

ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ ЛІНІЇ SHR ТА ВІСТАР

*Побеленський К. О., Олефіренко О. О., Побеленський О. М., Легач Є. І.
Побеленська Л. А.*

Вступ. На сьогодні крихірургія розглядається як перспективний мінімально інвазивний підхід до лікування доброякісних вузлових утворень щитовидної залози. Кровообіг у тканині має значний вплив на ефективність криодеструкції, перешкоджаючи зниженню температури. Це справедливо для щитовидної залози, яка відноситься до органів з великою швидкістю кровообігу. Лінію щурів SHR доцільно використовувати для моделювання процесів криодеструкції щитовидної залози у людей з гіпертонічною хворобою, що надає можливість для отримання розрахункових даних досягнення цільової температури заморожування тканини у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Мета дослідження – провести порівняльну оцінку гістологічних характеристик тканини щитовидної залози гіпертензивних щурів лінії SHR та нормотензивних щурів Вістар після криодеструкції.

Матеріали і методи. В експериментах використовували щурів лінії SHR та Вістар масою 250–280 г. Криодеструкцію щитовидної залози проводили у інтактних тварин та щурів, яким вводили 0,1 %-й розчин пропілтіоурацилу для індукції дифузної гіперплазії. Операцію виконували під загальною анестезією. Кріовплив здійснювали протягом 40 с одноразово на ліву долю залози за допомогою мідного кріоаплікатора, який був охолоджений до температури рідкого азоту. На 21 добу тварин виводили з експерименту, щитовидні залози забирали та використовували для гістологічних досліджень.

Результати. Встановлено, що у місці кріовпливу в зразках залоз тварин обох ліній на 21 добу формувалася конусовидна зона фіброзу, в якій паренхіма залози була заміщена сполучною тканиною з вираженою васкуляризацією та незначною лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією. Середня площа фіброзу значно не відрізнялася між групами інтактних щурів SHR та Вістар. Після криодеструкції залоз з введенням пропілтіоурацилу спостерігалось зменшення площі фібротичних змін: у щурів Вістар – в 2 рази, у щурів лінії SHR – в 3–4 рази.

Висновки. Параметри кровообігу при артеріальній гіпертензії істотно не впливають на результат криодеструкції щитовидної залози у щурів. Однак після індукції гіперплазії тканини за допомогою пропілтіоурацилу спостерігається підвищення стійкості залози до криодеструкції, що потрібно враховувати при виборі режиму кріовпливу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: щитовидна залоза, криохірургія, криодеструкція, артеріальна гіпертензія

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Побеленський Костянтин Олегович, аспірант відділу кріоендокринології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, Харків, Україна, 61016, асистент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8948-7833>

Олефіренко Олексій Олександрович, доцент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: alexdocdkb@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-2529>

Побеленський Олег Миколайович, асистент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: ol.pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-4643>

Легач Євген Іванович, головний науковий співробітник відділу кріоендокринології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, Харків, Україна, 610016, e-mail: evlegach@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0656-4515>

Побеленська Лілія Анатоліївна, асистент кафедри анатомії людини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: lilia.chagovets@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4374-9786>

ВСТУП

На сьогодні криохірургія розглядається як мінімально інвазивний підхід до лікування доброякісних вузлових утворень

щитовидної залози (ЩЗ) [1, 2]. Він має багато переваг, серед яких низька собівартість та малоінвазивність операції, можливість проведення кріодеструкції черезшкірно під контролем ендоскопічної техніки, зниження ризику кровотечі, мінімізація анестезії, скорочення часу операції та післяопераційного догляду [2]. Більш того, особливість методу кріодеструкції, а саме формування зони проморожування (iceball), дає можливість чітко контролювати деструктивний вплив на тканину під час операції, оскільки завдяки зміненню фізичних характеристик зона проморожування візуалізується за допомогою МРТ та КТ. Взагалі, кріохірургічний метод широко використовується в онкологічній практиці для лікування пухлин печінки, передміхурової залози, нирок, легенів, кісток, м'яких тканин, молочних залоз, підшлункової та наднирникових залоз [3, 4, 5].

Кріопшкодження в тканині під час кріохірургії розвивається внаслідок дії декількох факторів. Оскільки вода становить більшу частину внутрішньоклітинного середовища, а також у певному обсязі присутня у міжклітинному матриксі, фазові переходи води з рідкого стану в твердий (заморожування) та навпаки (відтаювання) приводить до виникнення низки послідовних процесів: утворення внутрішньо- та зовнішньоклітинних кристалів, зростання кристалів, перекристалізація та танення [6]. Вони є пусковим механізмом формування цілого каскаду фізико-хімічних факторів кріошкодженнь тканини, серед яких основними є механічне пошкодження клітин кристалами льоду та дегідратація-регідратація клітин [6]. Відомо, що площа кріошкодження тканини є більшою за діаметром, ніж робочий діаметр аплікатору та зона проморожування, яка формується в місці його контакту із тканиною. При цьому умовно виділяють три зони кріовпливу: I – зона проморожування, температура в якій сягає цільових негативних температур; II – зона охолодження, в якій температура знижується до 0 °C; III – зона гіпотермії, мінімальна температура якої не виходить за рамки позитивних температур [3, 7, 8]. Враховуючи це, кріопшкодження клітин у різних зонах буде мати різну природу.

Механічне пошкодження клітин кристалами льоду та хімічне внаслідок «ефекту розчину» приведе до негайної загибелі клітин першої зони шляхом некрозу [7]. В периферійних зонах будуть спостерігатися відстрочені події, включаючи апоптоз клітин, ішемічні порушення внаслідок руйнування мікросудинного русла, набряк, запалення [3, 7, 8].

Результат кріохірургічного втручання буде залежати від індивідуальних особливостей тканини, температури, яку генерує кріоаплікатор, часу експозиції, кількості циклів «заморожування-відтаювання». Крім того, як було раніше встановлено, параметри кровообігу (наявність крупних судин, площа мікроциркуляції тощо) тканини мають значний вплив на ефективність кріодеструкції, перешкоджаючи зниженню температури [9].

Відомо, що спонтанно-гіпертензивні щури лінії SHR характеризуються генетично-детермінованими змінами у серцево-судинній системі [10, 11]. На відміну від щурів Вістар, які були основою для селективного інбредінгу лінії SHR, вони мають підвищені показники систолічного тиску, фібротичні зміни судинного русла, потовщення стінки судин, гіперплазію гладеньком'язових клітин у t. media [12–15].

Щитовидна залоза відноситься до органів з великою швидкістю кровообігу, вона має щільну васкуляризацію [16, 17]. Гістопатологічні зміни судинного русла у щурів з артеріальною гіпертензією повинні впливати на теплопровідність та теплоємність тканини ЩЗ, а значить – й на результат її кріодеструкції. Таким чином, використання лінії щурів SHR є корисним для моделювання процесів кріодеструкції ЩЗ у людей з гіпертонічною хворобою, оскільки надає можливість для отримання розрахункових даних досягнення необхідної (цільової) температури заморожування тканини. Отримані розрахункові дані є необхідними у майбутньому для вибору тактики проведення кріодеструкції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Враховуючи, що дисфункція ЩЗ підвищує ризик виникнення артеріальної гіпертензії [18], дослідження у обраному напрямку є вкрай актуальними.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняльна оцінка гістологічних характеристик тканини ЩЗ гіпертензивних щурів лінії SHR та нормотензивних щурів Вістар після кріодеструкції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти були проведені при дотриманні вимог Комітету з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, узгоджених із Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р) та положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

В експериментах використовували самиць щурів лінії SHR та Вістар масою 250–280 г. Самиці були обрані в якості модельних тварин, оскільки існують гендерні відмінності розвитку дисфункції ЩЗ (у жінок зустрічається частіше, ніж у чоловіків) [19]. Кріодеструкцію ЩЗ проводили у тварин обох ліній: інтактних та з індукцією дифузної гіперплазії ЩЗ за методом [20]. Для цього тварини утримувалися з вільним доступом до збалансованого сухого корму («Гора», Україна), а питна вода, яку вживали піддослідні тварини, містила 0,1 % розчин пропілтіоурацилу (ПТУ, Sigma, США).

В експериментах використовували тварин наступних груп: 1 – інтактні Вістар (n = 8); 2 – інтактні SHR (n = 8); 3 – Вістар з ПТУ-індукованою гіперплазією ЩЗ (n = 8); 4 – SHR з ПТУ-індукованою гіперплазією ЩЗ (n = 8).

Кріодеструкцію ЩЗ проводили тваринам під загальною анестезією через хірургічний доступ, як це було описано раніше [21]. Кріовплив проводили на ліву долю ЩЗ за допомогою мідного кріоаплікатору з діаметром наконечника 1,5 мм і об'ємом охолоджувальної частини 21,99 см³. Аплікатор охолоджували до температури -196 °С шляхом прямого занурення в рідкий азот. Здійснювали один кріовплив з експозицією 40 с. На 21 добу після кріодеструкції тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, ЩЗ забирали та використовували для

гістологічних досліджень. Для цього ЩЗ фіксували в 10 %-му нейтральному формаліні, піддавали гістологічній проводці, готували зрізи та забарвлювали їх гематоксилином/еозином за стандартною методикою. Кількість ЩЗ для гістологічного дослідження у кожній групі дорівнювала 8. З кожної ЩЗ готували серійні зрізи, кількість досліджуваних зрізів для ЩЗ інтактних груп становила 15, груп з введенням ПТУ – 24.

Дослідження гістологічних зрізів проводили з використанням світлового мікроскопа AmScore XYL-403 («AmScore», КНР) з цифровою камерою. Вимірювали площу зони фіброзу, сформованої у місці кріовпливу (Sф). Після цього Sф для кожного зразка ранжирували від мінімальної до максимальної. Відповідно до 3-х зон, які формуються в тканині після кріовпливу [3, 7, 8], отримані показники Sф умовно поділяли на 3 групи: мінімальну (Sф_{min}), середню (Sф_{med}) та максимальну (Sф_{max}) площу фіброзу. Вираховували середні показники Sф_{min}, Sф_{med} та Sф_{max} для кожної групи тварин.

Для статистичного аналізу даних використовували додаток Statistica 10 («StatSoft», США). Результати експериментів представлені у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення. Нормальність розподілу даних визначали за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Статистичну значимість оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Гістологічний аналіз показав, що у місці кріовпливу в зразках ЩЗ тварин обох ліній на 21 добу формується добре помітна зона фіброзу (рис. 1). Вона є конусовидною, рідше – трапецієвидною, розширеною на поверхні (у місці контакту кріоаплікатору з тканиною) та звужується в глибині залози. В зоні відсутня характерна для ЩЗ часточково-фолікулярна будова. Паренхіма залози заміщена сполучною тканиною з вираженою васкуляризацією та незначною лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією. На периферії зони, рідше – у центрі,

спостерігаються поодинокі мікрофолікули або їх скупчення.

Морфометричні показники площі зони фіброзу S_f наведені у таблиці. Помітно, що кріовплив у використаному режимі не приводив до суттєвих змін показника у гіпер- та нормотензивних тварин інтактних груп.

Як було встановлено раніше, при введенні ПТУ в тканині ЩЗ щурів спостерігаються гіпертрофічні та гіперпластичні процеси, з боку судинної системи – ознаки венозної гіперемії [22–25]. При цьому у щурів обох ліній маса ЩЗ збільшується у 3–4 рази [25].

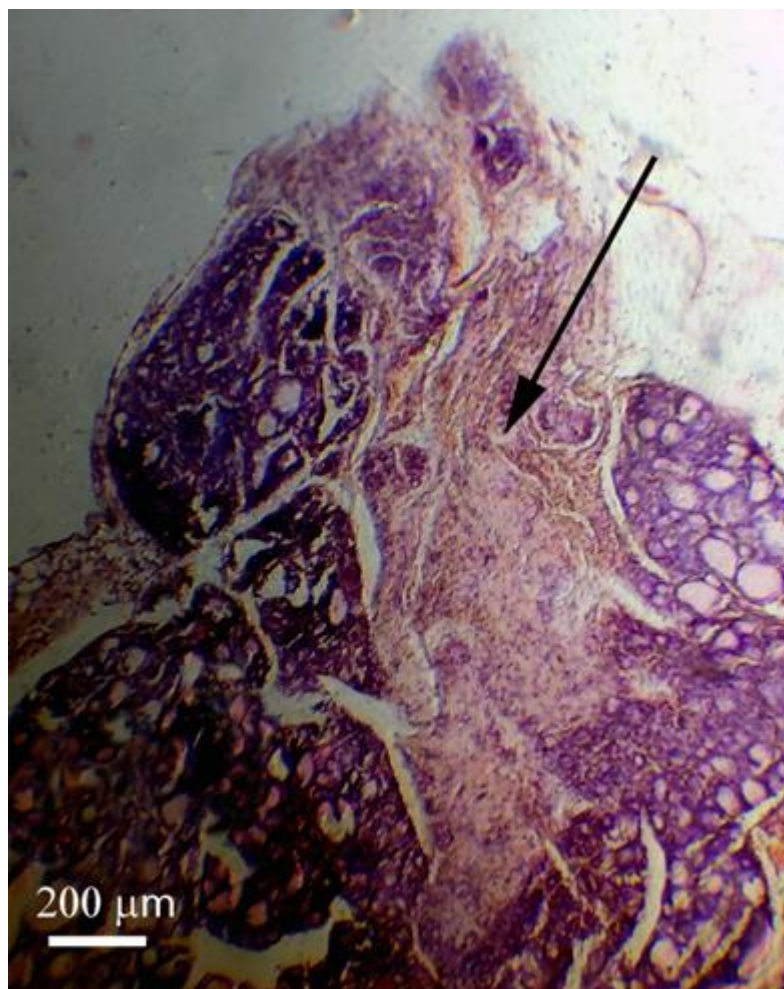


Рис. 1. Репрезентативна мікрофотографія зрізу ЩЗ щурів на 21-у добу після кріовпливу. Стрілкою позначено зону фіброзу

Вірогідно у зв'язку з цим використаний режим кріодеструкції був менш пошкоджуючим для тварин обох груп з введенням ПТУ. При цьому спостерігалось зменшення зони фіброзу

приблизно в 2 рази у щурів Вістар (для $S_{f_{med}}$ та $S_{f_{max}}$), а у щурів лінії SHR – в 3 рази для $S_{f_{med}}$ та $S_{f_{max}}$, в 4 рази для $S_{f_{min}}$ (таблиця).

**Середня площа фіброзу у гістологічних зразках ЩЗ щурів
на 21 добу після кровопливу**

Група тварин		S ϕ_{\min} , мм ²	S ϕ_{med} , мм ²	S ϕ_{max} , мм ²
№ групи	Умови експерименту			
1 (n = 120)	Вістар, інтактні	0,69 ± 0,17	1,27 ± 0,27	2,07 ± 0,16
2 (n = 120)	SHR, інтактні	0,53 ± 0,21	1,29 ± 0,31	2,08 ± 0,21
3 (n = 192)	Вістар, ПТУ	0,41 ± 0,10	0,67 ± 0,12#	1,14 ± 0,11#
4 (n = 192)	SHR, ПТУ	0,16 ± 0,06*#	0,37 ± 0,14#	0,66 ± 0,06*#

Примітка: n – кількість досліджуваних зрізів ЩЖ у групі; * – показник достовірно розрізняється між гіпертензивними та нормотензивними щурами, $p < 0,05$; # – показник достовірно розрізняється в порівнянні з інтактними тваринами відповідної лінії, $p < 0,05$.

У тварин 4-ї групи (гіпертензивні SHR з введенням ПТУ) встановлено істотне зменшення показників S ϕ_{\min} (на 60,9 %) та S ϕ_{max} (на 42,1 %), та тенденція до зменшення S ϕ_{med} (на 44,7 %) в порівнянні з нормотензивними тваринами 3-ї групи (нормотензивні Вістар з введенням ПТУ). Це свідчило про те, що тканина ЩЗ у гіпертензивних щурів з введенням ПТУ є більш стійкою до кріодеструктивного впливу.

Швидкість кровообігу і щільність мікроциркуляції тканини є тими основними факторами, які впливають на теплообмін у місці кровопливу та перешкоджають зниженню температури [9, 26]. Результати, отримані нами на інтактних щурах обох ліній, свідчать, що параметри кровообігу при артеріальній гіпертензії істотно не впливають на теплообмін в тканині ЩЗ.

У попередній роботі нами було встановлено, що низка гістопатологічних змін у ЩЗ щурів лінії SHR та Вістар при введенні ПТУ включає збільшення маси ЩЗ, висоти фолікулярного епітелію, кількості патологічних фолікулів з сосочковими структурами, зменшенням колоїдного вмісту у фолікулах [22–25]. На фоні гіперплазії епітелію спостерігається зменшення фолікулярного простору і, завдяки цьому, ущільнення тканини та зміна її теплопровідності та теплоємності в порівнянні з нормальною тканиною.

Можливо, у зв'язку з цим кріохірургія гіперплазованої тканини ЩЗ потребує більш тривалої експозиції кріоаплікатору для досягнення заданого об'єму деструкції. При цьому той факт, що ЩЗ щурів лінії SHR є більш стійкою до кровопливу може пояснюватися тим, що, як було встановлено раніше, вона є більш чутливою до дії ПТУ та більшою мірою набуває патологічних змін [25].

ВИСНОВКИ

Стан, що характеризується підвищенням рівнем артеріального тиску, значно не впливає на результат кріодеструкції ЩЗ щурів. Однак після маніфестації патологічних змін, характерних для гіперпластичних процесів, спостерігається підвищення стійкості тканини ЩЗ до кріодеструкції, що потрібно враховувати при виборі режиму кровопливу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для оптимізації результатів кріохірургії ЩЗ та вибору тактики проведення кріодеструкції патологічно зміненої ЩЗ є необхідним вивчення у порівняльному аспекті нормальної та патологічно зміненої тканини для визначення коректного режиму кровопливу (часу експозиції кріоаплікатору, цільової температури заморожування тканини, кількості кровопливів).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хазієв В. В., Тяжелова О. В., Македонська В. О. Сонографічні зміни структури та об'єму щитоподібної залози після локального інтраопераційного кровопливу у хворих на вузловий

- еутиреоїдний зуб. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2013; 23 (3): 240–6. Available from: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/300/333>
2. Hamed M. S., Mansour S. Z., Halawa M. R. et al. Cryoablation of goiter irrespective of thyroid profile. *Thyroid Res Pract.* 2019; 16 (1): 6–11. DOI: 10.4103/trp.trp_54_18
 3. Балахнин П. В., Шмелев А. С., Шачинов Е. Г. Чрескожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты. *Практическая онкология.* 2016; 17 (3): 129–153. DOI: 10.31917/1703129
 4. Erinjeri J. P., Clark T. W. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21 (8, Suppl): 187–191. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.12.403
 5. Yilmaz S., Ozdogan M., Cevener M. et al. Use of cryoablation beyond the prostate. *Insights Imaging.* 2016; 7 (2): 223–232. DOI: 10.1007/s13244-015-0460-7
 6. Жегунов Г. Ф., Нардид О. А. Основы криобиологии и криомедицины: учебник для студентов-биологов и медиков. Харьков : Бровин А. В. 2019; 614 с.
 7. Baust J. G., Gage A. A., Bjerklund Johansen T. E., Baust J. M. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology.* 2014; 68 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2013.11.001
 8. Чиж Н. А. Эндоскопическая криохирургия. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2017; 27 (1): 3–18. Available from: http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1274/pdf_4
 9. Zhang YT, Liu J, Zhou YX. Pilot study on cryogenic heat transfer in biological tissues embedded with large blood vessels. *Forschung Im Ingenieurwesen.* 2002; 67 (5): 188–197. DOI: 10.1007/s10010-002-0090-3
 10. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, et al. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation.* 1995;91(1):161-170. DOI: 10.1161/01.cir.91.1.161
 11. Michael Conn P., editors. Breckenridge R. A. Animal Models of Myocardial Disease. In: *Animal Models for the Study of Human Disease.* Academic Press; 2013. 145–171 p.
 12. Bianchi G., Fox U., Imbasciati E. The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 1974; 14 (2): 339–347. DOI: 10.1016/0024-3205(74)90064-2
 13. Boluyt M. O., Bing OHL, Lakatta E. G. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. *European Heart Journal.* 1995; 16 (1): 19–30. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_N.19
 14. Limas C., Westrum B., Limas C. J. The evolution of vascular changes in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Pathol.* 1980; 98 (2): 357–384. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1903410/>
 15. Limas C., Westrum B., Limas C. J. Effect of antihypertensive therapy on the vascular changes of spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol.* 1983; 111 (3): 380–393. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1916276/>
 16. Tegler L., Gillquist J., Anderberg B. et al. Thyroid blood flow rate in man. Electromagnetic flowmetry during operation in euthyroid normal gland, nontoxic goiter, and hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1981; 4 (3): 335–341. DOI: 10.1007/bf03349454
 17. Vita R., Di Bari F., Perelli S. et al. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves disease patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019; 15: 65–69. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.01.001
 18. Berta E., Lengyel I., Halmi S. et al. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fendo.2019.00482
 19. Meng Z., Liu M., Zhang Q. et al. Gender and age impacts on the association between thyroid function and metabolic syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (50): e2193. DOI: 10.1097/md.0000000000002193
 20. Polychronakos C., Guyda H. J., Patel B., Posner B. I. Increase in the number of type II insulin-like growth factor receptors during propylthiouracil-induced hyperplasia in the rat thyroid. *Endocrinology.* 1986; 119 (3): 1204–1209. DOI: 10.1210/endo-119-3-1204
 21. Побеленский К. О., Побеленская Л. А., Легач Е. И., Побеленский О. Н.. Сравнительное изучение результатов резекции и криодеструкции щитовидной железы в эксперименте. *Вестник проблем биологии и медицины.* 2020; 2 (156): 286–289. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-286-289
 22. Побеленський К. О., Колот Н. В., Проценко О. С., та ін. Динаміка морфологічних показників щитовидної залози у гіпертензивних щурів лінії SHR при введенні пропілтіоурацилу. *Morphologia.* 2019; 13 (3): 93–8. Available from: http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2019-13-03/2019.3.16.pdf

23. Laezza C., Mazziotti G., Fiorentino L. et al. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit rat propylthiouracil-induced goiter by modulating the ras-MAPK pathway. *J Mol Med (Berl)*. 2006; 84 (11): 967–973. DOI: 10.1007/s00109-006-0079-8
24. Elkalawy SAM, Abo-Elnour R. K., El Deeb D. F., Yousry M. M. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology*. 2013; 36 (1): 92–102. Available from: https://journals.lww.com/ejhistology/Fulltext/2013/03000/Histological_and_immunohistochemical_study_of_the.9.aspx
25. Побеленський К. О., Легач Є. І., Побеленський О. М., Побеленська Л. А. Біохімічні показники крові і морфологічні характеристики щитовидної залози, почки і печінки нормотензивних та гіпертензивних щурів на тлі введення пропілтіоурацилу. *Проблеми ендокринної патології*. 2020; 72 (2): 111–121. Available from: <https://jper.endocrinology.org.ua/uploads/pdf/20/06/10/f0c7c1fe.pdf>
26. Buzdov B. K. Mathematical modeling of biological tissue cryodestruction. *Applied Mathematical Sciences*. 2014; 8 (57): 2823–2831. Available from: <http://www.m-hikari.com/ams/ams-2014/ams-57-60-2014/buzdovAMS57-60-2014.pdf>

REFERENCES

1. Khaziyev VV, Tjazelova OV, Makedonskaya VA. Sonographic changes in structure and volume of thyroid gland after local intrasurgical cryoexposure in patients with nodular euthyroid goiter. [in Ukrainian]. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2013; 23 (3): 240–6. Available from: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/300/333>
2. Hamed MS, Mansour SZ, Halawa MR, et al. Cryoablation of goiter irrespective of thyroid profile. *Thyroid Res Pract*. 2019; 16 (1): 6–11. DOI: 10.4103/trp.trp_54_18
3. Balakhnin PV, Shmelev AS, Shachinov EG. Percutaneous energy ablation of tumors: principles, technologies, results. [in Russian]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2016; 17 (3): 129–153. DOI: 10.31917/1703129
4. Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21 (8, Suppl): 187–191. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.12.403
5. Yilmaz S, Ozdogan M, Cevener M, et al. Use of cryoablation beyond the prostate. *Insights Imaging*. 2016; 7 (2): 223–232. DOI: 10.1007/s13244-015-0460-7
6. Zhegunov GF, Nardid OA. *Osnovy kriobiologii i kriomeditsiny: uchebnik dlya studentov-biologov i medikov*. [in Russian]. Kharkov: Brovin A.V. 2019; 614p.
7. Baust JG, Gage AA, Bjerklund Johansen TE, Baust JM. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology*. 2014; 68 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2013.11.001
8. Chizh NA. Endoscopic Cryosurgery. [in Russian]. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2017; 27 (1): 3–18. Available from: http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1274/pdf_4
9. Zhang YT, Liu J, Zhou YX. Pilot study on cryogenic heat transfer in biological tissues embedded with large blood vessels. *Forschung Im Ingenieurwesen*. 2002; 67 (5): 188–197. DOI: 10.1007/s10010-002-0090-3
10. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, et al. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation*. 1995; 91 (1): 161–170. DOI: 10.1161/01.cir.91.1.161
11. Michael Conn P, editors. Breckenridge RA. *Animal Models of Myocardial Disease*. In: *Animal Models for the Study of Human Disease*. Academic Press; 2013. 145–171 p.
12. Bianchi G, Fox U, Imbasciati E. The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 1974; 14 (2): 339–347. DOI: 10.1016/0024-3205(74)90064-2
13. Boluyt MO, Bing OHL, Lakatta EG. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. *European Heart Journal*. 1995; 16 (1): 19–30. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_N.19
14. Limas C, Westrum B, Limas CJ. The evolution of vascular changes in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Pathol*. 1980; 98 (2): 357–384. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1903410/>
15. Limas C, Westrum B, Limas CJ. Effect of antihypertensive therapy on the vascular changes of spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol*. 1983; 111 (3): 380–393. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1916276/>
16. Tegler L, Gillquist J, Anderberg B, et al. Thyroid blood flow rate in man. Electromagnetic flowmetry during operation in euthyroid normal gland, nontoxic goiter, and hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 1981; 4 (3): 335–341. DOI: 10.1007/bf03349454

17. Vita R, Di Bari F, Perelli S, et al. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves disease patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019; 15: 65–69. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.01.001
18. Berta E, Lengyel I, Halmi S, et al. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fendo.2019.00482
19. Meng Z, Liu M, Zhang Q, et al. Gender and age impacts on the association between thyroid function and metabolic syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (50): e2193. DOI: 10.1097/md.0000000000002193
20. Polychronakos C, Guyda HJ, Patel B, Posner BI. Increase in the number of type II insulin-like growth factor receptors during propylthiouracil-induced hyperplasia in the rat thyroid. *Endocrinology.* 1986; 119 (3): 1204–1209. DOI: 10.1210/endo-119-3-1204
21. Pobelenskiy KO, Pobelenskaya LA, Legach EI, Pobelenskiy ON. Comparative study of the results of resection and cryodestruction of the thyroid gland in the experiment. [in Russian]. *Visnik problem biologiyi i medycyni.* 2020; 2 (156): 286–289. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-286-289
22. Pobelenskiy KO, Kolot NV, Protsenko ES, et al. Dynamics of morphological parameters of the thyroid gland in hypertensive SHR rats upon administration of propylthiouracil. [in Ukrainian]. *Morphologia.* 2019; 13 (3): 93–8. Available from: http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2019-13-03/2019.3.16.pdf
23. Laezza C, Mazziotti G, Fiorentino L, et al. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit rat propylthiouracil-induced goiter by modulating the ras-MAPK pathway. *J Mol Med (Berl).* 2006; 84 (11): 967–973. DOI: 10.1007/s00109-006-0079-8
24. Elkalawy SAM, Abo-Elnour RK, El Deeb DF, Yousry MM. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology.* 2013; 36 (1): 92–102. Available from: https://journals.lww.com/ejhistology/Fulltext/2013/03000/Histological_and_immunohistochemical_study_of_the.9.aspx
25. Pobelenskiy KO, Legach EI, Pobelenskiy OM, Pobelenskaya LA. Biochemical parameters of blood and morphological characteristics of the thyroid gland, kidney and liver in normotensive and hypertensive rats on the background of the administration of propylthiouracil. [in Russian]. *Problems of endocrine pathology.* 2020; 72 (2): 111–121. Available from: <https://jpep.endocrinology.org.ua/uploads/pdf/20/06/10/f0c7c1fe.pdf>
26. Buzdov BK. Mathematical modeling of biological tissue cryodestruction. *Applied Mathematical Sciences.* 2014; 8 (57): 2823–2831. Available from: <http://www.m-hikari.com/ams/ams-2014/ams-57-60-2014/buzdovAMS57-60-2014.pdf>

COMPARATIVE RESULTS OF THYROID CRYOABLATION IN SHR AND VISTAR RATS

Pobelenskiy K. O., Olefirenko A. A., Pobielienskiy O. N., Legach E. I., Pobelenska L. A.

Introduction. Today, cryosurgery is considered as a promising minimally invasive approach to the treatment of benign nodules of thyroid gland. Blood circulation in the tissue can affect the effectiveness of cryoablation preventing decline of the temperature. This is true for the thyroid gland, which belongs to organs with a high blood circulation rate. The SHR rat can be used for modeling the processes of thyroid cryoablation in people with essential hypertension, which makes it possible to obtain calculated data on reaching the target freezing temperature in patients with arterial hypertension.

Aim of the study – make a comparative assessment of histological characteristics of thyroid gland tissue in hypertensive SHR rats and normotensive Wistar rats after cryoablation.

Materials and methods. In the experiments, SHR and Wistar rats weighing 250–280 g were used. Cryodestruction of the thyroid gland was carried out in intact animals and rats, which were administrated with a 0.1 % solution of propylthiouracil to induce diffuse thyroid hyperplasia. The operation was performed under general anesthesia. Cryotherapy was carried out for 40 s once on the left lobe of the thyroid gland using a copper cryoprobe, which was cooled to the temperature of liquid nitrogen. On day 21, the animals were taken out of the experiment; the thyroid gland were taken and used for histological studies.

Results. It was found that at the site of cryotherapy in gland samples of animals of both lines on day 21, a cone-shaped zone of fibrosis was formed, in which the parenchyma of the gland was replaced by connective tissue with pronounced vascularization and insignificant lymphocytic-histiocytic infiltration. The mean area of fibrosis did not differ significantly between the groups of intact SHR and Wistar rats. After cryoablation of glands with administration of propylthiouracil, a decrease in the area of fibrotic changes was observed: in Wistar rats – by 2 times, in SHR rats – by 3–4 times.

Conclusions. Parameters of blood circulation in arterial hypertension did not significantly affect the result of thyroid gland cryoablation in rats. However, after induction of tissue hyperplasia with propylthiouracil, an increase in gland resistance to cryodestruction is observed, which should be taken into account when choosing a cryotherapy regimen.

KEY WORDS: thyroid gland, cryosurgery, cryoablation, arterial hypertension

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Pobielienskyi Konstantin, Postgraduate Student, Department of Cryoendocrinology, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavskaya st., Kharkov, Ukraine, 61016, assistant of the Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8948-7833>

Olefirenko Oleksii, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: alexdocdkb@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-2529>

Pobielienskyi Oleg, Assistant of the Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: ol.pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-4643>

Legach Evgen, Chief Researcher, Department of Cryoendocrinology, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavskaya st., Kharkov, Ukraine, 61016, e-mail: evlegach@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0656-4515>.

Lylia Pobielienska, Assistant of the Department of Human Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: lilia.chagovets@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4374-9786>

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КРИОДЕСТРУКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ЛИНИИ SHR И ВИСТАР

Побеленский К. О., Олефиренко А. А., Побеленский О. Н., Легач Е. И. Побеленская Л. А.

Вступление. На сегодня криохирургия рассматривается как перспективный минимально инвазивный подход к лечению доброкачественных узловых образований щитовидной железы. Кровообращение в ткани может влиять на эффективность криодеструкции, препятствуя снижению температуры. Это справедливо для щитовидной железы, которая относится к органам с большой скоростью кровообращения. Линию крыс SHR целесообразно использовать для моделирования процессов криодеструкции щитовидной железы у людей с гипертонической болезнью, что предоставляет возможность для получения расчетных данных достижения целевой температуры замораживания у пациентов с артериальной гипертензией.

Цель исследования – провести сравнительную оценку гистологических характеристик ткани щитовидной железы гипертонивных крыс линии SHR и нормотонивных крыс Вистар после криодеструкции.

Материалы и методы. В экспериментах использовали крыс линии SHR и Вистар массой 250–280 г. Криодеструкцию щитовидной железы проводили у интактных животных и крыс, которым вводили 0,1 %-й раствор пропилтиоурацила для индукции диффузной гиперплазии. Операцию выполняли под общей анестезией. Криовоздействие осуществляли в течение 40 с однократно на левую долю железы с помощью медного криоапликатора, который был охлажден до температуры жидкого азота. На 21 сутки животных выводили из эксперимента, щитовидные железы забирали и использовали для гистологических исследований.

Результаты. Установлено, что в месте криовоздействия в образцах желез животных обеих линий на 21 день формировалась конусовидная зона фиброза, в которой паренхима железы была замещена соединительной тканью с выраженной васкуляризацией и незначительной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией. Средняя площадь фиброза значительно не отличалась между группами интактных крыс SHR и Вистар. После криодеструкции желез с введением пропилтиоурацила наблюдалось уменьшение площади фиброзных изменений: у крыс Вистар – в 2 раза, у крыс линии SHR – в 3–4 раза.

Выводы. Параметры кровообращения при артериальной гипертензии существенно не влияют на результат криодеструкции щитовидной железы у крыс. Однако после индукции гиперплазии ткани с помощью пропилтиоурацила наблюдается повышение устойчивости железы к криодеструкции, что нужно учитывать при выборе режима криовоздействия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа, криохирургия, криодеструкция, артериальная гипертензия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Побеленский Константин Олегович, аспирант отдела криоэндокринологии Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, Харьков, Украина, 61016, ассистент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8948-7833>

Олефиренко Алексей Александрович, доцент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: alexdocdkb@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-2529>

Побеленский Олег Николаевич, ассистент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail ol.pobelensky@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-4643>

Легач Евгений Иванович, главный научный сотрудник отдела криоэндокринологии Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, Харьков, Украина, 61016, e-mail: evlegach@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0656-4515>

Побеленская Лилия Анатольевна, ассистент кафедры анатомии человека Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail lilia.chagovets@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4374-9786>