localization Studies Using Whole Body Nuclear Scintigraphy and SPECT-CT. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2017; 33(1):13-16. doi: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000603>
29. Sakahara H, Yamashita S, Suzuki K, et al. Visualization of nasolacrimal drainage system after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2007; 21(9):525-527. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0056-5>
30. Yuoness S, Rachinsky I, Driedger AA, et al. Differentiated thyroid cancer with epiphora: detection of nasolacrimal duct obstruction on I-131 SPECT/CT. *Clin Nucl Med.* 2011; 36(12):1149-1152. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182336016>
31. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio MA, et al. Nasolacrimal duct obstruction following radioactive iodine 131 therapy in differentiated thyroid cancers: review of 19 cases. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8:2479-2484. doi: <https://doi.org/10.2147/OPHT.S71708>
32. Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, et al. Nasolacrimal obstruction secondary to (I131) therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2004; 20(2):126-129. doi: <https://doi.org/10.1097/01.iop.0000117340.41849.81>
33. Fedorov AA, Atkova EL, Yartsev VD. Secondary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction as a Specific Complication of Treatment With Radioactive Iodine (Morphological Study). *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020; 36(3):250-253. doi: <https://doi.org/10.1097/IOP.00000000000001521>
34. Inomata D, Hoshi S, Alcantara C, et al. Dacryocystoscopic recanalization of lacrimal passage obstruction/stenosis after radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022; 25:101344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101344>
35. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, et al. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging.* 2018; 17:1536012118776068. doi: <https://doi.org/10.1177/1536012118776068>
36. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, et al. Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun.* 2016; 37(11):1169-1179. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000566>
37. Klein Nulent TJW, Valstar MH, de Keizer B, et al. Physiologic distribution of PSMA-ligand in salivary glands and seromucous glands of the head and neck on PET/CT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(5):478-486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.01.011>
38. Li R, Li D, Li X, et al. The Appearance of Sjogren Syndrome on 68Ga-PSMA-11 PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(6):517-519. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003584>
39. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Thera PTI, the A, New Zealand U, Prostate Cancer Trials G. [(177)Lu]-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397(10276):797-804. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)
40. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385(12):1091-1103. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>

Рукопись получена: 22.08.2022. Одобрена к публикации: 26.07.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Трухин Алексей Андреевич [Alexey A. Trukhin, high school-research teacher]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>; SPIN-код: 4398-9536; e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; SPIN-код: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Ярцев Василий Дмитриевич, к.м.н. [Vasilij D. Yartsev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>; SPIN-код: 4358-2147; e-mail: info@eyeacademy.ru

Юдаков Данила Витальевич [Danila V. Yudakov, master]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9708-0470>; SPIN-код: 9299-6542; e-mail: danila27.03@mail.ru

Корчагина Мария Олеговна [Maria O. Korchagina, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>; SPIN-код: 7834-5652; e-mail: mashulia96@list.ru

Годжаева Сугра Акифовна [Sugra A. Godzhaeva, bachelor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9272-6348>; e-mail: Sugra.godzhaeva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шеремета М.С., Трухин А.А., Ярцев В.Д., Юдаков Д.В., Корчагина М.О., Годжаева С.А. Слезный аппарат как орган риска при проведении радионуклидной терапии в онкоэндокринологии // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 13-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13163>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheremeta MS, Trukhin AA, Yartsev VD, Yudakov DV, Korchagina MO, Gojaeva SA. The lacrimal apparatus as an organ at risk during radionuclide therapy. *Problems of Endocrinology.* 2024; 70(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13163>