

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

*Ахмад Ю.А., Большов А.В., Третьяк С.И., Буравский А.В.,  
Романович А.В., Козлов В.Г.*

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
Минск, Беларусь  
surg2@bsmu.by*

*Публикация посвящена вопросу разработки модели гипопаратиреоза, как платформы для изучения эффективности современных методов лечения данной эндокринопатии с перспективой дальнейшего применения в клинической практике. Основной целью работы было создание воспроизводимой модели патологии у лабораторных животных. Авторами исследования доказано, что использование интраоперационной флуоресценции в сочетании с микрохирургической техникой позволяет с минимальной травмой достичь поставленной цели.*

**Ключевые слова:** *послеоперационный гипопаратиреоз; экспериментальная модель; гипокальциемия; паратгормон; экспериментальная модель у крыс.*

## EXPERIMENTAL HYPOPARATHYROIDISM MODEL

*Akhmad Yu.A., Bolshov A.V., Tretyak S.I., Buravsky A.V.,  
Romanovich A.V., Kozlov V.G.*

*Belarusian State Medical University  
Minsk, Belarus*

*The publication is devoted to the development of a hypoparathyroidism model as a platform for studying the effectiveness of modern treating methods for this endocrinopathy with the possibility of further application in clinical practice. The main aim of the study was to create a reproducible model of the pathology in laboratory animals. The authors of the study proved that the use of intraoperative fluorescence in combination with microsurgical techniques allows achieving the goal with minimal trauma.*

**Key words:** *postoperative hypoparathyroidism; experimental model; hypocalcemia; parathyroid hormone; experimental model in rats.*

Лечение послеоперационного гипопаратиреоза остаётся одной из актуальных проблем эндокринологии. На современном этапе заместительная терапия паратгормоном не является общепринятым методом лечения [1], а стандартное длительное использование препаратов кальция и витамина Д приводит к развитию ряда осложнений.

В настоящее время наиболее перспективными представляются работы в области трансплантационных методик [2], как хирургического метода коррекции этой патологии. Одной из проблем разработки и оценки эффективности новых методов лечения является отсутствие общепринятых стандартизированных моделей гипопаратиреоза. С целью стандартизации в эксперименте используют линейных животных, чаще крыс и морских свинок. Однако, удаление паращитовидных желез (ПЩЖ) с применением классической хирургической техники у мелких лабораторных животных весьма

затруднительно ввиду особенностей анатомии, малых размеров и низкой массы тела [3]. В ряде случаев для этих животных авторами используется способ разрушения ткани ПЩЖ методом электрокоагуляции [4, 5]. В свою очередь, применение микрохирургической техники позволяет выполнять тотальную паратиреоидэктомию с визуальным контролем объёма удаляемой ткани и минимальной травматизации щитовидных желез [6].

**Цель.** Разработать точную, стабильную и контролируруемую модель послеоперационного гипопаратиреоза у лабораторных животных.

**Материалы и методы.** С целью моделирования гипопаратиреоза было оперировано 38 крыс, соответствующих критериям включения в исследование. Животные были разделены на четыре группы:

1. контрольная группа (здоровые животные, которым производился забор крови для определения референтных значений ПТГ и общего кальция крови);
2. группа сравнения (выполнялось удаление комплекса щитовидная железа-паращитовидные железы с использованием микрохирургической техники);
3. исследуемая группа 1 (выполнялось билатеральное удаление паращитовидных желез с использованием микрохирургической техники);
4. исследуемая группа 2 (животным вводили АЛК, затем выполняли билатеральное удаление паращитовидных желез с использованием микрохирургической техники и интраоперационной флуоресценции);

Для проведения эксперимента отбирались здоровые крысы породы Wistar массой более 250 гр., находившиеся на стандартном питании. За 30 минут до операции внутрибрюшинно вводился 1 мл раствора 5-аминолевулиновой кислоты в дозировке 150 мг/кг. Для предотвращения фототоксических реакций животные помещались в затемнённое помещение. Метод анестезии: внутрибрюшинное введение 1% раствора Тиопентала натрия. Фиксация на операционном столике в положении на спине. После подготовки операционного поля выполнялся поперечный разрез на передней поверхности шеи. Верхний лоскут, состоящий из кожи, подкожной клетчатки и поверхностной мышцы шеи с поверхностной фасцией отводился кверху и фиксировался при помощи шва-держалки. Мобилизовались слюнные железы в бессосудистой зоне между ними и отводились в стороны, разделялись мышцы шеи по срединной линии и отводились на держалках в верхних третях в стороны для лучшей визуализации гортани, трахеи и щитовидной железы. При помощи операционного микроскопа (увеличение 6-12 раз) более детально визуализировались боковые поверхности обеих долей щитовидной железы, по возможности определялись паращитовидные железы. Через рассеивающую линзу в условиях полной темноты операционное поле освещалось источником света с длиной волны 405 нм (фиолетовый свет). Паращитовидные железы имеют красную флуоресценцию, которая по интенсивности выше, чем у щитовидной железы и мышечной ткани [7,8]. Микрохирургическим пинцетом за капсулу подтягивалась паращитовидная железа и отсекалась микрохирургическими ножницами с возможной одномоментной резекцией по её периферии 0,1 мм ткани щитовидной железы. При полном погружении паращитовидной железы в ткань доли щитовидной железы тотальная

паратиреоидэктомия возможна только с обязательной резекцией последней. Объем резекции доли щитовидной железы может составить от 30 до 100%. Временный гемостаз осуществлялся компрессией раневой поверхности стерильной марлевой салфеткой. Затем обязательно производился контрольный осмотр операционного поля при освещении фиолетовым светом с целью контроля радикальности выполнения паратиреоидэктомии и обнаружения aberrantных паращитовидных желез. Стабильный гемостаз достигался аппликацией на раневую поверхность гемостатической губки. Операционная рана после выполнения оперативного вмешательства ушивалась послойно. В послеоперационном периоде проводился гистологический контроль удаленного биологического материала, а также забор крови с последующей ее криоконсервацией для изучения уровня паратгормона (ПТГ) и общего кальция.

**Результаты и обсуждение.** В таблице 1 представлена информация гистологического контроля удаленного биологического материала, отражающая радикальность выполненных оперативных вмешательств в группах животных.

Таблица 1. Сравнение групп по результатам гистологического контроля

Группа	N	Гистологический контроль (количество удаленных ПЩЖ)			$\chi^2$ Test
		ПЩЖ нет в препаратах	1 ПЩЖ	2 ПЩЖ	
Сравнения	10	3	4	3	P = 0,07
Исследуемая 1	4	1	1	2	
Исследуемая 2	10	0	4	6	

Из полученных результатов видно, что использование метода интраоперационной флуоресценции с целью визуализации паращитовидных желез и контроля их полного удаления позволяет более радикально выполнить хирургическое вмешательство.

В таблице 2 представлены результаты сравнения групп по уровню общего кальция сыворотки крови. По этому показателю можно косвенно судить о радикальности выполненной операции (для группы сравнения, исследуемой группы 1 и 2)

Таблица 2. Сравнение групп по уровню общего кальция крови

Группа	N	Уровень общего кальция, ммоль/л Me [25-75]	Kruskal-Wallis Test	Mann-Whitney Test (поправка Бонферрони)
Контрольная	6	2,09 [2,06-2,16]	P = 0,02	
Сравнения	10	1,56 [1,35-1,85]		P = 0,08
Исследуемая 1	4	2,13 [2,02-2,17]		P > 0,05
Исследуемая 2	10	1,53 [1,38-1,78]		P = 0,008

По результатам проведенного статистического анализа с апостериорным попарным сравнением с контрольной группой (Таблица 2) было выявлено, что статистически значимые отличия по уровню общего кальция были получены в исследуемой группе 2 (удаление ПЩЖ с применением микрохирургической техники и АЛК). В этой же группе отмечены лучшие показатели при проведении морфологического контроля (Таблица 1).

**Заключение.** Разработанная экспериментальная хирургическая модель гипопаратиреоза является воспроизводимой, радикальной, физиологически максимально приближенной к клиническим условиям, т.к. превалирующее число случаев данной патологии развивается после оперативных вмешательств на органах шеи.

### Список литературы

1. Cusano, N.E. The Effect of PTH (1–84) on Quality of Life in Hypoparathyroidism / N.E. Cusano, M.R. Rubin // *Journal Clin Endocrinol Metab*, June 2013, 98(6):2356–2361.
2. Третьяк, С.И. Перспективы трансплантации паращитовидных желез / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, А.В. Романович // *Медицинские новости – 2007*. № 3. – С. 14–18.
3. Ноздрачёв, А.Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А.Д. Ноздрачёв, Е.Л. Поляков. – СПб.: Издательство “Лань”, 2001. – 464 с. (С. 157–158).
4. Семерчев, Г.Г. Влияние экспериментального гипопаратиреоза на содержание и организацию циркадианного ритма норадреналина в миокарде / Г.Г. Семерчев, Т.И. Джандарова, Т.С. Поддубная // *Бюллетень медицинских интернет-конференций – 2001*. – Том. 1; № 7. – С. 32–34.
5. Relationship between Fibroblast Growth Factor 23 and Biochemical and Bone Histomorphometric Alterations in a Chronic Kidney Disease Rat Model Undergoing Parathyroidectomy / H.W. Liao, P.H. Hung, C.Y. Hsiao [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol.10; № 7. – P. 1–16.
6. Паратиреоидэктомия у крыс с использованием микрохирургической техники и медицинского клея Сульфакрилат / А.В. Аюшеева, С.А. Лепехова, О.А. Гольдберг [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2015. – Том 70; № 3. – С. 320–327.
7. Prosst, R.L. Kinetics of intraoperative fluorescence diagnosis of parathyroid glands / R.L. Prosst, L. Schroeter, J. Gahlen // *European Journal of Endocrinology* – 2004. – Vol.150. – P. 743–747.
8. Standardization of a physiologic hypoparathyroidism animal model / S.Y. Jung<sup>1</sup>, H.Y. Kim, H.S. Park [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol.11; № 10. – P. 1–13.