

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ



© А.А. Бубнов^{1,2*}, К.Ю. Слащук², Е.А. Ширшин³, В.Ю. Тимошенко^{1,3}

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Инженерно-физический институт биомедицины, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

На сегодняшний день в рейтинге распространенности эндокринопатий щитовидная железа (ЩЖ) прочно удерживает 2-е место, уступая лишь диабету. При лечении патологий, связанных с данным органом, выделяют три подхода: медикаментозный, хирургический и терапия радиоактивным йодом. Среди этих направлений хирургический метод признан наиболее эффективным, но при этом он сопряжен с наибольшими рисками возникновения осложнений. Наиболее частыми осложнениями при данном методе лечения являются повреждение возвратного гортанного нерва и непреднамеренная травматизация или удаление здоровой околощитовидной железы (ОЩЖ), которые могут повлечь за собой нежелательные эффекты: гипопаратиреоз (транзиторный или хронический) и гипокальциемию. В настоящей обзорной статье рассматриваются актуальные методы интраоперационной оптической визуализации ОЩЖ, анализируются фундаментальные основы таких методов, их преимущества и недостатки. Показано, что флуоресцентные методы в красной и ближней инфракрасной областях спектра с использованием экзогенных красителей обладают существенной значимостью для эндокринной хирургии, так как позволяют улучшить идентификацию ОЩЖ и снизить риск послеоперационных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: околощитовидные железы; интраоперационная визуализация; экзогенные флуорофоры; спектроскопия; термография; автофлуоресценция.

INTRAOPERATIVE IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS DURING ENDOCRINE SURGERY

© Aleksandr A. Bubnov^{1,2*}, Konstantin Yu. Slashchuk², Evgeny A. Shirshin³, Viktor Yu. Timoshenko^{1,3}

¹National Research Nuclear University «MEPhI», Engineering Physics Institute of Biomedicine, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Nowadays, diabetes and diseases of thyroid gland take place on the first two stage in the rank of all endocrine diseases. There are 3 directions to treat thyroid glands pathologies such as: using special pills which substitute natural thyroid hormones, surgery and radioiodine therapy. It has proven that surgery of thyroid gland is the most effective method among considering upper. At the same time, it is associated with the greatest risks of complications. The most common injuries are damage to the recurrent laryngeal nerve and unintentional traumatization or removal of a healthy parathyroid gland. Parathyroid gland is a critical organ during thyroid surgery. It means that all negative reaction nearby the structure can lead to development different complications: hypoparathyroidism (transient or chronic) and hypocalcemia. In this article is considered actual methods of intraoperative optical visualization of parathyroid glands. The fundamental foundations of such methods, their advantages and disadvantages are also analyzed. It is shown that fluorescent methods in the red and near infrared regions of the spectrum using exogenous dyes have essential importance for endocrine surgery, as they allow to improve identification and reduce the risk of postoperative complications.

KEYWORDS: parathyroid glands; intraoperative imaging; exogenous fluorophores; spectroscopy; thermography; autofluorescence.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания щитовидной железы (ЩЖ) среди эндокринопатий занимают, после сахарного диабета, 2-е место в мире. На сегодняшний день распространенность заболеваний ЩЖ, злокачественных и доброкачественных, составляет около 2732 на 100 000 населения [1]. В настоящее время в клинической практике широко применяются три метода лечения заболеваний ЩЖ: консервативный (медикаментозный), хирургический и терапия радиоактивным

йодом [2–4]. Применение каждого из них обусловлено индивидуальной клинической картиной заболевания.

Среди методов лечения заболеваний ЩЖ хирургический метод признан высокоэффективным, но в то же время ассоциирован с наибольшими рисками возникновения осложнений, связанных с парезом возвратного гортанного нерва, а также с удалением или травматизацией околощитовидных желез (ОЩЖ) [5]. Для снижения частоты парезов и параличей возвратного гортанного нерва применяют метод нейромониторинга, который достаточно хорошо зарекомендовал себя при операциях на ЩЖ [6].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В настоящее время остро стоит вопрос, связанный с травматизацией или нежелательным удалением ОЩЖ при операциях на ЩЖ, в результате чего могут развиваться гипопаратиреоз, транзиторный или хронический, и гипокальциемия [7]. По данным литературы, доля транзиторной гипокальциемии после тиреоидэктомии достигает (иногда превышает) 30%, транзиторный гипопаратиреоз встречается примерно у 5–15% пациентов, в то время как частота хронического гипопаратиреоза составляет порядка 2–5% случаев [8]. Снижение или отсутствие выработки паратиреоидного гормона приводит к гипокальциемии и гиперфосфатемии, что, в свою очередь, влечет за собой ряд серьезных негативных системных изменений в организме. В случае развития постоянной формы послеоперационного гипопаратиреоза требуется коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена, что существенно снижает качество жизни пациентов, делает необходимым пожизненный прием препаратов кальция и витамина D и может привести к ряду ассоциированных осложнений в других органах и системах организма.

На данный момент методика оценки интраоперационного уровня паратгормона и использование гистохимической флуоресцентной микроскопии при анализе срезов удаленной ткани ЩЖ являются основными способами прогнозирования нежелательных эффектов, вызванных хирургическим вмешательством [9, 10]. Однако эти методы не дают информации о локализации ОЩЖ, ограничиваясь индикацией факта нежелательного воздействия (травма или удаление ОЩЖ), что не позволяет предотвратить травматизацию ОЩЖ. Поэтому интраоперационная визуализация ОЩЖ при операциях на ЩЖ — ключ к снижению риска послеоперационных осложнений.

Интерес к интраоперационной визуализации ОЩЖ с использованием оптических методов возник еще в 2011 г. Группа ученых из США опубликовала работу

о наличии автофлуоресценции (АФ) у ОЩЖ [11]. Тогда впервые заговорили об использовании флуоресценции как индикатора для локализации ОЩЖ. С того момента наблюдается устойчивый рост применения флуоресцентной навигации при тиреоидэктомии (рис. 1).

На сегодняшний день АФ и флуоресценция, возникающая при активации контрастных веществ, например, экзогенных красителей, лежат в основе любых методов и приборов, используемых для интраоперационной визуализации ОЩЖ [12]. При этом такие методы пока все еще не обеспечивают 100% идентификации ОЩЖ интраоперационно, что требует их дальнейшего развития, включая усовершенствование используемой техники [13].

В настоящей статье рассмотрены фундаментальные основы, преимущества и недостатки существующих методов интраоперационной визуализации ОЩЖ, прежде всего флуоресцентных методов, а также анализируется потенциальная применимость термо-автофлуоресцентных систем, использующих мультимодальный подход к визуализации ОЩЖ.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ МЕТОДОВ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Явление люминесценции начинается с поглощения фотона молекулой и перехода ее в возбужденное состояние. При этом вероятность перехода на тот или иной уровень определяется энергией поглощенного фотона. Часть поглощенной энергии переходит в тепло, а часть — испускается в виде люминесценции. По вероятности оптических переходов люминесценция делится на флуоресценцию (синглетный переход, имеющий наибольшую вероятность) и фосфоресценцию (триплетно-синглетный переход, обладающий более низкой вероятностью). В практических целях применяется флуоресценция как более вероятный процесс.

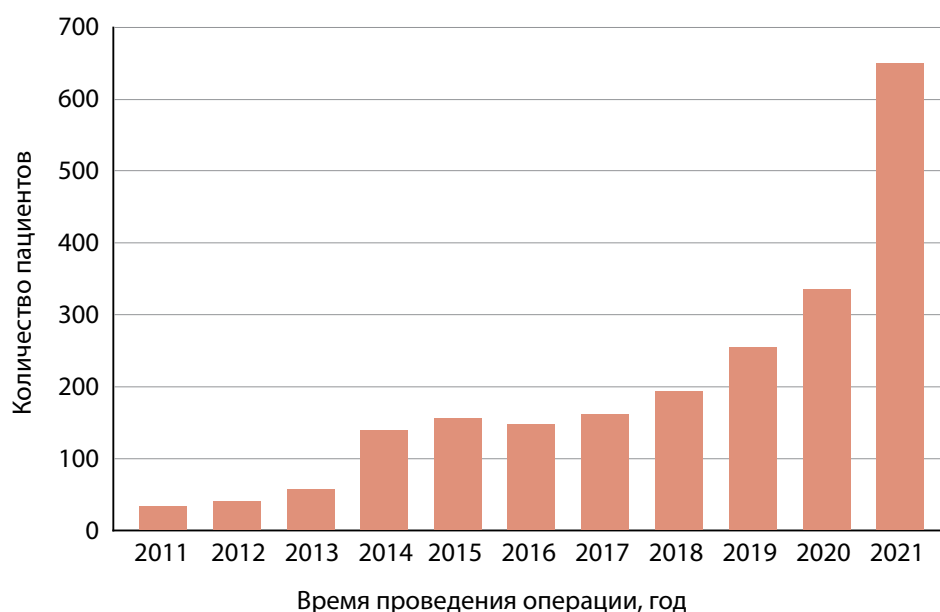


Рисунок 1. Число случаев применения метода интраоперационной флуоресцентной визуализации ОЩЖ при тиреоидэктомии (по данным Scopus, поиск по запросу: Intraoperative AND Imaging OR Identification AND Parathyroid AND Thyroidectomy).

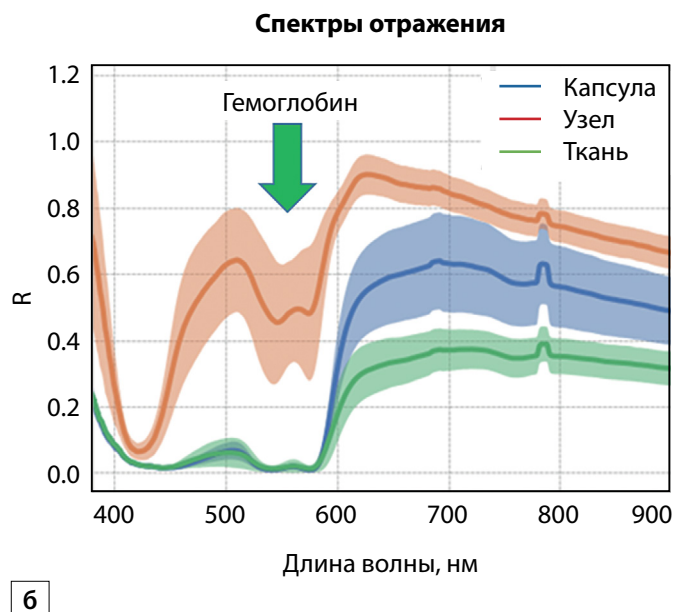
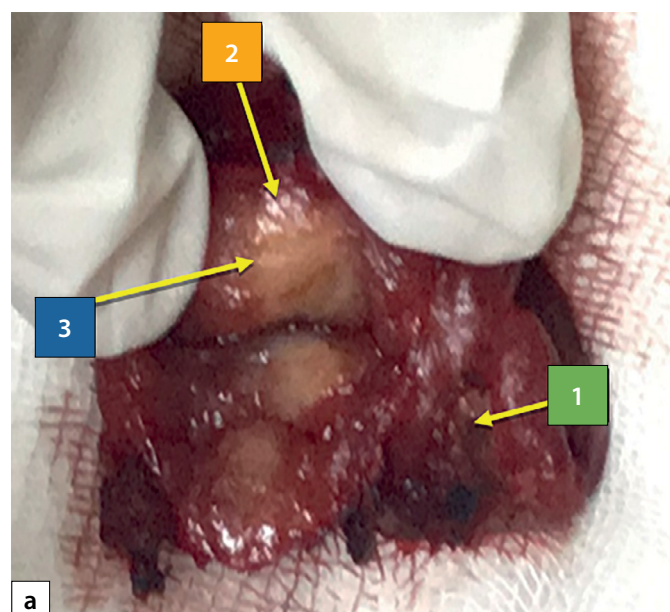


Рисунок 2. а — фотография ЩЖ при операции: 1 — нормальная ткань; 2 — узел; 3 — капсула узла; б — типичные спектры отражения света для тонких срезов ткани ЩЖ с узловыми образованиями.

В теле человека основными поглотителями оптического излучения являются гемоглобин и вода [14, 15]. Видимый свет с длиной волны короче 650 нм сильно поглощается гемоглобином (рис. 2), а инфракрасный свет с длиной волны более 900 нм сильнее поглощается молекулами воды [16]. Ближний инфракрасный диапазон от 650 до 900 нм, так называемое первое окно прозрачности (NIR-1), является таковым из-за относительно низкого оптического поглощения гемоглобина и воды. Этот диапазон длин волн и применяется для флуоресцентной визуализации ОЩЖ [16].

АФ биологической структуры — явление, в основе которого лежит возбуждение собственной флуоресценции ткани посредством действия на него света. АФ тканей происходит за счет наличия в них остатков ароматических аминокислот (триптофана, тирозина, фенилаланина) [17].

ОЩЖ обладают уникальной АФ в ближней инфракрасной области спектра, что можно использовать для идентификации ОЩЖ во время операции. Впервые АФ ОЩЖ обнаружили 10 лет назад [11]. Однако природа флуорофора, ответственного за АФ ОЩЖ, до конца не исследована. Установлено, однако, что молекулярным источником АФ служат продукты окисления аминокислот, белков, ДНК и других компонентов клеток ОЩЖ. Сигнал АФ ОЩЖ возникает при возбуждении ткани в ближней инфракрасной области спектра (около 800 нм) и регистрируется на длине волны около 820 нм. При этом амплитуда сигнала от ОЩЖ в 2–11 раз выше, чем от окружающих тканей [16, 18]. Данный метод идентификации ОЩЖ дает возможность в 83–90% случаев успешно определить локализацию ОЩЖ при операции на ЩЖ [19, 20].

В настоящее время метод АФ является наиболее перспективным, но при этом он обладает некоторыми недостатками, среди которых такие, как: 1) наличие ложноположительных результатов вследствие АФ бурого жира, 2) весьма низкий уровень сигнала вследствие поглощения света поверхностным слоем жировой ткани, 3) отсутствие информации о перфузии и оксигенации ткани ОЩЖ [21].

До настоящего времени для интраоперационной флуоресцентной визуализации нормально функционирующих ОЩЖ при операциях на ЩЖ применяли методы, в основе которых лежало только явление флуоресценции. При этом каждый из них обладал своими достоинствами и недостатками. Как было показано выше, наибольшее количество ОЩЖ при тиреоидэктомии визуализируется при помощи АФ ОЩЖ. Однако процент выявленных ОЩЖ может достигать 90%, что позволяет вести работы по совершенствованию метода [20]. Мультимодальный подход может быть ключом к повышению эффективности метода.

Термография является одним из методов диагностики, который в середине 80-х гг. XX в. изучали как потенциальный инструмент для предоперационной визуализации аномально функционирующих ОЩЖ. При этом нормально функционирующие ОЩЖ и ЩЖ не визуализировались. Причиной этого являлись, по-видимому, недостаточно высокое пространственное разрешение и чувствительность имеющихся приборов, не выявляющих контраст между тканями ЩЖ и ОЩЖ. В то же время интраоперационная термография способна выявить различие между окружающими тканями и ОЩЖ в операционном поле. Благодаря недавним исследованиям, связанным с применением индоцианина зеленого (ICG), было установлено, что перфузия ОЩЖ выше чем у ЩЖ [22]. Также существенным является тот факт, что по данным ультразвукового исследования в режиме доплеровского картирования было установлено наличие более интенсивного кровотока в ОЩЖ, чем в лимфатических узлах [23]. В силу того, что кровоснабжение ОЩЖ интенсивнее, чем у окружающих тканей, можно сделать вывод о более высокой температуре данной структуры и, как следствие, о возможности визуализации методом термографии.

Основываясь на ранее сделанных выводах, можно прогнозировать скорое создание гибридного метода интраоперационной визуализации ОЩЖ, который будет основан на сочетании АФ и термографии. В этом случае детектирование АФ-компоненты (пика флуоресценции

ОЩЖ) даст возможность усилить контраст при термографии. Это связано с более характерным «хвостом» в спектре поглощения ОЩЖ в диапазоне длин волн 600–850 нм, чем у окружающих тканей (щитовидная железа, жировая клетчатка) [24]. Большее поглощение энергии ведет к нагреву ткани и к последующему выделению тепла в инфракрасном диапазоне длин волн, которое можно детектировать с помощью тепловизора.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФЛУОРОФОРОВ

ICG — экзогенный флуорофор, который представляет собой водорастворимый трикарбоцианиновый краситель. Данное вещество является контрастным агентом, быстро связывается с белками плазмы крови и переносится β -аполипопротеином. ICG был разработан и применялся в медицине с 50-х гг. XX в. для количественной оценки функции сердца и печени [25]. Флуоресцентный метод основывался на детектировании ICG в крови [15]. Первые исследования, связанные с использованием этого вещества для интраоперационной флуоресцентной визуализации, начали проводиться в первое десятилетие XI в. и были направлены на оценку перфузии различных тканей [16]. Лишь в 2014 г. была изучена возможность применения ICG для идентификации ОЩЖ благодаря их высокой перфузии по сравнению с окружающими тканями [26].

ICG обладает достаточно узкой полосой возбуждения, от 780 до 805 нм, а спектральный максимум флуоресценции детектируется на длинах волн 820–835 нм [27, 28]. Смещение максимума зависит от состава среды, температуры. Клиническая реализация методики начинается с внутривенного введения флуорофора. После его распределения в организме и накопления в области патологических образований ОЩЖ в течение, как правило, 1–10 мин осуществляется его возбуждение сканирующим лазерным пучком с длиной волны в диапазоне 780–805 нм. Сигнал флуоресценции, как правило, интегрированный по спектру, регистрируется ИК-видеокамерой, что позволяет получить изображение в процессе операции. В качестве примера на рис. 3 приведены интраоперационные изображения ЩЖ после введения и накопления ICG, полученные в рассеянном белом све-

те с помощью обычной видеокамеры в видимом диапазоне спектра (рис. 3, а) и флуоресцентное изображение, снятое ИК-камерой (рис. 3, б). Видно, что контраст значительно выше в последнем случае.

Согласно опубликованным работам по интраоперационной визуализации ОЩЖ, выявлено, что точность определения ОЩЖ с использованием ICG в качестве контраста составляет 73,5–84% [20, 29]. При этом уровень ложноотрицательных результатов составляет около 6%.

Среди экзогенных флуорофоров ICG занимает ведущее место в клинической практике [20]. Однако существуют некоторые недостатки его применения, которые влияют на точность идентификации ОЩЖ при тиреоидэктомии: 1) его фоновая флуоресценция в ЩЖ и в поверхностных кровеносных сосудах, препятствующая обнаружению ОЩЖ; 2) ложноотрицательные результаты, в случаях, когда ОЩЖ не захватывает ICG; 3) возможность накопления ICG в лимфатических узлах [30].

5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) является естественным предшественником флуоресцентного протопорфирина в пути синтеза соединений порфиринов с двухвалентным железом (гемов) [20]. Впервые 5-АЛК была выделена в 1953 г., однако первая работа, в которой была указана возможность интраоперационного обнаружения ОЩЖ при помощи 5-АЛК, была опубликована в 2006 г. [31]. Активация данного флуорофора происходит в видимом диапазоне 375–400 нм, а флуоресценция наблюдается в красной области спектра 635 нм [32, 33]. Поглощение 5-АЛК в ОЩЖ можно объяснить большим количеством митохондрий в клетках ОЩЖ [34, 35].

Реализация методики флуоресцентной визуализации начинается с перорального введения 5-АЛК. При этом визуализация ОЩЖ возможна через 1–8 ч после приема 20–30 мг/кг 5-АЛК. Синий свет применяют для возбуждения протопорфирина IX, флуоресцентного метаболита 5-АЛК. В результате наблюдают ярко-красную флуоресценцию через оптический фильтр. При этом точность определения ОЩЖ составляет около 87% [36].

Несмотря на приемлемую точность в идентификации ОЩЖ, данный флуоресцентный агент обладает рядом недостатков: 1) необходимость защиты пациентов от прямого воздействия света (инсоляции) в течение 24–48 ч

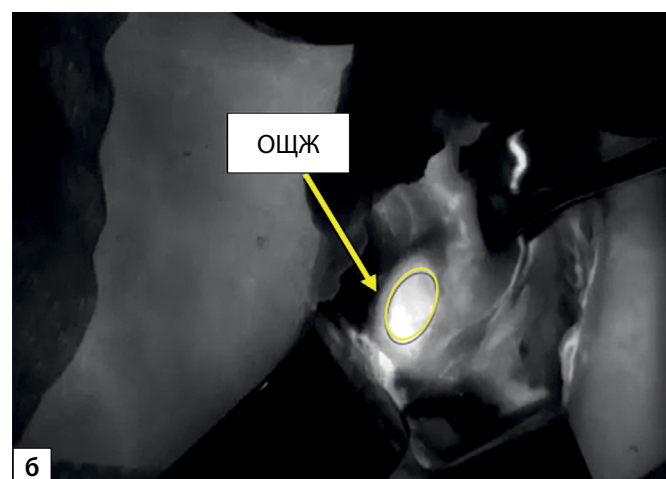
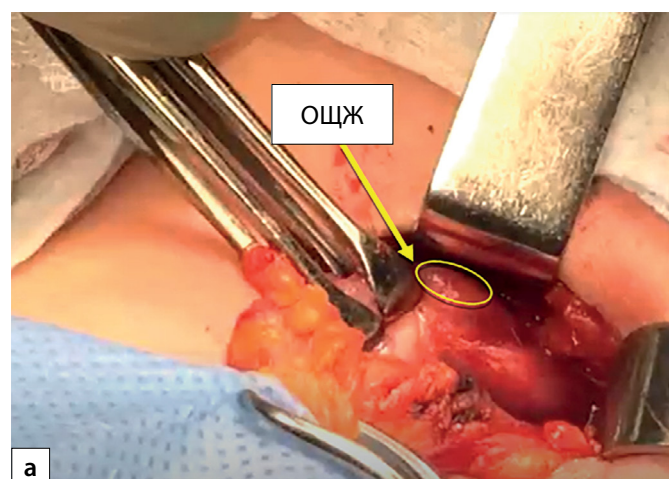


Рисунок 3. Примеры изображений ОЩЖ при введении ICG. а — визуализация в белом свете; б — флуоресцентная визуализация в инфракрасном диапазоне.

Таблица 1. Основные технические характеристики существующих приборов для интраоперационной флуоресцентной визуализации

Прибор	Длины волн возбуждения, нм	Технические характеристики
STORZ Rubina	690–790	1) Ксеноновая лампа; 2) детектирование сигнала флюоресценции на синем канале; 3) CCD-камера (TImage1 H3-Z Full HD, Карл Шторц); 4) 3D-эндоскопия; 5) возбуждение флюоресценции с ICG и АФ в ближнем ИК-диапазоне; 6) система оснащена специальным фильтром для оптимального обнаружения белого света и флуоресценции в ближнем ИК-диапазоне, при этом полностью блокируя возбуждающий свет в ближнем ИК-диапазоне
SPY Elite		1) Светоизлучающий диод; 2) CCD-камера с линзой, которая фильтрует свет с длиной волны 830 нм; 3) максимальная выходная мощность лазера 119 мВт на длине волны 805 нм (расхождение пучка 40 град.); 4) разрешение 1080 пикселей при 60 кадров/с; 5) поле зрения 19×12,7 см ² ; 6) углы обзора 0, 30, 45°
PINPOINT		1) Лазерный диод; 2) 4 эндоскопа с углами обзора 0, 30, 45, 75°; 3) разрешение 1080 пикселей при частоте 60 кадров в секунду; 4) угол обзора 70°; 5) максимальная выходная мощность лазерного диода 40 мВт
FLUOBEAM-800	750	1) Мощность лазера 5 мВт/см ² на длине волны 750 нм; 2) высокочастотный фильтр, пропускающий сигнал на длине волны более 830 нм; 3) CCD-камера; 4) поле зрения 10×7,5 см ² ; 5) ограничение по скорости приема изображений — 10 кадров/с

после процедуры, чтобы избежать фотосенсибилизации и других фототоксических воздействий на кожу и глаза; 2) влияние на процессы синтеза ферментов печени, что может привести к тошноте и рвоте [37].

Метиленовый синий (МС) — тиазиновый краситель, также известный как хлорид метилтиониния [38]. Первое упоминание о МС как о вероятном инструменте для интраоперационной визуализации ОЩЖ было опубликовано еще в 1971 г. [39]. Данный краситель излучает свет в инфракрасной области спектра с пиком флуоресценции на длине волны 600–710 нм, а возбуждение происходит в диапазоне 550–690 нм [40–42]. Эмпирически была установлена возможность ОЩЖ накапливать МС, что позволяет использовать этот флуорофор для визуализации ОЩЖ при тиреоидэктомии до 145 мин после введения красителя [41]. На данный момент не установлен истинный механизм накопления препарата в ОЩЖ, но можно предположить, что он осуществляется по принципу, схожему с работой экзогенных красителей в целом. Согласно литературным данным, уровень флуоресцентного сигнала МС в ОЩЖ в 2,6 раза выше, чем в ткани ЩЖ, и в 4,3 раза выше, чем в мышечной ткани [46]. Точность определения ОЩЖ методом флуоресцентной визуализации с использованием данного препарата составляет 78,6% [11]. Тем не менее был отмечен ряд побочных эффектов МС. В частности, установлено, что при высоких дозах МС оказывает нейротоксическое действие, особенно при использовании в сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина, что влияет на безопасность выполнения процедуры [43].

Несмотря на все многообразие методов интраоперационной флуоресцентной навигации, для приемлемой визуализации ОЩЖ необходимо оборудование, обеспечивающее высокое пространственное разрешение и чувствительность для детектирования сигнала флуоресценции, а также контраст между биологическими тканями. В табл. 1 представлены актуальные коммерческие разработки, применяемые в клинической практике как в лапароскопическом режиме (STORZ Rubina, PINPOINT), так и при работе в открытом операционном поле (SPY Elite, FLUOBEAM-800). Каждый из них визуализирует флуоресценцию в ближней инфракрасной области спектра. Однако только модели STORZ Rubina, SPY Elite и PINPOINT имеют режим детектирования флуоресценции от экзогенных красителей в дополнение к сигналу автофлуоресценции. Отметим, что указанные в табл. 1 приборы обладают разными источниками возбуждения флуоресценции, среди которых ксеноновая лампа (широкий диапазон длин волн возбуждения 690–790 нм) и диодный лазер (одна длина волны возбуждения). Наиболее привлекательным для работы является диодный лазер, размещенный на аппарате FLUOBEAM-800, поскольку для него не требуется больших затрат на охлаждение, но вместе с тем обеспечивается приемлемое качество изображений. Вариативность технических характеристик приборов может также вносить неопределенность в итоговый результат — идентификацию ОЩЖ. В связи с этим существует необходимость в разработке мультимодальной системы, которая бы повышала точность визуализации ОЩЖ, например, термо-флуоресцентной системы, упомянутой выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый из описанных методов визуализации ОЩЖ обладает потенциальной значимостью для эндокринной хирургии, так как позволяет улучшить идентификацию ОЩЖ за счет усиления контраста между ними и окружающими тканями и избежать послеоперационных осложнений, связанных с удалением ОЩЖ или нарушением кровотока. Выявление ОЩЖ является актуальной задачей, требующей совершенствования подходов для ее решения. Несмотря на весь имеющийся опыт, в настоящее время ни один из существующих флуоресцентных методов интраоперационной визуализации ОЩЖ не вошел в рутинную практику. В этой связи актуальной оказывается задача создания гибридного метода, который бы учитывал опыт предыдущих разработок и давал бы новые дополнительные возможности в интраоперационной визуализации. Таким методом, возможно, станет термо-автофлуоресцентная визуализация, сочетающая в себе термографию и АФ, что даст дополнительный контраст и повышение чувствительности при оптической идентификации ОЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК-21» на основании договора № 17260ГУ/2022 от 11.04.22.

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

Участие авторов. Бубнов А.А. — концепция исследования, написание статьи; Слащук К.Ю. — анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Ширшин Е.А. — дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, интерпретация результатов; Тимошенко В.Ю. — концепция исследования, написание 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 части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации // *Социальные аспекты здоровья населения* [Сетевое издание]. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 6. [Savina AA. Trends in the incidence of diseases of the endocrine system of the adult population of the Russian Federation. *Social aspects of population health* [Internet]. 2021;67(4):6 (In Russ.)]. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1285/30/lang.ru/> [ссылка активна на 17.08.22].
2. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т. 16. — №1. — С. 4-20. [Fadeev VV. Review of European Thyroid Association Guideline (2018) for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Clin Exp Thyroidol*. 2020;16(1):4-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12474>
3. Кузьмичев А.С., Павелец К.В., Акинчев А.Л., и др. Хирургическое лечение больного с сочетанием амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и рака пищевода // *Эндокринная хирургия*. — 2020. — Т. 14. — №4. — С. 26-29. [Kuzmichev AS, Pavelets KV, Akinchev AL, et al. Surgical treatment of patient with combination of amiodaron-induced thyrotoxic and esophages cancer. *Endocrine Surgery*. 2021;14(4):26-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12695>
4. Plazinska MT, Sawicka-Gutaj N, Czarnywojtek A, et al. Radioiodine therapy and Graves' disease – Myths and reality. *PLoS One*. 2020;15(1):e0226495. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226495>
5. Chahardahmasumi E, Salehidoost R, Amini M, et al. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy. *Adv Biomed Res*. 2019;8(1):8-14. doi: https://doi.org/10.4103/abr.abr_3_19
6. Türk Y, Kıvratma G, Özdemir M, et al. The use of thyroid cartilage needle electrodes in intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy: Case-control study. *Head Neck*. 2021;43(11):3287-3293. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.26810>
7. Unsal IO, Calapkulu M, Sencar ME, et al. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy. *Sci Rep*. 2020;10(1):9895. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66889-8>
8. Bumber B. Hypocalcemia After Completion Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Acta Clin Croat*. 2020;10(1):9895. doi: <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.s1.18>
9. Kuznetsov NS, Kim IV, Kuznetsov SN. Intraoperative parathyroid hormone in strategy of surgical treatment of a primary hyperparathyreosis. *Endocrine Surgery*. 2011;5(2):18-25. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2011-2-18-2>
10. Abdrashov SN, Demchenko GA, Mamataeva AT, et al. Condition of Adrenergic Innervation Apparatus of the Thyroid Gland, Blood and Lymph Vessels, and Lymph Nodes during Correction of Hypothyroidism. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):281-285. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05212-5>
11. Paras C, Keller M, White L, et al. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt*. 2011;16(6):067012. doi: <https://doi.org/10.1117/1.3583571>
12. Barbieri D, Indelicato P, Vinciguerra A, et al. Autofluorescence and Indocyanine Green in Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2021;131(7):1683-1692. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.29297>
13. Tjahjono R, Nguyen K, Phung D. Methods of identification of parathyroid glands in thyroid surgery: A literature review. *NZ J. Surgery*. 2021;91(9):1711-1716. doi: <https://doi.org/10.1111/ans.17117>
14. Yannuzzi LA. Indocyanine Green Angiography: A Perspective on Use in the Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):745-751.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.043>
15. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, et al. Indocyanine Green. *Surg Innov*. 2016;23(2):166-175. doi: <https://doi.org/10.1177/1553350615604053>
16. Kim SW, Lee HS, Lee KD. Intraoperative real-time localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. *Gland Surg*. 2017;6(5):516-524. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2017.05.08>
17. Sandell JL, Zhu TC. A review of in-vivo optical properties of human tissues and its impact on PDT. *J Biophotonics*. 2011;4(11):773-787. doi: <https://doi.org/10.1002/jbio.201100062>
18. Martinsen P, Charlier J-L, Willcox T, et al. Temperature dependence of near-infrared spectra of whole blood. *J Biomed Opt*. 2008;13(3):034016. doi: <https://doi.org/10.1117/1.2943191>
19. Ladurner R, Lerchenberger M, Al Arabi N, Gallwas JKS, Stepp H, Hallfeldt KKJ. Parathyroid Autofluorescence—How Does It Affect Parathyroid and Thyroid Surgery? A 5 Year Experience. *Molecules*. 2019;24(14):2560. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24142560>
20. Spartalis E, Ntokos G, Georgiou K, et al. Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020;34(1):23-32. doi: <https://doi.org/10.21873/invivo.11741>
21. Fernández-Pérez A, Marbán G. Visible Light Spectroscopic Analysis of Methylene Blue in Water; What Comes after Dimer? *ACS Omega*. 2020;5(46):29801-29815. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03830>
22. Murad V, Barragán CA, Rivera H. Ultrasound Evaluation of the Parathyroid Glands. *Rev Colomb Radiol*. 2018;29(1):4861-4866.

23. Serra C, Serra J, Ferreira Machado IL, et al. Spectroscopic Analysis of Parathyroid and Thyroid Tissues by Ground-State diffuse Reflectance and Laser Induced Luminescence: a Preliminary Report. *J Fluoresc*. 2021;31(5):1235-1239. doi: <https://doi.org/10.1007/s10895-021-02783-4>
24. Akopov AL, Papayan GV, Efimov AN, et al. Infrared Fluorescent Angiography during Experimental Trachea Transplantation. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(4):519-522. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4024-y>
25. Yannuzzi LA. Indocyanine Green Angiography: A Perspective on Use in the Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):745-751.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.043>
26. Hong NY, Kim HR, Lee HM, Sohn DK, Kim KG. Fluorescent property of indocyanine green (ICG) rubber ring using LED and laser light sources. *Biomed Opt Express*. 2016;7(5):1637-1644. doi: <https://doi.org/10.1364/BOE.7.001637>
27. Rudin AV, McKenzie TJ, Thompson GB, et al. Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg*. 2019;43(6):1538-1543. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04909-z>
28. Zaidi N, Bucak E, Yazici P, et al. The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. *J Surg Oncol*. 2016;113(7):775-778. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.24237>
29. Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, et al. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(1):151-167. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3028-5>
30. Prosst RL, Gahlen J, Schnuelle P, et al. Fluorescence-Guided Minimally Invasive Parathyroidectomy: A Novel Surgical Therapy for Secondary Hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(2):327-331. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.05.002>
31. Asher SA, Peters GE, Pehler SF, et al. Fluorescent Detection of Rat Parathyroid Glands via 5-Aminolevulinic Acid. *Laryngoscope*. 2008;118(6):1014-1018. doi: <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181671b61>
32. Prosst RL, Weiss J, Hupp L, Willeke F, Post S. Fluorescence-Guided Minimally Invasive Parathyroidectomy: Clinical Experience with a Novel Intraoperative Detection Technique for Parathyroid Glands. *World J Surg*. 2010;34(9):2217-2222. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0621-2>
33. Demarchi MS, Karenovics W, Bédard B, Triponoz F. Near-infrared fluorescent imaging techniques for the detection and preservation of parathyroid glands during endocrine surgery. *Innov Surg Sci*. 2021;34(9):2217-2222. doi: <https://doi.org/10.1515/iss-2021-0001>
34. Suzuki T, Numata T, Shibuya M. Intraoperative photodynamic detection of normal parathyroid glands using 5-aminolevulinic acid. *Laryngoscope*. 2011;121(7):1462-1466. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.21857>
35. Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. *Br J Surg*. 2012;99(10):1345-1351. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.8814>
36. Elbassiony S, Fadel M, Elwakil T, Elbassiony MS. Photodynamic diagnosis of parathyroid glands with nano-stealth aminolevulinic acid liposomes. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;21(10):71-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.004>
37. Dudley NE. Methylene Blue for Rapid Identification of the Parathyroids. *BMJ*. 1971;3(5776):680-681. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5776.680>
38. Hillary SL, Guillermet S, Brown NJ, Balasubramanian SP. Use of methylene blue and near-infrared fluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018;403(1):111-118. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1641-2>
39. Tummers QRJG, Schepers A, Hamming JF, et al. Intraoperative guidance in parathyroid surgery using near-infrared fluorescence imaging and low-dose Methylene Blue. *Surgery*. 2015;158(5):1323-1330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.03.027>
40. Selvam S, Sarkar I. Bile salt induced solubilization of methylene blue: Study on methylene blue fluorescence properties and molecular mechanics calculation. *J Pharm Anal*. 2017;7(1):71-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.07.006>
41. Bewick J, Pfeleiderer A. The value and role of low dose methylene blue in the surgical management of hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(7):526-529. doi: <https://doi.org/10.1308/003588414X13946184903883>
42. Ширшин Е.А., Якимов Б.П., Дарвин М.Е. Многофотонная микроскопия с эндогенным контрастом: природа флуорофоров и возможности в исследовании биохимических процессов // *Успехи биологической химии*. — 2019 — Т. 59 — С. 139-180. [Shirshin EA, Yakimov BP, Darwin ME. Mnogofotonnaia mikroskopiia s endogennym kontrastom: priroda fluoroforov i vozmozhnosti v issledovanii biokhimicheskikh protsessov. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. 2019;59:139-180. (In Russ.)].
43. Lerchenberger M, Al Arabi N, Gallwas JKS, et al. Intraoperative Near-Infrared Autofluorescence and Indocyanine Green Imaging to Identify Parathyroid Glands: A Comparison. *Int J Endocrinol*. 2019;2019(6):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4687951>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бубнов Александр Андреевич**, аспирант, медицинский физик [Alexander A. Bubnov, postgraduate student, medical physicist]; адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulianov str., 117292, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN-код: 9380-1293; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-6982>; e-mail: bubnov96@mail.ru

Слащук Константин Юрьевич, канд. мед. наук, врач-эндокринолог [Konstantin Y. Slashchuk, MD, Cand. Sci. (Med)]; eLibrary SPIN-код: 3079-8033; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; e-mail: slashuk911@gmail.com

Ширшин Евгений Александрович, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник [Evgeny A. Shirshin, Cand. Sci., senior researcher]; eLibrary SPIN-код: 9159-1676; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; e-mail: eshirshin@gmail.com

Тимошенко Виктор Юрьевич, д.ф.-м.н., профессор [Victor Yu Timoshenko, Dr. Sci., professor]; eLibrary SPIN-код: 7536-2368; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3234-1427>; e-mail: vtimoshe@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 29.04.2022. Рукопись одобрена: 24.05.2022.
Received: 29.04.2022. Accepted: 24.05.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бубнов А.А., Слащук К.Ю., Ширшин Е.А., Тимошенко В.Ю. Интраоперационная визуализация околощитовидных желез при эндокринной хирургии // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — № 3. — С. 41-47. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12724>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bubnov AA, Slashchuk KY, Shirshin EA, Timoshenko VYu. Intraoperative identification of parathyroid glands during endocrine surgery. *Endocrine surgery*. 2021;15(3):41-47. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12724>