

## АНОТАЦІЯ

*Побеленський К.О.* Кріодеструкція щитоподібної залози з дифузною гіперплазією на фоні артеріальної гіпертензії (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я») Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, 2021.

На сьогодні кріоабляція розглядається як мінімально інвазивний підхід до лікування доброякісних вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ). 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. 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.

Результат кріохірургічного втручання буде залежати від індивідуальних особливостей тканини, температури, яку генерує кріоаплікатор, часу експозиції, кількості циклів «заморожування-нагрівання». Крім того, як було раніше встановлено, параметри кровообігу (наявність крупних судин, площа мікроциркуляції тощо) тканини мають значний вплив на ефективність кріодеструкції, перешкоджаючи зниженню температури. Це є цілком справедливим для ЩЗ, оскільки вона відноситься до органів з великою швидкістю кровообігу та щільною васкуляризацією.

Гормональна дисфункція ЩЗ (гіпо- та гіпертиреоз) підвищує ризик виникнення артеріальної гіпертензії. Гістопатологічні зміни судинного русла за умов артеріальної гіпертензії впливають на теплопровідність та теплоємність тканини ЩЗ, а значить – й на результат її кріодеструкції.

Отже для оптимізації результатів кріохірургії ЩЗ та вибору тактики проведення кріодеструкції патологічно зміненої ЩЗ на фоні артеріальної гіпертензії є необхідним визначення коректного режиму кріовпливу (часу експозиції кріоаплікатора, цільової температури заморожування тканини, кількості кріовпливів).

Виходячи з вищенаведеного, дисертаційна робота присвячена вивченню впливу стану артеріальної гіпертензії на результат кріоабляції тканини ЩЗ, а також оптимізації режимів кріодеструкції ЩЗ з пропілтіоурацил-індукованою дифузною гіперплазією та оцінці активності регенеративних процесів у тиреоїдному залишку після кріодеструкції.

Для виконання роботи використовували спонтанно-гіпертензивні щури лінії SHR, які характеризуються генетично-детермінованими змінами у серцево-судинній системі. Патофізіологічні та патоморфологічні ознаки гіпертонії (підвищені показники систолічного тиску, фібротичні зміни судинного русла, потовщення стінки судин, гіперплазія гладеньком'язових клітин у *t. media*) у цієї лінії щурів найбільш близькі до таких у людини.

Пропілтіоурацил (ПТУ) є тиреостатиком, який широко застосовується для моделювання гіпотиреозу і гіперплазії ЩЗ у щурів. Він пригнічує синтез тиреоїдних гормонів шляхом пригнічення активності тиреопероксидази в ЩЗ і блокує перетворення тироксину в трийодтиронін на периферії. Спостережуване при цьому підвищення рівня ТТГ призводить до характерних патоморфологічних змін паренхіми ЩЗ, які виражаються в збільшенні висоти фолікулярного епітелію (ВФЕ), зростанні ядерно-цитоплазматичного відношення (ЯЦВ) тироцитів, фолікулярної гіпертрофії і гіперплазії.

На першому етапі роботи необхідним було вивчити специфічний та системний вплив ПТУ на спонтанно-гіпертензивних щурів для оцінки адекватності обраної моделі. У рамках вирішення цього завдання було проаналізовано динаміку морфологічних показників ЩЗ, рівню тиреоїдних гормонів, морфологічних характеристики нирок, печінки, селезінки, серця та

біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, сечовини, білірубін, креатинін) на різних термінах введення ПТУ. У якості нормотензивного контролю були залучені щури Вістар, оскільки лінія SHR була отримана з них за допомогою селективного інбридингу.

Встановлено, що при введенні 0,1% ПТУ впродовж 47 діб у ЩЗ гіпертензивних щурів спостерігається розвиток процесів гіпертрофії та гіперплазії, які виражаються у загальному підвищенні маси органу в середньому у 5,3 рази; збільшенні ВФЕ на  $75,5 \pm 4,3\%$ , площі фолікулів на  $9,1 \pm 2,3\%$ , ЯЦВ тироцитів на  $39 \pm 5,4\%$ , появі патологічних фолікулів з сосочковими структурами та активації проліферації фібробластів у стромі органу. Прийом ПТУ у щурів лінії SHR призводив до морфофункціональних змін інших органів: порушення коронарного кровообігу і розвитку дистрофічних процесів у міокарді, які проявлялися зменшенням площі кардіоміоцитів, пікнозом ядер, зниженням щільності кардіоміоцитів і збільшенням обсягу сполучної тканини; підвищення середньої площі перерізу центральної артерії та трабекулярних вен селезінки, а також загальної площі венозних синусів за рахунок розширення просвіту судин та венозного повнокров'я; патологічних змін гістологічної структури печінки, венозної гіперемії і зростанні рівнів амінотрансфераз. Щури лінії SHR виявилися більш чутливими до тиреостатичної та гепатотоксичної дії ПТУ, ніж щури Вістар, що проявлялося в статистично значущому збільшенні показників висоти фолікулярного епітелію ЩЗ, кількості патологічних фолікулів, площі перерізу центральної вени печінкових часточок і рівнів амінотрансфераз крові.

Таким чином, експериментально було підтверджено адекватність обраної моделі та встановлені темпи розвитку патоморфологічних змін у тканині ЩЗ спонтанно-гіпертензивних тварин за умов індукції дифузної гіперплазії шляхом введення ПТУ.

Глибокі зміни у структурі тканини ЩЗ, встановлені нами, повинні були вплинути на теплофізичні характеристики тканини, тому проведення

порівняльної оцінки температурних змін в процесі кріовпливу на тканину ЩЗ в нормі та за умов дифузної гіперплазії було метою наступного етапу роботи. При аналізі кривих охолодження були отримані результати, які свідчили про відмінності характеристик нормальної тканини ЩЗ та тканини з дифузною гіперплазією у зоні охолодження.

Виявилось, що у разі ПТУ-індукованої дифузної гіперплазії відбувається збільшення довжини ділянки на кривій охолодження, що обумовлена взаємною компенсацією холодового впливу кріоаплікатора на тканину та питомої теплоти кристалоутворення, яка виділяється в процесі заморожування (для інтактної тканини – 22,0 (17,0; 27,0) с; для тканини з дифузною гіперплазією – 52,0 (48,0; 56,0) с). Таким чином, у модельній системі для обраного типу кріоаплікатора та його конфігурації було встановлено, що при однакових вихідних умовах для оптимізації режиму кріодеструкції тканини ЩЗ з дифузною гіперплазією експозиція кріоаплікатору має бути підвищена в середньому у два рази.

При аналізі патоморфологічних змін тканини ЩЗ з дифузною гіперплазією, підданою кріодеструкції, було встановлено, що вже на 21 добу після кріовпливу формується добре помітна зона фіброзу конусоподібної форми. В зоні відсутня характерна для ЩЗ часточкова-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.

Метою наступного етапу роботи була оцінка впливу гіпертензивного стану на результат кріодеструкції тканини ЩЗ. В ході проведення експериментів визначено, що кріовплив у обраному режимі не приводив до значущих змін площі зони фіброзу тканини ЩЗ у гіпер- та нормотензивних тварин інтактних груп. Статистично значуще зменшення показника спостерігалось у зразках з ПТУ-індукованою гіперплазією ЩЗ у щурів обох ліній. При цьому, у гіпертензивних тварин з введенням ПТУ встановлено

значуще зменшення показників  $Sf_{\min}$  (на 60,9%) та  $Sf_{\max}$  (на 42,1%), та тенденція до зменшення  $Sf_{\text{med}}$  (на 44,7%) в порівнянні з нормотензивними тваринами. Це свідчило про те, що тканина ЩЗ з ПТУ-індукованою гіперплазією у гіпертензивних щурів є більш стійкою до кріоабляції. Цей факт може пояснюватися встановленими нами даними про те, що ЩЗ спонтанно-гіпертензивних щурів є більш чутливою до дії ПТУ та у більшій мірі набуває патологічних змін.

На наступному етапі роботи була проведена оцінка активності процесів репаративної регенерації ЩЗ з ПТУ-індукованою дифузною гіперплазією у порівняльному аспекті після кріодеструкції та резекції.

Значуще збільшення рівня ТТГ було встановлено у щурів з кріодеструкцією та резекцією через 30 діб після операції. Однак на 60-ту і 120-ту добу ці відмінності нівелювалися, що свідчило про активне протікання репаративно-відновлювальних процесів у ЩЗ у обох випадках.

Аналіз гістологічних та імуногістохімічних ознак регенеративних процесів у тиреоїдному залишку (збільшення ВФЕ, підвищення кількості С-клітин, інтерфоллікулярних острівців з яких, як було показано раніше, виникають нові фолікули, фолікулів неправильної форми, кількості Ki-67-позитивних клітин) на 30-ту та 60-ту добу у тварин з резекцією та кріодеструкцією показав значне збільшення усіх показників порівняно з хібнооперованим контролем. Однак при порівнянні ознак регенеративних процесів між групами з кріодеструкцією та резекцією, статистично значуще збільшення кількості С-клітин (кріодеструкція – 78,0 (61,3; 91,9); резекція – 106,3 (100,4; 117,2)), інтерфоллікулярних острівців (кріодеструкція – 5,0 (4,4; 5,3); резекція – 7,5 (7,2; 8,1)) та кількості Ki-67-позитивних клітин у 1,5 рази відбувалося у щурів після резекції.

Таким чином, як після резекції, так й після кріодеструкції, в тиреоїдному залишку спостерігалися процеси репаративної регенерації, однак у останньому випадку процеси неофолікулогенезу протікали менш активно.

Як відомо, механічне пошкодження біоб'єкту відбувається не тільки на етапі заморожування, але при його нагріванні за рахунок розвитку процесу рекристалізації. Причому інтенсивність рекристалізаційних процесів тим більше, чим вище була швидкість охолодження на етапі заморожування.

Виходячи з цього, на наступному етапі роботи було вивчено вплив контактного нагрівання на результат кріодеструкції тканини ЩЗ з дифузною гіперплазією. Для цього після кріодеструкції у обраному режимі здійснювали нагрівання тканини ЩЗ за двома способами: 1) неконтрольоване нагрівання (НН), при якому тканина відігрівалася за рахунок теплообміну з навколишнім середовищем; 2) контактне нагрівання (КН), при якому до місця кріовпливу прикладали мідний аплікатор, нагрітий до температур 40, 50 та 60°C. Нагрівання припиняли, коли температура терморпарі, прикладеної до тканини ЩЗ, досягла 30°C. У гістологічних зрізах ЩЗ оцінювали площу зони фіброзу, сформованої на 21 добу після заморожування-нагрівання тканини ЩЗ.

Було відмічено, що при використанні КН змінювалася форма зони фіброзу. Якщо при НН зона фіброзу зазвичай є конусоподібною, то при КН вона поширювалася та набувала форми півкола. Статистично значуще підвищення у 2,5-3 рази середньої площі зони фіброзу було встановлено за умов використання КН порівняно з НН. Однак статистично значущої різниці між використаними температурами КН (40, 50 та 60°C) не було встановлено.

Таким чином, КН призводило до більш виражених деструктивних процесів в тканині ЩЗ в порівнянні з конвективним нагріванням, та підвищувало ефективність кріодеструкції патологічно зміненої тканини ЩЗ.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, кріодеструкція, дифузна гіперплазія, артеріальна гіпертензія, пропілтіоурацил.

## ANNOTATION

*Pobielienskyi K.O.* Cryodestruction of thyroid gland with diffuse hyperplasia on the background of arterial hypertension (experimental study). – The qualifying scientific paper as a manuscript.

Thesis for the degree of Philosophy Doctor in specialty 222 "Medicine" (field of study 22 "Healthcare"). – Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2021.

Currently, cryoablation is considered as a minimally invasive approach to the treatment of benign thyroid nodules. It has many advantages, including low cost and minimally invasive procedure, the ability to perform cryoablation percutaneously under the control of endoscopic techniques, reduced risk of bleeding, minimization of anesthesia, shortening the time of surgery and postoperative care. Moreover, the peculiarity of the cryoablation method, namely the formation of a freezing zone (iceball), makes it possible to distinctly control the destructive effect on the tissue during the surgery, since the freezing zone is visualized at MRI and CT due to the change in physical characteristics.

The outcome of cryosurgical intervention will depend on the individual characteristics of the tissue, the temperature generated by the cryoprobe, exposure time, and the number of freeze-heating cycles. In addition, as it has been previously established, the parameters of blood circulation (the presence of large vessels, area of microcirculation etc.) of the tissue greatly affected the efficiency of cryoablation, preventing a decrease in temperature. This is quite true for the thyroid gland, since it belongs to organs with a high blood circulation rate and vascularization density.

Hormonal dysfunction of the thyroid gland (hypo- and hyperthyroidism) increases the risk of arterial hypertension. Histopathological changes in the vascular bed in conditions of arterial hypertension affect the thermal conductivity and heat capacity of the thyroid tissue, and hence the cryoablation outcome. Thus, in order to optimize the results of cryosurgery of the thyroid gland and the choice

of tactics for cryoablation of the pathologically altered thyroid gland against the background of arterial hypertension, it is necessary to determine the correct mode of cryotherapy (time of cryoprobe exposure, sufficient for freezing temperature, number of cryoablation cycles).

Based on the abovementioned, the thesis is devoted to the study of the effect of cryoablation in various modes on the histopathological parameters of the thyroid gland with propylthiouracil-induced diffuse hyperplasia and the level of thyroid hormones in normo- and hypertensive rats, as well as the comparative assessment of the activity of regenerative processes in the thyroid residue after cryoablation or resection.

Spontaneously hypertensive rats, which are characterized by genetically determined changes in the cardiovascular system, were used to perform the work. Pathophysiological and pathomorphological signs of hypertension (increased systolic pressure, fibrous changes in the vascular bed, thickening of the vascular wall, hyperplasia of smooth muscle cells in *t. media*) in this rat strain are closest to those in humans.

Propylthiouracil (PTU) is an antithyroid agent that is widely used for obtaining of thyroid gland hypothyroidism and hyperplasia in rats. It reduces the synthesis of thyroid hormones by inhibiting the activity of thyroperoxidase in the thyroid gland and blocking the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the periphery. The observed increase in TSH levels leads to characteristic morphological changes in the parenchyma of the thyroid gland, which are expressed in an increase in the height of the follicular epithelium (HFE), an increase in the nuclear-cytoplasmic ratio (NCR) of thyrocytes, follicular hypertrophy and hyperplasia.

At the first stage of the work it was necessary to study the specific and systemic influence of PTU on spontaneously hypertensive rats to assess the adequacy of the selected model. As part of this task, the dynamics of morphological parameters of the thyroid gland, thyroid hormone levels, morphological characteristics of the kidneys, liver, spleen, heart and blood



biochemical parameters (ALT, AST, urea, bilirubin, creatinine) on the different terms of PTU administration were analyzed. Wistar rats were used as a normotensive control because the SHR strain was derived from them by selective inbreeding.

It was established the development of hypertrophic and hyperplastic processes in the thyroid gland of hypertensive rats at introduction of 0.1% of PTU within 47 days, which manifested in increase in thyroid gland weight in 5.3 times, HFE by  $75.5 \pm 4.3\%$ , the area of follicles by  $9.1 \pm 2.3\%$ , thyrocyte NCR by  $39 \pm 5.4\%$ , and appearance of pathological follicles with papillary structures and activation of fibroblast proliferation in the stroma of the organ. Administration of PTU in SHR rats led to coronary circulation disorders and the development of dystrophic processes in the myocardium, which were manifested in a decrease in the area of cardiomyocytes, pyknosis of the nuclei, decreased cardiomyocyte density and increased connective tissue volume; in an increase in the average cross-sectional area of the central artery and trabecular veins of the spleen, as well as the total area of the venous sinuses by expanding the lumen of blood vessels and venous plethora; pathological changes in the histological structure of the liver, venous hyperemia and increase levels of aminotransferases. SHR rats were more sensitive to thyrostatic and hepatotoxic effects of PTU than Wistar rats, which was manifested in a statistically significant increase in HFE, the number of pathological follicles with papillary structures, the area of the central vein of the liver lobules and blood aminotransferase levels.

Thus, the adequacy of the selected model was experimentally confirmed and the rate of development of histopathological changes in the thyroid tissue of spontaneously hypertensive animals under conditions of induction of diffuse hyperplasia by the introduction of PTU was established.

The profound changes in the structure of thyroid tissue, which we found, should have influenced on the thermophysical characteristics of the tissue, so a comparative assessment of temperature changes in the process of cryotherapy on normal thyroid tissue and with diffuse hyperplasia was the goal of the next stage.

In the analysis of cooling curves, results were obtained that showed differences in the characteristics of normal thyroid tissue and tissue with diffuse hyperplasia.

It turned out that PTU-induced diffuse hyperplasia was characterized by an increase in the length on the cooling curve section, which due to the mutual compensation of the cold effect of the cryoprobe on the tissue and the specific heat of crystal formation released during freezing (for intact tissue – 22.0 (17.0; 27.0) s; for tissue with diffuse hyperplasia – 52.0 (48.0; 56.0) s). Thus, in the model system for the selected type of cryoprobe and its configuration, it was found that to optimize the cryodestruction of thyroid tissue with diffuse hyperplasia the exposure of the cryoprobe should be doubled on average under the same initial conditions.

In the analysis of pathomorphological changes in the tissue of the thyroid gland with diffuse hyperplasia, subjected to cryoablation, it was found that a well-marked area of cone-shaped fibrosis was formed already on the 21<sup>st</sup> day after cryopreservation. There was no lobular-follicular structure characteristic of the thyroid gland in the area. The parenchyma of the gland was replaced by connective tissue with pronounced vascularization and weak lymphocytic-histiocytic infiltration. On the periphery of the zone, less often in the center, single microfollicles or their accumulations were observed.

The aim of the next stage was to assess the effect of hypertension on the outcome of thyroid tissue cryodestruction. As a result of experiments, it was found that cryotherapy in the selected mode did not lead to significant changes in the area of thyroid fibrosis in hyper- and normotensive animals of intact groups. A significant reduction of the index was observed in samples with PTU-induced thyroid hyperplasia in rats of both strains. At the same time, SHR rats had a smaller fibrosis area compared to Wistar rats. This suggested that thyroid tissue with PTU-induced hyperplasia in hypertensive rats was more resistant to cryoablation. This fact can be explained by the data established by us that the thyroid gland of spontaneously hypertensive rats is more sensitive to the PTU action, and undergoes more pathological changes.

At the next stage of the work, the activity of reparative regeneration in the thyroid gland with PTU-induced diffuse hyperplasia was comparatively evaluated after cryoablation and resection.

A significant increase in TSH levels was found in rats with cryoablation and resection on the 30<sup>th</sup> day after surgery. However these differences disappeared on the 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> days, which indicated the active reparative and restorative processes in the thyroid gland in both cases.

Analysis of histological and immunohistochemical signs of regenerative processes in the thyroid gland (HFE growth, an increased the number of C-cells, interfollicular islets from which, as shown earlier, new follicles arose, follicles of irregular shape, number of Ki-67-positive cells) on the 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> days in animals with resection and cryoablation showed a significant increase in all indices compared with the sham-operated control. However, when comparing the signs of regenerative processes between the groups with cryoablation and resection, a significant increase in the number of C-cells (cryodestruction – 78.0 (61.3; 91.9); resection – 106.3 (100.4; 117.2)), interfollicular islets (cryodestruction – 5.0 (4.4; 5.3); resection – 7.5 (7.2; 8.1)) and the number of Ki-67-positive cells occurred in rats after resection.

Thus, both after resection and after cryoablation, the processes of reparative regeneration were observed in the thyroid residue, but the neofolliculogenesis was less active after cryoablation than after resection.

As is well known mechanical damage to a biological object occurs not only at the stage of freezing, but also during its heating due to the recrystallization development. Moreover, the higher the cooling rate at the freezing stage, the higher the intensity of the recrystallization processes.

Based on this, the next stage of the research included the study of the effect of contact heating on the result of cryoablation of thyroid tissue with diffuse hyperplasia was studied. To do this, after cryoablation in the selected mode, the thyroid tissue was heated in two ways: 1) uncontrolled heating (UH), where the tissue was heated by heat exchange with the environment; 2) contact heating (CH),

in which a copper applicator heated to the temperatures of 40, 50 and 60°C was applied to the zone of cryotherapy. Heating was stopped when the temperature of the thermocouple applied to the thyroid tissue reached 30°C. In histological sections of the thyroid gland, it was assessed the area of the fibrosis formed on the 21<sup>st</sup> day after freeze-heating of the thyroid tissue.

It was noted that the use of CH changed the shape of the fibrosis zone. If during UH the fibrosis zone was conical, then under CH it expanded and acquired the shape of a semicircle. A significant increase by 2.5-3 times the average area of the fibrosis zone was found when using CH compared to UH. However, no significant difference between the contact heating temperatures used (40, 50 and 60°C) was found.

Thus, CH leads to more pronounced destructive processes in the thyroid tissue compared to the convection heating and increases the efficiency of cryoablation of pathologically altered thyroid tissue.

**Key words:** thyroid gland, cryoablation, diffuse hyperplasia, hypertension, propylthiouracil

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. **Побеленський КО**, Колот НВ, Проценко ОС, Падалко ВІ, Божок ГА, Легач ЄІ, Побеленський ОМ. Динаміка морфологічних показників щитовидної залози у гіпертензивних щурів лінії SHR при введенні пропілтіоурацилу. *Morphologia*. 2019; 13 (3): 93-98.
2. **Побеленский КО**, Побеленская ЛА, Легач ЕИ, Побеленский ОН. Сравнительное изучение результатов резекции и криодеструкции щитовидной железы в эксперименте. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020; 2(156): 286-289.
3. **Побеленський КО**, Олєфіренко ОО, Побеленський ОМ, Легач ЄІ, Побеленська ЛА. Порівняльні результати криодеструкції щитовидної залози у щурів лінії SHR та Вістар. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна серія медицина*. 2020; 40: 70-79.
4. **Pobelensky КО**, Kolot NV, Protsenko ES, Legach EI, Vozok GA. Morphological Parameters of the Myocardium in Spontaneously Hypertensive Rats upon Administration of Propylthiouracil. *Recent Advances in Biology and Medicine*. 2021: 1-3.  
*Статті у фахових журналах, внесених у міжнародну базу Scopus*
5. **Побеленский КО**, Легач ЕИ, Побеленский ОН, Побеленская ЛА. Биохимические показатели крови и морфологические характеристики щитовидной железы, почки и печени нормотензивных и гипертензивных крыс на фоне введения пропилтиоурацила. *Проблеми ендокринної патології*. 2020; 2(72): 111-118.
6. **Побеленський КО**, Пахомов ОВ, Гуріна ТМ, Побеленська ЛА, Легач ЄІ, Божок ГА. Експериментальна криодеструкція щитовидної залози з пропілтіоурацил-індукованою дифузною гіперплазією. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2021;31(2): 168-179.

### Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Проценко ОС, Колот НВ, **Побеленський КО**, Побеленський ОМ, Падалко ВІ, Шаповал ОВ, Божок ГА, Легач ЄІ. Морфологічні зміни нирок у гіпертензивних щурів лінії SHR при введенні пропілтіоурацилу. Матеріали ІІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2019 Жовтня 9-11; Дніпро, Україна, с. 113-115.
8. **Побеленський КО**, Легач ЄІ, Побеленський ОМ, Побеленська ЛА, Бондаренко ТП. Вивчення впливу пропілтіоурацилу на морфологічні характеристики фолікулярного епітелію щитовидної залози щурів лінії SHR. VI з'їзд Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом; 2019 Червня 18-21, Яремча, Україна, с. 59.
9. **Побеленський КО**, Легач ЕІ, Побеленський ОН, Побеленська ЛА. Гистопатологические характеристики ткани щитовидной железы крыс после криовоздействия. Проблеми кріобіології і кріомедицини 2019; 29(2): 188.
10. **Побеленський КО**, Побеленська ЛА, Шерстюк СО, Побеленський ОМ. Морфологічні зміни фолікулярного епітелію щитовидної залози при використанні пропілтіоурацилу у гіпертензивних щурів лінії SHR. Тези доповідей конференції «Актуальні питання сучасної медицини», присвяченої 215-ї річниці заснування медичного факультету ХНУ ім В.Н. Каразіна. 2020 Березня 26-27; Харків, Україна, с. 196-197.
11. **Побеленський КО**. Гістопатологічні характеристики тканини щитовидної залози з пропілтіоурацил-індукованою дифузною гіперплазією після кріодеструкції. Тези доповідей конференції «Актуальні питання сучасної медицини», присвяченої 215-ї річниці заснування медичного факультету ХНУ ім В.Н. Каразіна. 2020 Березня 26-27; Харків, Україна, с. 195-196.
12. **Побеленський КО**, Гуріна ТМ, Легач ЄІ, Побеленська ЛА. Вплив контрольованого нагріву на результат кріодеструкції тканини щитовидної залози. ІХ Міжнародна науково-практична конференція «Dynamics of the

development of world science». 2020 Травня 13-15; Ванкувер, Канада; с. 838-842.

13. **Побеленский КО**, Легач ЕИ, Божок ГА. Влияние пропилтиоурацила на некоторые морфологические характеристики щитовидной железы гипертензивных крыс линии SHR. Тези конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.». 2019 Квітня 19-20; Одеса, Україна, с. 104-105.

14. Божок ГА, Гурина ТМ, **Побеленский КО**, Пахомов АВ, Ревенко ЕБ, Легач ЕИ. Разработка методологического подхода к криодеструкции патологически измененной ткани щитовидной железы с использованием контролируемого охлаждения-нагрева. Тези VI Петербургського міжнародного онкологічного форуму «Белые ночи». 2020 Червня 25-28; Санкт-Петербург, Российская Федерация; с. 171.

15. **Побеленський КО**, Легач ЄІ. Віддалені результати кріодеструкції щитовидної залози у щурів із моделлю дифузної гіперплазії. Тези доповідей конференції молодих вчених «Холод в біології та медицині». 2020; Харків, Україна; Проблеми кріобіології і кріомедицини 30(3)2020 с. 285.

16. **Побеленський КО**, Колот НВ, Побеленська ЛА. Вплив пропілтіоурацилу на кровообіг селезінки у щурів з артеріальною гіпертензією. Тези доповідей конференції «Актуальні питання сучасної медицини», присвяченої 25-ї річниці заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету ХНУ ім В.Н. Каразіна. 2021 Квітня 22-23; Харків, Україна; с. 129-131.