



Главный редактор
А.Б. ЕФРЕМЕНКОВ, д.т.н., доцент
(Великий Новгород)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.Г. ПРОШИНА, д.м.н., проф., гл. ред.
научного направления (Великий Новгород)
Т.И. ОКОНЕНКО, д.м.н., доцент,
ответственный секретарь (Великий Новгород)
Г.С. АРХИПОВ, д.м.н., проф. (Великий Новгород)
Н.А. БЕЛЯКОВ, академик РАМН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
В.Р. ВЕБЕР, академик РАМН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)
Г.Е. ГЕНДЛИН, д.м.н., проф. (Москва)
И.А. ЕГОРОВА, д.м.н., доцент (Санкт-Петербург)
В.Е. КАРЕВ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
А.С. КЕРИМКУЛОВА, д.м.н., проф.
(Астана, Казахстан)
Л.В. КОВАЛЕНКО, д.м.н., проф. (Сургут)
А.В. КОТОВ, д.м.н., проф. (Москва)
Ю.В. ЛОБЗИН, академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
В.И. МАЗУРОВ, академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
В.А. МЕДИК, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)
К.Н. МОВЧАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Р.А. НАСЫРОВ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
В.Е. РАДЗИНСКИЙ, член-корр. РАН, д.м.н.,
проф. (Москва)
Г.А. СОФРОНОВ, академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
Р.А. СУЛИМАНОВ, д.м.н., доцент (Великий Новгород)
В.Н. ТРЕЗУБОВ, академик РАМН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
Т.Н. ТРОФИМОВА, д.м.н., проф., (Санкт-Петербург)
Е.М. ТУРГУНОВ, д.м.н., проф. (Караганда,
Казахстан)

Учредитель и издатель —
Федеральное государственное бюджетное образова-
тельное учреждение высшего образования
Новгородский государственный университет
имени Ярослава Мудрого

Адрес редакции и издателя:
173003, Россия, Великий Новгород,
ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, ауд. 1216
Факс: +7(8162) 97-45-26; Тел.: (8162) 33-88-30
E-mail: vestnik@novsu.ru
<https://vestnovsu.elpub.ru/>

**ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**
2023. №4(133).

Оригинал-макет подготовлен редакцией
журнала «Вестник НовГУ»
Выпускающий редактор О.Е. Ванюшкина
Верстка Д.А. Ванюшкин
Художественное оформление В.В. Попович
Дизайн обложки И.А. Чижикова

Свидетельство ПИ №77-17766 от 10.03.2004 г.
Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Выходит не менее четырех раз в год

Подписано в печать 13.11.2023 г.
Дата выхода 28.11.2023 г.
Формат 60×84 1/8. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 15,69. Уч.-изд. л. 8,66. Тираж 500 экз.

Отпечатано: ИП Копыльцов П.И.,
394052, Воронежская область, г. Воронеж,
ул. Маршала Неделина, д. 27, кв. 56.





Chief Editor

A.B. EFREMENKOV, Dr of Engineering, Assoc. Prof.
(Veliky Novgorod)

EDITORIAL BOARD:

L.G. PROSHINA, Dr of Medicine, Prof.,
Editor-in-Chief of the series (Veliky Novgorod)

T.I. OKONENKO, Dr of Medicine, Assoc. Prof.,
Executive Editor (Veliky Novgorod)

G.S. ARKHIPOV, Dr of Medicine, Prof. (Veliky Novgorod)

N.A. BELYAKOV, Member of Russian Academy of
Medical Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.R. VEBER, Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Veliky Novgorod)

G.E. GENDLIN, Dr of Medicine, Prof. (Moscow)

I.A. EGOROVA, Dr of Medicine, Assoc. Prof.,
(Saint Petersburg)

V.V. KAREV, Dr of Medicine (Saint Petersburg)

A.S. KERIMKULOVA, Dr of Medicine, Prof.
(Astana, Kazakhstan)

L.V. KOVALENKO, Dr of Medicine, Prof. (Surgut)

A.V. KOTOV, Dr of Medicine, Prof. (Moscow)

Yu.V. LOBZIN, Member of Russian Academy of Sciences,
Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.I. MAZUROV, Member of Russian Academy of Sciences,
Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.A. MEDIK, Corresponding Member of Russian Academy
of Medical Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Veliky Novgorod)

K.N. MOVCHAN, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

R.A. NASYROV, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.E. RADZINSKY, Corresponding Member of Russian
Academy of Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Moscow)

G.A. SOFRONOV, Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

R.A. SULIMANOV, Dr of Medicine, Assoc. Prof.,
(Veliky Novgorod)

V.N. TREZUBOV, Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

T.N. TROFIKOVA, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

E.M. TURGUNOV, Dr of Medicine, Prof.
(Karaganda, Kazakhstan)

Founder and Publisher — Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
"Yaroslav-the-Wise Novgorod State University"

Postal address:

Russia, 173003, Veliky Novgorod,
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University,
ul. Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., 41, room 1216
Fax: +7(8162) 97-45-26; Tel.: (8162) 33-88-30
E-mail: vestnik@novsu.ru
<https://vestnovsu.elpub.ru/>

VESTNIK NOVSU

2023. №4(133).

Camera-ready copy is prepared by the Journal
Vestnik NovSU editorial staff

Managing Editor O.E. Vanyushkina

Layout D.A. Vanyushkin

Art work V.V. Popovich

Cover design I.A. Chizhikova

Printed publication license no. 77-17766
of 10 March, 2004, issued by Ministry of the Russian
Federation for Affairs of the Press, Television and
Radio Broadcasting and Mass Communication Media

The journal is published quarterly.

Signed to print on 10.11.2023.

Publication date 28.11.2023.

Sheet size 60×84 1/8. Offset printing.

Number of printed copies: 500.

Conventionally printed sheet 15,69.

Printed by IP Kopyltsov P.I.
27-56, Marshala Nedelina St., Voronezh Region,
394052



СОДЕРЖАНИЕ

Обращение к читателям	492
-----------------------------	-----

Анатомия человека

<i>Белобородов В. А., Степанов И. А.</i> Магнитно-резонансно-томографическая анатомия половых нервов у мужчин зрелого возраста после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза.....	497
<i>Кашиаева М. Д., Прошин А. В., Прошина Л. Г., Швецов Д. А., Дюков Д. С.</i> Анатомическая характеристика и клиническое обоснование эндобилиарных операций при доброкачественной механической желтухе	505
<i>Лисовский А. Д.</i> Реактивные изменения эндокриноцитов яичка при гипогонадизме и его заместительной терапии в эксперименте.....	520
<i>Морозов В. Н.</i> Влияние введения мексидола на фоне 60-дневного воздействия тартразина на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желёз крыс	531
<i>Мурашов О. В., Иванова Н. В.</i> Использование анатомического стола для изучения вариантной анатомии артерий предплечья	542

Патологическая физиология

<i>Баринов Э. Ф., Ахундова С. А., Гиллер Д. И., Юрьева А. С.</i> Агрегация тромбоцитов у женщин с нефролитиазом при назначении неселективных НПВП	555
<i>Sumerkina V. A., Chulkov V. S., Golovneva E. S., Telesheva L. F.</i> Gender features of metabolic syndrome components in young age	565

Патологическая анатомия. Клеточная биология

<i>Наливкина Н. А., Чирский В. С., Коваленко А. Н., Хайрутдинова Р. А., Шабалина А. Ю.</i> Острая надпочечниковая недостаточность и инфекционно-токсический шок как непосредственные причины смерти при менингококковой инфекции	576
<i>Румянцев Е. Е., Стриканов И. А.</i> Роль морфологического исследования и лабораторных методов в диагностике аутоиммунного гепатита.....	587

Фармакология, клиническая фармакология

<i>Антропова Г. А., Степанова Е. Н., Оконенко Т. И.</i> Исследование ассортимента анальгезирующих наркотических лекарственных средств на региональном уровне.....	599
<i>Гудзь П. А., Максимюк Н. Н., Труфанова Е. Д., Хруцкий К. С.</i> Серосодержащие мезо-(анти)оксиданты: фармакологический анализ и перспективы их применения во фтизиопульмонологии. Сообщение 1	611

CONTENTS

Address to readers.....	492
-------------------------	-----

Human anatomy

<i>Beloborodov V. A., Stepanov I. A.</i> Magnetic resonance imaging anatomy of pudendal nerves in mature men after surgical interventions on pelvic organs.....	497
<i>Kashaeva M. D., Proshin A. V., Proshina L. G., Shvetsov D. A., Dyukov D. S.</i> Anatomical characteristics and clinical rationale of endobiliary surgeries for benign obstructive jaundice	505
<i>Lisovsky A. D.</i> Reactive changes in testicular endocrinocytes after hypogonadism and its substitution therapy in experiment.....	520
<i>Morozov V. N.</i> Effect of mexidol administration against the 60-day exposure the tartrazine on the ultrastructure of endocrinocytes of the adrenal cortex of rats.....	531
<i>Murashov O. V., Ivanova N. V.</i> Using anatomical table to study variant anatomy of forearm arteries	542

Pathophysiology

<i>Barinov E. F., Akhundova S. A., Giller D. I., Yureva A. S.</i> Platelet aggregation during the administration of non-selective nsais in women with nephrolithiasis	555
<i>Sumerkina V. A., Chulkov V. S., Golovneva E. S., Telesheva L. F.</i> Gender features of metabolic syndrome components in young age.....	565

Pathologic anatomy. Cell biology

<i>Nalivkina N. A., Chirsky V. S., Kovalenko A. N., Khairutdinova R. A., Shabalina A. Yu.</i> Acute adrenal insufficiency and infectious-toxic shock as direct causes of death in meningococcal infection	587
<i>Rumyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A.</i> The role of morphological examination and laboratory methods in the diagnosis of autoimmune hepatitis	587

Pharmacology, clinical pharmacology

<i>Antropova G. A., Stepanova E. N., Okonenko T. I.</i> Study of analgesic narcotic medicines range at the regional level.....	599
<i>Gudz P. A., Maksimyuk N. N., Trufanova E. D., Khroutsky K. S.</i> Sulfur-containing meso-(anti)oxidants: pharmacological analysis and prospects for their application in phtisiopulmonology. Part I.....	611

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Уважаемые читатели и авторы научного журнала «Вестник НовГУ»!

Приветствую Вас на страницах нашего научно-практического журнала. Сегодня медицинская наука с большой скоростью пополняется новыми знаниями и практиками, создаются уникальные современные методы диагностики и лечения заболеваний, совершенствуются клинические исследования. Объем внедрения новых технологий в медицине стремительно растет, а путь открытия доклинического применения становится предельно коротким.

Современное состояние медицинской науки формируется по публикациям в научных журналах, в связи с чем возрастает значимость научной медицинской информации. Современная медицина является глубоко междисциплинарной. Ее тенденции и перспективы определяются интеграцией научных знаний смежных областей и новых технологий, используемых в диагностике, лечении заболеваний, их профилактики.

Учитывая стремительность внедрения инноваций в медицинскую науку и практику, необходимость повышения квалификации врача, не вызывает сомнений значимость научно-практического журнала в этом процессе. Существенная роль журнала в образовательном процессе, как научно-практического издания, привлекает к нам авторов из разных городов и стран; способствует воспитанию медицинских кадров в регионе, позиционирует науку как площадку для разработки новых технологий и методов для внедрения их в клиническую практику, предоставляет возможность студентам и молодым специалистам стать активными участниками мировой научной сети. На страницах настоящего номера обсуждается широкий круг вопросов медико-биологического научного направления. В очередном выпуске мы представляем вашему вниманию ряд интересных для профессионального сообщества статей, посвященных современным исследованиям в области фундаментальной медицины.

Перспективное направление представляют совместные разработки различных научных школ.

Определенный интерес вызывает статья **Лисовского А. Д.** «Реактивные изменения эндокриноцитов яичка при гипогонадизме и его заместительной терапии в эксперименте» (Санкт-Петербург). Данное исследование посвящено морфофункциональному обоснованию модели мужского гипогонадизма и установлению эффективности его заместительной терапии при помощи морфологических методов. Апробируемая модель острой тотальной ишемии яичек и полученные морфометрические параметры тестикулярных эндокринных клеток могут быть использованы как основа для дальнейших фундаментальных и клинических исследований гипогонадизма. Также представлен материал экспериментального

исследования **Морозова В. Н.** «Влияние введения мексидола на фоне 60-дневного воздействия тартазина на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желез крыс» (Белгород). Автором проведен анализ на электронно-микроскопическом уровне и сделаны выводы, что препарат «Мексидол» способен практически полностью или парциально корректировать структурные изменения эндокринных клеток коркового вещества надпочечников, выявленных в ходе эксперимента у половозрелых крыс. Исследование **Мурашова О. В., Ивановой Н. В.** (Псков) «Использование анатомического стола для изучения вариантной анатомии артерий предплечья» посвящена вариантной анатомии, а результаты работы будут полезны при обучении студентов анатомии в вузе и в работе практикующих врачей. В работе **Белобородова В. А., Степанова И. А.** (Иркутск) «Магнитно-резонансно-томографическая анатомия половых нервов у мужчин зрелого возраста после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза» изучена магнитно-резонансно-томографическая (МРТ) анатомия половых нервов у мужчин зрелого возраста, перенесших операции на органах малого таза. Выявленные топографо-анатомические изменения половых нервов у мужчин зрелого возраста после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза могут быть использованы в повседневной клинической практике врачей различных специальностей, в том числе хирургов, урологов и нейрохирургов для планирования лечебной тактики или оценки результатов проведенного лечения.

Тема менингококковой инфекции затронута в статье «Острая надпочечниковая недостаточность и инфекционно-токсический шок как непосредственные причины смерти при менингококковой инфекции». Авторы **Наливкина Н. А., Чирский В. С., Коваленко А. Н., Хайрутдинова Р. А., Шабалина А. Ю.** (Санкт-Петербург) представили убедительный материал об уточнении критериев диагностики острой надпочечниковой недостаточности и инфекционно-токсического шока как непосредственных причин смерти при менингококковой инфекции.

Продолжается исследование проблемных вопросов в отношении гендерных особенностей компонентов метаболического синдрома у лиц молодого возраста. Авторский коллектив ученых **Сумеркина В. А., Чулков В. С., Головнева Е. С., Телешева Л. Ф.** (Челябинск, Великий Новгород) представили убедительный материал об изменениях антропометрических и биохимических показателей для женщин с метаболическим синдромом, также были установлены характерные отличия по сравнению с пациентами обоего пола. Уровень Хс-ЛПВП был ниже, чем в других исследуемых группах и выходил за границы референсного интервала. В оригинальном исследовании группа авторов **Баринов Э. Ф., Ахундова С. А., Гиллер Д. И., Юрьева А. С.** (Донецк) рассматривают вопрос о влиянии адренергической и пуринергической сигнализации в тромбоцитах при ингибировании циклооксигеназы на выраженность гематурии у женщин с нефролитиазом.

В разделе «Патологическая анатомия» представлен обзор литературы **Румянцева Е. Е., Стриканова И. А.** (Великий Новгород) о роли морфологического исследования и лабораторных методов в диагностике аутоиммунного гепатита. Залогом правильного и своевременного диагноза является синтез клинических,

биохимических, серологических данных с результатами морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала.

Мы обозначили лишь некоторые работы, но тематика статей текущего выпуска весьма разнообразна и представляет результаты наиболее актуальных исследований в медицинской науке.

Уважаемые коллеги, благодарю авторов статей за предоставленные материалы, интересные исследования, значимые результаты вашей научной деятельности, а также читателей – за внимание к нашему журналу. Обмен опытом на страницах журнала «Вестник НовГУ» в выпусках медико-биологического направления способствует развитию здравоохранения и медицины, а также сохранению жизни и здоровья человека. Дорогие авторы, ждем ваши новые работы!

*Директор Института медицинского образования НовГУ,
доктор медицинских наук,
член редакционного совета В. С. Чулков*

ADDRESS TO READERS

Dear readers and authors of Vestnik NovSU!

It is with great pleasure that I welcome you to the pages of our periodical of research and practice. Today, medical science is rapidly expanding with new knowledge and practices, unique modern methods of diagnosis and treatment of diseases are being created, and clinical research is being improved. The volume of introduction of new technologies in medicine is growing fast, and the path of discovery of preclinical use is becoming extremely short.

The current state of medical science is formed by publications in scientific periodicals, and therefore the importance of scientific medical information increases. Modern medicine is deeply interdisciplinary. Its trends and prospects are determined by the integration of scientific knowledge of related fields and new technologies used in the diagnosis, treatment of diseases, and their prevention.

Considering the rapid implementation of innovations in medical science and practice, the need to improve the qualifications of doctors, there is no doubt about the importance of periodicals in this process. The significant role of our periodical in the educational process as a one of research and practice attracts authors from different cities and countries, promotes the education of medical personnel in the region, positions science as a platform for the development of new technologies and methods for their implementation in clinical practice, provides an opportunity for students and young specialists to become active participants in the global scientific network. On the pages of this issue, a wide range of subjects in the medical and biological scientific field are discussed. Traditionally, we present to your attention a number of articles interesting for the professional community, dedicated to modern research in the field of fundamental medicine.

A promising direction is represented by joint research and development projects of various scientific schools.

The article "Reactive changes in testicular endocrinocytes after hypogonadism and its substitution therapy in experiment" by **Anatoly D. Lisovsky** (St. Petersburg) is of particular interest. This study is devoted to the morphofunctional substantiation of the model of male hypogonadism and the establishment of the effectiveness of its substitution therapy using morphological methods. The tested model of acute total testicular ischemia and the obtained morphometric parameters of testicular endocrine cells can be used as a basis for further fundamental and clinical studies of hypogonadism. The next is the material of an experimental study by **Vitaly N. Morozov** "Effect of mexidol administration against the 60-day exposure to tartrazine on the ultrastructure of endocrinocytes of the adrenal cortex of rats" (Belgorod). The author conducted an analysis at the electron microscopic level and concluded that the drug "Mexidol" is able to almost completely or partially correct structural changes in the endocrine cells of the adrenal cortex, identified during the experiment in mature rats. The study by **Oleg V. Murashov** and **Natalya V. Ivanova** (Pskov) "Using anatomical table to study variant anatomy of forearm arteries" is devoted to variant anatomy, and the results of the work will be useful when teaching students anatomy at the university and in practice of doctors. In the work by **Vladimir A. Beloborodov** and **Ivan A. Stepanov**

(Irkutsk) "Magnetic resonance imaging anatomy of the pudendal nerves in mature men after surgical interventions on pelvic organs", the magnetic resonance imaging (MRI) anatomy of the pudendal nerves was studied in mature men who had undergone surgery on pelvic organs. The identified topographic-anatomical changes in the pudendal nerves in mature men after surgical interventions on pelvic organs can be used in everyday clinical practice by doctors of various specialties, including surgeons, urologists, and neurosurgeons to plan treatment tactics or evaluate the results of treatment.

The topic of meningococcal infection is discussed in the article "Acute adrenal insufficiency and infectious-toxic shock as direct causes of death in meningococcal infection" by **Natalya A. Nalivkina, Vadim S. Chirsky, Alexander N. Kovalenko, Regina A. Khairutdinova, Anastasia Yu. Shabalina** (St. Petersburg). The authors have presented convincing material on clarifying the diagnostic criteria for acute adrenal insufficiency and infectious-toxic shock as direct causes of death in meningococcal infection.

Research continues on problematic issues regarding the gender characteristics of the components of the metabolic syndrome in young people. The team of the following scientists: **Veronika A. Sumerkina, Vasily S. Chulkov, Elena S. Golovneva, Larisa F. Telesheva** (Chelyabinsk, Veliky Novgorod), have presented convincing material on changes in anthropometric and biochemical parameters for women with metabolic syndrome, and characteristic differences have also been established in comparison with patients of both genders. The level of HDL cholesterol was lower than in the other study groups and exceeded the limits of the reference interval. In an original study by the group of the following authors: **Edward F. Barinov, Sabina A. Akhundova, Dina I. Giller, Alina S. Yurieva** (Donetsk), the question of the effect of adrenergic and purinergic signaling in thrombocytes during cyclooxygenase inhibition on the severity of hematuria in women with nephrolithiasis is considered.

The Pathological Anatomy section presents a literature review by **Yegor Ye. Rumyantsev, Igor A. Strikanov** (Veliky Novgorod) on the role of morphological examination and laboratory methods in the diagnosis of autoimmune hepatitis. The key to a correct and timely diagnosis is the synthesis of clinical, biochemical, serological data with the results of morphological and immunohistochemical examination of biopsy material.

Though only some works have been mentioned here, the topics of the articles in the current issue are very diverse and represent the results of the most relevant research in medical science.

Dear colleagues, I thank the authors of the articles for the materials provided, interesting research and significant results in your work, as well as our readers for their attention to the periodical. The exchange of experience on the pages of Vestnik NovSU. Series: Medical Sciences contributes to the development of healthcare and medicine, as well as the preservation of human life and health. Dear authors, we are looking forward to your new works!

*Director of the Institute of Medical Education of NovSU,
Doctor of Medical Sciences,
Member of Editorial Council Vasily S. Chulkov*

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.64:617.557:616-71

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).497-504

ГРНТИ 76.29.43+76.29.39+76.29.62

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПОЛОВЫХ НЕРВОВ У МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА

Белобородов В. А.¹, Степанов И. А.^{1, 2}

¹Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия)

²Харлампиевская клиника (Иркутск, Россия)

Аннотация В работе изучена магнитно-резонансно-томографическая (МРТ) анатомия половых нервов у мужчин зрелого возраста, перенесших операции на органах малого таза. В исследование включено 75 пациентов (30 пациентов первого периода зрелого возраста и 45 пациентов второго периода зрелого возраста). 37 пациентов перенесли простатэктомию и 38 респондентов перенесли резекцию прямой кишки. Одноствольный характер ветвления нерва, при котором половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой, обнаружен у большинства пациентов (65,3%). Источниками формирования половых нервов в 45 (60,0%) случаях являлись корешки S2, S3 и S4, у 19 (25,3%) респондентов половые нервы формировались из корешков S2 и S4 и у 11 (14,6%) респондентов нервы брали начало из корешков S3 и S4. Половые каналы берут свое начало на $22,5 \pm 3,2$ мм ниже седалищного бугра и лежат на $39,8 \pm 9,5$ мм кпереди от него, оканчиваются каналы на уровне нижнего края лобкового симфиза на $24,4 \pm 10,9$ мм позади него. Среднее значение площади сечения половых нервов составило $27,9 \pm 9,2$ мм². Средние значения диаметров стволов половых нервов на уровне 2 см дистальнее грушевидной мышцы составили 4,63 мм, 1,85 мм и 1,64 мм для первого, второго и третьего стволов соответственно. Среднее значение длины стволов половых нервов до разделения на конечные ветви составило 25,23 мм. Сравнение скелетотопических характеристик половых каналов между пациентами с условной нормой и пациентами после выполнения операций на органах малого таза продемонстрировало наличие достоверных различий ($p=0,023$).

Ключевые слова: половые нервы, анатомия, топография, магнитно-резонансная томография, органы малого таза, оперативные вмешательства

Для цитирования: Белобородов В. А., Степанов И. А. Магнитно-резонансно-томографическая анатомия половых нервов у мужчин зрелого возраста после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 497-504. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).497-504

Research Article

MAGNETIC RESONANCE IMAGING ANATOMY OF PUDENDAL NERVES IN MATURE MEN AFTER SURGICAL INTERVENTIONS ON PELVIC ORGANS

Beloborodov V. A.¹, Stepanov I. A.^{1, 2}

¹Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)

²Kharlampiev Clinic (Irkutsk, Russia)

Abstract The work studied the magnetic resonance imaging (MRI) anatomy of the pudendal nerves in mature men who underwent surgery on pelvic organs. The study included 75 patients (30 patients in the first period of adulthood and 45 patients in the second period of adulthood). Thirty-seven patients underwent prostatectomy and 38 respondents underwent rectal resection. The single-trunk nature of the branching of the nerve, in which the pudendal nerve passes under the sacrospinous ligament, was found in the majority of patients (65.3%). The sources of formation of the pudendal nerves in 45 (60.0%) cases were the roots S2, S3 and S4, in

19 (25.3%) respondents the pudendal nerves were formed from the roots S2 and S4 and in 11 (14.6%) of respondents, the nerves originated from the S3 and S4 roots. The genital canals originate 22.5 ± 3.2 mm below the ischial tuberosity and lie 39.8 ± 9.5 mm anterior to it, the canals end at the level of the lower edge of the pubic symphysis 24.4 ± 10.9 mm behind it. The average cross-sectional area of the genitals was 27.9 ± 9.2 mm². The average diameters of the pudendal nerve trunks at a level of 2 cm distal to the piriformis muscle were 4.63 mm, 1.85 mm, and 1.64 mm for the first, second, and third trunks, respectively. The average length of the pudendal nerve trunks before division into terminal branches was 25.23 mm. A comparison of the skeletotopic characteristics of the genital canals between patients with a conditional norm and patients after surgery on the pelvic organs demonstrated the presence of significant differences ($p=0.023$).

Keywords: pudendal nerves, anatomy, topography, magnetic resonance imaging, pelvic organs, surgical interventions

For citation: Beloborodov V. A., Stepanov I. A. Magnetic resonance imaging anatomy of pudendal nerves in mature men after surgical interventions on pelvic organs // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 497-504. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).497-504

Введение

В связи с неуклонным ростом количества проводимых магнитно-резонансно-томографических (МРТ) исследований, очевидно, что вопросам инструментальной визуализации необходимо уделять особое внимание. Большая часть работ по инструментальной визуализации половых нервов затрагивают, в основном, аспекты патологических изменений, стадирование заболевания, дифференциальную диагностику, предоперационное планирование и ответ на проводимую терапию/хирургическое лечение, а вопросы вариантной анатомии половых нервов в оригинальных исследованиях освещены поверхностно, количество их невелико [1, 2]. Даже в исследованиях, посвященных анатомии, делается акцент на патологические изменения в половых нервах без учета возрастных особенностей, а работы, посвященные нормальной анатомии, проводились либо на кадаверном материале, либо при учете данных небольшой выборки [3, 4].

В литературе слабо представлен вариационно-статистический анализ морфометрических и топографо-анатомических параметров половых нервов у мужчин зрелого возраста после выполнения операций на органах малого таза, в то время как выявление вариантов индивидуальной анатомии представляет интерес и с теоретической и практической точек зрения в качестве дополнительных сведений по топографической анатомии мужского малого таза для врачей различных специальностей (нейрохирургов, урологов, рентгенологов) [5–7].

С учетом вышеизложенного, очевидна необходимость в дополнении уже имеющихся сведений о вариантной анатомии половых нервов у мужчин зрелого возраста, которые перенесли оперативные вмешательства на органах малого таза, данными, основанными на методах инструментальной визуализации. Принимая во внимание физические основы метода МРТ, очевидно, что для изучения половых нервов указанный метод инструментальной визуализации наиболее предпочтителен [8].

Цель. Изучить магнитно-резонансно-томографическую анатомию половых нервов у мужчин зрелого возраста, перенесших операции на органах малого таза.

Материалы и методы

Данная работа является клиническим исследованием. В исследование включены пациенты в возрасте от 21 года до 59 лет, обратившихся в Центр МРТ «МРТ-Лидер» ООО «Планета» (Иркутск, Россия), для оценки послеоперационных изменений малого таза. Все пациенты, разделены на две возрастные группы согласно возрастной периодизации, принятой Академией педагогических наук Союза Советских Социалистических Республик (СССР) (1965 г.).

Критериями включения в исследование выступили: (1) отсутствие по данным МРТ-грамм в различных срезах простаты, (2) прямой кишки и (3) послеоперационные разрастания грубой волокнистой соединительной ткани в полости малого таза.

МРТ-изображения малого таза с целью анализа вариантной анатомии и топографии половых нервов в изучаемой группе пациентов получены с помощью аппаратов МРТ Siemens Magnetom Essenza 1,5 Т (Siemens, Германия) и Phillips Achieva 1,5 Т (Phillips, Нидерланды) в трех плоскостях (сагиттальной, коронарной и аксиальной) с дополнительным введением контрастного лекарственного средства или без такового. При исследовании в T1-взвешенном режиме использовали следующие параметры: матрица 384×387, TR (время повторения) – 650, TE (время эхо) – 9,6, NEX (число возбуждений) – 1, толщина среза – 4 мм, FOV (поле зрения) – 30×30. Для T2-взвешенных изображений: матрица 384×288, TR – 4000, TE – 43, NEX – 1, толщина среза варьировала от 1 до 3 мм, FOV – 30×30. Для получения карт диффузионно-взвешенных изображений использовали набор параметров опции диффузионно-взвешенной МРТ с SE-эхо-планарным изображением (EPI): матрица 160×128, TR – 7500, TE – 83, NEX – 6, толщина среза – 4 мм, FOV– 30×30. Использованы значения b: b=0, 400 и 800 с/мм², время сканирования – 6 мин 30 с. МРТ-исследование проводилось в положении пациентов лежа на спине, головой вперед, с применением поверхностной катушки для тела и позиционированием посредством лазерной навигации через большие вертелы бедренных костей. Ввиду большей контрастности и наглядности использовали преимущественно T1- и T2-взвешенные изображения. Анализ полученных МРТ-грамм органов малого таза и собственно половых нервов осуществляли с помощью программы RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польша). Анализ подвергались следующие анатомометрические параметры половых нервов в различных группах респондентов: (1) характер ветвления полового нерва, (2) типы отношения половых нервов и их ветвей к крестцово-остистой связке по классификации Р. Mahakkanukrauh (2005 г.) [9], (3) источники формирования половых нервов, (4) диаметр стволов половых нервов, (5) длина стволов половых нервов до разделения на конечные ветви в зависимости и типов отношения к крестцово-остистой связке, (6) топография половых нервов, их ветвей и полового канала на фоне послеоперационных рубцово-спаечных изменений в полости малого таза, а также (7) площадь сечения полового канала.

Указанные выше анатомометрические и топографо-анатомические параметры половых нервов оценивались путем измерения среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$), максимального (max) и минимального значений (min), а также стандартного отклонения наблюдения (σ). Площадь сечения полового канала (Алька) определяли с помощью функции Ellipse программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польша). Также определялась статистическая значимость различий средних значений с помощью t-критерия. Статистическую обработку данных проводили с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2020 (Microsoft Corp., США) и SPSS 22.0 (IBM Corp., США). Порог значимости p выбран равным 0,05.

Результаты и обсуждение

С учетом критериев соответствия в исследование включено 75 пациентов (30 пациентов первого периода зрелого возраста и 45 пациентов второго периода зрелого возраста). 37 пациентов перенесли простатэктомию (11 пациентов первого периода зрелого возраста и 26 пациентов второго периода) и 38 респондентов перенесли резекцию прямой кишки (12 респондентов первого периода зрелого возраста и 26 респондентов второго периода зрелого возраста). Средний возраст пациентов составил $39,7 \pm 12,7$ лет.

Характер ветвления половых нервов и типы отношения половых нервов и их ветвей к крестцово-остистой связке. Анализ характера ветвления половых нервов и типов отношения половых нервов и их ветвей к крестцово-остистой связке у пациентов после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза продемонстрировал следующие результаты: тип I (одноствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой) обнаружен у 49 (65,3%) пациентов, тип II (двухствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой) отмечен у 12 (16%) пациентов, тип III (двухствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой; нижний прямокишечный нерв в виде отдельного ствола пронизывает крестцово-остистую связку) обнаружен у 8 (10,6%) респондента, тип IV (трехствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой; нижний прямокишечный нерв в виде отдельного ствола проходит под крестцово-остистой связкой) верифицирован в 4 (5,3%) случае и тип V (трехствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой) отмечен в 2 (2,6%) случаях.

Источники формирования половых нервов. Источниками формирования половых нервов у пациентов после выполнения операций на органах малого таза в 45 (60,0%) случаях являлись корешки S2, S3 и S4, у 19 (25,3%) респондентов половые нервы формировались из корешков S2 и S4 и у 11 (14,6%) респондентов половые нервы брали начало из корешков S3 и S4.

Топография полового канала (Алькака)

Среднее значение длины половых каналов в группе пациентов после выполнения операций на органах малого таза составило $16,2 \pm 2,9$ мм, что не имеет статистически значимых различий с условной нормой ($p=0,255$). Выполнение простатэктомии или резекции прямой кишки приводят к эффекту «минус-ткань» и опущению мочевого пузыря с изменением его конфигурации в виде воронкообразной деформации шейки и расположения относительно лобкового симфиза (мочевой пузырь прилежит к лобковому симфизу на протяжении 3,1 см (до операции находился на расстоянии 0,2 см от него), также увеличивается расстояние от мочевого пузыря до мыса и составляет 5,9 см (до операции – 4,5 см). Подобное изменение топографической анатомии органов малого таза напрямую отражается на скелетотопических параметрах каналов Алькока. Так, у пациентов после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза половые каналы берут свое начало на $22,5 \pm 3,2$ мм ниже седалищного бугра и лежат на $39,8 \pm 9,5$ мм впереди от него, оканчиваются каналы на уровне нижнего края лобкового симфиза на $24,4 \pm 10,9$ мм позади него. Сравнение скелетотопических характеристик половых каналов между пациентами с условной нормой и пациентами после выполнения операций на органах малого таза продемонстрировало наличие достоверных различий ($p=0,023$).

Площадь сечения полового канала (Алькака)

Среднее значение площади сечения половых каналов в анализируемой группе пациентов составило $27,9 \pm 9,2$ мм². При сравнении средних значений площади сечения половых каналов между респондентами с условной нормой и пациентами после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза достоверных различий не выявлено ($p=0,371$) (рисунок). При сравнении средних значений площади сечения половых каналов между пациентами первого и второго периодов зрелого возраста после выполнения операций на органах малого таза также статистически значимых различий не выявлено ($p=0,607$).

Диаметр половых нервов

Средние значения диаметров стволов половых нервов в группе пациентов после выполнения операций на органах малого таза на уровне 2 см дистальнее грушевидной мышцы составили 4,63 мм, 1,85 мм и 1,64 мм для первого, второго и третьего стволов соответственно. При сравнении средних значений диаметров стволов 1-го порядка половых нервов между пациентами с условной нормой и после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза статистически значимые различия не отмечены ($p=0,194$). Сравнение средних значений диаметров стволов 1-го порядка половых нервов между пациентами первого и второго периодов зрелого возраста, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза, также не продемонстрировал статистически значимых различий ($p=0,316$).

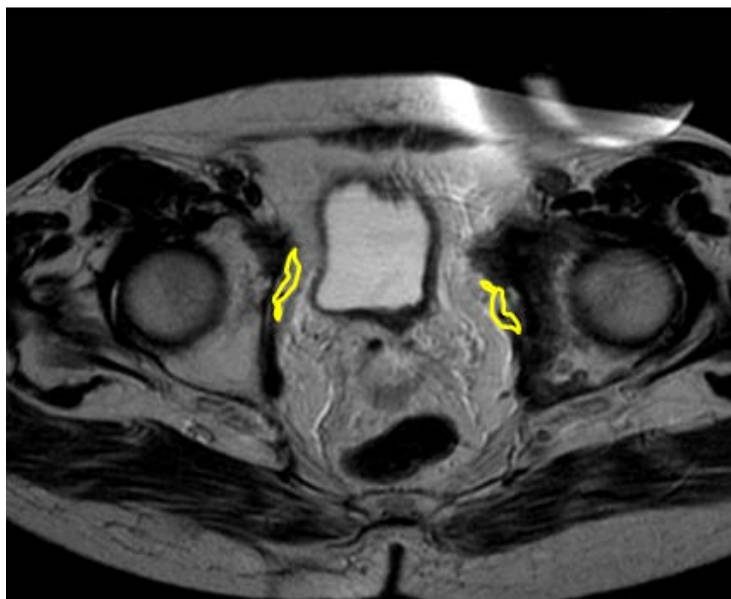


Рисунок 1. МРТ-грамма органов малого (T2-взвешенное изображение, аксиальный срез) таза мужчины 52 лет, перенесшего простатэктомию; половые каналы с обеих сторон на уровне нижней трети внутренних запирающих мышц четко визуализированы (обведены желтой линией)

Длина половых нервов

Среднее значение длины стволов половых нервов до разделения на конечные ветви в группе пациентов, которым выполнены операции на органах малого таза, составило 25,23 мм. Типы II и V половых нервов разделялись на конечные ветви на уровне крестцово-остистой связки и имели среднюю длину 20,19 мм. Типы I, III и IV половых нервов отдавали конечные ветви на уровне полового канала и имели среднюю длину 28,37 мм. Сравнение средних значений длины стволов половых нервов между пациентами с условной нормой и пациентами после выполнения операций на органах малого таза статистически значимых различий не показало ($p=0,441$). Сравнение средних значений длины основных стволов половых нервов между пациентами первого и второго периодов зрелого возраста также не продемонстрировало достоверных различий ($p=0,719$).

Заключение

Послеоперационные топографо-анатомические изменения в полости малого таза индивидуальны и переменны, так как развиваются на основе индивидуальных и возрастных особенностей топографии органов малого таза, существующих в норме. Что касается механизма развития послеоперационных изменений, расположения/дислокации изучаемых анатомических структур по данным МРТ следует считать опущение мочевого пузыря с изменением его конфигурации после простатэктомии и/или резекции прямой кишки. Кроме того, важное значение имеют топографо-анатомические связи между органами нижнего этажа брюшной полости и забрюшинного пространства с задней стенкой полости живота.

Выявленные топографо-анатомические изменения половых нервов у мужчин зрелого возраста после выполнения оперативных вмешательств на органах малого таза могут быть использованы в повседневной клинической практике врачей

различных специальностей, в том числе хирургов, урологов и нейрохирургов для планирования лечебной тактики или оценки результатов проведенного лечения.

Список литературы

1. Каган И. И., Чемизов Г. В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 666 с.
2. Григорович К. А. Хирургическое лечение повреждений нервов. Ленинград: Медицина, 1981. 302 с.
3. Cvetanovich G. L., Saltzman B. M., Ukwuani G., Frank R. M., Verma N. N., Bush-Joseph C. A., Nho S. J. Anatomy of the Pudendal Nerve and Other Neural Structures Around the Proximal Hamstring Origin in Males // *Arthroscopy*. 2018. 34(7). 2105-2110. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.02.029
4. Wadhwa V., Hamid A. S., Kumar Y., Scott K. M., Chhabra A. Pudendal nerve and branch neuropathy: magnetic resonance neurography evaluation // *Acta Radiologica*. 2017. 58(6). 726-733. DOI:10.1177/0284185116668213
5. Schraffordt S. E., Tjandra J. J., Eizenberg N., Dwyer P. L. Anatomy of the pudendal nerve and its terminal branches: a cadaver study // *ANZ Journal of Surgery*. 2004. 74(1-2). 23-26. DOI: 10.1046/j.1445-1433.2003.02885.x
6. Van der Walt S., Oettlé A. C., Patel H. R. Van der Walt S. Surgical anatomy of the pudendal nerve and its branches in South Africans // *International Journal of Impotence Research*. 2015. 27(4). 128-132. DOI: 10.1038/ijir.2015.10
7. Maldonado P. A., Chin K., Garcia A. A., Corton M. M. Anatomic variations of pudendal nerve within pelvis and pudendal canal: clinical applications // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015. 213(5). 727.e1-727.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.009
8. Ranjan R., Chanda C., Kushwaha R., Nag A. R. Anatomical Study of the Variants of the Extrapelvic Part of the Pudendal Nerve // *Cureus*. 2022. 14(8). e28281. DOI: 10.7759/cureus.28281
9. Mahakkanukrauh P., Surin P., Vaidhayakarn P. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament // *Clinical Anatomy*. 2005. 18(3). 200-205. DOI: 10.1002/ca.20084

References

1. Kagan I. I., Chemizov G. V. Topograficheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya [Topographic anatomy and operative surgery]: textbook. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011. 666 p.
2. Grigorovich K. A. Khirurgicheskoye lecheniye povrezhdeniy nervov [Surgical treatment of nerve injuries]. Leningrad, Meditsina Publ., 1981. 302 p.
3. Cvetanovich G. L., Saltzman B. M., Ukwuani G., Frank R. M., Verma N. N., Bush-Joseph C. A., Nho S. J. Anatomy of the Pudendal Nerve and Other Neural Structures Around the Proximal Hamstring Origin in Males // *Arthroscopy*. 2018. 34(7). 2105-2110. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.02.029
4. Wadhwa V., Hamid A. S., Kumar Y., Scott K. M., Chhabra A. Pudendal nerve and branch neuropathy: magnetic resonance neurography evaluation // *Acta Radiologica*. 2017. 58(6). 726-733. DOI: 10.1177/0284185116668213
5. Schraffordt S. E., Tjandra J. J., Eizenberg N., Dwyer P. L. Anatomy of the pudendal nerve and its terminal branches: a cadaver study // *ANZ Journal of Surgery*. 2004. 74(1-2). 23-26. DOI: 10.1046/j.1445-1433.2003.02885.x

6. Van der Walt S., Oettlé A. C., Patel H. R. Surgical anatomy of the pudendal nerve and its branches in South Africans // International Journal of Impottnce Research. 2015. 27(4). 128-132. DOI: 10.1038/ijir.2015.10

7. Maldonado P. A., Chin K., Garcia A. A., Corton M. M. Anatomic variations of pudendal nerve within pelvis and pudendal canal: clinical applications // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015. 213(5). 727.e1-727.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.009

8. Ranjan R., Chanda C., Kushwaha R., Nag A. R. Anatomical Study of the Variants of the Extrapelvic Part of the Pudendal Nerve // Cureus. 2022. 14(8). e28281. DOI: 10.7759/cureus.28281

9. Mahakkanukrauh P., Surin P., Vaidhayakarn P. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament // Clinical Anatomy. 2005. 18(3). 200-205. DOI: 10.1002/ca.20084

Информация об авторах

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия), ORCID: 0000-0002-3299-1924, BVA555@yandex.ru

Степанов Иван Андреевич – ассистент кафедры, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия); Харлампиевская клиника (Иркутск, Россия), ORCID: 0000-0001-9039-9147, edmoilers@mail.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.36-008.5:617.55

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).505-519

ГРНТИ 76.23.34+76.29.39

Специальность ВАК 3.3.1; 3.1.9

Научная статья

АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

Кашаева М. Д.¹, Прошин А. В.^{1,2}, Прошина Л. Г.¹, Швецов Д. А.¹, Дюков Д. С.¹

¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия);

²Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия)

Аннотация Исследованы варианты анатомического строения желчных протоков, на основании проведенных эндобилиарных холангиографий у 150 пациентов, находившихся на лечении в хирургических клиниках с диагнозом механической желтухи неопухолевой этиологии. Выполнен ретроспективный и проспективный анализ результатов их лечения. Представленные в данной работе результаты исследования пациентов с учетом последовательности лечебно-диагностических методик, содержания предоперационной подготовки, чередования различных миниинвазивных эндобилиарных операций были разделены на контрольную и основную группы. В контрольной группе представлены 30 пациентов, оперированные сразу после кратковременной предоперационной подготовки. Пациентам контрольной группы проводилась холецистэктомия, холедохолитотомия с наружным дренированием холедоха. В основную группу включены 120 больных, которым наряду со специальной предоперационной подготовкой выполнялись двух- или трехэтапные хирургические вмешательства на билиарном тракте. Выявлены различные варианты строения как внепеченочных, так и внутripеченочных желчных протоков, что учитывалось при проведении операции и формировании эндобилиарных доступов. Декомпрессия желчных путей проводилась на вторые-третьи сутки на фоне активной инфузионной терапии, которая продолжалась в послеоперационном периоде. Применение метода чрескожной чреспеченочной декомпрессии желчных путей способом наружновнутреннего дренирования возможно при любом варианте строения желчных протоков. Данная методика позволяет снизить процент послеоперационных осложнений с 46% до 23% и уменьшает количество летальных исходов с 34% до 11,7%. Применение предоперационной подготовки и эндобилиарных дренирующих методов стабилизирует состояние больных в предоперационном периоде, купирует явления холестаза и холангита и позволяет выполнить оперативное вмешательство в более благоприятных условиях.

Ключевые слова: доброкачественная механическая желтуха, эндобилиарные вмешательства, чрескожная чреспеченочная декомпрессия желчных путей

Для цитирования: Кашаева М. Д., Прошин А. В., Прошина Л. Г., Швецов Д. А., Дюков Д. С. Анатомическая характеристика и клиническое обоснование эндобилиарных операций при доброкачественной механической желтухе // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 505-519. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).505-519

Research Article

ANATOMICAL CHARACTERISTICS AND CLINICAL RATIONALE OF ENDOBILIARY SURGERIES FOR BENIGN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Kashaeva M. D.¹, Proshin A. V.^{1,2}, Proshina L. G.¹, Shvetsov D. A.¹, Dyukov D. S.¹

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia);

²City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev (Moscow, Russia)

Abstract Variants of the anatomical structure of the bile ducts were studied based on endobiliary cholangiography performed in 150 patients who were treated in surgical clinics with a diagnosis of

obstructive jaundice of non-tumor etiology, and a retrospective and prospective analysis of the results of their treatment was carried out. The study included the sequence of treatment and diagnostic techniques, the content of preoperative preparation and the alternation of various minimally invasive endobiliary operations. The patients were divided into control and main groups. The control group consisted of 30 patients who were operated on immediately after short-term preoperative preparation; they underwent cholecystectomy, choledocholithotomy with external drainage of the common bile duct. The main group included 120 patients who, along with special preoperative preparation, underwent two- or three-stage surgical interventions on the biliary tract. Various variants of the structure of both extrahepatic and intrahepatic bile ducts were identified, which were taken into account during the surgery and the formation of endobiliary approaches. Decompression of the biliary tract was carried out on the second or third day against the background of active infusion therapy, which continued in the postoperative period. The use of the method of percutaneous transhepatic decompression of the biliary tract using external-internal drainage is possible for any type of bile duct structure. This technique allows to reduce the percentage of postoperative complications from 46% to 23% and reduces the number of deaths from 34% to 11.7%. The use of preoperative preparation and endobiliary drainage methods stabilizes the condition of patients in the preoperative period, relieves the phenomena of cholestasis and cholangitis and allows surgical intervention to be performed under more favorable conditions.

Keywords: benign obstructive jaundice, endobiliary interventions, percutaneous transhepatic decompression of the biliary tract

For citation: Kashaeva M. D., Proshin A. V., Proshina L. G., Shvetsov D. A., Dyukov D. S. Anatomical characteristics and clinical rationale of endobiliary surgeries for benign obstructive jaundice // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 505-519. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).505-519

Введение

Многочисленные статистические исследования подтверждают рост заболеваемости калькулезным холециститом, наиболее распространенным и неблагоприятным осложнением которого является механическая желтуха. Показатели летальности в послеоперационном периоде при механической желтухе, остаются достаточно высокими от 7 до 20%. В последние десятилетия возросло количество пациентов старшей возрастной группы, нуждающихся в оперативном лечении с 5 до 15%. Наличие сопутствующей кардиоваскулярной и церебральной патологии имеет определяющее значение при развитии осложнений и летальных исходов при холестазах. Летальность после холедохотомии у пациентов до 50 лет составляет 0,4%, а после 70 лет находится в пределах от 2,5% до 33%. При возникновении гнойного холангита на фоне механической желтухи послеоперационная летальность возрастает до 75% [1, 2]. Такие высокие показатели летальности объясняются несоответствием между компенсаторными способностями печени при холестазах и тяжестью оперативного вмешательства. Поэтому необходимо на первом этапе лечения выполнять миниинвазивную декомпрессионную операцию и комплексное консервативное лечение для восстановления функции печени и нормализации гомеостаза и только после этого вторым этапом радикальное вмешательство [3]. Особую сложность представляет лечение холестазов вызванных рубцовыми стриктурами и повреждениями желчных протоков. Наиболее частой причиной образования стриктур является ятрогенное травматическое повреждение. Такие ситуации возникают у 0,25-0,5% пациентов после лапаротомных вмешательств и у 0,5-1,7% – после лапароскопических

операций. Поэтому большое значение имеет знание вариантов строения желчных протоков, диагностика этих вариантов позволяет выбрать наиболее оптимальный доступ и избежать ятрогенные повреждения протоков. Послеоперационная летальность при стриктурах желчных протоков составляет от 4 до 20%, а количество осложнений находится в пределах от 25 до 47%. При этом рецидив стриктуры возникает в 6-35% случаев, а развитие билиарного цирроза печени и портальной гипертензии в 9% случаев [4]. Следует отметить, что большое количество пациентов поступают в тяжелом состоянии, что связано с длительным сроком холестазов и развитием печеночной недостаточности. Поэтому использование миниинвазивных эндобилиарных операций у данной категории больных является актуальным вопросом современной медицины. Одним из перспективных миниинвазивных оперативных технологий является чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей, которое применяется в более сложных клинических ситуациях для оперативного лечения гнойного холангита, хронического индуративного панкреатита, послеоперационных стриктур желчных протоков, склерозирующего холангита, ставшими причиной тяжелой выраженной механической желтухи [5, 6]. Абсолютным противопоказанием к выполнению чрескожных чреспеченочных вмешательств является непереносимость йодистых препаратов. Относительным противопоказанием является тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. Это связано с тем, что при расширенных желчных протоках успешность пункции равна 100%, а информативность оценки состояния протоков составляет 92-98%. Чрескожный чреспеченочный доступ создает хорошие условия для санации желчных протоков и является удобным для ухода и смены дренажных устройств. У пациентов с механической желтухой главной задачей является декомпрессия билиарного тракта и только во вторую очередь при возникновении сложностей выполняют задачу по определению уровня или характера окклюзии [6, 7]. Диагностические возможности метода улучшаются в связи с улучшением состояния самих желчных протоков, снижения желчной гипертензии уменьшения воспалительных явлений. Чрескожное чреспеченочное дренирование используется для восстановления оттока желчи, ликвидации холестаза, нормализации пищеварительного процесса и функций печени. Данное миниинвазивное вмешательство производится как перед радикальной операцией, так и для паллиативного лечения [8]. Использование миниинвазивных эндобилиарных вмешательств при доброкачественной механической желтухе является актуальным вопросом современной хирургической гепатологии, что явилось предметом данного исследования.

Цели работы: улучшить результаты лечения доброкачественных механических желтух путем оптимизации предоперационной подготовки и этапности хирургического лечения.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения 150 пациентов, находившихся на лечении в хирургических клиниках города Великого Новгорода и Новгородской области, Алма-Атинском областном гепатологическом центре, хирургических клиниках медицинской академии последипломного образования г. Санкт-Петербурга с диагнозом механической желтухи неопухолевого этиологии в период с 2019 по 2022 годы.

Показатель возраста обследуемых колебался в пределах от 16 до 91 года, среди которых были пациенты старше 60 лет – 97 (65%), количество мужчин составило 33 (22%), женщин – 117 (78%). Среди причин вызвавших механическую желтуху чаще всего встречался холедохолитиаз у 109 пациентов (73%), хронический панкреатит у 13 пациентов (9%), рубцовая стриктура холедоха у 13 пациентов (9%), лимфаденит у 7 пациентов (5%), стеноз большого дуоденального сосочка у 3 пациентов (2%).

Различной тяжести сопутствующие заболевания (ИБС, ГБ, сахарный диабет, атеросклероз, пневмосклероз, хронический пиелонефрит) были у 64 (43%) больных, в том числе старше 50 лет у 67 (45%) пациентов.

В зависимости от сроков билиарной окклюзии все пациенты были распределены на три клинические группы:

I группа – 51 (34%) – с 10 дневной окклюзией;

II группа – 52 (35%) – с 2 недельной желтухой;

III группа – 46 (31%) – с холестазом до 3-6 недель.

По результатам дооперационных и интраоперационных исследований у 70 пациентов (46,4%) выявлены хронические изменения в печени, у 59 пациентов (39,7%) больных отмечен хронический холестатический гепатит, у 10 пациентов (6,7%) – цирроз печени. У остальных больных хронических изменений со стороны печени не было выявлено. Среди осложнений механической желтухи отмечался гнойный холангит у 69 пациентов (46%), пролежень холедоха у 3 пациентов (2%), острая печеночная недостаточность у 12 пациентов (8%).

Наиболее характерными жалобами при разных формах холестаза были интенсивные боли в эпигастальной и правой подреберной областях, пожелтение кожи и склер; вялость, снижение работоспособности, быстрая утомляемость; снижение аппетита или его отсутствие, тошнота и рвота; длительный кожный зуд; нарушения дефекации в виде запоров или послаблений; в случае развития бактериальных осложнений отмечались лихорадка, повышение температуры тела, усиление слабости, тахикардия.

Больным выполнялись клинические, биохимические, ультрасонографические, рентгеноэндоскопические и рентгеноэндобилиарные методы обследования, проведен анализ показателей реологии крови, изучены анатомические варианты строения желчных протоков для выбора оптимального оперативного доступа.

Все представленные в данном исследовании пациенты с учетом последовательности лечебно-диагностических методик, содержанию предоперационной подготовки, чередованию различных миниинвазивных операций были разделены на контрольную и основную группы. Контрольную группу составили пациенты в количестве 30 человек, оперированные сразу после кратковременной предоперационной подготовки, им проводилась холецистэктомия, холедохолитотомия с наружным дренированием холедоха. В основную группу включены 120 больных, которым наряду со специальной предоперационной подготовкой выполнялись двух- или трехэтапные хирургические вмешательства на билиарном тракте. У 69 пациентов (57,5% случаев) после чрескожного чреспеченочного дренирования выполнены различные эндобилиарные вмешательства: баллонная дилатация рубцовых стриктур, удаление конкрементов, которые стали окончательным этапом лечения. У 12 (10% случаев) пациентов чрескожная чреспеченочная холангиография сочеталась с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией, из них у 7 (5,8%) пациентов проводилось низведение конкрементов через чрескожный чреспеченочный доступ и удаление их после эндоскопической папиллосфинктеротомии. Остальным 39 пациентам (32,5% случаев) выполняли вторым этапом холецистэктомию и холедохолитотомию. Пациентам сразу после поступления в стационар проводилось комплексное консервативное лечение, направленное на коррекцию нарушений гомеостаза, гемостаза, функции печени и профилактику печеночной недостаточности. Длительность консервативной терапии зависела от степени выявленных нарушений, особенно в свертывающей системе крови. Декомпрессия желчных путей проводилась на вторые-третьи сутки на фоне активной инфузионной терапии, которая продолжалась в послеоперационном периоде. Критериями для проведения следующего этапа оперативного лечения были нормализация функции печени и купирование явлений холангита.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке методами вариационной статистики по Фишер-Стьюденту и определения плотности показателей по Гаусу. Данные считались достоверными, если уровень значимости соответствовал условию $P < 0,05$, а также по критерию Фридмана, конкордации Кэндалла.

Результаты и обсуждение

В процессе предварительного предоперационного исследования желчных путей было выявлено несколько вариантов строения внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков, которые учитывались при проведении эндобилиарных вмешательств и могли стать причиной технических ошибок при оперативном вмешательстве и осложнений в послеоперационном периоде. Эти варианты строения представлены в таблицах (таблицы 1, 2).

Таблица 1. Варианты строения внепеченочных желчных путей

№ п/п	Варианты строения желчных протоков	Количество случаев
1	Длинный пузырный проток	10 пациентов (7%)
2	Короткий пузырный проток	9 пациентов (6%)
3	Срастание стенки пузырного и правого печеночного протока	1 пациент (0,7%)
4	Впадение пузырного протока в правый печеночный желчный проток	1 пациент (0,7%)
5	Впадение пузырного протока в общий печеночный желчный проток	1 пациент (0,7%)

Таблица 2. Варианты строения внутripеченочных протоков

№ п/п	Варианты строения протоков правой доли печени	Кол-во случаев	Варианты строения протоков левой доли печени	Кол-во случаев
1	Соединение заднего секторального протока с правым передним и образование правого печеночного протока	3(2%)	Соединение протоков 2 и 3 сегментов на уровне щели круглой связки печени	5(3,3%)
2	Соединение заднего секторального протока с правым передним секторальным протоком и левым печеночным протоком	2(1,3%)	Соединение протоков 2, 3 и 4 сегментов с формированием левого печеночного протока	1(0,6%)
3	Впадение заднего секторального протока в общий правый печеночный проток	1(0,6%)	Впадение протоков 4 сегмента в проток 3 сегмента, с дальнейшим слиянием с протоком 2 сегмента в воротах печени	2(1,3%)
4	Впадение заднего секторального протока в левый печеночный проток	3(2%)	Соединение протоков 2 и 3 сегментов, формирование короткого левого латерального сегментарного протока, в который впадает проток 4 сегмента с формированием левого печеночного протока	1(0,6%)
5	Дренирование заднего сектора двумя протоками: 1 – в общий правый печеночный проток, 2 – в область слияния правого переднего секторального и левого печеночного протока	3(2%)	Протоки 4 сегмента дренируются в правый и левый долевыe протоки	1(0,6%)

Следовательно, необходимо тщательно изучать особенности анатомических вариантов желчных протоков и планировать оперативные доступы и приемы заранее во избежание ятрогенной патологии.

Методика чрескожного чреспеченочного дренирования желчных путей заключалась в следующих оперативных приемах. На начальном этапе выполнялась катетеризация желчных протоков после предварительной премедикации за полчаса до выполнения манипуляции. В случае развития гнойного холангита проводилась обязательная антибактериальная терапия в течение суток с целью исключения септического шока. Все транспеченочные вмешательства проводились в операционной, оснащенной рентгентелевизионной аппаратурой для постоянного визуального контроля за манипуляцией. При правостороннем доступе пункцию

производили в VIII-XI межреберье по средней подмышечной линии, обязательно на одно межреберье ниже реберно-диафрагмального синуса для исключения попадания в плевральную полость. После местной инфильтрационной анестезии всех слоев области и капсулы печени рассекалась кожа, подкожная клетчатка, затем проводилась пункция иглой Chiba под непрерывным рентгентелевизионным контролем, при этом пациент должен задержать дыхание. Производилось одномоментное форсированное продвижение иглы в ткань печени латеральнее двух – трех сантиметров от края XI грудного позвонка. После попадания в намеченную точку и извлечения мандрена, проводилось постепенное введение контрастного вещества. В момент введения контрастного вещества пациент может поверхностно дышать. При пересечении просвета желчного протока происходит заполнение внутрипеченочных желчных протоков. В случае расширения протоков удается их визуализировать за один или два прохода иглы, при меньшем диаметре протоков возможно несколько проходов иглы с изменением направления движения на 1-1,5 см в горизонтальной или вертикальной плоскости. Для контрастирования желчных протоков использовалось 20-30 мл раствора верографина. Не следует вводить большее количество контраста, так как создается высокое внутрипротоковое давление и это может стать причиной бактериемии. Для предварительной оценки состояния желчных протоков, определения уровня окклюзии, выбора метода дренирования желчных путей достаточно выполнение рентгеновского снимка в переднезадней и боковой проекции с маркировкой места пункции. После объективной оценки состояния внутрипеченочных желчных путей приступали к чреспеченочному дренированию. Возможны два варианта дренирования: двухэтапный и одноэтапный [9]. В первом варианте сначала проводили диагностический этап, а затем лечебный. Угол между иглой и пунктируемым протоком должен быть не меньше 90°, иначе манипуляции, связанные с введением проводника и дренажного катетера становятся затруднительными. Игла с катетером вводится при задержанном дыхании пациента и одним форсированным движением направляется в сторону XI грудного позвонка. Направление движения иглы зависит от индивидуальных анатомических особенностей пациента, возможно отклонение ее вверх или в сторону передней подмышечной линии. Задача хирурга заключается в достижении крайней точки введения системы (два-три сантиметра латеральнее тела XI грудного позвонка), после чего игла удаляется, катетер постепенно оттягивается кнаружи до появления желчи. Следует учитывать, что отверстие в капсуле печени должно быть единственным, а угол введения иглы может изменяться до получения результата. Если после выделения из катетера желчи, контрастное вещество, введенное для контроля, проходит в желчные протоки, проводится заведение j-образного проводника (0,035 inch), который проводят в сторону ворот печени. При соблюдении угла 90° между катетером и ходом пунктированного

протока появляется возможность завести проводник в главный проток без значительных технических сложностей. После прохождения проводника надевается катетер, он проводится до места окклюзии. С целью определения дальнейшей тактики через катетер желчные протоки заполняются 30% раствором урографина или другого контрастного вещества в объеме от 30 до 80 мл. В данном случае не будет возникать опасности значительного повышения давления в желчных протоках, так как избыток контраста и желчи выходит через катетер. В результате проведенного контрастирования желчных путей визуализируются периферические отделы желчного дерева, может наблюдаться отток контраста в двенадцатиперстную кишку, таким образом, может выявляться частичная или более дистальная окклюзия. В дальнейшем, после выявления уровня и характера окклюзии, принимается решение о варианте дренирования. При полной обтурации протока пациентам с доброкачественной механической желтухой выполняли наружное дренирование, а при частичной окклюзии целесообразно использование наружновнутреннего дренирования. Недостатками двухэтапного дренирования являются большая травматичность, так как диаметр иглы для поиска внутрипеченочного желчного протока равен 1,6 мм, существует риск выхода иглы за пределы капсулы печени, повторные пункции опасны развитием желчеистечения и кровотечения в брюшную полость. Поэтому более предпочтительна методика одноэтапного чрескожного чреспеченочного дренирования по Y. Tsuchia с соавторами (1978 г.) и С. Core (1983 г.), при которой используется сверхтонкая металлическая игла Chiba, проводник диаметром 0,45 мм и набор специальных бужей. После осуществления пункции протока иглой Chiba и холангиографии, вводили тонкий проводник Core и проходили в желчный проток, затем игла удаляется, и на проводник надевали расширитель 6F. Если расширитель проходил свободно, то удаляли проводник и через буж заводили 0,035 inch j-образный проводник. В дальнейшем техника выполнения совпадает с вышеописанной тактикой при первом методе. В случае затруднений при введении расширителя используется дилататор Core, конец которого загнут под тупым углом и имеет кроме концевое еще и боковое отверстие. Для его более легкого заведения и исключения смещения в просвет дилататора вводится полая игла Chiba без мандрена длиной 23 см, жесткая основа позволяет проходить по проводнику Core в просвет желчного протока, после удаления сверхтонкого проводника через боковое отверстие внедряется стандартный проводник большего диаметра. Для выполнения наружного дренирования желчных путей устанавливают катетеры 7F и 8F с заранее сформированными боковыми отверстиями, расположенными в границах расширенного протока. С целью исключения смещения дренажа его конец изгибается в виде петли, затем он фиксируется к коже пациента лейкопластырем. Для установки дренажей калибром 8F и больше используют проводник

Лундерквиста, данное устройство состоит из металлической проволоки диаметром 0,89 мм, спаянным с ней мягким наконечником длиной 10 см и расширителем калибром 8F. В случае прохождения области окклюзии выполняется наружновнутреннее дренирование желчных путей. Для осуществления наружновнутреннего дренирования в катетер, проведенный дистальнее уровня стеноза, заводят проводник Лундерквиста и располагают его гибкую часть в просвете двенадцатиперстной кишки. Далее манипуляционный катетер удаляется, канал в печени расширяют бужом 8F, продвигая его по металлической части проводника, устанавливают дренажный катетер. Дистальный конец трубки для предупреждения смещения изгибают в виде петли, боковые отверстия располагают в границах желчного протока проксимальнее обтурации.

В случае нахождения обструкции на уровне левого главного печеночного протока, в воротах печени, вовлечения в процесс левого и правого печеночных протоков появляется необходимость выборочного дренирования желчных протоков в левой доле печени. Технически пункция левого желчного протока может осуществляться двумя способами: из правостороннего бокового доступа и переднего левостороннего доступа. Однако при формировании острого угла между катетером и стенкой левого желчного протока ниже уровня введения катетера становится невозможным заведение катетера в общий желчный проток из правостороннего доступа. Поэтому предпочтение отдается левостороннему доступу. В данной ситуации наличие чрескожной чреспеченочной холангиограммы из правостороннего доступа значительно облегчает поиск левого печеночного протока. При успешном наружновнутреннем дренировании ежедневный отток желчи наружу должен быть не более 300 мл, через 3-5 суток наружный конец дренажа перекрывают для обеспечения пассажа желчи в кишку без потерь, в случае появления болей, чувства распирания, озноба и лихорадки дренаж открывают. При наружном дренировании в случае большого объема отведения желчи (более 600 мл в сутки) возникает необходимость назогастрального возвращения желчи в кишечник и парентерального введения электролитов. Поэтому наружное дренирование применяется у терминальных больных с длительными холестазам. Всем пациентам обязательно проводили контрольные биохимические исследования и мониторинг объема дренируемой желчи. При необходимости проводили введение контраста для проверки правильности расположения катетера и состояния протоков, а также репозиция катетера под визуальным контролем. При доброкачественной механической желтухе эндобилиарные вмешательства выполняли у пациентов, которым выполнение одноэтапных традиционных оперативных вмешательств могло привести к развитию тяжелых осложнений. Чрескожные чреспеченочные вмешательства производились как первый этап лечения (таблица 3).

Таблица 3. Варианты дренирования желчных путей при билиарной окклюзии

Причина окклюзии	Наружное дренирование	Наружновнутреннее дренирование	Общее количество пациентов
Холедохолитиаз	1	46	47
Склерозирующий и гнойный холангит	-	47	47
Хронический индуративный панкреатит	2	11	13
Стриктуры желчных протоков	1	10	13
Всего	4	114	120

У всех представленных пациентов чрескожное чреспеченочное дренирование выполнялось с целью снижения холестаза, улучшения функциональной способности печени и лечения гнойного холангита. Наружное дренирование провели у 1 пациента с холедохолитиазом пациентов, у 2 больных с хроническим индуративным панкреатитом и у 1 пациента с рубцовыми сриктурами желчных протоков, всего у 4 больных (3,3%). В большем количестве у 114 (95%) пациентов было выполнено более физиологичное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. По длительности и степени тяжести пациенты распределились следующим образом: с длительностью холестаза до двух недель от начала заболевания поступили 60 пациентов, после 3-6 недель желтушного периода – 60 пациентов (таблица 4).

Таблица 4. Степень исходной билирубинемии у пациентов с холестазом

Этиология холестаза	Выраженность гипербилирубинемии		
	<100 мкмоль/л	101-200 мкмоль/л	> 200 мкмоль/л
Холедохолитиаз	24	28	26
Склерозирующий холангит	-	23	24
Хронический индуративный панкреатит	2	5	5
Стриктуры желчных протоков	4	4	5
Всего	30	60	60

Летальность у больных с механической желтухой доброкачественного генеза составила 11,7% (умерли 14 больных). Наиболее частой причиной летальных исходов стала прогрессирующая печеночная недостаточность 4 (3,3%) пациента, холестатический гепатит 5 (4,2%) пациентов, гнойный холангит 5 (4,2%) пациентов. Эффективным чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей было у 101 (84,3%) пациента, малоэффективным оно оказалось у 5 (4%) пациентов и неэффективным у 14 (11,7%). Случаи летальных исходов отнесены к неэффективным. Таким образом, у большинства пациентов удалось достигнуть положительного эффекта лечения, улучшились показатели гомеостаза и гемостаза, ликвидированы явления гнойного холангита (таблицы 5, 6). При малоэффективных вариантах в 4% случаев отмечено улучшение общего состояния, однако показатели гомеостаза, уровень билирубина изменились незначительно, что требовало

проведение второго этапа оперативных вмешательств. Послеоперационные осложнения составили 23%, отмечалась печеночная недостаточность, гнойный холангит, панкреатит. В контрольной группе в количестве 30 больных выполнялись операции, направленные на наружную декомпрессию билиарного тракта, по длительности и степени тяжести пациенты распределились следующим образом: с длительностью холестаза до десяти суток от начала заболевания поступили 15 пациентов, после двух недель желтушного периода – 15 пациентов, послеоперационные осложнения наблюдались у 14 (46%) больных, летальных исходов было у 10 (34%) пациентов. Наиболее частой причиной летальных исходов были печеночная недостаточность, послеоперационный панкреатит, абсцедирующий холангит и перитонит. Сравнительный анализ основной и контрольной групп выявил, что в основной группе было больше больных с рубцовыми стриктурами и гнойным холангитом, была большая длительность периода холестаза и более тяжелое состояние пациентов. Использование чрескожного чреспеченочного дренирования при индуративном панкреатите позволило обойтись без второго этапа оперативных вмешательств. В контрольной группе подобная патология явилась причиной летальных исходов. Следовательно, применение метода чрескожной чреспеченочной декомпрессии желчных путей позволило снизить процент послеоперационных осложнений с 46% до 23% и уменьшило количество летальных исходов с 34% до 11,7%.

Таблица 5. Динамика биохимических показателей до эндобилиарных вмешательств

Показатели		Длительность холестаза			Норма
		До 10 дней	До 2 недель	До 3–6 недель	
Белки плазмы крови	Общий (г/л)	71,4 0,6	68,0 0,9	65,9 0,6	60-88
	Альбумин (А) (%)	51,4 0,5	50,2 0,2	43,6 0,9	55-62
	Гамма-глобулины (γ-гл) (%)	19,5 0,09	21,5 0,2	24,9 0,7	15,1-21,0
Билирубин	Общий (мкмоль/л)	66,8 5,0	65,8 0,6	165,5 4,6	8,55-20,5
	Прямой (мкмоль/л)	24,2 0,7	45,0 0,8	107,9 3,5	25%
Ферменты	АЛТ (ммоль/чхл)	0,41 0,04	0,59 0,02	1,79 0,02	0,1-0,68
	АСТ (ммоль/чхл)	0,26 0,01	0,34 0,04	1,12 0,05	0,1-0,45
	ЩФ (ед/л)	106,0 5,2	66,7 1,2	217,5 13,4	10-60
Липиды	Холестерин (ммоль/л)	4,03 0,08	4,52 0,02	5,10 0,20	3,1-6,0
	Лецитин (ммоль/л)	1,45 0,04	1,90 0,04	3,25 0,09	1,1-2,0
	Липопротеиды (г/л)	10,2 0,4	23,4 0,4	54,0 1,4	1,3-7,3

Таблица 6. Динамика биохимических показателей после операций на билиарном тракте

Показатели		Длительность холестаза			Норма
		До 10 дней	До 2 недель	До 3–6 недель	
Белки плазмы крови	Общий (г/л)	68,8 0,8	70,0 0,4	67,6 0,6	60-88
	Альбумин (А) (%)	52,6 0,6	51,6 0,7	47,8 0,7	55-62
	Гамма-глобулины (γ-гл) (%)	18,9 0,5	19,9 0,5	20,0 0,8	15,1-21,0
Билирубин	Общий (мкмоль/л)	17,4 0,2	20,6 0,4	22,0 0,9	8,55-20,5
	Прямой (мкмоль/л)	8,4 0,2	10,8 0,4	13,4 0,2	25%
Ферменты	АЛТ (ммоль/чхл)	0,38 0,04	0,48 0,02	0,79 0,03	0,1-0,68
	АСТ (ммоль/чхл)	0,32 0,02	0,40 0,02		0,1-0,45
	ЩФ (ед/л)	56,0 2,7	60,8 1,8		10-60
Липиды	Холестерин (ммоль/л)	4,2 0,07	4,48 0,09		3,1-6,0
	Лецитин (ммоль/л)	1,30 0,04	1,60 0,04		1,1-2,0
	βлипопротеиды (г/л)	7,2 0,5	10,6 0,4		1,3-7,3

Высокая летальность в контрольной группе объясняется выполнением операций на фоне высокой эндогенной интоксикации, выраженной холемии, гнойного холангита, у пациентов пожилого и старческого возраста, наличием тяжелой сопутствующей патологии. Применение предоперационной подготовки и эндобилиарных дренирующих методов стабилизирует состояние больных в предоперационном периоде, купирует явления холестаза и холангита и позволяет выполнить оперативное вмешательство в более благоприятных условиях (таблицы 5, 6).

Чрескожный чреспеченочный доступ обладает более широким диапазоном диагностических и лечебных возможностей, так как может использоваться при любом уровне расположения обструкции желчных путей. Чрескожная чреспеченочная холангиография обладает большими возможностями, правильность диагностики составляет 92-98%. Также существует возможность легко переходить в лечебный этап при возникновении необходимости декомпрессии желчных путей, кроме того, доступ позволяет выполнять различные варианты эндобилиарных вмешательств. При чрескожном чреспеченочном дренировании появляются благоприятные условия для сочетания с другими инструментальными методами лечения и диагностики. Например, при протяженных рубцовых стриктурах, для удаления конкрементов максимальный эффект может быть достигнут при сочетании чрескожного чреспеченочного доступа с ретроградным эндоскопическим доступом. Щадящие декомпрессионные вмешательства, проведенные путем чрескожного

чреспеченочного доступа, снижают летальность от гнойного холангита до 17% по сравнению с данными литературы, которые составляют от 50% до 70% (S. Kadir et al., 1982). Использование чрескожных эндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой доброкачественного генеза позволило улучшить состояние гомеостаза, функциональной способности печени и выполнить операции в более выгодных условиях, что позволяет снизить летальность. У пациентов с холедохолитиазом, рубцовыми стриктурами желчных протоков, резидуальными конкрементами билиарного тракта применение чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств дало возможность обойтись без дальнейшего оперативного лечения и обеспечило хорошие отдаленные результаты.

Выводы

1. Наибольший клинический эффект достигается при сочетании комплексной консервативной предоперационной подготовки с миниинвазивными методиками эндобилиарной декомпрессии и санации желчных путей, что снижает летальность в два раза.
2. Изучение особенности анатомических вариантов желчных протоков на диагностическом этапе позволяет рационально планировать оперативные доступы и приемы и исключить развитие ятрогенных осложнений.
3. Чрескожный чреспеченочный доступ обладает большими диагностическими и лечебными возможностями, может применяться при любой локализации обструкции, в случае рубцовых стриктур и удаления конкрементов максимальный эффект достигается при сочетании транспеченочного и ретроградного эндоскопического доступов.

Список литературы

1. Карсанова З. О. Оптимизация тактики лечения больных с синдромом механической желтухи доброкачественного генеза, осложненной холангитом // Врач-аспирант. 2012. 51(2.1). 173-180.
2. Пахомова Р. А. Актуальные проблемы диагностики механической желтухи в неотложной хирургии // Врач-аспирант. 2012. 52(3.3). 412-417.
3. Бекбауов С. А., Глебов К. Г., Котовский А. Е. Радикальные хирургические и ретроградные эндобилиарные вмешательства после назобилиарного дренирования у больных с механической желтухой // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. 5(3). 569-573.
4. Габриэль С. А., Дурлештер В. М., Гучетль А. Я., Андреев А. В., Дынько В. Ю., Гольфанд В. В. Ретроградные эндоскопические вмешательства в лечении больных механической желтухой // Анналы хирургической гепатологии. 2015. 20(4). 81-89. DOI: 10.16931/1995-5464.2015481-89
5. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи: руководство / под редакцией Л. С. Коков, Н. Р. Черная, Ю. В. Кулезнева. Москва: Радиология-пресс, 2010. 259 с.
6. Liu Y.-S., Lin C.-Y., Chuang M.-T., Tsai Y.-S., Wang C.-K., Ou M.-C. Success and complications of percutaneous transhepatic biliary drainage are

influenced by liver entry segment and level of catheter placement // *Abdominal Radiology*. 2018. 43(3). 713-722. DOI: 10.1007/s00261-017-1258-5

7. Wagner A., Mayr C., Kiesslich T., Berr F., Friesenbichler P., Wolkersdörfer G. W. Reduced Complication Rates of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage with Ultrasound Guidance // *Journal Clin Ultrasound*. 2017. 45(7). 400-407. DOI: 10.1002/jcu.22461

8. Бобоев Б. Д. Роль эндоскопической ультрасонографии в диагностике холедохолитиаза и воспалительных стриктур желчных протоков // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2012. 171(3). 39-41.

9. Борисов А. Е., Борисова Н. А., Верховский В. С. Эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи. Санкт-Петербург: Эскулап, 1997. 146 с.

References

1. Karsanova Z. O. Optimizatsiya taktiki lecheniya bol'nykh s sindromom mekhanicheskoy zheltukhi dobrokachestvennogo geneza, oslozhnennoy kholangitom [Optimization of tactics of treatment of patients with mechanical jaundice syndrome of benign genesis complicated by cholangitis] // *Postgraduate Doctor*. 2012. 51(2.1). 173-180.

2. Pakhomova R. A. Aktual'nyye problemy diagnostiki mekhanicheskoy zheltukhi v neotlozhnoy khirurgii [Actual problems of diagnosis of mechanical jaundice in emergency surgery] // *Postgraduate Doctor*. 2012. 52(3.3). 412-417.

3. Bekbauov S. A., Glebov K. G., Kotovsky A. E. Radikal'nyye khirurgicheskiye i retrogradnyye endobiliarnyye vmeshatel'stva posle nazobiliarnogo drenirovaniya u bol'nykh s mekhanicheskoy zheltukhoi [Radical surgical and retrograde endobiliary interventions after nasobiliary drainage in patients with mechanical jaundice] // *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2012. 5(3). 569-573.

4. Gabriel S. A., Durlshter V. M., Guchetl A. Ya., Andreev A. V., Dynko V. Yu., Golfand V. V. Retrogradnyye endoskopicheskiye vmeshatel'stva v lechenii bol'nykh mekhanicheskoy zheltukhoi [Retrograde endoscopic interventions in the treatment of patients with mechanical jaundice] // *Annals of HPB Surgery*. 2015. 20(4). 81-89. DOI: 10.16931/1995-5464.2015481-89

5. Luchevaya diagnostika i maloinvazivnoye lecheniye mekhanicheskoy zheltukhi: rukovodstvo [Radiation diagnostics and minimally invasive treatment of mechanical jaundice: guide]. Eds. L. S. Kokov, N. R. Chernaya, Yu. V. Kulezneva. Moscow, Radiologiya-press Publ., 2010. 259 p.

6. Liu Y.-S., Lin C.-Y., Chuang M.-T., Tsai Y.-S., Wang C.-K., Ou M.-C. Success and complications of percutaneous transhepatic biliary drainage are influenced by liver entry segment and level of catheter placement // *Abdominal Radiology*. 2018. 43(3). 713-722. DOI: 10.1007/s00261-017-1258-5

7. Wagner A., Mayr C., Kiesslich T., Berr F., Friesenbichler P., Wolkersdörfer G. W. Reduced Complication Rates of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage with Ultrasound Guidance // *Journal Clin Ultrasound*. 2017. 45(7). 400-407. DOI: 10.1002/jcu.22461

8. Boboev B. D. Rol' endoskopicheskoy ul'trasonografii v diagnostike kholedokholitiazia i vospalitel'nykh striktur zhelchnykh protokov [The role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of choledocholithiasis and inflammatory strictures of the bile ducts] // *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2012. 171(3). 39-41.

9. Borisov A. E., Borisova N. A., Verkhovsky V. S. Endobiliary interventions in the treatment of mechanical jaundice. St. Petersburg, Eskulap Publ., 1997. 146 p.

Информация об авторах

Кашаева Марина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-2152-2860, kashaevamrd@mail.ru

Прошин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия); хирург, Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия), ORCID: 0009-0000-6387-9436, net_proshin@mail.ru

Прошина Лидия Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0791-4353, lidiya.proshina@novsu.ru

Швецов Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-5053-7611, dmitry.shvetsov@novsu.ru

Дюков Дмитрий Сергеевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-5524-8016, dmitry.dyukov@novsu.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.643:616.681:615.254

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).520-530

ГРНТИ 76.29.43+76.31.29

Специальность ВАК 3.3.1; 1.5.22

Научная статья

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИНОЦИТОВ ЯИЧКА ПРИ ГИПОГОНАДИЗМЕ И ЕГО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Лисовский А. Д.

Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация Данное исследование посвящено морфофункциональному обоснованию модели мужского гипогонадизма и установлению эффективности его заместительной терапии при помощи морфологических методов. Были исследованы 6 групп взрослых самцов крыс (по 4 особи в каждой). Четыре группы крыс были экспериментальными. У них под наркозом перевязывали временной лигатурой левый и правый семенной канатик с сосудистым пучком, индуцируя гипогонадизм. У двух первых экспериментальных групп крыс лигатуру накладывали на 30 и 60 мин (соответственно). Животным двух других экспериментальных групп проводили заместительную терапию путем введения кисспептина К6. Животным третьей экспериментальной группы кисспептин начинали вводить через несколько минут после восстановления кровотока яичка (*ex tempore*), а крысам четвертой группы – через 3 суток. Продолжительность заместительной терапии – 7 суток. В правостороннем и левостороннем гистологических срезах яичка ($n = 8$) подсчитывали число жизнеспособных и гибнущих интерстициальных эндокринных клеток (под контролем проводимой иммуногистохимической реакции с каспазой 3), вычисляли процент этих видов клеток от их общего количества, устанавливали площадь жизнеспособных эндокриноцитов. Достоверность различий медианы, верхнего и нижнего квартилей сравниваемых параметров определяли, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Установлено, что моделирование мужского гипогонадизма методом наложения двухсторонней лигатуры на сосуды семенного канатика в течение 60 минут и переживания животными последующие 10 суток индуцирует выраженные реактивные изменения и гибель части интерстициальных клеток, торможение и остановку сперматогенеза. Кисспептин KS6, вводимый *ex tempore* и регулярно после острой ишемии обладает протекторным эффектом в отношении интерстициальных эндокриноцитов, в том числе анти-апоптотическим, восстанавливающим сперматогенез, вероятно, через активацию центральных звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси.

Ключевые слова: мужской гипогонадизм, ишемия яичек, интерстициальные эндокриноциты, реактивные изменения

Для цитирования: Лисовский А. Д. Реактивные изменения эндокриноцитов яичка при гипогонадизме и его заместительной терапии в эксперименте // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 520-530. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).520-530

Research Article

REACTIVE CHANGES IN TESTICULAR ENDOCRINOCYTES AFTER HYPOGONADISM AND ITS SUBSTITUTION THERAPY IN EXPERIMENT

Lisovsky A. D.

Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia)

Abstract This study is devoted to the morphofunctional substantiation of the model of male hypogonadism and the establishment of the effectiveness of its substitution therapy using morphological methods. There were 6 groups of adult male rats (4 individuals in each) studied. Four groups of rats were experimental.

Under anesthesia, the left and right spermatic cords with the vascular bundle were tied with a temporary ligature, inducing hypogonadism. In the first two experimental groups of rats, the ligature was applied for 30 and 60 minutes (respectively). Animals of the other two experimental groups received substitution therapy by introducing kisspeptin K6. Animals of the third experimental group began to receive kisspeptin a few minutes after restoration of testicular blood flow (ex tempore), and the rats of the fourth group — after 3 days. The duration of substitution therapy was 7 days. In the right and left histological sections of the testis ($n = 8$), the number of viable and dying interstitial endocrine cells was counted (under the control of the ongoing immunohistochemical reaction with caspase 3), the percentage of these cell types from their total number was calculated, and the area of viable endocrinocytes was determined. The significance of differences in the median, upper and lower quartiles of the compared parameters was determined using the nonparametric Mann–Whitney test. It has been established that the modeling of male hypogonadism by applying a double-sided ligature to the vessels of the spermatic cord for 60 minutes and experiencing it by the animals for the next 10 days induces pronounced reactive changes and death of some interstitial cells, inhibition and cessation of spermatogenesis. Kisspeptin KS6, administered ex tempore and regularly after acute ischemia, has a protective effect on interstitial endocrinocytes, including anti-apoptotic, restoring spermatogenesis, probably through activation of the central links of the hypothalamic-pituitary-testicular axis.

Keywords: male hypogonadism, testicular ischemia, interstitial endocrinocytes, reactive changes

For citation: Lisovsky A. D. Reactive changes in testicular endocrinocytes after hypogonadism and its substitution therapy in experiment // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 520-530. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).520-530

Введение

Актуальность разработки моделей гипогонадизма с целью поиска новых эффективных способов его лечения и профилактики обусловлена широкой распространенностью мужского бесплодия [1]. При этом, несмотря на значительный прогресс, главным образом в генетике, а также постепенное увеличение частоты УЗИ и МРТ исследований мужских половых путей, этиология гипогонадизма остается неясной примерно в 50% случаев [2].

С одним из новых перспективных направлений в исследовании – способом восстановления нарушений эндокринных функций яичек, – связано с исследованием терапевтического потенциала пептидных препаратов, содержащих оригинальную молекулу регуляторного белка семейства кисспептинов (Kiss1). Основные эффекты белков данного семейства, направленные на усиление выработки гипоталамического гонадолиберина, вызывают выраженный ответ эндокриноцитов всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, поскольку функционируют через их мембранный рецептор кисспептина (GPR54/KISS1R), связанный с G-белком [3-5]. Накапливающиеся данные о функциональной роли Kiss1 определили рост исследовательского интереса в отношении степени вовлеченности этого вида регуляторных белков в патогенезе гипогонадизма [6].

Между тем в литературе отсутствуют сведения о реактивных изменениях клеток эндокринного аппарата яичка при моделировании ишемического повреждения яичек разной длительности, что мешает создать морфологическую основу для разработки моделей мужского гипогонадизма.

Целью исследования является морфологический анализ интерстициальных эндокриноцитов яичка в норме, при экспериментальном гипогонадизме, а также после заместительной терапии.

Материал и методы

Ввиду того, что моделирование мужского гипогонадизма у взрослых животных разработано слабо, ишемия яичек была вызвана путем наложения временной лигатуры на левый и правый семенной канатики с сосудистым пучком, аналогично методике воспроизведения тотальной ишемии яичника у крыс [7, 8].

Для эксперимента были использованы 6 групп взрослых самцов крыс линии Вистар 6-8-месячного возраста массой 260-300 г (по 4 особи в каждой), выращенные в питомнике Рапполово (Ленинградская область). Четыре группы крыс были экспериментальными. Этим животных перед операцией, проводимой согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. N 267), наркотизировали по следующей схеме: золетил 0,3 мг («Virbac», Франция) и ксиланит 0,8 мг (ЗАО «НИТА-ФАРМ», Россия, г. Саратов), которые вводили внутривентрально из расчета суммарно 1,1 мг на 100 гр. массы животного. Действие наркоза верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению зрачкового рефлекса. После наркоза крыс фиксировали на операционном столе в положении на спине. Кожу мошонки обрабатывали спиртом и разбавленным спиртовым раствором йода, затем находили и мобилизовали левый и правый семенной канатик с сосудистым пучком яичка в дистальной области мошонки. Между семенными канатиками сквозь кожный слой мошонки делали прокол, через который проводили две нитки для лигатуры толщиной 2 мм. Временной лигатурой перевязывали выделенные области мошонки – левый и правый семенной канатики с сосудистым пучком яичка. После снятия лигатуры операционное поле обрабатывали стрептоцидом и 5% спиртовым раствором йода.

У двух первых экспериментальных групп крыс лигатуру накладывали на 30 или 60 минут, вызывая тем самым ишемию яичка средней или тяжелой степени. Животным двух других экспериментальных групп после острой однократной ишемии яичек длительностью 60 мин. проводили заместительную терапию путем внутривентрального введения кисспептина KS6 (Cloud Clone, США) из расчета 0,5 мг на 1 кг веса животного. KS6 является структурным аналогом кисспептина Kiss1 млекопитающих, отличающимся от Kiss1 концевым фрагментом (исследованные функции которого дублируют функции Kiss1 [6, 9]). При этом животным третьей экспериментальной группы кисспептин начинали вводить через несколько минут после восстановления кровотока яичка (*ex tempore*), а крысам четвертой группы – через 3 суток. Продолжительность заместительной терапии – 7 суток.

Группа первого контроля состояла из интактных крыс, а животных группы второго контроля подвергали наркотизации и ложной операции, которая отличалась лишь отсутствием перевязки семенного канатика.

По истечении 10 суток животных декапитировали при помощи гильотины, оба яичка извлекали и фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина. После

заливки в парафин по стандартной схеме готовили срезы обоих яичек в продольной плоскости толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином.

В правостороннем и левостороннем срезах яичка ($n = 8$) подсчитывали число жизнеспособных и гибнущих интерстициальных эндокринных клеток (под контролем проводимой иммуногистохимической реакции с каспазой 3), вычисляли процент этих видов клеток от их общего количества, устанавливали площадь жизнеспособных эндокриноцитов.

На площади яичка, равной $0,2 \text{ мкм}^2$ подсчитывали число жизнеспособных и гибнущих эндокриноцитов, вычисляли процент этих видов клеток от их общего количества.

Для оценки числа гибнущих интерстициальных эндокриноцитов яичка были использованы моноклональные мышинные антитела против каспазы 3 (США) в разведении 500 μg/ml . Вторичные биотинилированные антитела применяли из набора VECTASTAIN ABC, США. Связанные антигены визуализировали при помощи диаминобензидина, после чего препараты заключали в бальзам.

При помощи программы Imagescore (Электронный анализ, Россия) устанавливали площадь интерстициальных эндокриноцитов яичка в пределах $0,2 \text{ мкм}^2$ каждого среза.

При использовании пакета статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA) было установлено, что распределение параметров каждого вариационного ряда было отличным от нормального ряда. Поэтому для установления достоверности различий сравниваемых величин вычисляли их медиану, верхний и нижний квартили, которые сравнивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Интерстициальные эндокринные клетки яичка интактных и ложно-оперированных крыс отличались от фибробластов интерстициальной соединительной ткани более крупными размерами, светло окрашенной эозинофильной цитоплазмой, более крупным, светлым округлым ядром и более крупным ядрышком. Сперматогенные клетки во внутренней оболочке петель извитых канальцев находились на разных этапах сперматогенеза. Единичные сперматогенные и интерстициальные клетки содержали антиген к каспазе 3 (рисунок 1 а, б).

Через 30 минут ишемии и перерыве в 10 суток выраженные реактивные изменения в яичке не наблюдались (что было подтверждено соответствующими морфометрическими параметрами (таблицы 1 и 2), в отличие от реакции тканей яичка через 60 минут ишемии и 10-суточного перерыва. В яичке животных последней группы развивалась реакция продуктивного воспаления, обнаруживались сечения канальцев с уплощенной внутренней оболочкой, сперматогенез в которых останавливался на периоде роста (рисунок 1 в, д).

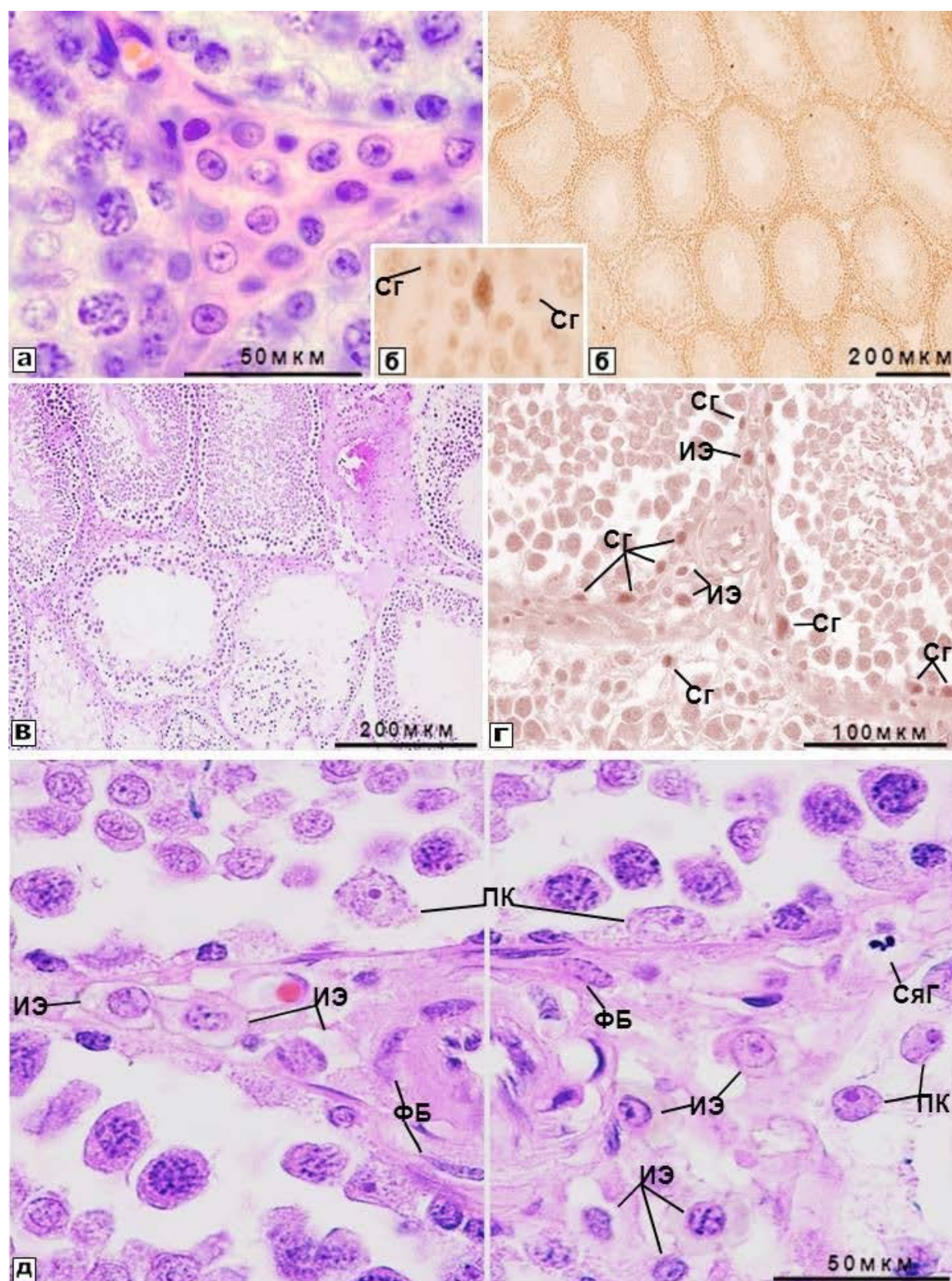


Рисунок 1. Реактивные изменения тканей яичка через 60 мин тотальной острой ишемии и 10 суток переживания (в, г, д) по сравнению с контролем (а, б) у крыс. Обозначения: Сг – сперматогония, ИЭ – интерстициальный эндокриноцит, ПК – поддерживающая клетка, ФБ – фибробласт. Окраска гематоксилином и эозином (а, в, д), иммуногистохимическое выявление каспазы 3 (б, г). Ок. $\times 10$, об. $\times 100$ (а, д, б* – увеличенный фрагмент кадра б), об. $\times 10$ (в), об. $\times 40$ (г) и $\times 4$ (б)

В набухшем разволокненном интерстиции обнаруживались единичные сегментоядерные лейкоциты, группы фибробластов. Интерстициальные клетки выглядели отечными. Многие интерстициальные эндокриноциты и сперматогонии содержали антиген к каспазе 3 (рисунок 1 а).

Количество и процент жизнеспособных эндокриноцитов яичка через 60 минут ишемии и перерыве в 10 суток было уменьшено, тогда как число и процент гибнущих эндокриноцитов – соответственно увеличено (таблица 1). Площадь сечения жизнеспособных эндокриноцитов была значительно увеличена, по-видимому, вследствие токсического отека (таблица 2).

Таблица 1. Количественная характеристика интерстициальных эндокринных клеток яичка (25%/Med/75%) после коррекции острой тотальной ишемии у крыс

Параметры Способ воздействия	Количество (и процент) интерстициальных эндокриноцитов	
	жизнеспособных	гибнущих
Нет (ложная операция)	92,3 / 98,6 / 105,4 (98,1%)	0,4 / 1,9 / 3,3 (1,9%)
30 мин ишемии	73,1 / 87,7 / 98,2 (84,6%)	10,1 / 16,5 / 21,0 (15,9%)
60 мин ишемии	40,1 / 54,8 / 65,3* (53,6%)	37,4 / 47,5 / 66,7* (46,4%)
60 мин ишемии и KS6 ex tempore	66,4 / 83,5 / 95,3** (90,0%)	4,3 / 9,8 / 16,6** (10,5%)
60 мин ишемии и KS6 через 3 сут	42,2 / 55,1 / 66,8 (58,1%)	30,1 / 39,7 / 54,3 (41,9%)

Примечание: число и процент эндокриноцитов в 0,2 мм² площади дольки яичка; * – различия с параметрами у контрольных крыс значимы ($P \text{ value} < 0,0001$); ** - различия с параметрами у контрольных крыс значимы ($P \text{ value} < 0,0001$)

Таблица 2. Изменения площади жизнеспособных интерстициальных эндокриноцитов яичка (25%/Med/75%) после коррекции острой тотальной ишемии у крыс

Параметр Способ воздействия	Площадь жизнеспособных эндокриноцитов (мкм ²)
Нет (ложная операция)	180,4 / 205,1 / 226,3
30 мин ишемии	192,5 / 228,5 / 254,9
60 мин ишемии	218,0 / 293,0 / 357,2*
60 мин ишемии и KS6 ex tempore	176,4 / 201,0 / 252,1**
60 мин ишемии и KS6 через 3 сут	176,1 / 208,3 / 254,5**

Примечание: * – различия с параметрами у контрольных крыс значимы ($P \text{ value} < 0,0001$); ** - различия с параметрами у контрольных крыс значимы ($P \text{ value} < 0,0001$)

Подобные дегенеративные изменения тестостерон-продуцирующих интерстициальных клеток были обнаружены при моделировании женского гипогонадизма, индуцированного аналогичным образом [10]. Обнаружение же аналогичных реактивных изменений при мужском гипогонадотропном гипогонадизме в нейронах кисспептин-продуцирующего гипоталамического ядра в сочетании со снижением концентрации плазменного тестостерона, перераспределением и снижением числа сайтов связывания рецепторов к тестостерону в отделанные сроки эксперимента [11] свидетельствуют о системном влиянии (преимущественно дегенеративном) дефицита тестостерона не только на периферические, но и на центральные звенья гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси. Последние, в свою очередь, могут частично определять морфофункциональные изменения эндокринных клеток яичка.

Заместительная терапия кисспептином KS6, вводимым в организм животных в течение первого часа после операции и ежедневно в течение 10 суток эксперимента, инициировала выраженные компенсаторные изменения исследованных структур яичка. Во многих сечениях извитого канальца присутствовали все 4 вида сперматогенных клеток, сайты связывания антигена каспазы 3 присутствовали в небольшом количестве интерстициальных эндокриноцитов и отдельных сперматогенных клетках. При данном способе заместительной терапии было выявлено значительное увеличение числа (и процента) жизнеспособных интерстициальных эндокриноцитов в яичке, а также сокращение абсолютного и удельного количества гибнущих клеток по сравнению с этими параметрами в основной экспериментальной группе (таблица 1). Вместе с тем влияние кисспептина KS6 на интерстициальные эндокринные клетки яичка выразилось склонностью к нормализации их строения: площадь их сечения была уменьшена и значительно не различалась с данным параметром в контроле (таблица 2).

В результате введения кисспептина KS6 через 3 суток после ишемии в течение 7 последующих суток количество и процент жизнеспособных и погибающих интерстициальных клеток яичка значительно не различались с этими величинами, полученными в ходе основного эксперимента (без коррекции). Значительных различий в величине тел жизнеспособных эндокриноцитов при разных способах коррекции гипогонадизма кисспептином KS6 выявлено не было. Однако тот же пептид, вводимый *ex tempore* и регулярно после острой ишемии в течение 10 суток обнаружил, по данным морфометрического анализа, компенсаторный протекторный эффект в отношении числа и площади жизнеспособных эндокриноцитов (таблицы 1, 2).

Можно предположить, что данный компенсаторный периферический эффект кисспептина KS6 обусловлен его активирующим влиянием на гонадолиберин-продуцирующие нейроны гипоталамуса и гонадотропоциты гипофиза [12, 13].

Вместе с тем выявленная реципрокная закономерность (снижение концентрации половых стероидов и нарастание уровня ФСГ/ЛГ по мере увеличения длительности ишемии яичников) может являться следствием известных биологических механизмов взаимодействия этих стероидов и промотора гена рецептора гонадотропцитов, который в нормальных условиях ингибирует экспрессию рецептора гонадотропина [14, 15].

Выводы

Моделирование мужского гипогонадизма методом наложения двухсторонней лигатуры на сосуды семенного канатика в течение 60 минут и переживания животными последующие 10 суток индуцирует реактивное набухание и гибель части интерстициальных клеток, торможение и остановку сперматогенеза.

Кисспептин KS6, вводимый *ex tempore* и регулярно после острой ишемии обладает протекторным эффектом в отношении интерстициальных эндокриноцитов, в том числе анти-апоптотическим, восстанавливающим сперматогенез. Вероятно, этот эффект реализуется через активацию центральных звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси.

Апробируемая модель острой тотальной ишемии яичек и полученные морфометрические параметры тестикулярных эндокринных клеток могут быть использованы, как основа для дальнейших фундаментальных и клинических исследований гипогонадизма.

Список литературы

1. Lotti F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health // Human Reproduction Update. 2015. 21(1). 56-83. DOI: 10.1093/humupd/dmu042
2. Lotti F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health // Human Reproduction Update. 2015. 21(1). 56-83. DOI: 10.1093/humupd/dmu042
3. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., Matsumoto H., Hori A., Kanehashi K., Terao Y., Kumano S., Takatsu Y., Masuda Y., Ishibashi Y., Watanabe T., Asada M., Yamada T., Suenaga M., Kitada C., Usuki S., Kurokawa T., Onda H., Nishimura O., Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor // Nature. 2001. 411. 613-617. DOI: 10.1038/35079135
4. De Roux N., Genin E., Carel J. C., Matsuda F., Chaussain J. L., Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003. 100(19). 10972-10976. DOI: 10.1073/pnas.1834399100
5. Seminara S. B., Messager S., Chatzidaki E. E., Thresher R. R., Acierno J. S., Shagoury J. K., Bo-Abbas Y., Kuohung W., Schwinof K. M., Hendrick A. G., Zahn D., Dixon J., Kaiser U. B., Slaugenhaupt S. A., Gusella J. F., O'Rahilly S., Carlton M. B., Crowley W. F., Aparicio S. A. J. R., Colledge W. H. The GPR54 gene as a regulator of puberty // The New England Journal of Medicine. 2003. 349(17). 1614-1627. DOI: 10.1056/NEJMoa035322
6. Никитина И. Л., Байрамов А. А., Ходулева Ю. Н., Шабанов П. Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития – новые диагностические и

терапевтические возможности // Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. 12(4). 3-12. DOI: 10.17816/RCF1243-12

7. Маградзе Р. Н., Лисовский Д. А., Лисовский А. Д., Попковский Н. А., Бобков П. С., Байрамов А. А., Дробленков А. В. Реактивные изменения эндокринных клеток яичника при экспериментальном ишемическом повреждении // Вестник НовГУ. 2022. 2(127). 38-42. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.2(127).38-42

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под общей редакцией Р. У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Изд-во Медицина: Изд-во Шико, 2005. 826 с.

9. Лебедев А. А., Блаженко А. А., Гольц В. А., Девятшин А. С., Лебедев В. А., Казаков С. В., Байрамов А. А., Хохлов П. П., Быков Е. Р., Шабанов П. Д. Действие аналогов кистепептина на поведение *Danio rerio* // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. 20(2). 201-210. DOI: 10.17816/RCF202201-210

10. Дробленков А. В., Прошина Л. Г., Юхлина Ю. Н., Байрамов А. А., Шибяев П. Д., Никитина И. Л. Тестостерон-зависимые изменения аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании и мужского гипогонадизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. 61(4). 21-30. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8519

11. Маградзе Р. Н., Лисовский Д. А., Лисовский А. Д., Попковский Н. А., Бобков П. С., Байрамов А. А., Дробленков А. В. Моделирование женского гипогонадизма путем ишемизации яичника и ее морфофункциональное обоснование // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. 20(3). 289-295. DOI: 10.17816/RCF203

12. Kauffman A. S., Gottsch M. L., Roa J., Byquist A. C., Crown A., Clifton D. K., Hoffman G. E., Steiner R. A., Tena-Sempere M. Sexual Differentiation of Kiss1 Gene Expression in the Brain of the Rat // Endocrinology. 2007. 148(4). 1774-1783. DOI: 10.1210/en.2006-1540

13. Kauffman A. S., Clifton D. K., Steiner R. A. Emerging ideas about kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine regulation of reproduction // Trends in Neurosciences. 2007. 30(10). 504-511. DOI: 10.1016/j.tins.2007.08.001

14. Laws S. C., Beggs M. J., Webster J. C., Miller W. L. Inhibin increases and progesterone decreases receptor for gonadotropin-releasing hormone in ovine pituitary cultures // Endocrinology. 1990. 127(1). 373-380. DOI: 10.1210/endo-127-1-373

15. Quiñones-Jenab V., Jenab S., Ogawa S., Funabashi T., Weesner G. D., Pfaff D. W. Estrogen regulation of gonadotropin-releasing hormone receptor messenger RNA in female rat pituitary tissue // Molecular Brain Research. 1996. 38(2). 243-250. DOI: 10.1016/0169-328x(95)00322-j

References

1. Lotti F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health // Human Reproduction Update. 2015. 21(1). 56-83. DOI: 10.1093/humupd/dmu042

2. Lotti F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health // Human Reproduction Update. 2015. 21(1). 56-83. DOI: 10.1093/humupd/dmu042

3. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., Matsumoto H., Hori A., Kanehashi K., Terao Y., Kumano S., Takatsu Y., Masuda Y., Ishibashi Y., Watanabe T., Asada M., Yamada T., Suenaga M., Kitada C., Usuki S., Kurokawa T., Onda H., Nishimura O.,

Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor // *Nature*. 2001. 411. 613-617. DOI: 10.1038/35079135

4. De Roux N., Genin E., Carel J. C., Matsuda F., Chaussain J. L., Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. 100(19). 10972-10976. DOI: 10.1073/pnas.1834399100

5. Seminara S. B., Messager S., Chatzidaki E. E., Thresher R. R., Acierno J. S., Shagoury J. K., Bo-Abbas Y., Kuohung W., Schwinof K. M., Hendrick A. G., Zahn D., Dixon J., Kaiser U. B., Slaugenhaupt S. A., Gusella J. F., O'Rahilly S., Carlton M. B., Crowley W. F., Aparicio S. A. J. R., Colledge W. H. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *The New England Journal of Medicine*. 2003. 349(17). 1614-1627. DOI: 10.1056/NEJMoa035322

6. 1. Nikitina I. L., Bayramov A. A., Khoduleva Yu. N., Shabanov P. D. Kisspeptiny v fiziologii i patologii polovogo razvitiya – novyye diagnosticheskiye i terapevticheskiye vozmozhnosti [Kisspeptins in physiology and pathology of sexual development – new diagnostic and therapeutic possibilities] // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014. 12(4). 3-12. DOI: 10.17816/RCF1243-12

7. Magradze R. N., Lisovsky D. A., Lisovsky A. D., Popkovsky N. A., Bobkov P. S., Bayramov A. A., Droblenkov A. V. Reaktivnyye izmeneniya endokrinnykh kletok yaichnika pri eksperimental'nom ishemicheskom povrezhdenii [Reactive changes in the endocrine cells of the ovary in experimental ischemic injury] // *Vestnik NovSU*. 2022. 2(127). 38-42. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.2(127).38-42

8. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances: a textbook for the system of postgraduate professional education of doctors. Federal Service for Supervision in the Field of Health and Social Development of the Federal State Institution Scientific Center for the Examination of Medical Products; under the general editorship of R. U. Khabriev. 2nd ed., reprint. and add. Moscow, Meditsina Publ.; Shiko Publ., 2005. 826 p.

9. Lebedev A. A., Blazhenko A. A., Golts V. A., Devyatshin A. S., Lebedev V. A., Kazakov S. V., Bayramov A. A., Khokhlov P. P., Bykov E. R., Shabanov P. D. Deystviye analogov kisspeptina na povedeniye Danio rerio [The effect of kisspeptin analogues on the behavior of *Danio rerio*] // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022. 20(2). 201-210. DOI: 10.17816/RCF202201-210

10. Droblenkov A. V., Proshina L. G., Yukhlina Yu. N., Bayramov A. A., Shibaev P. D., Nikitina I. L. Testosteron-zavisimyye izmeneniya arkuatnogo yadra gipotalamusa i ikh obratimost' pri modelirovanii i muzhskogo gipogonadizma [Testosterone-dependent changes of the hypothalamic arquate nucleus and their reversibility in modeling and male hypogonadism] // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental therapy]. 2017. 61(4). 21-30. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8519

11. Magradze R. N., Lisovsky D. A., Lisovsky A. D., Popkovsky N. A., Bobkov P. S., Bayramov A. A., Droblenkov A. V. Modelirovaniye zhenskogo gipogonadizma putem ishemizatsii yaichnika i yeye morfofunktional'noye obosnovaniye [Modeling of female hypogonadism by ovarian ischemia and its morphofunctional justification] // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022. 20(3). 289-295. DOI: 10.17816/RCF203

12. Kauffman A. S., Gottsch M. L., Roa J., Byquist A. C., Crown A., Clifton D. K., Hoffman G. E., Steiner R. A., Tena-Sempere M. Sexual Differentiation of Kiss1 Gene Expression in the Brain of the Rat // *Endocrinology*. 2007. 148(4). 1774-1783. DOI: 10.1210/en.2006-1540

13. Kauffman A. S., Clifton D. K., Steiner R. A. Emerging ideas about kisspeptin–GPR54 signaling in the neuroendocrine regulation of reproduction // Trends in Neurosciences. 2007. 30(10). 504-511. DOI: 10.1016/j.tins.2007.08.001

14. Laws S. C., Beggs M. J., Webster J. C., Miller W. L. Inhibin increases and progesterone decreases receptor for gonadotropin-releasing hormone in ovine pituitary cultures // Endocrinology. 1990. 127(1). 373-380. DOI: 10.1210/endo-127-1-373

15. Quiñones-Jenab V., Jenab S., Ogawa S., Funabashi T., Weesner G. D., Pfaff D. W. Estrogen regulation of gonadotropin-releasing hormone receptor messenger RNA in female rat pituitary tissue // Molecular Brain Research. 1996. 38(2). 243-250. DOI: 10.1016/0169-328x(95)00322-j

Информация об авторах

Лисовский Анатолий Дмитриевич – невролог, аспирант, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-4074-119X, lisovsky.t@mail.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 591.147.6:612.086.3:613.29

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).531-541

ГРНТИ 34.33.33+34.05.17+76.33.35

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ МЕКСИДОЛА НА ФОНЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТАРТРАЗИНА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ЭНДОКРИНОЦИТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЁЗ КРЫС

Морозов В. Н.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет
(Белгород, Россия)*

Аннотация *Методы.* В эксперименте 30 белых половозрелых крыс были распределены на 5 групп: 1-я группа – контрольная, 2-я и 3-я группы – крысы, подвергавшиеся ежедневному 60-суточному воздействию тартразина из расчета 750 и 1500 мг/кг. В 4-й и 5-й группах на фоне условий 2-й и 3-й групп вводился мексидол внутримышечно из расчёта 50 мг/кг. Электронно-микроскопическое исследование надпочечных желёз проводили по стандартному протоколу. *Результаты.* Во 2-й группе эпителиоциты клубочковой и пучковой зон имеют округлое или овальное ядро с неровными контурами. Ядро содержит скопления гетерохроматина под кариолеммой и в кариоплазме; в цитоплазме крупные митохондрии имеют кристы везикулярной формы. Цистерны агранулярной эндоплазматической сети слабо развиты. Липидные включения расположены группами или поодиночке. В 3-й группе в цитоплазме эндокриноцитов клубочковой зоны выявлялись митохондрии с частично разрушенными кристами, а в эпителиоцитах пучковой зоны – в центре или на периферии митохондрий определялись рыхло упакованные пластинчатые структуры, а также клетки с явлениями апоптоза. Эндокриноциты сетчатой зоны крыс 2-й группы имеют небольшой размер, овальное ядро со слабо извилистыми контурами и скоплениями гетерохроматина в кариоплазме. Митохондрии крупных и средних размеров со сферическими кристами в сечении, цистерны агранулярной эндоплазматической сети неравномерно расширены и заполняют промежутки между митохондриями. В 3-й группе практически у половины крупных митохондрий по периферии или в центре располагаются плотно упакованные пластинчатые структуры. *Вывод.* Выше установленные ультрамикроскопические особенности эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желёз после 60-суточного воздействия тартразина свидетельствуют о снижении их секреторной активности, которая имеет зависимость от вводимой дозы добавки. Введение мексидола на этом фоне способствует восстановлению нарушенной ультрамикроскопической картины клеток до контрольных значений, более выраженное в 4-й группе.

Ключевые слова: надпочечная железа, корковое вещество, эндокриноциты, ультраструктура, тартразин, мексидол

Для цитирования: Морозов В. Н. Влияние введения мексидола на фоне 60-дневного воздействия тартразина на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желёз крыс // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 531-541. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).531-541

Research Article

EFFECT OF MEXIDOL ADMINISTRATION AGAINST THE 60-DAY EXPOSURE THE TARTRAZINE ON THE ULTRASTRUCTURE OF ENDOCRINOCYTES OF THE ADRENAL CORTEX OF RATS

Morozov V. N.

Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

Abstract *Methods.* In the experiment, 30 white mature rats were divided into 5 groups: Group 1 — control, Group 2 and Group 3 — rats exposed to tartrazine at the rate of 750 and 1500 mg/kg for 60 days. In the

Group 4 and Group 5, mexidol was injected intramuscularly at the rate of 50 mg/kg against the background of the conditions of the Group 2 and Group 3. Electron microscopic examination of the adrenal glands was performed according to the standard protocol. *Results.* In the Group 2, epithelial cells of the glomerular and fascicular zones have a round or oval nucleus with uneven contours. The nucleus contains accumulations of heterochromatin under the karyolemma and in the karyoplasm. Large mitochondria with vesicular cristae are observed in the cytoplasm. The cisterns of the smooth endoplasmic reticulum are poorly developed. Lipid inclusions are located in groups or singly. In the Group 3, mitochondria with partially destroyed cristae were detected in the cytoplasm of endocrinocytes of the zona glomerulosa, and in the epithelial cells of the zona fasciculata, loosely packed lamellar structures were detected in the center or periphery of mitochondria, as well as cells with apoptosis. Endocrinocytes of the zona reticularis have a small size, an oval nucleus with slightly tortuous contours and accumulations of heterochromatin in the karyoplasm in the rats of the Group 2. Mitochondria were large and medium in size with spherical cristae in cross section, the cisterns of the smooth endoplasmic reticulum are unevenly expanded and fill the gaps between mitochondria. In the Group 3, almost half of the large mitochondria have densely packed lamellar structures along the periphery or in the center. *Conclusion.* The above-established ultramicroscopic features of endocrinocytes of the adrenal cortex after 60 days of exposure to tartrazine indicate a decrease in their secretory activity, which depends on the dose of the supplement administered. The introduction of mexidol against this background helps to restore the disturbed ultramicroscopic picture of cells to control values, which is more pronounced in the Group 4.

Keywords: adrenal gland, cortex, endocrinocytes, ultrastructure, tartrazine, mexidol

For citation: Morozov V. N. Effect of mexidol administration against the 60-day exposure the tartrazine on the ultrastructure of endocrinocytes of the adrenal cortex of rats // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 531-541. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).531-541

Введение

Население мира в течение жизни подвергается влиянию огромного количества химических соединений, которые содержатся в воздухе, почве, воде, а также в продуктах питания, употребляемых человеком ежедневно. Для улучшения внешнего вида и привлекательности, спроса со стороны потребителей в фармацевтической и пищевой индустрии широкое применение находят пищевые красители. Так, часто для придания насыщенного жёлтого и оранжевого цвета сладостям, газированным напиткам, внешним оболочкам лекарственных препаратов применяется представитель группы азокрасителей – тартразин. Из положительных сторон его использования можно отметить невысокую стоимость и стабильность [1], однако остаются неоднозначными данные о безопасности тартразина. Это связано с тем, что установлена связь между приёмом данного пищевого красителя и развитием нарушения поведения у детей, астмы, высыпаний на коже, гено-и цитотоксичности [2].

Известно, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось является комплексом взаимосвязанных структур нервной и эндокринной систем, которая обеспечивает адаптацию организма к различным факторам окружающей среды, в том числе и химическим. При этом, в этой оси ключевую роль играет корковое вещество надпочечников [3].

Во время анализа литературы не удалось найти сведений о влиянии длительного воздействия пищевого красителя – тартразина на морфологию эндокриноцитов различных зон коркового вещества.

В связи с этим, была поставлена цель в эксперименте на половозрелых крысах определить характер влияния 60-дневного введения тартразина на ультрамикроскопическое строение эндокриноцитов коркового вещества надпочечных

желез. Также, одной из задач поставленной цели было установить эффективность введения на этом фоне мексидола для снижения влияния условий эксперимента. Выбор данного препарата был сделан в связи с тем, что мексидол оказывает выраженный антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты [4], что предположительно будет эффективно на фоне длительного введения тартразина, который, как было установлено, индуцирует развитие оксидативного стресса клеток.

Методы исследования

Для решения задач по достижению цели исследования было использовано 30 белых половозрелых крыс мужского пола массой 200-210 г. (таблица 1).

Таблица 1. Распределение лабораторных животных на группы

Наименование группы	Вид воздействия
Группа контроля (6 крыс)	ежедневное введение с использованием желудочного зонда 1 мл физиологического раствора в течение 60 суток
Группа T1 (6 крыс)	ежедневное введение с использованием желудочного зонда 1 мл тартразина (компания Roha Dychem Pvt Ltd, India) в течение 60 суток (из расчета 750 мг/кг)
Группа T2 (6 крыс)	ежедневное введение с использованием желудочного зонда 1 мл тартразина в течение 60 суток (из расчета 1500 мг/кг)
Группа T1+M (6 крыс)	ежедневное введение с использованием желудочного зонда 1 мл тартразина в течение 60 суток (из расчета 1500 мг/кг) и внутримышечное введение 5%-раствора мексидола (из расчета 50 мг/кг)
Группа T2+M (6 крыс)	Условия эксперимента аналогичны группе T1+M, но доза вводимого тартразина увеличена до 1500 мг/кг

Производитель мексидола – ООО Медицинский центр «Эллара», по лицензионному соглашению и на заказ ООО «Научно-производственная компания «Фармасофт»», Москва, РФ.

Уход за животными в условиях вивария, проводимые процедуры в ходе эксперимента осуществлялись согласно правилам, присутствующих в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [5]. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», протокол №2 от 25.03.2022 г. Выведение животных из исследования проводилось методом декапитации. После извлечения надпочечных желез из организма их измельчали, фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида, с последующей обработкой в 1% тетроксиде осмия по G. Palade. После дегидратации в этаноле возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали смесью эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полимеризацию проводили в течение 36 часов при 60°C. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон», контрастировали в растворе уранилацетата и цитрата свинца по E. Reynolds и изучали под электронным микроскопом EM-125 с дальнейшим фотографированием [6].

Результаты исследования

Клетки клубочковой, пучковой и сетчатой зон коркового вещества надпочечников контрольной группы животных коррелируют с описаны в литературе данными [7]. После воздействия тартразина в концентрации 750 мг/кг массы тела эпителиоциты клубочковой зоны небольшого размера (контуры клетки практически полностью визуализируются на электронограмме, по сравнению с контролем) имеют округлое, реже овальное ядро с неровными контурами, вокруг которого визуализируется щелевидное перинуклеарное пространство. Ядро содержит скопления гетерохроматина под кариолеммой и в кариоплазме. Цитоплазма клетки заполнена, в основном, крупными митохондриями с содержимым высокой или умеренной электронной плотности и кристами везикулярной формы. Цистерны агранулярной эндоплазматической сети (АЭПС) слабо развиты. Липидные включения расположены группами или поодиночке. Между корковыми эпителиоцитами с неровными контурами имеются щелевидные просветы, которые в ряде случаев прерывают межклеточные соединения. После использования красителя в концентрации 1500 мг/кг массы тела, по сравнению с предыдущей экспериментальной группой, можно выделить подобную динамику ультрамикроскопических изменений с рядом особенностей. Так, цитоплазма малого размера адренокортикоцитов заполнена, преимущественно, крупными митохондриями в ряде случаев с частично разрушенными кристами. Липидные включения расположены группами. Корковые эндокриноциты имеют ровные контуры и щелевидные просветы между собой, которые в ряде случаев прерывают межклеточные соединения. Выявляются клетки с явлениями апоптоза.

После использования тартразина в первой дозе эндокриноциты пучковой зоны имеют небольшой размер (большая часть клетки в поле зрения на электронных фотографиях, по сравнению с контролем), овальное ядро со слабо извилистыми контурами, между наружной и внутренней мембраной которого, четко визуализируется щелевидное пространство. Под ядерной мембраной и в кариоплазме видны скопления гетерохроматина. Адренокортикоциты в данной зоне имеют крупные и средние митохондрии с содержимым умеренной электронной плотности и кристами округлой формы, а цистерны агранулярной эндоплазматической сети слабо выражены. Липидные включения расположены группами или поодиночке. Выявляются небольшие участки с межклеточными соединениями между эпителиоцитами пучковой зоны. Аналогичная динамика изменений с вышеописанной выявляется в клетках пучковой зоны на фоне применения красителя удвоенной дозы. При этом следует добавить, что в цитоплазме небольших адренокортикоцитов имеются крупные и средние митохондрии с содержимым умеренной электронной плотности и кристами везикулярной формы, в центре или на периферии которых располагаются рыхло упакованные пластинчатые структуры. Липидные включения расположены чаще

группами. Выявляются небольшой протяженностью участки с межклеточными соединениями между эпителиоцитами пучковой зоны. Нередко встречаются клетки на ранней и поздней стадиях апоптоза (рисунок 1).

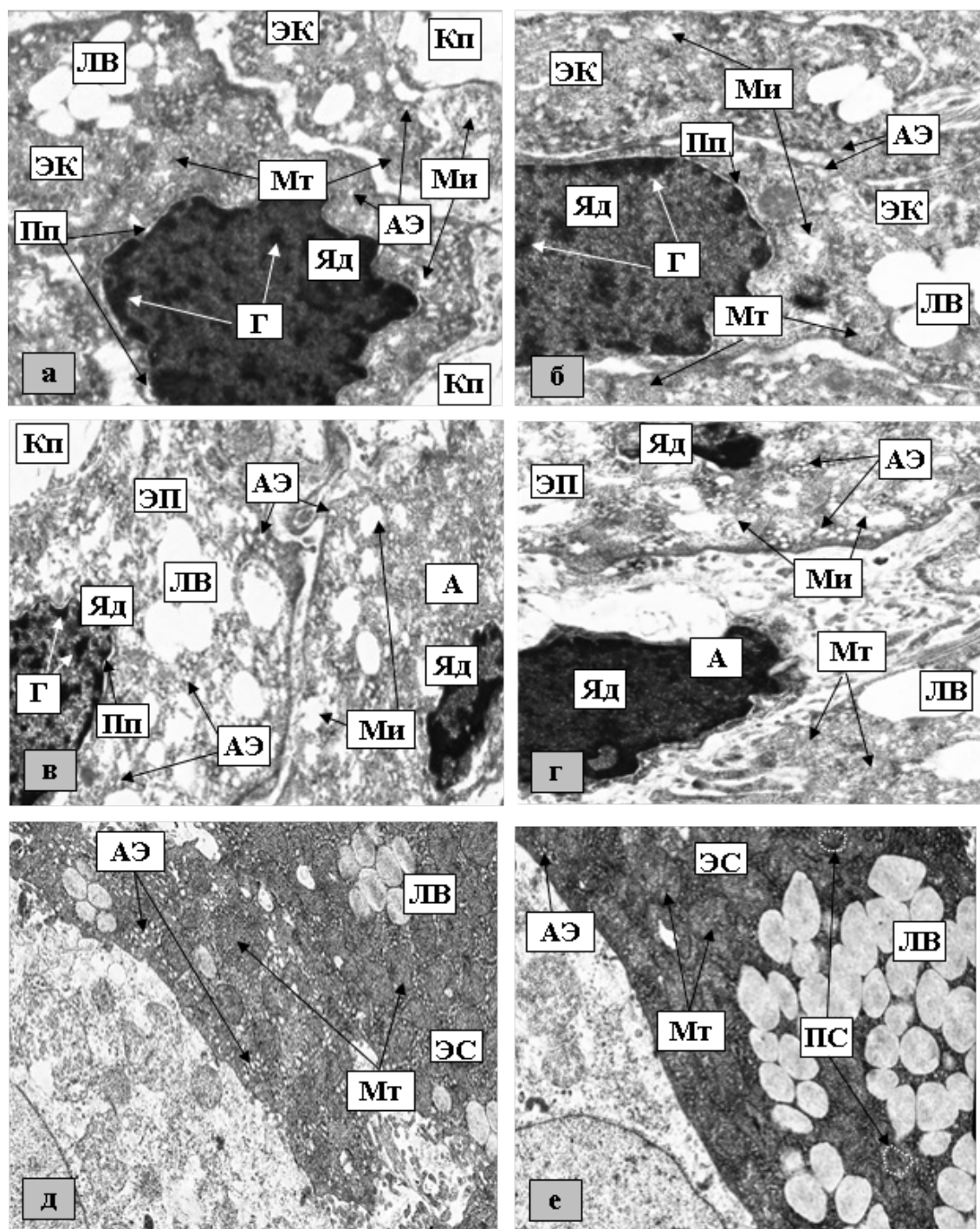


Рисунок 1. Ультраструктура эндокриноцитов коркового вещества надпочечников крыс в эксперименте (участки клубочковой (а), пучковой (в) и сетчатой (д) зон после воздействия красителя первой концентрации; участки клубочковой (б), пучковой (г) и сетчатой (е) зон после воздействия красителя второй концентрации): ЭК – эндокриноцит клубочковой зоны, ЭП – эндокриноцит пучковой зоны, ЭС – эндокриноцит сетчатой зоны, Яд – ядро, Г – гетерохроматин, Пп – перинуклеарное пространство, Мт – митохондрии, Ми – митохондрии с частично разрушенными кристами, ЛВ – липидные включения, АЭ – агранулярная эндоплазматическая сеть, ПС – плотно упакованные пластинчатые структуры, Кп – капилляр, А – клетка с явлением апоптоза. Увеличение $\times 8000$

После использования красителя в удвоенной концентрации в данной зоне проявляется аналогичная тенденция изменений с вышеописанной, но следует выделить следующие особенности: количество интердигитаций визуально становится меньше между некрупными эпителиоцитами сетчатой зоны. У практически половины крупных митохондрий с содержимым умеренной электронной плотности и сферическими кристами по периферии, в центре или эксцентрично располагаются плотно concentрически упакованные пластинчатые структуры (рисунок 2), а цистерны агранулярной эндоплазматической сети неравномерно расширены и заполняют небольшие пространства между митохондриями. Липидные включения расположены большими или малыми группами.

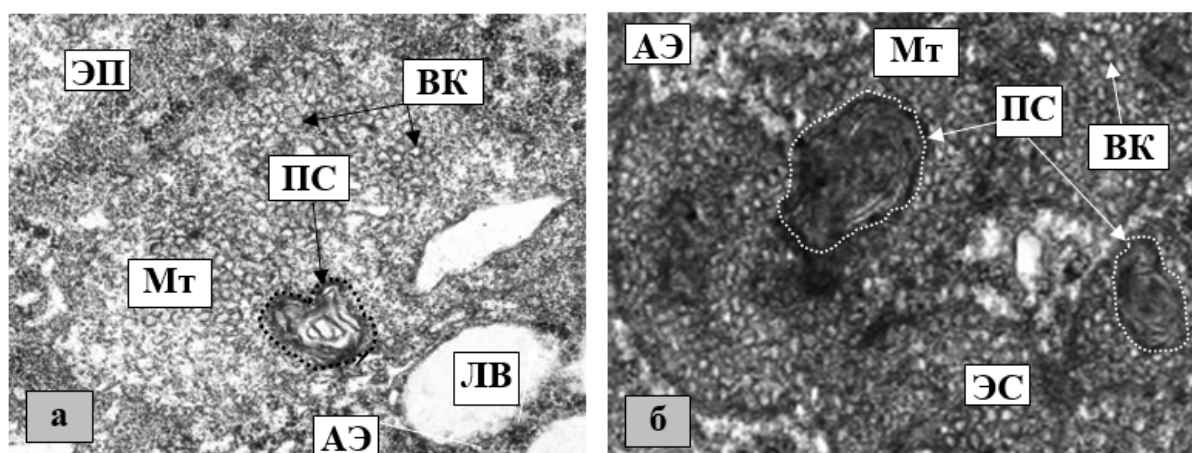


Рисунок 2. Ультраструктура эндокриноцитов коркового вещества надпочечников крыс в эксперименте (участки пучковой (а) и сетчатой (б) зон после воздействия красителя второй концентрации): ЭП – эндокриноцит пучковой зоны, ЭС – эндокриноцит сетчатой зоны, Мт – митохондрии, ЛВ – липидные включения, АЭ – агранулярная эндоплазматическая сеть, ВК – везикулярные кристы, ПС – пластинчатые структуры (предположительно пластинчатые кристы). Увеличение $\times 40000$.

Использование мексидола на фоне употребления красителя в эндокриноцитах клубочковой, пучковой и сетчатой зонах проявляется в виде морфологических изменений, имеющих общую тенденцию, которые более выражены при первой концентрации тартразина. Так, при инъекции препарата, применяемого с целью коррекции, вызванных тартразином первой концентрации изменений в адренокортикоцитах всех зон наблюдается преобладание активного хроматина в ядре, наличие одного или двух ядрышек в кариоплазме, уменьшение размеров митохондрий, единичные липидные включения, плотное взаимоотношение между эпителиоцитами, участки с умеренно развитой АЭПС. При этом после аналогичных инъекций препарата на фоне удвоенной дозы красителя в эндокриноцитах клубочковой, пучковой и сетчатой зон выявляются немногочисленные скопления гетерохроматина в ядре, митохондрии разного размера (в пучковой зоне некоторые из них содержат разрушенные кристы), липидные включения одиночные (клубочковая и сетчатая зоны) или группами (только в пучковой зоне), между некоторыми клетками сохраняются небольшой протяженностью щелевидные промежутки, очень редко встречаются клетки с явлениями апоптоза, слабо визуализируется АЭПС (рисунок 3).

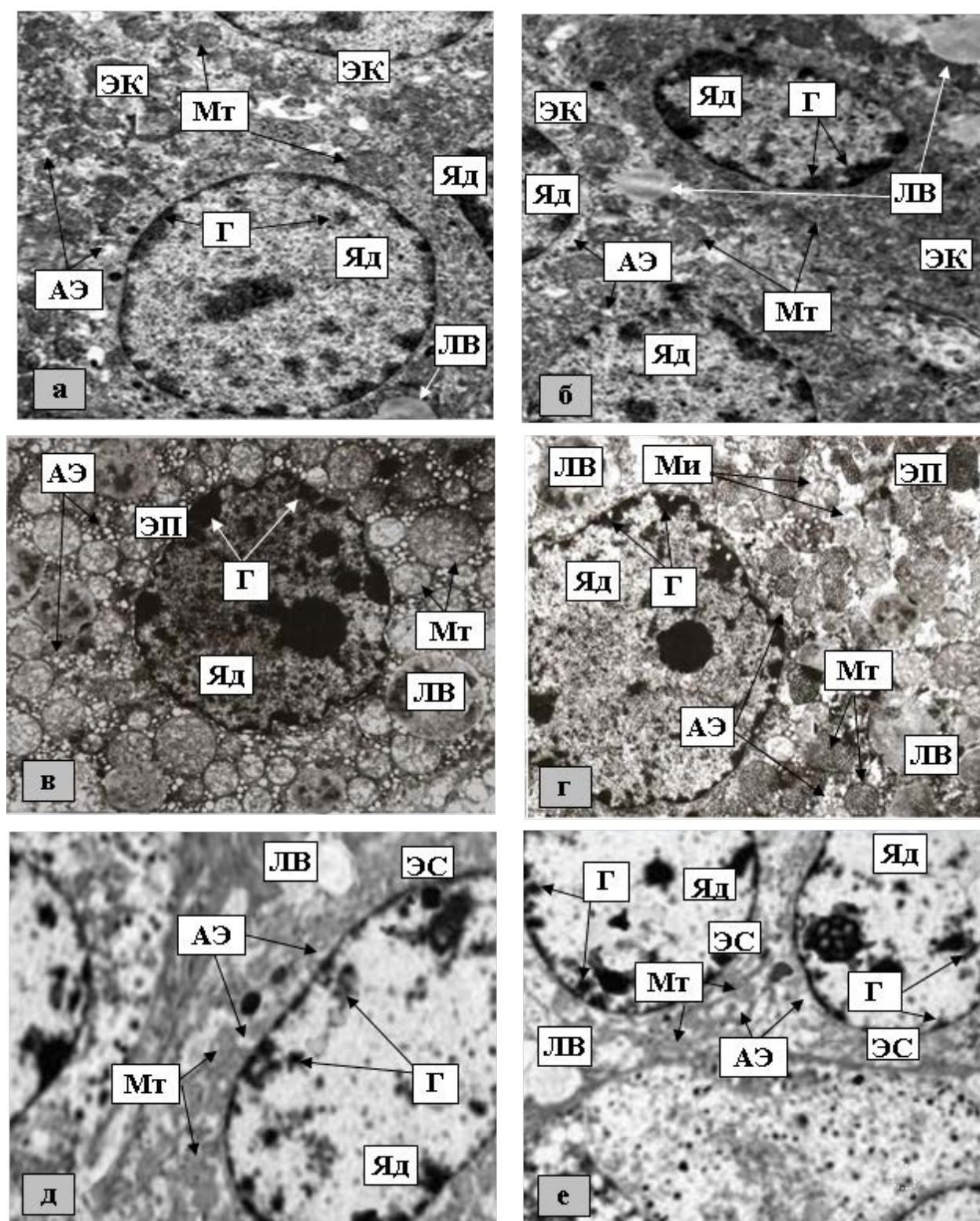


Рисунок 3. Ультраструктура эндокриноцитов коркового вещества надпочечников крыс в эксперименте (участки клубочковой (а), пучковой (в) и сетчатой (д) зон после введения мексидола на фоне воздействия красителя первой концентрации; участки клубочковой (б), пучковой (г) и сетчатой (е) зон после введения мексидола на фоне воздействия красителя второй концентрации): ЭК – эндокриноцит клубочковой зоны, ЭП – эндокриноцит пучковой зоны, ЭС – эндокриноцит сетчатой зоны, Яд – ядро, Г – гетерохроматин, Мт – митохондрии, Ми – митохондрии с частично разрушенными кристами, ЛВ – липидные включения, АЭ – агранулярная эндоплазматическая сеть. Увеличение $\times 8000$

После использования красителя в первой дозе эндокриноциты сетчатой зоны имеют небольшой размер и взаимодействуют друг с другом через немногочисленные интердигитации, овальное ядро со слабо извилистыми контурами и скоплениями гетерохроматина в кариоплазме. Адренокортикоциты в данной зоне имеют митохондрии крупных и средних размеров с содержимым умеренной электронной плотности и сферическими кристами в сечении (в небольшом количестве в центре митохондрий встречаются ассоциации пластинчатых структур), а цистерны агранулярной эндоплазматической сети неравномерно расширены и заполняют промежутки между митохондриями. Липидные включения расположены небольшими группами или поодиночке.

Материалы работы G.E. El-Desoky et al. (2020) свидетельствуют о том, что тартразин снижает активность антиоксидантной защиты, повышая концентрацию продуктов окислительного стресса [8]. Последние, согласно данным L. Khayyat et al. (2017) могут нарушать структуру ДНК, что воздействуя на синтез белка, может снижать транспорт триглицеридов и приводить к накоплению липидных включений (объясняет появление неактивного хроматина в ядре адренокортикоцитов, частично разрушенные кристы в митохондриях и множественные липидные включения в цитоплазме в вышеописанном эксперименте). Также коллектив авторов отмечает, что краситель ингибирует митохондриальное дыхание в эпителиальных клетках [9]. Согласно результатам исследования N. Afzal et al. (2021) уменьшение синтеза АТФ происходит в связи со снижением потока АТФ-синтетазы, одной из основных причин которого может быть увеличение складчатости внутренней митохондриальной мембраны [10] (вероятно является причиной появления митохондрий с пластинчатыми структурами – пластинчатыми кристами в клетках пучковой и сетчатой зон в эксперименте). В свою очередь A. S. Midzak (2011) утверждает, что количество АТФ прямо пропорционально влияет на активность стероидогенеза [11]. Согласно исследованиям Н. В. Ягловой и соавторов (2020) морфологическими маркерами активности стероидогенеза являются митохондрии и АЭПС. Так при активизации данного процесса в эндокриноцитах коркового вещества надпочечников увеличивается количество и уменьшается диаметр митохондрий, АЭПС хорошо развита и наоборот при снижении стероидогенеза количество митохондрий уменьшается, а их диаметр увеличивается, АЭПС при этом слабо визуализируется [7] (объясняет причину наличия больших митохондрий и слабо развитой АЭПС в клетках коркового вещества в результатах исследования). Следует отметить также, что согласно материалам G. E. El-Desoky et al. (2020) тартразин увеличивает уровень экспрессии генов, связанных с апоптозом (p53, каспазы–3, каспазы–9) [8] (объясняет наличие клеток с явлениями апоптоза на электроннограммах в пучковой зоне коркового вещества надпочечников экспериментальных крыс). Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что совокупность всех морфологических

изменений, выявленных под воздействием красителя является причиной снижения функциональной активности эпителиоцитов коркового вещества надпочечников.

После использования препарата «Мексидол» выявляются структурные изменения адренокортикоцитов, связанные с практически полным или парциальной нивелированием изменений, вызванных красителем разной дозы. По данным А. В. Шулькина (2016), согласно механизму действия, препарат «Мексидол» уменьшает концентрацию продуктов окислительного стресса, повышая активность антиоксидантной защиты, а также препарат способен конъюгировать активные формы кислорода, проникая в матрикс митохондрий [12]. Возможно данный эффект позволяет уменьшить токсическое влияние на генетический материал эндокриноцитов коркового вещества надпочечников красителя, что позволяет нормализовать транскрипцию и трансляцию белка, а также митохондриальное дыхание. Это в свою очередь восстанавливает транспорт триглицеридов и синтез АТФ (снижает в поле зрения количество митохондрий с концентрически упакованными пластинчатыми структурами), уменьшает гибель клеток путем апоптоза, что приводит к восстановлению функциональной активности эндокриноцитов коркового вещества надпочечников.

Выводы

1. Введение тартразина разной дозировки показывает общую тенденцию изменений эндокриноцитов в разных слоях коры надпочечников, по сравнению с контролем, причем данные отличия более выражены при большей концентрации тартразина и свидетельствуют о гипофункции адренокортикоцитов.

2. Препарат «Мексидол» способен практически полностью или парциально корректировать структурные изменения эндокринных клеток коркового вещества надпочечников, выявленных в ходе эксперимента у половозрелых крыс на фоне красителя в дозе 750 и 1500 мг на килограмм массы тела соответственно.

Список литературы

1. Rovina K. A., Siddiquee S., Shaarani S. M. Review of Extraction and Analytical Methods for the Determination of Tartrazine (E 102) in Foodstuffs // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2017. 47(4). 309-324. DOI: 10.1080/10408347.2017.1287558
2. Kaya S. I., Cetinkaya A., Ozkan S. A. Latest advances on the nanomaterials-based electrochemical analysis of azo toxic dyes Sunset Yellow and Tartrazine in food samples // *Food and Chemical Toxicology*. 2021. 156. 112524. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112524
3. Vinson G. P., Brennan C. H. Addiction and the adrenal cortex // *Endocrine Connections*. 2013. 2(3). R1-R14. DOI: 10.1530/EC-13-0028
4. Шамрей В. К., Курасов Е. С., Нечипоренко В. В., Колчев А. И., Цыган Н. В. Возможности применения Мексидола в комплексной терапии психических расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020. 120(5). 160-164. DOI: 10.17116/jnevro2020120051160
5. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with

the requirements of the European Economic Area. 2010. URL: <https://leap.unep.org/countries/eu/national-legislation/directive-201063eu-european-parliament-and-council-protection/> (Дата обращения: 15.05.2023).

6. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy // The journal of cell biology. 1963. 17. 208-212. DOI: 10.1083/jcb.17.1.208

7. Яглова Н. В., Обернихин С. С., Яглов В. В., Тимохина Е. П., Назимова С. В., Цомартова Д. А. Возрастные изменения структуры митохондрий – регулятор активности стероидогенеза в кортикостероцитах надпочечников крыс // Клиническая и экспериментальная морфология. 2020. 9(1). 64-70. DOI: 10.31088/CEM2020.9.1.64-70

8. El-Desoky G. E-B., Wabaidur S. M., Alothman Z. A., Habila M. A. Regulatory Role of Nano-Curcumin against Tartrazine-Induced Oxidative Stress, Apoptosis-Related Genes Expression, and Genotoxicity in Rats // Molecules. 2020. 25(24). 5801. DOI: 10.3390/molecules25245801

9. Khayyat L., Essawy A., Sorour J., Soffar A. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo // PeerJ. 2017. 5. e3041. DOI: 10.7717/peerj.3041

10. Afzal N., Lederer W. J., Jafri M. S., Mannella C. A. Effect of crista morphology on mitochondrial ATP output: A computational study // Current research in Physiology. 2021. 4. 163-176. DOI: 10.1016/j.crphys.2021.03.005

11. Midzak A. S., Chen H., Aon M. A., Papadopoulos V., Zirkin B. R. ATP Synthesis, Mitochondrial Function, and Steroid Biosynthesis in Rodent Primary and Tumor Leydig Cells // Biology of reproduction. 2011. 84(5). 976–985. DOI: 10.1095/biolreprod.110.087460

12. Щулькин А. В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики // Фарматека. 2016. S4. 65-71.

References

1. Rovina K., Siddiquee S., Shaarani S. M. A Review of Extraction and Analytical Methods for the Determination of Tartrazine (E 102) in Foodstuffs // Critical Reviews in Analytical Chemistry. 2017. 47(4). 309-324. DOI: 10.1080/10408347.2017.1287558

2. Kaya S. I., Cetinkaya A., Ozkan S. A. Latest advances on the nanomaterials-based electrochemical analysis of azo toxic dyes Sunset Yellow and Tartrazine in food samples // Food and Chemical Toxicology. 2021. 156. 112524. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112524

3. Vinson G. P., Brennan C. H. Addiction and the adrenal cortex // Endocrine Connections. 2013. 2(3). R1-R14. DOI: 10.1530/EC-13-0028

4. Shamray V. K., Kurasov E. S., Nechiporenko V. V., Kolchev A. I., Tsygan N. V. Vozmozhnosti primeneniya Meksidola v kompleksnoy terapii psikhicheskikh rasstroystv [Possibilities of using Mexidol in the complex therapy of mental disorders] // Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry. 2020. 120(5). 160–164. DOI: 10.17116/jnevro2020120051160

5. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. 2010. URL: <https://leap.unep.org/countries/eu/national-legislation/directive-201063eu-european-parliament-and-council-protection/> (Accessed: 15.05.2023).

6. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy // The journal of cell biology. 1963. 17. 208-212. DOI: 10.1083/jcb.17.1.208

7. Yaglova N. V., Obernikhin S. S., Yaglov V. V., Timokhina E. P., Nazimova S. V., Tsomartova D. A. Age-related changes in the structure of mitochondria - a regulator of steroidogenesis activity in the adrenal corticosterocytes of rats // *Clinical and experimental morphology*. 2020. 9(1). 64-70. DOI: 10.31088/CEM2020.9.1.64-70
8. El-Desoky G. E-B., Wabaidur S. M., Alothman Z. A., Habila M. A. Regulatory Role of Nano-Curcumin against Tartrazine-Induced Oxidative Stress, Apoptosis-Related Genes Expression, and Genotoxicity in Rats // *Molecules*. 2020. 25(24). 5801. DOI: 10.3390/molecules25245801
9. Khayyat L., Essawy A., Sorour J., Soffar A. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo // *PeerJ*. 2017. 5. e3041. DOI: 10.7717/peerj.3041
10. Afzal N., Lederer W. J., Jafri M. S., Mannella C. A. Effect of crista morphology on mitochondrial ATP output: A computational study // *Current research in Physiology*. 2021. 4. 163-176. DOI: 10.1016/j.crphys.2021.03.005
11. Midzak A. S., Chen H., Aon M. A., Papadopoulos V., Zirkin B. R. ATP Synthesis, Mitochondrial Function, and Steroid Biosynthesis in Rodent Primary and Tumor Leydig Cells // *Biology of reproduction*. 2011. 84(5). 976–985. DOI: 10.1095/biolreprod.110.087460
12. Shchulkin A. V. Meksidol: sovremennyye aspekty farmakokinetiki i farmakodinamiki [Mexidol: Modern aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics] // *Farmateka*. 2016. S4. 65-71.

Информация об авторах

Морозов Виталий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (Белгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1169-4285, morozov_v@bsu.edu.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 611.7:617-7:617.574

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).542-554

ГРНТИ 76.03.49+76.09.31+76.29.39

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТОЛА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВАРИАНТНОЙ АНАТОМИИ АРТЕРИЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ

Мурашов О. В., Иванова Н. В.

Псковский государственный университет (Псков, Россия)

Аннотация Статья посвящена изучению вариантной анатомии артерий предплечья. Исследование проводилось на фотореалистичных копиях четырех трупов (двух монголоидов и двух европеоидов) на основе использования анатомического стола «Anatomage Table EDU 6.0.2». Были выявлены различные варианты ветвления лучевой и локтевой артерий, отличающиеся от описания в классической анатомии. Полученные результаты могут быть полезны для формирования у студента понимания важности индивидуального подхода к пациенту, а также иметь практическую значимость для врачей при выполнении медицинских манипуляций и планировании доступа для оперативного вмешательства.

Ключевые слова: артерии предплечья, вариантная анатомия, анатомический стол, скриншот

Для цитирования: Мурашов О. В., Иванова Н. В. Использование анатомического стола для изучения вариантной анатомии артерий предплечья // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 542-554. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).542-554

Research Article

USING ANATOMICAL TABLE TO STUDY VARIANT ANATOMY OF FOREARM ARTERIES

Murashov O. V., Ivanova N. V.

Pskov State University (Pskov, Russia)

Abstract The article is devoted to the study of the variant anatomy of the arteries of the forearm. The study was carried out on photorealistic copies of four corpses (two Mongoloids and two Caucasoids) based on the use of the anatomical table "Anatomage Table EDU 6.0.2". Variants of branching of the radial and ulnar arteries were identified, differing from the description in classical anatomy. The results obtained can be useful for developing a student's understanding of the importance of an individual approach to the patient, as well as have practical significance for doctors when performing medical manipulations and planning access for surgical intervention.

Keywords: forearm arteries, variant anatomy, anatomical table, screenshot

For citation: Murashov O. V., Ivanova N. V. Using anatomical table to study variant anatomy of forearm arteries // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 542-554. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).542-554

Введение

Лучевая и локтевая артерии, являясь крупными магистральными артериями верхней конечности, обеспечивают кровоснабжение предплечья, участвуют в формировании артериальной сети локтевого сустава и артериальных дуг на кисти. Знание анатомии этих артерий и их ветвей позволяет выполнение эффективной

временной остановки кровотечения при ранении плечевой артерии, когда необходимо проводить не только пальцевое прижатие центрального отрезка самой артерии, но и её ветвей (лучевой и локтевой артерий). Данная особенность обусловлена хорошо развитым коллатеральным кровотоком между коллатеральными ветвями плечевой артерии и возвратными ветвями лучевой и локтевой артерий. При остановке кровотечения из дистального отдела конечности следует также учитывать наличие радио-ульнарных анастомозов [1].

Длительный период времени основным методом изучения анатомии человека являлось препарирование трупа. Выделение сосудисто-нервных пучков на трупе было обязательным элементом обучения студентов первого курса медицинского вуза.

Данный метод и сегодня является важнейшей составляющей в обучении анатомии человека, однако, дефицит трупного материала, а иногда невозможность его получения, привели к значительному ограничению такой практики или полному ее исключению из практических занятий по данной дисциплине.

Используемый для обучения анатомии человека рентгенологический метод (рентгенография) можно рассматривать как важный дополнительный метод исследования, ни в коем случае не заменяющий препарирование, поскольку он даёт возможность лишь проследить ход артерий и не позволяет получить полное представление об их топографии. И если рентгенографическое исследование отображает положение артерии только в одной плоскости, то препарирование трупа позволяет иметь полное представление о топографической анатомии артерий.

Несомненно, важным этапом в развитии современной медицины явилось использование современных информационных технологий, нашедших широкое применение при проведении современных медицинских обследований пациентов. Компьютерные технологии стали востребованы и в системе обучения в медицинских вузах при подготовке врачей. Созданные на основе компьютера анатомические столы отечественного и зарубежного производства становятся важнейшими средствами обучения анатомии человека и, прежде всего, при обучении анатомии сосудов. Используемая нами зарубежная версия анатомического стола «Anatmage Table EDU 6.0.2», содержащая фотореалистичные копии тел четырёх умерших людей, позволяет выделять артерии исследуемой области в трёхмерном изображении, проводить их цветовую окраску, измерять диаметр сосуда, прослеживать ход артерий, изучать их топографию на любом уровне и получать срезы в любой плоскости. Использование анатомических столов в процессе обучения анатомии человека также позволяет студентам увидеть на трупе индивидуальные особенности артериальных, венозных и лимфатических сосудов, закладывая у них основу для формирования индивидуального подхода к обследованию и лечению каждого пациента. Наиболее переменными являются артерии, обеспечивающие кровоснабжение верхней конечности, что и было подтверждено представленными ниже результатами проведенного нами исследования.

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение вариантной анатомии артерий предплечья.

Перед началом исследования были поставлены следующие задачи:

1. Установить наличие индивидуальных особенностей артерий предплечья.
2. Сравнить полученные результаты исследования артерий предплечья с данными отечественной и зарубежной классической анатомии.

Методы и материалы

В ходе исследования применялись:

- библиографический метод;
- сравнительный анализ полученных при исследовании скриншотов артерий предплечья с данными классической анатомии;
- компьютерная 3D-визуализация артерий предплечья и их ветвей на основе использования анатомического стола.

После выделения стволов лучевой и локтевой артерий с отдаваемыми ими ветвями и их окрашивания были сделаны скриншоты для выявления вариантной анатомии этих сосудов. Необходимый участок сосуда выделялся и окрашивался либо курсором, либо использовалась цифровая постобработка в Adobe Photoshop. Магистральные артерии (локтевая и лучевая) окрашивались в жёлтый цвет, их ветви первого порядка – в пурпурный цвет, второго порядка – в голубой цвет и третьего порядка – в зелёный цвет. Сравнение скриншотов с изображениями в атласах и монографиях отечественной и зарубежной классической анатомии проводилось визуально самим автором.

Результаты

Сравнение скриншотов правых (D) и левых (L) локтевых и лучевых артерий показало, что у всех четырёх трупов эти артерии получили своё начало в локтевой ямке, являясь терминальными ветвями плечевой артерии. Между тем, были отмечены определённые отличия по ветвям, отходящим от материнского ствола, их количеству и последовательности ответвления. Ветвями первого порядка локтевой артерии являлись: возвратная локтевая артерия, *arteria recurrens ulnaris* (RU) или передняя возвратная локтевая артерия, *arteria recurrens ulnaris anterior* (RUA) и задняя возвратная локтевая артерия, *arteria recurrens ulnaris posterior* (RUP), общая межкостная артерия, *arteria interossea communis* (IC), возвратная межкостная артерия, *arteria interossea recurrens* (IR), питающая артерия локтевой кости, *arteria nutricia ulnae* (NU), ладонная запястная ветвь, *ramus carpeus palmaris* (RCP), тыльная запястная ветвь, *ramus carpeus dorsalis* (RCD), глубокая ладонная ветвь, *ramus palmaris profundus* (RPP) (таблица 1).

Таблица 1. Ветви локтевой артерии и последовательность их ответвления от материнского ствола

Труп	DS	1	2	3	4	5	6	7
Мужчина-европеоид	D	RUA	RUP	IC	RPP			
	S	RUA	RUP	IC	RCP	RPP	RCD	
Женщина-монголоид	D	IC	RU	IR	NU	RCD	RCP	RPP
	S	RU	IC	RCD	RCP	RPP		
Мужчина-монголоид	D	RUP	IC	NU	RCD	RPP		
	S	RUP	IC	NU	RCD	RPP		
Женщина-европеоид	D	RUA	RUP	IC	RCP	RPP		
	S	RUA	IC	RUP	RCP	RPP		

Как видно из таблицы 1, локтевая артерия может отдавать от четырёх до семи ветвей с различным порядком их ответвления от основного ствола. Отсутствие ладонной и тыльной запястных ветвей у локтевой артерии на правой руке мужчины-европеоида объясняется тем, что эти артерии отдает глубокая ладонная ветвь, являющаяся ветвью первого порядка локтевой артерии.

Ветвями первого порядка лучевой артерии являлись: возвратная лучевая артерия, *arteria recurrens radialis* (RR), питающая артерия лучевой кости, *arteria nutricia radii* (NUR), ладонная запястная ветвь, *ramus carpeus palmaris* (RCP), ладонная поверхностная ветвь, *ramus palmaris superficialis* (RPS), тыльная запястная ветвь, *ramus carpeus dorsalis* или тыльные запястные ветви, *rami carpeus dorsales* (RCD), первая тыльная пястная артерия, *arteria metacarpea dorsalis prima* (MDP), тыльная пальцевая артерия, *arteria digitalis dorsalis* или тыльные пальцевые артерии, *arteriae digitales dorsales* (DD), главная артерия большого пальца, *princeps pollicis* (PP), лучевая артерия указательного пальца, *arteria radialis indicis* (RI) (таблица 2).

Таблица 2. Ветви лучевой артерии и последовательность их ответвления от материнского ствола

Труп	DS	1	2	3	4	5	6	7	8
Мужчина-европеоид	D	RR	RCP	RPS	RCD	MDP	RI		
	S	RR	RCP	RPS	DD	RCD	PP		
Женщина-монголоид	D	RR	RCP	RPS	DD	RDC	RDC	PP	
	S	RR	NR	RCP	RPS	RCD	PP		
Мужчина-монголоид	D	RR	NUR	RPS	RCD	DD	PP	RI	
	S	RR	NUR	RPS	RCD	DD	DD	PP	RI
Женщина-европеоид	D	RR	RPS	RCD	DD	DD	PP		
	S	RR	RPS	CD	MDP	RI			

Как видно из таблицы 2, лучевая артерия может отдавать от пяти до восьми ветвей с различным порядком их ответвления от основного ствола.

Как показали результаты проведенного исследования, кроме названных выше отличий был выявлен целый ряд индивидуальных особенностей ветвей, отходящих от артерий предплечья:

1. Отхождение двух, питающих локтевую кость артерий. Одна артерия отходит от ствола локтевой артерии, а вторая артерия ответвляется от задней межкостной артерии после её выхода на заднюю поверхность предплечья через верхнее отверстие межкостной перепонки и прохождения между глубокими и поверхностными разгибателями (рисунок 1).

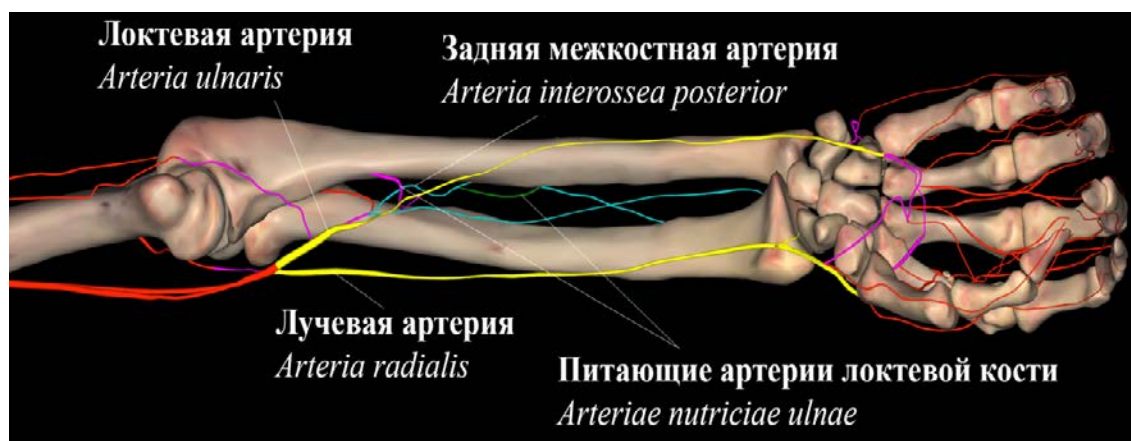


Рисунок 1. Отхождение двух, питающих локтевую кость артерий, от локтевой и задней межкостной артерий (Скриншот правой верхней конечности трупа монголоидного мужчины с «Anatomage Table EDU 6.0.2»). (Источник: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnyh-osobennostey-arteryi-kisti-na-osnove-ispolzovaniya-anatomage-table/viewer>)

2. Отхождение двух, питающих лучевую кость артерий. Одна артерия отходит от ствола лучевой артерии, а вторая артерия является ветвью передней межкостной артерии, проходящей на передней поверхности предплечья над межкостной перепонкой (рисунок 2).

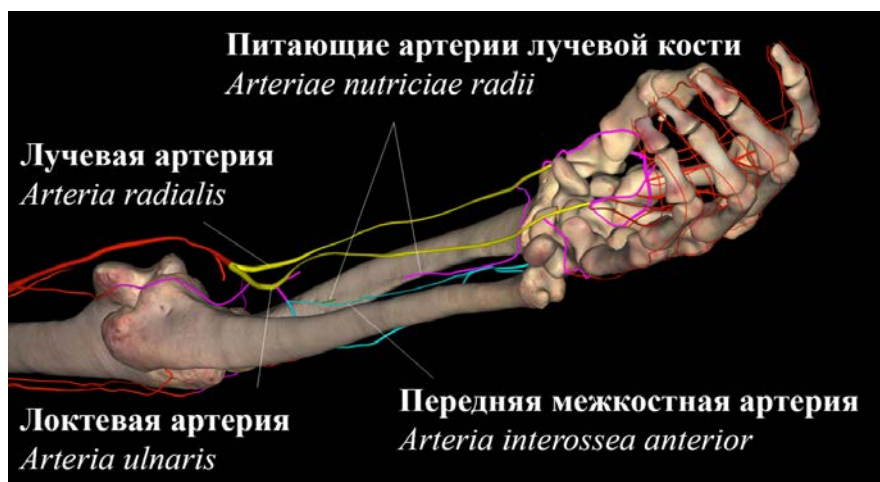


Рисунок 2. Отхождение двух питающих лучевую кость артерий от лучевой и передней межкостной артерий (Скриншот левой верхней конечности трупа монголоидного мужчины с «Anatomage Table EDU 6.0.2»). (Источник: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnyh-osobennostey-arteryi-kisti-na-osnove-ispolzovaniya-anatomage-table/viewer>)

3. Передняя межкостная артерия после прохождения по передней поверхности межкостной перепонки, прободает её в дистальном отделе и, после впадения в неё задней межкостной артерии, открывается в тыльную запястную дугу. Такой вариант был отмечен на обеих конечностях мужчины европеоидной расы и на левой руке мужчины-монголоида (рисунок 3).

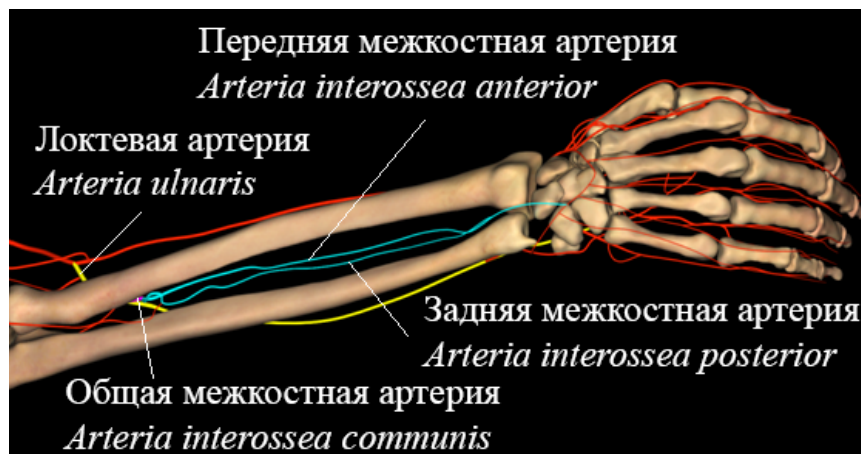


Рисунок 3. Впадение задней межкостной артерии в переднюю межкостную артерию с формированием последней анастомоза с тыльной запястной дугой (Скриншот правой верхней конечности трупа европеоидного мужчины с «Anatomage Table EDU 6.0.2»). (Источник: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnyh-osobennostey-arteriy-kisti-na-osnove-ispolzovaniya-anatomage-table/viewer>)

4. Задняя межкостная артерия после прохождения через верхнее отверстие межкостной перепонки на заднюю поверхность предплечья ложится между глубокими и поверхностными разгибателями и после достижения квадратного пронатора открывается в тыльную запястную дугу. По ходу следования этой артерии в неё впадает передняя межкостная артерия после прободения ею дистального отдела межкостной перепонки. Впадение передней межкостной артерии в заднюю межкостную артерию наблюдалось на правой верхней конечности мужчины-монголоида и на обеих руках европеоидной женщины (рисунок 4).



Рисунок 4. Впадение передней межкостной артерии в заднюю межкостную артерию с формированием последней анастомоза с тыльной запястной дугой (Скриншот правой верхней конечности трупа монголоидного мужчины с «Anatomage Table EDU 6.0.2»). (Источник: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnyh-osobennostey-arteriy-kisti-na-osnove-ispolzovaniya-anatomage-table/viewer>)

5. Передняя межкостная артерия, проходя по передней поверхности межкостной перепонки, принимает участие в образовании ладонной запястной сети. На своем пути данная артерия отдаёт анастомотическую ветвь, прободающую межкостную перепонку в дистальном её отделе и соединяющуюся с задней межкостной артерией, которая участвует в формировании тыльной запястной сети. Такой вариант анастомозирования был отмечен на обеих конечностях женщины-монголоида (рисунок 5).

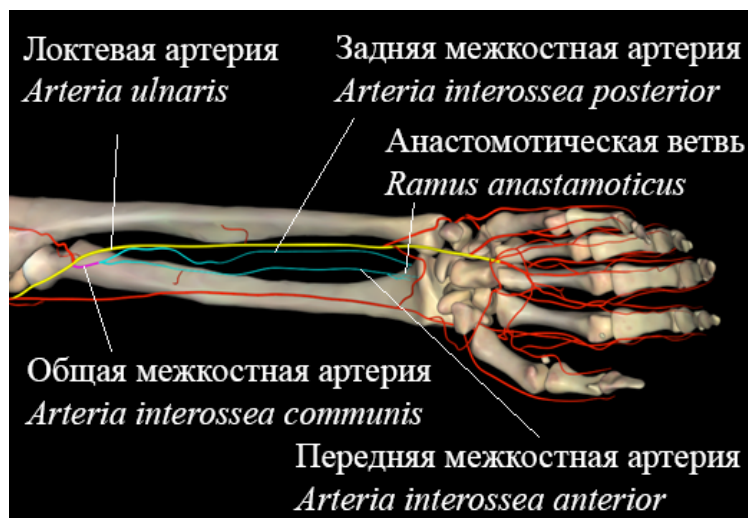


Рисунок 5. Формирование анастомоза между передней и задней межкостными артериями, прободающего межкостную перепонку (Скриншот правой верхней конечности трупа монголоидной женщины с «Anatomage Table EDU 6.0.2»). Источник: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnyh-osobennostey-arteriy-kisti-na-osnove-ispolzovaniya-anatomage-table/viewer>

6. Различные варианты формирования поверхностной ладонной дуги: с образованием радио-ульнарного анастомоза, как с преобладанием лучевой артерии (поверхностной ладонной ветви), так и одинаковым вкладом обоих сосудов (рисунки 6, 7).

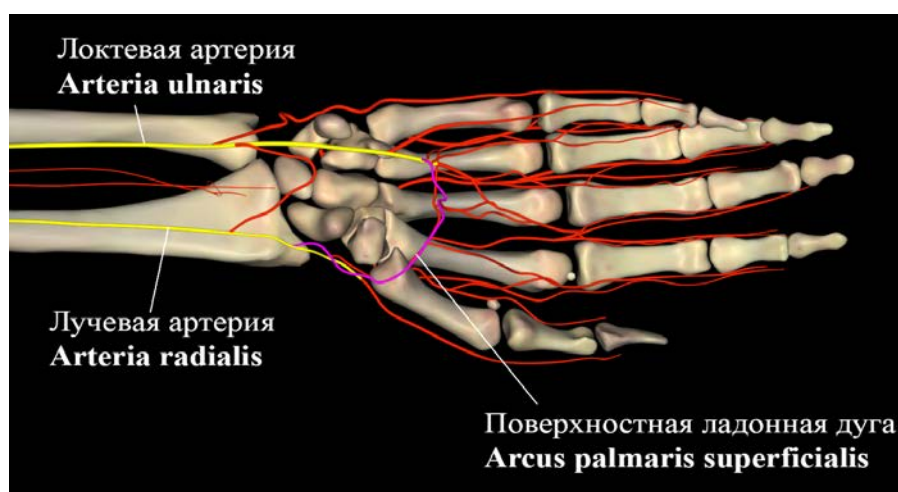


Рисунок 6. Формирования поверхностной ладонной дуги: с образованием радио-ульнарного анастомоза с преобладанием лучевой артерии (её поверхностной ладонной ветви) на трупе монголоидной женщины (Скриншот правой верхней конечности с «Anatomage Table EDU 6.0.2»). (Источник: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnyh-osobennostey-arteriy-kisti-na-osnove-ispolzovaniya-anatomage-table/viewer>)

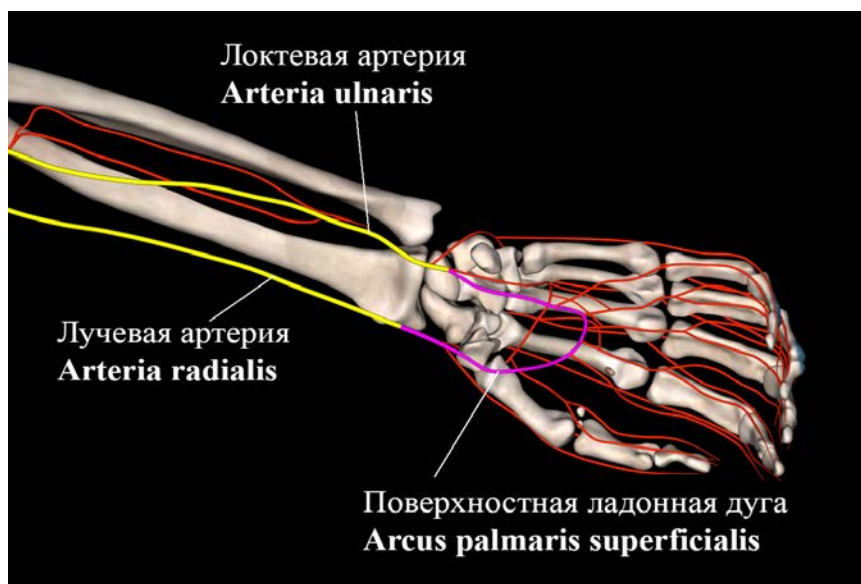


Рисунок 7. Формирования поверхностной ладонной дуги: с образованием радио-ульнарного анастомоза с одинаковым вкладом лучевой (её поверхностной ладонной ветви) и локтевой артерий (её ствола) (Скриншот правой верхней конечности трупа европеоидной женщины с «Anatome Table EDU 6.0.2»). (Источник: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnyh-osobennostey-arteriy-kisti-na-osnove-ispolzovaniya-anatome-table/viewer>)

Радио-ульнарные анастомозы с преобладанием поверхностной ладонной ветви лучевой артерии наблюдались на пяти конечностях у мужских трупов монголоидной и европеоидной рас и на правой руке монголоидной женщины. Радио-ульнарные анастомозы с одинаковым вкладом магистральных артерий предплечья (лучевой и локтевой) были отмечены на трёх конечностях: на обеих руках женщины-европеоида и на левой руке монголоидной женщины.

7. Ответвление поверхностной ладонной ветви от ствола лучевой артерии не на ладонной поверхности кисти, а при прохождении данной артерии на тыльной поверхности кисти (рисунок 8).

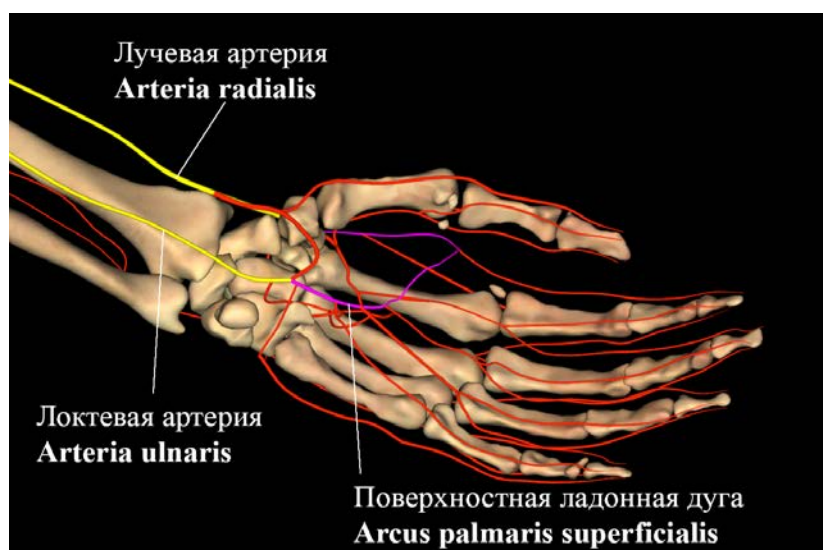


Рисунок 8. Ответвление поверхностной ладонной ветви от ствола лучевой артерии, проходящего на тыльной поверхности кисти (Скриншот левой верхней конечности трупа европеоидной женщины с «Anatome Table EDU 6.0.2»). (Источник: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-individualnyh-osobennostey-arteriy-kisti-na-osnove-ispolzovaniya-anatome-table/viewer>)

Обсуждение

В отечественной классической анатомии локтевая артерия представлена, как артерия, отдающая следующие ветви: возвратную локтевую артерию, общую межкостную артерию, ладонную запястную ветвь, тыльную запястную ветвь и глубокую ладонную ветвь. В свою очередь, лучевая артерия описана как артериальный ствол со следующими ветвями: возвратная лучевая артерия, мышечные ветви, ладонная запястная ветвь, ладонная поверхностная ветвь, тыльная запястная ветвь, первая тыльная пястная артерия, главная артерия большого пальца [2, 3]. В зарубежных фундаментальных источниках имеется некоторое отличие в описании ветвей лучевой и локтевой артерий. Так, вместо одной ветви возвратной локтевой артерии от локтевой артерии сразу отходят две возвратных артерии, а от лучевой артерии сразу ответвляются две тыльные пальцевые артерии и артерия указательного пальца [4, 5].

В нашем исследовании встретились варианты ветвления, представленные как в отечественной, так и зарубежной классической анатомии. Между тем, при сравнении полученного материала с данными классической отечественной и зарубежной анатомии определялись некоторые различия. Так, в отечественной и зарубежной классической анатомии питающие артерии костей предплечья описаны как ветви передней межкостной артерии [2–5]. В нашем наблюдении имело место отхождение питающей артерии лучевой кости от лучевой артерии, питающей артерии локтевой кости от локтевой артерии, двух питающих артерий лучевой кости, одной от ствола лучевой артерии, а второй – от передней межкостной артерии и двух питающих артерий локтевой кости, одной от локтевой артерии и одной от задней межкостной артерии.

В описании вариантной анатомии артерий предплечья наиболее часто встречается начало лучевой и локтевой артерий при высоком делении плечевой артерии на эти конечные ветви и на препаратах часто наблюдалось высокое отхождение лучевой и межкостной артерий [6].

Высокое отхождение лучевой артерии, как одностороннее, так и двустороннее отмечалось у 16,5% мужчин и 23,8% женщин при исследовании 384 верхних конечностей у 192 трупов. В 23% случаев данная артерия отходила от подмышечной артерии и в 77% – от плечевой (65,4% – от верхней трети, 7,7% – от средней трети и 3,9% – от нижней трети). Также в 25% случаев было отмечено и высокое отхождение локтевой артерии, как одностороннее, так и двустороннее у 5,5% мужчин и 4,9% женщин. В 25% случаев она отходила от подмышечной артерии и в 75% – от плечевой (37,5% – от верхней трети и по 18,75% – от средней трети и нижней трети) [7]. Различные варианты отхождения локтевой артерии были подтверждены и другими исследованиями. Так, описан вариант её начало от средней трети плечевой кости с последующим делением на поверхностную и глубокую ветви, при этом глубокая ветвь образует глубокую ладонную дугу,

а поверхностная ветвь – поверхностную ладонную дугу без соединения с лучевой или срединной артериями [8].

Передняя межкостная артерия в классической анатомии описана как ветвь общей межкостной артерии, сначала проходящая по передней поверхности межкостной перепонки, а затем после прободения её в дистальном отделе и анастомозирования с передней межкостной артерией, участвующая в формировании тыльной запястной сети. В свою очередь, задняя межкостная артерия представлена как ветвь общей межкостной артерии, переходящая на заднюю поверхность предплечья через верхнее отверстие в межкостной перепонке, а затем лежащая на её задней поверхности, анастомозирующая с передней межкостной артерией и принимающая участие в формировании тыльной запястной сети [2, 3]. При описании наших случаев были выделены несколько вариантов анастомозирования передней и задней межкостных артерий. Так, на трёх конечностях отмечалось впадение задней межкостной артерии в переднюю межкостную артерию и на трёх руках – впадение передней межкостной артерии в заднюю межкостную артерию. Во всех шести случаях конечные артериальные стволы открывались в тыльную запястную дугу. На двух конечностях передняя межкостная артерия отдавала анастоматическую ветвь на тыльную поверхность запястья, прободающую межкостную перепонку и соединяющуюся с задней межкостной артерией, осуществляя вместе с ней формирование тыльной запястной сети. Сам же ствол передней межкостной артерии участвовал в образовании ладонной запястной сети.

В классической анатомии ствол локтевой артерии и поверхностная ладонная ветвь лучевой артерии формируют поверхностную ладонную дугу [2-5]. Между тем, наряду с радио-ульнарными анастомозами с преобладанием одной из артерий или одинаковым вкладом обоих сосудов, поверхностная ладонная дуга может быть чисто ульнарной, либо сформированной анастомозами локтевой артерии с глубокой ладонной дугой или с *a. mediana* [9]. Поверхностная ладонная дуга может быть как «замкнутой», так и «незамкнутой». Частота встречаемости «замкнутой» дуги может составлять от 55,9 до 96,4% случаев [9, 10]. На долю «незамкнутой» дуги, по данным различных источников, приходится от 3,3-3,6 до 16-58% [10, 11]. В нашем исследовании наблюдался вариант формирования радио-ульнарного анастомоза с преимущественным участием поверхностной ладонной ветви лучевой кости (на пяти конечностях из восьми) и на трёх конечностях с одинаковым вкладом лучевой (её поверхностной ладонной ветви) и локтевой артерий (её ствола). Все поверхностные ладонные дуги на восьми верхних конечностях были замкнутые. Ответвление поверхностной ладонной ветви для формирования поверхностной ладонной дуги происходило на семи конечностях от ствола лучевой артерии, при прохождении его на лучевой поверхности кисти и только на одной руке – после выхода лучевой артерии на тыльную поверхность.

В классической анатомии глубокая ладонная дуга описывается как анастомоз

между лучевой артерией и глубокой ладонной ветвью локтевой артерии. У большинства людей (от 76,9 до 95,5-97% случаев) она замкнута [9, 10]. На всех восьми конечностях исследованного нами трупного материала имел место классический вариант замкнутой глубокой ладонной дуги.

Выводы

Таким образом, сравнительный анализ артерий предплечья четырёх фотореалистичных копий трупов монголоидной и европеоидной рас с данными классической анатомии отечественной и зарубежной анатомических школ позволил сформулировать следующие выводы:

1. Количество ветвей локтевой артерии может насчитывать от четырёх до семи, а количество ветвей лучевой артерии – от пяти до восьми.
2. Питающая артерия локтевой кости, может отходить как от задней межкостной артерии, так и самого ствола локтевой артерии.
3. Питающая артерия лучевой кости, может отходить как от передней межкостной артерии, так и самого ствола лучевой артерии.
4. Возможны три варианта анастомозирования передней и задней межкостных артерий: впадение передней межкостной артерии в заднюю межкостную артерию и, наоборот, с последующим соединением с тыльной запястной дугой или участием в формировании тыльной запястной сети и сообщение передней межкостной артерии с задней межкостной артерии через анастоматическую ветвь с последующим участием передней межкостной артерии в образование ладонной запястной сети.
5. Возможны различные варианты формирования поверхностной ладонной дуги радио-ульнарного типа, как с преимущественным участием поверхностной ладонной ветви лучевой кости, так и одинаковым вкладом лучевой и локтевой артерий.
6. Возможно ответвление поверхностной ладонной ветви от ствола лучевой артерии, проходящего на тыльной поверхности кисти.
7. Полученные результаты будут полезны при обучении студентов анатомии в вузе и в работе практикующих врачей.

Список литературы

1. Шкурин В. Ф., Мурашов О. В. Временная остановка кровотечения. Псков: ОЦНТ, 2002. 60 с.
2. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека: учебное пособие для студентов медицинских институтов: в 3 т. Т. 2: Учение о внутренностях и сосудах. Москва: Медицина, 1973. 468 с.
3. Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И. Анатомия человека: учебник. 12-е изд., перераб и доп. Санкт-Петербург: Изд. дом СПбМАПО Медгиз, 2008. 720 с.
4. Chaurasia's B. D. Human Anatomy. Regional and Applied. Dissection and Clinical: textbook. Vol. 1: Upper Limb and Thorax / Ed.: K. Garg, P. S. Mittal, M. Chandrupatla. New Delhi; Bengaluru; Chennai: CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd, 2016. 328 p.

5. Koshi R. Cunningham`s Manual of Practical Anatomy. Vol. 1: Upper and Lower Limbs. Oxford: University Press, 2017. 302 p.
6. Семенов С. Н., Алексеева Н. Т., Лопатина Л. А., Анохина Ж. А., Терезанов О. Ю. К вопросу о вариантной анатомии некоторых кровеносных сосудов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2009. 2(1). 68-71. DOI: 10.18499/2070-478X-2009-2-1-68-71
7. Rodriguez-Niedenfuhr M., Vazquez T., Nearn L., Ferreira B., Parkin I., Sanudo J. R. Variations of the arterial pattern in the upper limb revisited: a morphological and statistical study, with a review of the literature // Journal of Anatomy. 2001. 199(5). 547-566. DOI: 10.1046/j.1469-7580.2001.19950547.x
8. Vollala V. R., Jetti R., Soni S. High origin of ulnar artery – development and surgical significance // Chang Gung medical journal. 2011. 34(6). 39-42.
9. Loda G. Atlas of Thumb and Finger Reconstruction. Stuttgart Georg Thieme Verl., 1999. 195 p.
10. Ikeda A., Ugawa A., Kazihara Y., Hamad N. Arterial Patterns in the Hand Based on the Three-Dimensional Analysis of 220 Cadaver Hands // The Journal of hand Surgery. 1988. 13(4). 501-509. DOI: 10.1016/s0363-5023(88)80085-6
11. Байтингер В. Ф., Голубев И. О. Клиническая анатомия кисти (часть V). Функциональные методы оценки кровоснабжения кисти // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2011. 14, 4(39). 21-27.

References

1. Shkurin V. F., Murashov O. V. Vremennaya ostanovka krovotecheniya [Temporary stop of bleeding]. Pskov, OTSNT Publ., 2002. 60 p.
2. Sinelnikov R. D. Atlas anatomii cheloveka [Atlas of human anatomy]: textbook for students of medical institutes: in 3 t. Vol. 2: Ucheniye o vnutrennostyakh i sosudakh [The doctrine of the entrails and vessels]. Moscow, Meditsina Publ., 1973. 468 p.
3. Prives M. G., Lysenkov N. K., Bushkovich V. I. Anatomiya cheloveka [Human anatomy]: textbook. 12th ed., rev. and add. St. Petersburg, SPbMAPO Medgiz Publ., 2008. 720 p.
4. Chaurasia's B. D. Human Anatomy. Regional and Applied. Dissection and Clinical: textbook. Vol. 1: Upper Limb and Thorax / Ed.: K. Garg, P. S. Mittal, M. Chandrupatla. New Delhi; Bengaluru; Chennai: CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd, 2016. 328 p.
5. Koshi R. Cunningham`s Manual of Practical Anatomy. Vol. 1: Upper and Lower Limbs. Oxford: University Press, 2017. 302 p.
6. Semenov S. N., Alekseeva N. T., Lopatina L. A., Anokhina Zh. A., Terezanov O. Yu. K voprosu o variantnoy anatomii nekotorykh krovenosnykh sosudov [On the question of variant anatomy of some blood vessels] // Journal of Experimental and Clinical Surgery. 2009. 2(1). 68-71. DOI: 10.18499/2070-478X-2009-2-1-68-71
7. Rodriguez-Niedenfuhr M., Vazquez T., Nearn L., Ferreira B., Parkin I., Sanudo J. R. Variations of the arterial pattern in the upper limb revisited: a morphological and statistical study, with a review of the literature // Journal of Anatomy. 2001. 199(5). 547-566. DOI: 10.1046/j.1469-7580.2001.19950547.x
8. Vollala V. R., Jetti R., Soni S. High origin of ulnar artery – development and surgical significance // Chang Gung medical journal. 2011. 34(6). 39-42.
9. Loda G. Atlas of Thumb and Finger Reconstruction. Stuttgart Georg Thieme Verl., 1999. 195 p.
10. Ikeda A., Ugawa A., Kazihara Y., Hamad N. Arterial Patterns in the Hand Based on the Three-Dimensional Analysis of 220 Cadaver Hands // The Journal of hand Surgery. 1988. 13(4). 501-509. DOI: 10.1016/s0363-5023(88)80085-6

11. Baitinger V. F., Golubev I. O. Klinicheskaya anatomiya kisti (chast' V). Funktsional'nyye metody otsenki krovosnabzheniya kisti [Clinical anatomy of the hand (Part V). Functional methods for assessing blood supply to the hand] // Issues of Reconstructive and Plastic Surgery. 2011. 14, 4(39). 21-27.

Информация об авторах

Мурашов Олег Васильевич – старший преподаватель, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0003-0821-847X, ps60rus@mail.ru

Иванова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0001-8238-9491, zdravuniver@inbox.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.61:616.62-003.7:616.005.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).555-564

ГРНТИ 76.29.36+76.29.43

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С НЕФРОЛИТИАЗОМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ НПВП

Баринов Э. Ф., Ахундова С. А., Гиллер Д. И., Юрьева А. С.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия)

Аннотация *Цель* – оценить влияние адренергической и пуринергической сигнализации в тромбоцитах (Тц) при ингибировании ЦОГ на выраженность гематурии у женщин с нефролитиазом (НЛТ). *Материал и методы.* Исследование носило проспективный характер и включало 60 пациентов с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочевыводящих путях, у которых для анальгезии назначались высокие дозы неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в составе литокINETической терапии (ЛКТ). В соответствии с поставленной целью, в исследование включили 30 женщин у которых через 72 ч ЛКТ воспроизводилась гипореактивность TP-рецептора к ТхА2(<45%). Тяжесть гематурии оценивали на момент госпитализации и в течение 7 суток. Активность TP-рецептора, α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов (P2Y₁-, P2Y₁₂) исследовали турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Агонисты (арахидоновая кислота, эпинефрин, АТФ и АДФ) использовали в концентрации ЕС₅₀ и ЕС₁₀. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc. *Результаты.* Через 72 ч ЛКТ активность TP-рецептора, α_2 -адренорецептора и пуриновых P2-рецепторов Тц снижалась и достигала уровня гипореактивности. Восстановление активности P2X₁- и P2Y-рецепторов до уровня нормореактивности регистрировалось через 5 суток, при этом активность α_2 -адренорецептора оставалась в диапазоне гипореактивности. На 7 сутки развивалась гиперреактивность α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора и сохранялась нормореактивность P2Y-рецепторов. Эффективность компенсаторных реакций Тц, направленных на ограничение гематурии, зависела от синергизма функционально активных рецепторов. *Заключение.* У женщин с нефролитиазом при введении неселективных НПВП, возникающее спонтанное повышение активности α_2 -адренорецептора, свидетельствует о лабильности симпато-адреналовой системы обусловленной трафиком конкрементов в мочевыводящих путях. Наблюдаемое ограничение гематурии связано с усилением проагрегантной активности тромбоцитарного звена гемостаза вследствие синергизма α_2 -адренорецептора и P2-рецепторов.

Ключевые слова: нефролитиаз, гематурия, НПВП, тромбоциты, α_2 -адренорецептор, пуриновые P2-рецепторы

Для цитирования: Баринов Э. Ф., Ахундова С. А., Гиллер Д. И., Юрьева А. С. Агрегация тромбоцитов у женщин с нефролитиазом при назначении неселективных НПВП // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 555-564. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).555-564

Research Article

PLATELET AGGREGATION DURING THE ADMINISTRATION OF NON-SELECTIVE NSAIDS IN WOMEN WITH NEPHROLITHIASIS

Barinov E. F., Akhundova S. A., Giller D. I., Yureva A. S.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky (Donetsk, Russia)

Abstract *Aim:* to evaluate the effect of adrenergic and purinergic signaling in platelets (PLT) during COX inhibition on the severity of hematuria in women with nephrolithiasis (NLT). *Material and Methods.* The study

was prospective and included 60 patients with imaging evidence of urinary tract stones, who were treated with high doses of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as part of lithokinetic therapy (LKT) for analgesia. The study included 30 women who had reproducible TP-receptor hyporeactivity (<45%) after 72h of LKT with non-selective NSAIDs. The severity of hematuria was assessed at the time of hospitalization and for 7 days of LCT. The activity of the TP receptor, α_2 -adrenergic receptor, purine P2X₁- and P2Y-receptors (P2Y₁, P2Y₁₂) was studied by turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). Agonists (arachidonic acid, epinephrine, ATP and ADP) were used at EC₅₀ and EC₁₀ concentrations. Statistical analysis was performed using the MedCalc package. *Results.* After 72 hours of LCT, the activity of the TP receptor, α_2 -adrenergic receptor and purine P2-receptors of PLT decreased and reached the level of hyporeactivity. Recovery of the activity of P2X₁- and P2Y-receptors to the level of normoreactivity was registered after 5 days, while the activity of the α_2 -adrenergic receptor remained in the range of hyporeactivity. On day 7, α_2 -adrenergic receptor and P2X₁-receptor hyperreactivity developed and P2Y-receptor normoreactivity remained. The effectiveness of compensatory reactions of PLT aimed at limiting hematuria depended on the synergism of functionally active receptors. *Conclusion.* In women with nephrolithiasis during the administration of non-selective NSAIDs, the spontaneous increase in α_2 -adrenoreceptor activity is indicative of the lability of the sympathoadrenal system caused by the trafficking of stones in the urinary tract. The limitation of hematuria observed in this case is associated with increased proaggregation activity of platelet hemostasis due to synergism of α_2 -adrenoreceptor and P2-receptors.

Keywords: nephrolithiasis, hematuria, NSAIDs, platelets, α_2 -adrenergic receptor, purine P2 receptors

For citation: Barinov E. F., Akhundova S. A., Giller D. I., Yureva A. S. Platelet aggregation during the administration of non-selective nsoids in women with nephrolithiasis // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 555-564. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).555-564

Введение

Проведенные ранее исследования обнаружили различия гендерной реактивности тромбоцитов Тц [1]. У женщин регистрируется более высокий агрегационный ответ на агонисты, а также более низкий ингибирующий эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2]. Гиперреактивность Тц у женщин связывают с: (а) большим количеством циркулирующих Тц и более высоким уровнем экспрессии Р-селектина [3]; (б) высокой плотностью фибриноген-связывающих рецепторов [4]; повышенной экспрессией белков сигнального каскада пуриновых рецепторов [5]. Логично предположить, что различия функции женских и мужских Тц могут возникать из-за влияния половых гормонов, индуцирующих агрегацию Тц [6]. В литературе обсуждается влияние активности симпатoadреналаевой системы (САС) на функцию Тц в фазу менструации [7]. Адреналин считается слабым активатором Тц, однако он способен потенцировать агрегацию, индуцированную другими агонистами [8]. Значимость катехоламинов для гемостаза становится демонстративной у женщин при длительном назначении НПВП, поскольку ингибирование ЦОГ в Тц провоцирует риск геморрагии, тогда как лабильность САС может влиять на эффективность компенсаторных механизмов клеток крови [9].

Гипотеза. Реактивность Тц, экспрессирующих α_2 -адренорецепторы связана с модулирующим влиянием адреналина на внутриклеточную сигнализацию [10]. Вероятно, у женщин активация САС, связанная с механическим раздражением конкрементами афферентных нервных окончаний в слизистой оболочке мочевыводящих путей, индуцирует агрегацию Тц. Проведенные ранее исследования

показали, что секреция АТФ сопряжена с активацией α_2 -адренорецептора [11] и обеспечивает компенсаторное усиление гемостаза при гестозе [12].

Цель исследования – оценить влияние адренергической и пуринаргической сигнализации в тромбоцитах (Тц) при ингибировании ЦОГ на выраженность гематурии у женщин с нефролитиазом (НЛТ).

Материал и методы

Исследование носило проспективный характер и включало 60 пациентов (средний возраст $51,9 \pm 2,3$ года; min-max 21,0-77,0 лет) с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочевыводящих путях. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики МКБ (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). Средний размер конкремента составил $12,5 \pm 1,3$ мм (min-max 8,0-28,0 мм). Стандартная ЛКТ включала неселективный НПВП (диклофенак натрия, 100-150 мг/сут), α_{1A} -адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут) и антибиотики. В соответствии с поставленной целью в исследование включили 30 женщин с эффективным ингибированием циклооксигеназы -1 (ЦОГ), у которых через 72 ч ЛКТ воспроизводилась гипореактивность ТР-рецептора (агрегация Тц индуцированная арахидоновой кислотой $<45\%$). Каждая включенная участница подтверждала свое добровольное участие в исследовании, подписывая форму информированного согласия на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького».

Анализ функциональной активности рецепторов проводили *in vitro* на суспензии Тц, для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание Тц в 1 мкл составляло 200.000 ± 20.000 . Для определения способности НПВП ингибировать циклооксигеназу Тц предварительно инкубировали с аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту [13]. В данном тесте критерием остаточной активности ЦОГ является чувствительность рецептора к ТхА₂, синтез которого при метаболизме арахидоновой кислоты зависит от ингибирующего влияния аспирина. Исследовали активность α_2 -адренорецептора, а также пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов (P2Y₁-, P2Y₁₂), чувствительность которых отражает эффективность аутокринной компенсаторной реакции Тц. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Микрогематурию определяли при наличии трех и более эритроцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи; выделяли легкую степень – 3-10 э/пз, среднюю – 11-49 э/пз и тяжелую степень микрогематурии – 50-100 э/пз.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc (version 20.019). Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни или W- Вилкоксона. Данные представлены в виде среднего значение (\bar{X}) и стандартного отклонение ($\pm SD$) или минимального и максимального значения показателя (min-max) в случае нормального закона распределения, а также медианного значения (Me) и интерквартильного размаха ($Q_I - Q_{III}$) в случае закона распределения отличного от нормального. Во всех случаях отличие считалась статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследовательский вопрос – отличается ли активность α_2 -адренорецептора в течение 7 суток ЛКТ? На этапе госпитализации (до введения НПВП) обнаружены гиперреактивность рецептора и микрогематурия средней степени (таблица 1); выявлена отрицательная корреляционная связь между данными показателями ($r = -0,383$; $p < 0,05$).

Таблица 1. Выраженность гематурии (э/пз) и активность рецепторов ($\bar{X} \pm SD$, %) тромбоцитов при назначении НПВП женщинам с нефролитиазом

Срок наблюдения	Гематурия	α_2 –адрено-рецептор	P2X ₁ –рецептор	P2Y –рецепторы
До введения НПВП	15,8 \pm 1,1	67,1 \pm 0,7	58,9 \pm 1,0	56,6 \pm 1,0
24ч	29,7 \pm 0,7***	45,1 \pm 1,1***	55,5 \pm 0,8***	58,4 \pm 0,7 $p=0,010$
48ч	35,0 \pm 1,2***	35,0 \pm 0,4***	45,8 \pm 0,6***	45,1 \pm 0,7*** $p<0,001$
72ч	80,2 \pm 1,3***	31,1 \pm 0,7***	34,5 \pm 0,7***	32,5 \pm 0,8***
5 суток	34,5 \pm 0,7***	37,0 \pm 0,8***	49,2 \pm 0,7***	43,2 \pm 3,3**
7 суток	11,4 \pm 0,6***	59,7 \pm 0,7***	58,2 \pm 0,6***	55,3 \pm 0,7** $p=0,003$

Примечание: достоверность различий показателя относительно его значений в предыдущем сроке наблюдения: **– на уровне $p < 0,01$; ***– на уровне $p < 0,001$. P – достоверность различий активности P2Y-рецепторов по сравнению со значениями P2X₁–рецептора.

Через 24 ч ЛКТ активность α_2 -адренорецептора уменьшилась на 32,8% ($p < 0,001$) и находилась в диапазоне нормореактивности (50,0 \pm 5,0%), выраженность гематурии возрастала. Через 72 ч развивалась гипореактивность рецептора (достигалась остаточная активность ЦОГ) и усиливалась гематурия. На протяжении 5 суток реактивность α_2 -адренорецептора сохранилась, однако гематурия снизилась на 57,0% ($p < 0,001$). Через 7 суток ЛКТ восстанавливалась гиперреактивность рецептора (сенситивность повышалась на 61,3%, $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения); параллельно снижалась выраженность микрогематурии (на 67%; $p < 0,001$). Проявлялась отрицательная корреляционная связь между величиной гематурии и активностью α_2 -адренорецептора ($r = -0,477$; $p < 0,05$). Таким образом, у женщин с НЛТ при эффективном ингибировании ЦОГ регистрировалась гематурия различной степени выраженности. Отсутствие

взаимосвязи между активностью α_2 -адренорецептора и значениями гематурии через 1-5 суток ЛКТ позволяет предположить, что гипореактивность α_2 -адренорецептора не является критически значимой для усиления гематурии, поскольку функционируют ЦОГ-независимые пути сигнализации в Тц [14]. В то же время можно признать, что гиперреактивность α_2 -адренорецептора является фактором ограничения гематурии. Повышение активности α_2 -адренорецептора возможно при механическом воздействии на афферентные нервные окончания мочевыводящих путей [15].

Гипотеза. Если у женщин при гипореактивности ТР-рецептора и α_2 -адренорецептора регистрируется вариабельность гематурии, то оптимизация внутриклеточной сигнализации в Тц обеспечивается активностью других рецепторов, контролирующих содержание внутриклеточного Ca^{2+} . В этой связи представляют интерес пуриновые P2X_1 -рецептор (АТФ-зависимый катионный канал) и P2Y -рецепторы, которые обеспечивают аутокринную стимуляцию Тц и способны потенцировать эффекты других рецепторов, в том числе α_2 -адренорецептора [16].

Исследовательский вопрос – изменяется ли реактивность пуриновых P2 -рецепторов при ингибировании ЦОГ у женщин с НЛТ? До назначения НПВП выявлено повышение активности P2X_1 -рецептора и P2Y -рецепторов, что свидетельствует об участии пуринергической сигнализации в компенсаторной реакции Тц, связанной с гематурией при НЛТ. В течение 48 ч ингибирования ЦОГ активность P2 -рецепторов снижалась до уровня нормореактивности. В этом контексте, отмеченное выше повышение гематурии на фоне гипореактивности α_2 -адренорецептора может трактоваться как следствие недостаточно эффективной пуринергической регуляции компенсаторной реакции Тц. Через 72 ч активность P2X_1 -рецептора и P2Y -рецепторов снизилась и достигала уровня гипореактивности, при этом выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной гематурии и активностью P2Y -рецепторов ($r = -0,714$; $p < 0,05$), P2X_1 -рецептора ($r = -0,640$; $p < 0,05$). В дальнейшем активность P2X_1 -рецептора постепенно повышалась до уровня гиперреактивности (через 5 суток – на 42,6% и через 7 суток – на 18,3%; $p < 0,001$). Аналогичная динамика регистрировалась в отношении активности P2Y -рецепторов (через 5- и 7 суток ЛКТ повышалась, соответственно, на 42,1% и 28,0%; $p < 0,001$). Через 5 суток проявлялась корреляционная связь между активностью α_2 -адренорецептора и P2X_1 -рецептора ($r = 0,307$; $p < 0,05$), а также между активностью P2X_1 -рецептора и P2Y -рецепторов ($r = 0,397$; $p < 0,05$). Через 7 суток возросла сила корреляционной связи между активностью α_2 -адренорецептора и P2X_1 -рецептора ($r = 0,564$; $p < 0,05$) и активностью P2X_1 -рецептора и P2Y -рецепторов ($r = 0,628$; $p < 0,05$). Также выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной гематурии и активностью P2Y -рецепторов ($r = -0,433$; $p < 0,05$), P2X_1 -рецептора ($r = -0,539$; $p < 0,05$). Обнаруженные причинно-следственные связи позволяют предположить, что при ингибировании ЦОГ синергизм

α_2 -адренорецептора и пуриновых P2-рецепторов обеспечивает усиление агрегации Тц, что может сопровождаться ограничением гематурии [17].

Исследовательский вопрос – отличаются ли параметры агрегации Тц при взаимодействии α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов? При инкубации Тц с эпинефрином и АТФ выявлены сходные значения амплитуды агрегации, Slope и AUC (таблица 2).

Таблица 2. Моделирование in vitro взаимодействия путей внутриклеточной сигнализации при ингибировании ЦОГ тромбоцитов у женщин с локализацией конкрементов в мочевыводящих путях

Агонисты ЕС ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
Эпинефрин	11,8±0,6 (95%ДИ 10,5-13,1)	14,2±0,7 (95%ДИ 12,5-15,9)	19,2±1,2 (95%ДИ 16,6-21,8)
АТФ	10,6±0,4 (95% ДИ 9,6-11,6)***	12,7±0,8 (95%ДИ 10,9-14,5)	16,1±1,0 (95%ДИ 13,8-18,4)
АДФ	11,0±0,5** (95%ДИ 9,9-12,1)	17,3±1,1** (95%ДИ 14,5-19,8)	23,3±1,1* (95%ДИ 20,7-25,8)
Эпинефрин+ АТФ	17,7±0,8 (95%ДИ 16,0-19,5)	24,3±1,2 (95% ДИ 21,8-26,8)	31,6±1,4 (95% ДИ 28,6-34,6)
Эпинефрин+ АДФ	15,5±0,7 (95% ДИ 14,1-16,9) P=0,022	20,7±0,9 (95%ДИ 18,8-22,5) P=0,013	27,5±1,3 (95%ДИ 24,8-30,2) P=0,039
АТФ+АДФ	14,6±0,5 (95% ДИ 13,6-15,6)	18,8±0,8 (95% ДИ 17,2-20,4)	25,7±0,8 (95%ДИ 24,0-27,5)

Примечание: *– статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при изолированном воздействии агониста на уровне $p<0,05$, ** – на уровне $p<0,01$ и ***– на уровне $p<0,001$ по сравнению со значениями предыдущего агониста. P–различие значений показателя агрегатограммы по сравнению со значениями предыдущей комбинации агонистов.

Более высокие значения Slope и AUC агрегатограмм при стимуляции P2Y-рецепторов подтверждают, что АДФ является сильным агонистом [18]. Таким образом, у женщин при ингибировании ЦОГ (а) количество Тц, участвующих в агрегации (AUC), посредством сигнальных путей, ассоциированных с Gi-, Gq-белком (стимуляция P2Y₁- P2Y₁₂-рецепторов) выше, чем при сигнализации, связанной с Gi-белком (α_2 -адренорецептор) и прямым повышением уровня внутриклеточного Ca²⁺ (P2X₁-рецептор); (б) гиперреактивность α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептор, вероятно, предопределяет более высокую эффективность гемостаза, чем нормореактивность пуриновых P2Y-рецепторов. При одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептор Тц (а) амплитуда агрегации превышала таковую при изолированной стимуляции этих рецепторов, соответственно, на 50,0% и 76,0% ($P<0,001$); (б) скорость агрегации (Slope) была выше, соответственно, на 71,1% ($P<0,001$) и 91,3% ($P<0,001$); (в) значения AUC, соответственно, на 64,6% и 96,3% ($P<0,001$) больше по сравнению с таковыми при изолированной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора. При одновременной стимуляции α_2 -адре-

норецептора и P2Y-рецепторов значения амплитуды, Slope и AUC превышали таковые при изолированной стимуляции α_2 -адренорецептора, соответственно, на 31,3%, 45,8% и 43,2% ($p < 0,001$); а при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов – на 40,9%, 19,6% и 28,1% ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов были меньше таковых при стимуляции α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора, соответственно, на 12,4%, 14,8% и 13,0% ($P < 0,05$). При взаимодействии P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов. показатели агрегации были сопоставимы с эффектом одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов ($p > 0,05$).

Таким образом, у женщин при введении неселективных НПВП возникает спонтанное повышение активности α_2 -адренорецептора, что свидетельствует о лабильности САС, обусловленной трафиком конкрементов в мочевыводящих путях. Отмеченное при этом ограничение гематурии может быть связано с включением ЦОГ-независимых механизмов, связанных с ингибированием аденилатциклазы и открытием АТФ-зависимого катионного канала (стимуляция α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора). Снижение эффективности агрегации Тц при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов, вероятно, обусловлено нивелированием роли TXA₂ во внутриклеточной сигнализации, связанной с Gq-белком [19]. При этом возбуждение САС не влияет на секрецию АДФ (отсутствует корреляция между активностью рецепторов), а сопряженность сигнализации, связанной с Gi-белком при стимуляции α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов не обеспечивает существенное повышение компенсаторной реакции Тц при наличии нормореактивности P2Y-рецепторов. Последний факт является результатом трансформации пуриновых нуклеотидов, связанной с необходимостью поддержания оптимальной агрегации Тц [20]. Подтверждением этой гипотезы может быть значимая корреляционная связь между активностью P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторами. Сопоставимая эффективность агрегации воспроизводилась при одновременной стимуляции пуриновых P2-рецепторов, α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов. По сути данного факта можно констатировать (а) наличие синергизма P2X₁-и P2Y-рецепторов, что укладывается в концепцию аутокринной стимуляции Тц [21]; (б) повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺ при открытии АТФ-зависимого катионного канала (P2X-рецептор) и сигнализации, связанной с одновременной стимуляцией Gi- Gq-белков (P2Y-рецепторы), значимо не отличается от такового при ингибировании аденилатциклазы в случае сопряженности сигнализации через Gi-белок (α_2 -адренорецептор и P2Y₁₂-рецептор). Более эффективное функционирование участка внутриклеточной сигнализации α_2 -адренорецептор – Gi-белок, по сравнению с участком P2Y₁₂-рецептор – Gi-белок, что может быть обусловлено чрезмерной активацией адренорецептора ($p < 0,001$) и нормореактивностью P2Y-рецепторов [22].

Заключение

У женщин с нефролитоазом при введении неселективных НПВП, возникающее спонтанное повышение активности α_2 -адренорецептора свидетельствует о лабильности симпато-адреналовой системы, обусловленной трафиком конкрементов в мочевыводящих путях. Наблюдаемое при этом ограничение гематурии связано с усилением проагрегантной активности тромбоцитарного звена гемостаза вследствие синергизма α_2 -адренорецептора и P2-рецепторов.

Список литературы / References

1. Schubert P., Coupland D., Nombalais M., Walsh M. G., Devine D. V. RhoA/ROCK signaling contributes to sex differences in the activation of human platelets // *Thrombosis Research*. 2016. 139. 50-55. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.01.007
2. Carazo A., Hrubša M., Konečný L., Skořepa P., Paclíková M., Musil F., Karlíčková J., Javorská L., Matoušová K., Krčmová L. K., Parvin V. S., Šmahelová A., Blaha V., Mladěnka P. Sex-Related Differences in Platelet Aggregation: A Literature Review Supplemented with Local Data from a Group of Generally Healthy Individuals // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2023. 49(5). 488-506. DOI: 10.1055/s-0042-1756703
3. Patti G., De Caterina R., Abbate R., Andreotti F., Biasucci L. M., Calabrò P., Cioni G., Davì G., Di Sciascio G., Golia E., Golino P., Malatesta G., Mangiacapra F., Marcucci R., Nusca A., Parato V. M., Pengo V., Prisco D., Pulcinelli F., Renda G., Ricottini E., Ruggieri B., Santilli F., Sofi F., Zimarino M. Working Group on Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: is there a gender-specificity? A 'state-of-the-art' paper // *European Heart Journal*. 2014. 35(33). 2213-2223b. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu279
4. Jastrzebska M., Marcinowska Z., Oledzki S., Chelstowski K., Siennicka A., Klysz V., Clark J. S. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease // *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018. 69(4). 595-605. DOI: 10.26402/jpp.2018.4.10
5. Gasecka A., Zimodro J. M., Appelman Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art // *Platelets*. 2023. 34(1). 2176173. DOI: 10.1080/09537104.2023.2176173
6. Hadley J. B., Kelher M. R., D'Alessandro F., Gamboni F., Hansen K., Coleman J., Jones K., Cohen M., Moore E. E., Banerjee A., Silliman C. C. A pilot study of the metabolic profiles of apheresis platelets modified by donor age and sex and in vitro short-term incubation with sex hormones // *Transfusion*. 2022. 62(12). 2596-2608. DOI: 10.1111/trf.17165
7. Alzahrani F., Hassan Gameel F. M. Modulation of Platelet Functions Assessment during Menstruation and Ovulatory Phases // *Journal of Medicine and Life*. 2019. 12(3). 296-300. DOI: 10.25122/jml-2019-0005
8. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Zermatten M. G., Alberio L. High-Dose Epinephrine Enhances Platelet Aggregation at the Expense of Procoagulant Activity // *Thrombosis and Haemostasis*. 2021. 121(10). 1337-1344. DOI: 10.1055/a-1420-7630
9. Bruno A., Tacconelli S., Contursi A., Ballerini P., Patrignani P. Cyclooxygenases and platelet functions // *Advances in Pharmacology*. 2023. 97. 133-165. DOI: 10.1016/bs.apha.2022.12.001
10. Kawano Y., Katsuyama M., Nagata M., Obana M., Nakamatsu S., Mori A., Sakamoto N., Mano Y., Negishi K., Shimada S., Aoyama T. Antiplatelet Effect of Mirtazapine via Co-blocking of the 5-HT_{2A} and α_2 -Adrenergic Receptors on Platelets //

Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2021. 44(2). 238-244. DOI: 10.1248/bpb.b20-00698

11. Sheu J.-R., Yeh G.-C., Fang C.-L., Lin C.-H., Hsiao G. Morphine-potentiated agonist-induced platelet aggregation through α_2 -adrenoceptors in human platelets // Journal Cardiovascular Pharmacology. 2002. 40(5). 743-750. DOI: 10.1097/00005344-200211000-00012

12. Sadov R. I., Panova I. A., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Klycheva M. M. Changes in the indicators of thromboelastography and platelet function in pregnant women with various forms of hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2020. 65(5). 281-288. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-281-288

13. Jiang R.-S., Zhang L., Yang H., Zhou M.-Y., Deng Ch-Yu, Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2021. 48(7). 996-1006. DOI: 10.1111/1440-1681.13502

14. Unsworth A. J., Bye A. P., Sage T., Gaspar R. S., Eaton N., Drew C., Stainer A., Kriek N., Volberding P. J., Hutchinson J. L., Riley R., Jones S., Mundell S. J., Cui W., Falet H., Gibbins J. M. Antiplatelet properties of Pim kinase inhibition are mediated through disruption of thromboxane A2 receptor signaling // Haematologica. 2021. 106(7). 1968-1978. DOI: 10.3324/haematol.2019.223529

15. Ishihara M., Ishidori N., Uchida H., Watanabe K., Kataoka T., Ogawa Y., Yoshida H., Nagayama M., Saito T. Relationship between plasma hormones and ventricular premature contractions in extracorporeal shock wave lithotripsy-significance of human atrial natriuretic peptide (hANP) // Hinyokika Kiyo. Asta urologica Japonica. 1999. 45(3). 169-173.

16. Grenegård M., Vretenbrant-Oberg K., Nylander M., Désilets S., Lindström E. G., Larsson A., Ramström I., Ramström S., Lindahl T. L. The ATP-gated P2X1 receptor plays a pivotal role in activation of aspirin-treated platelets by thrombin and epinephrine // Journal of Biological Chemistry. 2008. 283(27). 18493-18504. DOI: 10.1074/jbc.M800358200

17. Peace A. J., Mangiacapra F., Bailleul E., Delrue L., Dierickx K., Conte M., Puymirat E., Fraeymans A. L., Meeus P., Bartunek J., Volpe M., Barbato E. α_2 A-Adrenergic receptor polymorphism potentiates platelet reactivity in patients with stable coronary artery disease carrying the cytochrome P450 2C19*2 genetic variant // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. 2014. 34(6). 1314-1319. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303275

18. Muravlev I. A., Dobrovolsky A. B., Antonova O. A., Khaspekova S. G., Mazurov A. V. Effects of platelets activated by different agonists on fibrin formation and thrombin generation // Platelets. 2023. 34(1). 2139365. DOI: 10.1080/09537104.2022.2139365

19. Vilahur G., Gutiérrez M., Arzanauskaite M., Mendieta G., Ben-Aicha S., Badimon L. Intracellular platelet signalling as a target for drug development // Vascular Pharmacology. 2018. 111. 22-25. DOI: 10.1016/j.vph.2018.08.007

20. Kutryb-Zajac B., Kawecka A., Nasadiuk K., Braczko A., Stawarska K., Caiazza E., Koszalka P., Cicala C. Drugs targeting adenosine signaling pathways: A current view // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2023. 165. 115184. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115184

21. Su C., Zhang Z., Chen J., Tian M., Wu C., Zhang T. Association between P2Y1 and P2Y12 polymorphisms and acute myocardial infarction and ADP-induced platelet

aggregation // BMC Cardiovascular Disorders. 2023. 23(1). 41. DOI: 10.1186/s12872-023-03075-4

22. Soulet C., Hechler B., Gratacap M. P., Plantavid M., Offermanns S., Gachet C., Payrastre B. A differential role of the platelet ADP receptors P2Y1 and P2Y12 in Rac activation // Journal Thrombosis and Haemostasis. 2005. 3(10). 2296-2306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01588.x

Информация об авторах

Баринов Эдуард Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), ORCID: 0000-0002-8070-2242, barinov.ef@gmail.com

Ахундова Сабина Акбер кызы – ассистент, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), ORCID: 0009-0001-8400-6500, barkova.sabina@bk.ru

Гиллер Дина Игоревна – ассистент, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), 0000-0002-0279-1294, dina7670@mail.ru

Юрьева Алина Сергеевна – ассистент, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), ORCID: 0009-0008-3926-4042, Alina777Y@yandex.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 159.922:616-008.9-053.8-055:616.4

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).565-575

ГРНТИ 15.21.59+76.29.37+76.29.33

Специальность ВАК 3.3.3

Research Article

GENDER FEATURES OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN YOUNG AGE

Sumerkina V. A.¹, Chulkov V. S.², Golovneva E. S.^{1, 3}, Telesheva L. F.¹

¹South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia);

²Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

³Multidisciplinary Center of Laser Medicine (Chelyabinsk, Russia)

Abstract The article analyzes the clinical and laboratory features of young men and women with abdominal obesity and metabolic syndrome. The study was carried out on 173 patients of both sexes aged 18-45 years. The patients were divided into 3 groups: group 1 – isolated abdominal obesity (AO); group 2 – combination of abdominal obesity with 1 of the metabolic syndrome components (AO+1); group 3 – metabolic syndrome (MetS). It was found that in young men, the values of carbohydrate (glucose, insulin) and lipid metabolism (HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides), insulin resistance indices (HOMA-IR, TyG) in the AO and AO+1 groups were homogeneous. However, the ratio of TG/HDL in the AO+1 group exceeded the value of the AO group. Women in the AO+1 group showed changes relative to the group of women with isolated AO that are hyperglycemia, increased LDL cholesterol, insulin resistance (increased TG/HDL) and dysfunction of visceral adipose tissue (increased VAI). Young men with MetS are characterized by excess body weight, hyperglycemia, dyslipidemia (increased LDL cholesterol and triglycerides), insulin resistance (as measured by TyG and TG/HDL), and dysfunction of visceral adipose tissue. The gender feature of women is the development of MetS on the background of obesity, dysfunction of visceral adipose tissue and insulin resistance in combination with deeper changes in lipid metabolism (increased LDL cholesterol and triglycerides, as well as a decrease in HDL cholesterol).

Keywords: abdominal obesity, metabolic syndrome, gender characteristics

For citation: Sumerkina V. A., Chulkov V. S., Golovneva E. S., Telesheva L. F. Gender features of metabolic syndrome components in young age // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 565-575. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).565-575

Научная статья

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Сумеркина В. А.¹, Чулков В. С.², Головнева Е. С.^{1, 3}, Телешева Л. Ф.¹

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет
(Челябинск, Россия);

²Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)

³Многопрофильный центр лазерной медицины (Челябинск, Россия)

Аннотация В работе выполнен анализ клинико-лабораторных особенностей мужчин и женщин молодого возраста с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. Исследование выполнено на 173 пациентах обоего пола 18-45 лет. Пациенты распределены в 3 группы: группа 1 – изолированное абдоминальное ожирение (АО); группа 2 – сочетание абдоминального ожирения с 1 из компонентов метаболического синдрома (АО+1); группа 3 – метаболический синдром (МС).

Установлено, что у мужчин молодого возраста значения показателей углеводного (глюкоза, инсулин) и липидного обмена (Хс-ЛПВП, Хс-ЛПНП, триглицериды), индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR, TyG) в группах АО и АО+1 были однородны, однако соотношение Тг/ЛПВП в группе АО+1 превышало значение группы АО. У женщин в группе АО+1 выявлены изменения относительно группы женщин с изолированным АО – гипергликемия, повышение Хс-ЛПНП, инсулинорезистентность (повышение Тг/ЛПВП) и дисфункция висцеральной жировой ткани (повышение VAI). Для мужчин молодого возраста с МС характерен избыток массы тела, гипергликемия, дислипидемия (повышение Хс-ЛПНП и триглицеридов), инсулинорезистентность (по результатам TyG/Tg/ЛПВП) и дисфункция висцеральной жировой ткани. Гендерной особенностью женщин является развитие МС на фоне ожирения, дисфункции висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентности в сочетании с более глубокими изменениями липидного обмена (повышение Хс-ЛПНП и триглицеридов, а также снижение Хс-ЛПВП).

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, метаболический синдром, гендерные особенности

Для цитирования: Сумеркина В. А., Чулков В. С., Головнева Е. С., Телешева Л. Ф. Гендерные особенности компонентов метаболического синдрома у лиц молодого возраста // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 565-575. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).565-575

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is one of the current clinical problems. There have been no large-scale epidemiological studies on the prevalence of MetS in the world, but according to various authors, depending on the region of residence, the composition of the population studied and the diagnostic criteria used, the frequency of MetS in the general population is 20-30% [1]. MetS is detected 3 times more often than type 2 diabetes mellitus [2], and a steady increase in its growth rate is predicted.

According to WHO, about 30% of the world's population are overweight, every twentieth person has a carbohydrate metabolism disorder; the number of patients progressively increases every 10 years by 10%. The prevalence of obesity is growing catastrophically in all industrialized countries [3]. In 2013, 24.1% of the population of our country were obese, and according to this indicator, the Russian Federation is in 8th place in the world [4]. Visceral obesity with predominant fat deposition in the abdominal area is particularly dangerous.

Despite the close relationship between MetS and overweight (or obesity), it is necessary to emphasize that visceral (abdominal) obesity is a significant pathogenic factor, which in routine clinical practice is determined by an increase in the volume of adipose tissue in the abdominal region. At the same time, an important aspect of recent research is the recognition of the so-called “metabolically healthy obesity,” in which excess subcutaneous adipose tissue is not accompanied by metabolic disorders [5].

It must be emphasized that the majority of patients with MetS are of working age; an increase in the prevalence of MetS among young people has been recorded [6]. Currently, progress has been made in understanding the mechanisms of development of individual components of MetS, but the etiology and pathogenesis of MetS have not been fully studied. Thus, the pathogenetic patterns of the emergence and development of temporary connections between abdominal obesity (АО) and other components of MetS have not yet been revealed. There are controversial issues about the cause-and-effect relationships of

the various components of MetS and their pathophysiological integration. In addition, there is no understanding of the mechanisms of initiation and progression of typical pathological processes underlying the development of arterial hypertension (AH), dyslipidemia and insulin resistance. At the same time, a clear understanding of the stages of MetS formation will make it possible to determine the individual risk of MetS in patients with AO.

Purpose of the study: to determine the clinical characteristics of young patients with AO and MetS, taking into account gender differences.

Materials and methods

The study was carried out on 173 patients of both sexes, 18-45 years old, with AO (waist circumference >94 cm in men and >80 cm in women), who had an outpatient appointment with a general practitioner or cardiologist at the City Clinical Hospital No. 11 in Chelyabinsk in 2013–2017. AH, AO and MetS were diagnosed according to the recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension, 2020 [7]. Patients underwent anthropometric measurements (waist circumference, height, weight), and body mass indices (BMIs) were calculated. Laboratory testing included determination of the concentration of glucose, insulin, lipid metabolism parameters (low-density lipoprotein cholesterol – LDL-C; high-density lipoprotein cholesterol – HDL-C; triglycerides) in fasting blood serum samples. Laboratory studies were performed on an automatic biochemical analyzer Sapphire-400 (Hirose Electronic System, Japan) and an automatic biochemical and enzyme-immunoassay analyzer AnaletteBiochem (HTI, USA). Insulin resistance indices HOMA-IR, TG/HDL-C, TyG were calculated; visceral adipose tissue dysfunction index (VAI):

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glucose (mmol/l)} \times \text{Insulin (}\mu\text{IU/ml)} / 22,5;$$

$$\text{TyG} = \text{Ln} [\text{Triglycerides (mg/dL)} \times \text{Glucose (mg/dL)} / 2];$$

$$\text{VAI in men} = (\text{WC}/(39,68 + (1,88 \times \text{BMI})) \times \text{TG}/1,03 \times 1,31/\text{HDL-C};$$

$$\text{VAI in women} = (\text{WC}/(36,58 + (1,89 \times \text{BMI})) \times \text{TG}/0,81 \times 1,52/\text{HDL-C}.$$

Statistical processing of the obtained results was performed using the STATISTICA 10 software system (StatSoft, Inc., 2011, USA). The data was processed using descriptive statistics methods. To determine the differences between compared independent samples, the nonparametric Kruskal-Wallis test was used; post-hoc comparison of groups was performed using the Mann-Whitney test. For all analyses, $p < 0.05$ was considered the critical level of significance.

Findings and discussion

The distribution of the cardiometabolic risk factors described above that meet the criteria for MetS among young patients with AO is presented in table 1.

The body mass index (BMI) value in patients with AO corresponded to overweight, however, among women, 47% were diagnosed with obesity, and 19% of women with AO had a normal body mass index. Among the components of MetS, the most common was

an increase in LDL-C (51% of patients with AO), while hyperglycemia was determined only in 9% of cases.

Table 1. Clinical characteristics of patients with abdominal obesity, Me (Q_{25%} - Q_{75%})

Indicator	Total (n=173)	Men (n=93)	Women (n=80)
Waist circumference (WC), cm	98 (92-104)	101 (97-106)	91 (86-96)
Body mass index (BMI), kg/m ²	28.7 (26.3-32.0)	28.4 (26.5-30.7)	25.7 (24.2-27.3)
Normal body weight abs. (%)	19 (11%)	4 (4%)	15 (19%)
Excess body weight abs. (%)	88 (51%)	61 (66%)	27 (34%)
Obesity, abs. (%)	66 (38%)	28 (30%)	38 (47%)
Metabolic syndrome, abs. (%)	78 (45%)	47 (51%)	31 (39%)
Arterial hypertension, abs. (%)	67 (39%)	38 (41%)	29 (36%)
Triglycerides >1.7 mmol/l, abs. (%)	49 (28%)	34 (37%)	15 (19%)
HDL-C <1.0 mmol/l in men; <1.2 mmol/l in women, abs. (%)	44 (25%)	24 (26%)	20 (25%)
LDL-C >3.0 mmol/l, abs. (%)	89 (51%)	48 (52%)	41 (51%)
Glucose > 6.1 mmol/l, abs. (%)	16 (9%)	7 (8%)	9 (11%)
Glucose, mmol/l	5.4 (5.0-5.8)	5.4 (5.0-5.8)	5.3 (5.0-5.8)
HDL-C, mmol/l	1.4 (1.0-1.8)	1.2 (0.9-1.7)	1.5 (1.2-1.9)
LDL-C, mmol/l	3.1 (2.4-3.9)	3.1 (2.4-3.8)	3.3 (2.4-3.9)
Triglycerides, mmol/l	1.1 (0.8-1.9)	1.2 (0.8-2.1)	1.0 (0.7-1.6)

When analyzing the clinical and laboratory data of patients in the study cohort, it was found that in 32 cases (18%) AO was not combined with MetS components (isolated AO, group 1, AO); in 63 patients (37%) with AO, 1 of MetS components was identified (group 2, AO+1) and in 78 patients (45%) with AO, MetS was diagnosed (group 3, MetS) (Table 2).

As a result of the analysis of anthropometric indicators of patients in the above groups, it was found that the WC value in the AO+1 group exceeded the value in the AO group, and in MetS it was greater compared to all other groups. BMI increased as MetS components were added. Its median values in the AO and AO+1 groups corresponded to overweight, and in patients with MetS — to obesity of the 1st degree. More than half of patients with MetS were obese. In patients of the AO+1 group, abdominal obesity was most often combined with an increase in LDL-C (41%) and AH (30%). Among patients with MetS, the most common components were increased LDL-C (82%), AH (59%) and

increased triglycerides (55%). In patients with MetS, abdominal obesity was combined with 2 additional components in 45 people (58%), with 3 or more in 33 cases (42%). The median glucose level in patients in the AO+1 and MetS groups did not exceed the threshold value for metabolic syndrome of 6.1 mmol/l, however, in the AO+1 group it was higher than in AO, and in the MetS group it was higher relative to all other groups. Changes in lipid metabolism were characterized by a decrease in HDL-C in patients of the AO+1 and MetS groups relative to the AO group. An increase in LDL-C levels was detected in the AO+1 group. In patients with MetS, the concentration of LDL-C and triglycerides was higher than in all other study groups.

It is known that an increase in the volume of visceral elastic tissue does not always lead to metabolic disorders. In this regard, the Visceral Adiposity Index (VAI), which monitors waist circumference, body mass index, glucose and triglyceride density, is used as a marker of dysfunction and distribution of adipose tissue. Analysis of our results showed that the HOMA-IR index was homogeneous in all groups of patients. The TG/HDL-C ratio, as well as VAI in the AO+1 and MetS groups was higher than in isolated AO, and in patients with MetS the value in the AO+1 group was 2 times higher. The TyG index in patients with MetS was higher than in all other study groups.

Table 2. Clinical characteristics of patients of both sexes in the comparison groups, Me (Q_{25%} - Q_{75%})

Indicator	AO (group 1; n=32)	AO+1 (group 2; n=63)	MetS (group 3; n=78)	p
Waist circumference (WC), cm	91 (86-96)	98 (89-102)	102 (97-108)	P ₁₋₂ =0.003 P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
Body mass index (BMI), kg/m ²	25.7 (24.2-27.3)	28.4 (26.2-30.5)	30.8 (28.6-34.2)	P ₁₋₂ <0.001 P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
Normal body weight abs. (%)	9 (28%)	7 (11%)	3 (4%)	P ₁₋₂ =0.036 P ₁₋₃ <0.001
Excess body weight abs. (%)	21 (66%)	37 (59%)	30 (39%)	P ₁₋₃ =0.01 P ₂₋₃ =0.02
Obesity, abs. (%)	2 (6%)	19 (30%)	45 (58%)	P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ =0.001
Arterial hypertension, abs. (%)	-	19 (30%)	48 (62%)	P ₂₋₃ <0.001
Triglycerides >1.7 mmol/l, abs. (%)	-	6 (10%)	43 (55%)	P ₂₋₃ <0.001
HDL-C <1.0 mmol/l in men; <1.2 mmol/l in women, abs. (%)	-	11 (18%)	33 (42%)	P ₂₋₃ =0.002
LDL-C >3.0 mmol/l, abs. (%)	-	26 (41%)	64 (82%)	P ₂₋₃ <0.001
Glucose > 6.1 mmol/l, abs. (%)	-	1 (2%)	15 (19%)	P ₂₋₃ =0.002
Glucose, mmol/l	5.0 (4.8-5.4)	5.3 (4.9-5.6)	5.7 (5.3-6.0)	P ₁₋₂ =0.026 P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001

Insulin, μIU/ml	9.8 (7.0-44.7)	12.4 (7.9-22.5)	15.5 (10.0-26.1)	n/s
HDL-C, mmol/l	1.7 (1.3-2.4)	1.4 (1.1-1.8)	1.2 (0.9-1.6)	P ₁₋₃ <0.008
LDL-C, mmol/l	2.5 (2.2-2.7)	2.8 (2.2-3.6)	3.8 (3.2-4.3)	P ₁₋₂ =0.018 P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
Triglycerides, mmol/l	0.8 (0.6-1.0)	0.8 (0.7-1.3)	1.8 (1.2-2.6)	P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
HOMA-IR	2.2 (1.6-11.5)	3.0 (1.8-5.4)	4.3 (2.4-7.1)	n/s
TG/HDL-C	0.41 (0.29-0.65)	0.68 (0.46-0.89)	1.38 (1.00-2.09)	P ₁₋₂ =0.001 P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
TyG	4.35 (4.26-4.49)	4.45 (4.31-4.65)	4.85 (4.61-5.02)	P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
VAI	0.77 (0.55-1.11)	1.11 (0.76-1.60)	2.33 (1.45-3.49)	P ₁₋₂ =0.002 P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001

Note: n/s — differences are statistically non-significant (p>0.05).

In accordance with the purpose of the study, the characteristics described above were analyzed in men and women.

In men, the study of anthropometric indicators in the AO, AO+1 and MetS groups indicated an increase in abdominal obesity and excess body weight (Table 3). However, the median BMI values in the AO and AO+1 groups did not differ and corresponded to excess body weight. In men with MetS, higher values of glucose, LDL-C and triglycerides were determined compared to patients of other groups. When analyzing the frequency of detection of MetS components in men, the same patterns were established as in the group of patients of both sexes, however, the proportion of people with reduced HDL-C levels in the AO+1 and MetS groups did not have statistically significant differences. It was found that the TG/HDL-C ratio, as well as VAI in the AO+1 and MetS groups is higher than in isolated AO, and in patients with MetS it is 2 times higher than the value in the AO+1 group. The TyG index in men with MetS was higher than in all other study groups.

Table 3. Clinical characteristics of men with AO, AO+1 and MetS, Me (Q25% - Q75%)

Indicator	AO (group 1; n=13)	AO+1 (group 2; n=33)	MC (group 3; n=47)	p
Waist circumference (WC), cm	96 (95-100)	100 (98-103)	102 (98-108)	P ₁₋₂ =0.026 P ₁₋₃ =0.002
Body mass index (BMI), kg/m ²	26.3 (18.7-29.1)	27.2 (25.6-29.1)	29.6 (28.4-31.6)	P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
Normal body weight abs. (%)	1 (8%)	3 (9%)	-	P ₂₋₃ =0.036
Excess body weight abs. (%)	12 (92%)	24 (73%)	25 (53%)	P ₁₋₃ =0.011
Obesity, abs. (%)	-	6 (18%)	22 (47%)	P ₁₋₃ =0.002 P ₂₋₃ =0.007
Arterial hypertension, abs. (%)	-	10 (33%)	19 (61%)	P ₂₋₃ =0.05

Triglycerides >1.7 mmol/l, abs. (%)	-	-	15 (48%)	P ₂₋₃ <0.001
HDL-C <1.0 mmol/l, abs. (%)	-	4 (13%)	16 (52%)	P ₂₋₃ <0.001
LDL-C >3.0 mmol/l, abs. (%)	-	15 (50%)	26 (84%)	P ₂₋₃ <0.005
Glucose > 6.1 mmol/l, abs. (%)	-	1 (3%)	8 (26%)	P ₂₋₃ =0.011
Glucose, mmol/l	5.1 (5.0-5.5)	5.2 (4.9-5.4)	5.6 (5.2-5.9)	P ₁₋₃ =0.008 P ₂₋₃ =0.002
Insulin, μIU/ml	10.3 (7.8-15.0)	13.0 (7.9-21.8)	18.4 (10.3-37.5)	n/s
HDL-C, mmol/l	1.3 (1.1-1.5)	1.2 (1.0-1.8)	1.2 (0.9-1.6)	n/s
LDL-C, mmol/l	2.5 (2.3-2.7)	2.7 (2.0-3.3)	3.7 (3.1-4.0)	P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
Triglycerides, mmol/l	0.9 (0.6-1.0)	0.8 (0.7-1.5)	2.0 (1.2-2.7)	P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
HOMA-IR	2.4 (1.9-3.4)	2.9 (1.8-4.7)	4.7 (2.3-8.7)	n/s
TG/HDL-C	0.55 (0.36-0.80)	0.83 (0.53-1.15)	1.43 (1.00-2.33)	P ₁₋₂ =0.037 P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
TyG	4.44 (4.28-4.49)	4.42 (4.34-4.75)	4.86 (4.64-5.03)	P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001
VAI	0.79 (0.50-1.04)	1.16 (0.73-1.60)	1.92 (1.33-3.29)	P ₁₋₃ <0.001 P ₂₋₃ <0.001

Note: n/s — differences are statistically non-significant (p>0.05).

The body mass index in women in the AO and AO+1 groups corresponded to overweight, while in MetS it corresponded to obesity of the 1st degree (Table 4). In women with MetS, obesity was diagnosed in 74% of cases, which corresponds to the data of other authors [8]. Among patients with MetS, the most common components were increased LDL-C (84%), AH (61%) and decreased HDL-C (52%). The glucose concentration in women in the AO+1 group was higher than in the AO group, and in the MetS group it was higher relative to all other groups. Dyslipidemia in women was characterized by a decrease in HDL-C in the AO+1 and MetS groups relative to the AO group. A higher LDL-C content was revealed in the AO+1 group relative to the AO group. In women with MetS, the concentration of LDL-C and triglycerides was higher than in all other study groups. Changes in insulin resistance in women in the AO+1 and MetS groups were characterized by an increase in the TG/HDL-C index relative to the AO group; in women with MetS this indicator was 2.5 times higher than in women in the AO+1 group. The TyG index in women with MetS exceeded the value in all other study groups. The VAI in the AO+1 and MetS groups was higher than in women with AO, and in MetS it was higher than when AO was combined with 1 of its criteria.

Table 4. Clinical characteristics of women with AO, AO+1 and MetS, Me ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$)

Indicator	AO (group 1; n=19)	AO+1 (group 2; n=30)	MetS (group 3; n=31)	p
Waist circumference (WC), cm	87 (84-90)	89 (86-96)	100 (92-106)	$P_{1-2}=0.048$ $P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
Body mass index (BMI), kg/m ²	25.6 (23.2-27.2)	29.2 (27.2-32.7)	33.2 (30.5-38.2)	$P_{1-2}=0.002$ $P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}=0.002$
Normal body weight abs. (%)	8 (42%)	4 (14%)	3 (10%)	$P_{1-2}=0.027$ $P_{1-3}=0.008$
Excess body weight abs. (%)	9 (47%)	13 (43%)	5 (16%)	$P_{1-3}=0.018$ $P_{2-3}=0.021$
Obesity, abs. (%)	2 (11%)	13 (43%)	23 (74%)	$P_{1-2}=0.018$ $P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}=0.014$
Arterial hypertension, abs. (%)	-	9 (27%)	29 (62%)	$P_{2-3}=0.004$
Triglycerides >1,7 mmol/l, abs. (%)	-	6 (18%)	28 (60%)	$P_{2-3}<0.001$
HDL-C <1,2 mmol/l, abs. (%)	-	7 (21%)	17 (36%)	n/s
LDL-C >3,0 mmol/l, abs. (%)	-	11 (33%)	37 (79%)	$P_{2-3}<0.001$
Glucose > 6.1 mmol/l, abs. (%)	-	-	7 (15%)	$P_{2-3}=0.02$
Glucose, mmol/l	4.9 (4.6-5.2)	5.3 (4.9-5.8)	5.8 (5.3-6.1)	$P_{1-2}=0.012$ $P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}=0.006$
Insulin, μ IU/ml	7.8 (7.0-56.3)	11.8 (8.6-25.4)	13.6 (9.1-24.6)	n/s
HDL-C, mmol/l	1.9 (1.6-2.5)	1.6 (1.3-1.9)	1.1 (1.0-1.4)	$P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}=0.016$
LDL-C, mmol/l	2.5 (2.2-2.8)	3.1 (2.4-3.8)	3.9 (3.4-4.4)	$P_{1-2}=0.015$ $P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}<0.007$
Triglycerides, mmol/l	0.7 (0.6-1.0)	0.8 (0.7-1.2)	1.7 (1.1-2.1)	$P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
HOMA-IR	1.7 (1.6-11.7)	3.0 (2.3-5.9)	3.4 (2.4-7.0)	n/s
TG/HDL-C	0.38 (0.28-0.59)	0.54 (0.44-0.85)	1.36 (0.91-2.00)	$P_{1-2}=0.015$ $P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
TyG	4.31 (4.26-4.47)	4.46 (4.30-4.62)	4.82 (4.58-4.97)	$P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
VAI	0.77 (0.56-1.12)	0.98 (0.79-1.60)	2.60 (1.76-3.94)	$P_{1-2}=0.027$ $P_{1-3}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$

Note: n/s – differences are statistically non-significant ($p>0.05$).

Thus, in young men and women, isolated AO is recorded against the background of excess body weight.

When AO was combined with one of the MetS criteria, patients were found to have

excess body weight and a more pronounced increase in WC relative to isolated AO. The study of biochemical parameters of carbohydrate and lipid metabolism made it possible to establish an increase in the level of glucose and LDL-C relative to patients in the AO group. It is important to emphasize that the median values of the above indicators in patients of the AO+1 group did not reach the limits established for MetS. We also recorded higher values of indices that indirectly indicate the presence of insulin resistance (TG/HDL-C and TyG). These indicators did not go beyond the cut-off limits (TG/HDL-C > 1.32 and TyG > 4.49), however, the TG/HDL-C ratio with a combination of AO and 1 MetS criterion was higher relative to patients with AO. The VAI value in patients of the AO+1 group indicated the presence of dysfunction of visceral adipose tissue and was statistically significantly higher than in patients with AO.

In men, the values of carbohydrate and lipid metabolism in the AO and AO+1 groups were homogeneous, the TG/HDL insulin resistance index in the AO+1 group was higher than in the AO group.

In the subgroup of women with a combination of AO and one of the criteria, changes in carbohydrate metabolism were similar to the gender-mixed group. The LDL-C content exceeded the cut-off value (> 3.0 mmol/l) and was higher than in the AO group. The VAI in women of the AO+1 group was within normal limits, but its median value was higher than in the AO group.

In patients with MetS, the body mass index value corresponded to obesity of the 1st degree. Waist circumference, which indirectly reflects excess abdominal fat, was greater in MetS than in the AO and AO+1 groups. Glucose levels were higher relative to all other study groups. Dyslipidemia was characterized by increased levels of LDL-C and triglycerides and a decrease in HDL-C relative to other groups. The concentration of LDL-C and triglycerides was outside the established reference intervals. In this group of patients, laboratory markers indicated the presence of insulin resistance (increased TG/HDL-C and TyG). It is interesting to note that despite the values of these indices exceeding the reference limits, the TG/HDL-C and TyG indicators were statistically significantly higher than in patients of the AO and AO+1 groups, and HOMA-IR was homogeneous in all patients with AO. The VAI in MetS was higher than in other groups, and its value indicated the pathology of visceral adipose tissue. More than half of patients of both sexes with MetS had AH.

In men with MetS, similar changes in indicators were identified as in patients of both sexes, however, the median value of body mass index corresponded to overweight, and waist circumference exceeded the value in patients of the AO group and did not differ from the value of men in the AO+1 group. The HDL-C level did not differ from the AO and AO+1 groups.

For women with MetS, along with the changes in anthropometric and biochemical parameters described above, characteristic differences were also established in

comparison with patients of both sexes. The HDL-C level was lower than in other study groups and was outside the reference interval.

Conclusion

MetS is a proven cardiometabolic risk factor. The occurrence and progression of MetS can be presented in the following sequence: excess visceral adipose tissue or abdominal obesity (AO, stage 1) induces the formation of visceral adipose tissue dysfunction and insulin resistance, the appearance of one of the components of the metabolic syndrome (AO+1, stage 2) with a subsequent increase dysfunction of visceral adipose tissue and insulin resistance, the addition of the second and subsequent components of MetS (MetS, stage 3). The high prevalence of MetS in the population determines the relevance of diverse interdisciplinary studies of AO and MetS in order to develop systematic approaches to its correction, which, in turn, indicates the importance of developing a general pathogenesis scheme taking into account all known components of MetS.

References

1. Pucci G., Alcidi R., Tap L., Battista F., Mattace-Raso F., Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature // *Pharmacological Research*. 2017. 120. 34-42. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.008
2. Kitikova O. Yu., Antonyuk M. V., Kantur T. A., Novgorodtseva T. P., Denisenko Yu. K. Rasprostranennost' i biomarkery metabolicheskogo sindroma [Prevalence and biomarkers of metabolic syndrome] // *Obesity and metabolism*. 2021. 18(3). 302-312. DOI: 10.14341/omet12704
3. Obesity and overweight. Geneve. World Health Organization (WHO). 2021. Available at: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Accessed: 30.08.2023).
4. Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Konradi A. O., Baranova E. I., Fomin V. V., Vertkin A. L., Chumakova G. A. Kontseptsiya novykh natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsiy po ozhireniyu [The concept of new national clinical guidelines on obesity] // *Russian Journal of Cardiology*. 2016. 132(4). 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
5. Ostrovskaya E. V., Romantsova T. I., Gerasimov A. V., Novoselova T. V. Rasprostranennost' metabolicheskoi zdorovogo ozhireniya po dannym vyborki Moskovskogo regiona [Prevalence of metabolically healthy obesity according to a sample of the Moscow region] // *Obesity and metabolism*. 2017. 14(4). 51-56. DOI: 10.14341/omet2017451-56
6. Larina N. G., Roitman T. I., Weber V. R., Pogrebnyak L. N., Sechenova L. V., Davydova T. A. Markery metabolicheskogo sindroma u podrostkov s konstitutsional'no-ekzogennym ozhireniyem [Markers of metabolic syndrome in adolescents with constitutionally exogenous obesity] // *Vestnik NovSU*. 2019. 3(115). 18-20. DOI: 10.34680/2076-8052.2019.3(115).18-20
7. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh arterial'noy gipertoniyei s metabolicheskimi narusheniyami i sakharnym diabetom 2-go tipa [Recommendations for the management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders and type 2 diabetes mellitus] // *Systemic hypertension*. 2020. 17(1). 7-45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051

8. Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease // *Gender Medicine*. 2007. 4(Suppl B). S162–S177. DOI: 10.1016/s1550-8579(07)80056-8

Список литературы

1. Pucci G., Alcidi R., Tap L., Battista F., Mattace-Raso F., Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature // *Pharmacological Research*. 2017. 120. 34-42. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.008

2. Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Кантур Т. А., Новгородцева Т. П., Денисенко Ю. К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. 2021. 18(3). 302-312. DOI: 10.14341/omet12704

3. Obesity and overweight Geneva // World Health Organization (WHO). 2021. URL: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Дата обращения: 30.08.2023).

4. Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О., Баранова Е. И., Фомин В. В., Верткин А. Л., Чумакова Г. А. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // *Российский кардиологический журнал*. 2016. 132(4). 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13

5. Островская Е. В., Романцова Т. И., Герасимов А. В., Новоселова Т. В. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным выборки Московского региона // *Ожирение и метаболизм*. 2017. 14(4). 51-56. DOI: 10.14341/omet2017451-56

6. Ларина Н. Г., Ройтман Т. И., Вебер В. Р., Погребняк Л. Н., Сеченева Л. В., Давыдова Т. А. Маркеры метаболического синдрома у подростков с конституционально-экзогенным ожирением // *Вестник НовГУ*. 2019. 3(115). 18-20. DOI: 10.34680/2076-8052.2019.3(115).18-20

7. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа // *Системные гипертензии*. 2020. 17(1). 7-45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051

8. Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease // *Gender Medicine*. 2007. 4(Suppl B). S162-S177. DOI: 10.1016/s1550-8579(07)80056-8

Информация об авторах

Сумеркина Вероника Андреевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0003-4842-0875, veronika.sumerkina@mail.ru

Чулков Василий Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, директор Института медицинского образования, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0952-6856, Vasily.Chulkov@novsu.ru

Головнева Елена Станиславовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); заместитель директора по научно-исследовательской работе, Многопрофильный центр лазерной медицины (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-6343-7563, main@cgilh.chel.su

Телешева Лариса Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-7884-9675, teleshevalarisa@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 616-091:619Ю9:616.45

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).576-586

ГРНТИ 76.29.50+76.29.91

Специальность ВАК 3.3.2

Научная статья

ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИЙ ШОК КАК НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПРИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Наливкина Н. А., Чирский В. С., Коваленко А. Н., Хайрутдинова Р. А., Шабалина А. Ю.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация Целью исследования является уточнение критериев диагностики острой надпочечниковой недостаточности и инфекционно-токсического шока как непосредственных причин смерти при менингококковой инфекции. В основу исследования положен клинико-морфологический анализ 27 архивных случаев летальных исходов пациентов с менингококковой инфекцией. Проводилось гистологическое исследование архивных препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Изучали количественным методом удельный объем капилляров в легких, кровоизлияния в мозговом и корковом веществе надпочечников, некрозы в корковом и мозговом слое надпочечников, а также сохраненные клетки надпочечников. По результатам исследования, при синдроме Уотерхауса-Фридериксена, к летальным случаям приводят кровоизлияния, захватывающие более 1/3 коркового вещества надпочечников. При менингококковой инфекции с развитием инфекционно-токсического шока капилляры занимают более 1/2 объема межалъвеолярных перегородок легкого. Анализ удельных объемов кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и капилляров в межалъвеолярных перегородках легких может быть использован при проведении клинико-анатомического анализа для дифференциальной диагностики синдрома Уотерхауса-Фридериксена и инфекционно-токсического шока.

Ключевые слова: инфекционно-токсический шок, синдром Уотерхауса-Фридериксена, менингококковая инфекция, индекс Керногана

Для цитирования: Наливкина Н. А., Чирский В. С., Коваленко А. Н., Хайрутдинова Р. А., Шабалина А. Ю. Острая надпочечниковая недостаточность и инфекционно-токсический шок как непосредственные причины смерти при менингококковой инфекции // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 576-586. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).576-586

Research Article

ACUTE ADRENAL INSUFFICIENCY AND INFECTIOUS-TOXIC SHOCK AS DIRECT CAUSES OF DEATH IN MENINGOCOCCAL INFECTION

Nalivkina N. A., Chirsky V. S., Kovalenko A. N., Khairutdinova R. A., Shabalina A. Yu.

Military Medical Academy named after S. M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia)

Abstract The purpose of the work is to clarify the criteria for the diagnosis of acute adrenal insufficiency and infectious-toxic shock as the direct causes of death in meningococcal infection. The study is based on a clinical and morphological analysis of 27 archival cases of fatal outcomes of patients with meningococcal infection. Histological examination of the archival preparations stained with hematoxylin and eosin was carried out. The specific volume of capillaries in the lungs, hemorrhages in the medullary and cortical substance of the adrenal glands, necrosis in the cortical and medullary layer of the adrenal glands, as well as preserved adrenal cells were studied quantitatively. According to the results of the study, in Waterhouse-

Friderichsen syndrome, hemorrhages involving more than 1/3 of the adrenal cortex lead to fatal cases. In meningococcal infection with the development of infectious-toxic shock, capillaries occupy more than 1/2 of the volume of the interalveolar septa of the lung. The analysis of specific volumes of hemorrhages in the cortical substance of the adrenal glands and capillaries in the interalveolar septa of the lungs can be used during clinical and anatomical analysis for differential diagnosis of Waterhouse-Friderichsen syndrome and infectious-toxic shock.

Keywords: infectious-toxic shock, Waterhouse-Friderichsen syndrome, meningococcal infection, Kernogan index

For citation: Nalivkina N. A., Chirsky V. S., Kovalenko A. N., Khairutdinova R. A., Shabalina A. Yu. Acute adrenal insufficiency and infectious-toxic shock as direct causes of death in meningococcal infection // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 576-586. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).576-586

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) – острое инфекционное заболевание, вызываемое бактериями антропонозами с аэрозольным механизмом передачи – *Neisseria meningitidis*, характеризующееся локальным поражением слизистой оболочки носоглотки с возможной последующей генерализацией процесса, принимающей форму менингита, менингококкемии, менингита с менингококкемией, менингоэнцефалита [1]. Менингококковая инфекция остается во всем мире опасным заболеванием с высоким уровнем летальности и представляет серьезную проблему для здравоохранения, экономики и общества.

В группы наибольшего риска развития менингококковой инфекции входят дети до 1 года (24 %), а также лица в возрасте от 45 до 64 лет (19 %) и старше (27 %) [2]. Летальность в призывном возрасте (18-27 лет) составляет 5 % [3].

Течение инфекционного процесса при данной патологии может привести к наступлению летального исхода вследствие:

- инфекционно-токсического шока (ИТШ);
- синдрома Уотерхауса-Фридериксена (СУФ) с развитием острой надпочечниковой недостаточности;
- отёка-набухания головного мозга вследствие вклинения продолговатого мозга и мозжечка в большое затылочное отверстие [4].

При этом, если вклинение продолговатого мозга и мозжечка в большое затылочное отверстие имеет характерную клиническую и морфологическую картину и может быть диагностировано у постели больного, а в случае летального исхода и у секционного стола, то в ситуации с первыми двумя непосредственными причинами смерти всё намного сложнее. У каждого больного с менингококковой инфекцией развивается в той или иной степени выраженный инфекционно-воспалительный процесс, который может сопровождаться развитием как синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с тромбозами сосудов и последующими множественными, в том числе и в надпочечниках, кровоизлияниями, так и ИТШ. Определить, какой из патологических процессов был ведущим, то есть что было основной причиной резкого снижения артериального давления и развития шока – острая надпочечниковая недостаточность вследствие кровоизлияния в

надпочечники (опять же насколько они должны быть выражены, какие отделы органа должны быть поражены?) или реакция иммунной системы на антигены *Neisseria meningitidis* с развитием ИТШ, – в настоящее время затруднительно не только в клинике при проведении интенсивной терапии, но и во время клинко-анатомического анализа летального исхода.

Поэтому целью исследования стало уточнение критериев диагностики острой надпочечниковой недостаточности и инфекционно-токсического шока как непосредственных причин смерти при менингококковой инфекции.

Материалы и методы

В основу исследования положено клинко-морфологический анализ 27 архивных случаев летальных исходов пациентов с клиническим диагнозом: менингококковая инфекция. Среди наблюдений было примерно равное соотношение мужчин и женщин. Их возраст колебался от 1 года до 56 лет. У всех пациентов были такие летальные исходы как инфекционно-токсический шок, острая надпочечниковая недостаточность за счет СУФ, отек – набухание головного мозга.

Проводилось гистологическое исследование архивных препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Изучение препаратов проводили с использованием светооптического микроскопа Zeiss Scope1.

Определяли количественным методом удельный объем капилляров в легких, кровоизлияния в мозговом и корковом веществе надпочечников, некрозы в корковом и мозговом слое надпочечников, а также сохранные клетки надпочечников. Их подсчет был произведен с помощью окулярного морфометрического устройства многоцелевого назначения в 10 полях зрения и вычислением среднего значения [5]. Индекс Керногана артерий и вен в легком изучали в 10 полях зрения соотношением толщины стенки к ее просвету умноженную на 100% и вычислением среднего значения [6]. Полуколичественным методом оценивали головной мозг (отек, вклинение в большое затылочное отверстие, кровоизлияния, полнокровие, признаки менингита), легкие (отек, полнокровие, кровоизлияния, тромбы), миокард (полнокровие, кровоизлияния, дистрофия кардиомиоцитов, наличие признаков миокардита), печень (полнокровие, кровоизлияния, дистрофия гепатоцитов, центролобулярные некрозы), почки (полнокровие, кровоизлияния, дистрофия). Вывод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью персонального компьютера и пакета «Microsoft Office 2016». Статистическая обработка результатов выполнена при помощи табличного редактора «Excel», в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм», а также пакета «Statistica 10 for Windows». Описательная статистика числовых данных в группах наблюдения производилась путем вычисления средних значений исследуемых величин и их среднеквадратичных отклонений (σ) и стандартных ошибок среднеквадратичного отклонения (m). Оценку статистической

значимости показателей и различий оцениваемых выборок производили по тесту Манна-Уитни.

Результаты исследования

Для решения поставленной задачи исследования нам необходимо было определить распределение пациентов в зависимости от наличия у них признаков острой надпочечниковой недостаточности (ОНН) и инфекционно-токсического шока (ИТШ).

Считается, что в основе развития ОНН лежит резкое снижение секреции корковым веществом надпочечников кортизола и альдостерона, дефицит которых приводит к потере натрия, задержке калия, гиповолемии, тяжёлым гемодинамическим расстройствам. При этом выпадение секреции катехоламинов в мозговом слое надпочечников, занимающем около 10% объема органа, не играет существенной роли в развитии ОНН, так как катехоламины, помимо мозгового слоя коры надпочечников, секретируются ещё и хромаффинной тканью вне надпочечников и симпатическими ганглиями. Таким образом, основным проявлением ОНН становится гиповолемический шок, обусловленный в первую очередь гипонатриемией и снижением чувствительности надпочечников к ангиотензину II [7].

Морфологической основой ОНН являются кровоизлияния и некрозы в корковом и мозговом слое надпочечников.

Для ИТШ характерно уменьшение объёма циркулирующей крови и скорости кровотока, увеличение депонирования крови, снижение венозного возврата крови к сердцу, падение тонуса артериол и вен вплоть до их пареза и резкое уменьшение общего периферического сопротивления сосудистого русла [8].

Снижение общего периферического сосудистого сопротивления является основной, хотя и не единственной причиной развития артериальной гипотензии при ИТШ. Предполагается, что нарушение сосудистого тонуса при ИТШ связано с повреждением эндотелиальных клеток, тромбоцитов, нейтрофилов, появлением микроэмболов, оксида азота, медиаторов вазодилатации (простаглицлина, гистамина, брадикинина), уменьшением числа α -рецепторов в сосудистой стенке [9].

Морфологическим признаком ИТШ является снижение тонуса артериол, которое определяется с помощью исследования их индекса Керногана, и увеличение удельного объема капилляров. Органом, где данные изменения должны быть наиболее выражены, являются легкие (венозная кровь, оттекающая от органов наиболее насыщена эндотоксинами).

Таким образом, мы провели анализ распределения пациентов в зависимости от выраженности у них кровоизлияний и некрозов в корковом и мозговом слоях надпочечников и ИК артериол и венул, а также удельным объемом капилляров легких. Наиболее показательным стало их распределение в зависимости от удельных объемов кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и капилляров в легких (рисунок 1).

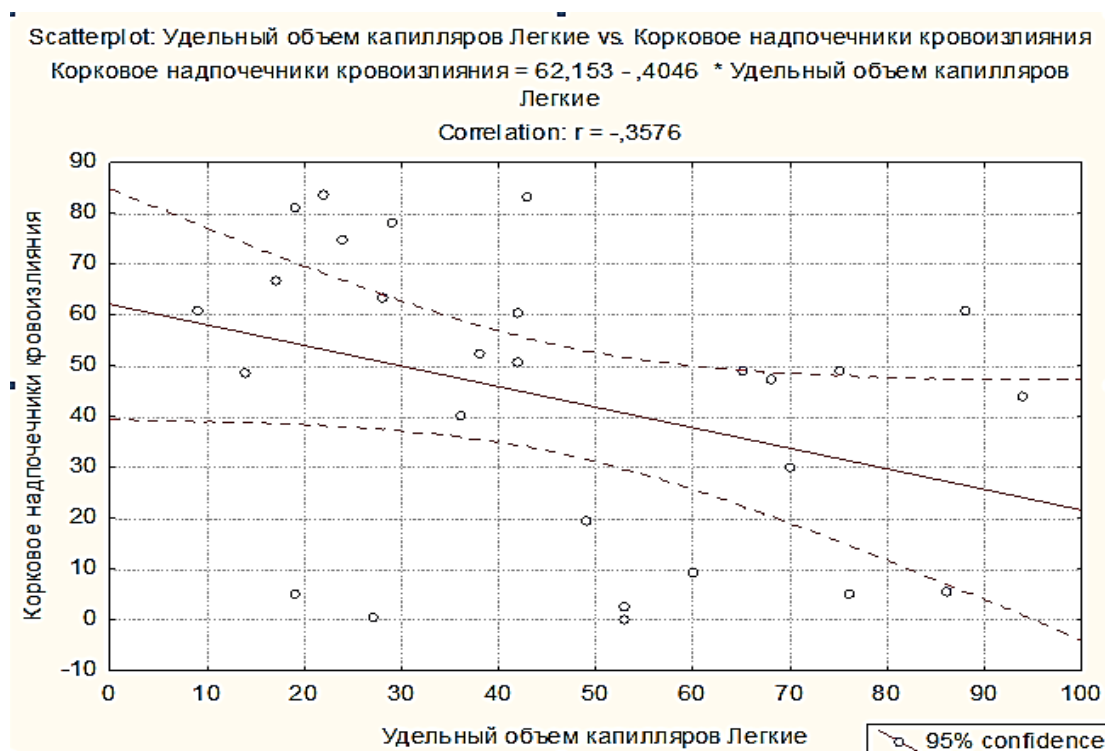


Рисунок 1. Распределение пациентов с ГМИ в зависимости от удельных объемов кровоизлияний в надпочечниках и капилляров в легких

На представленном плоте ось ординат отражает выраженность кровоизлияний в корковом веществе надпочечников, а ось абсцисс – объем, занимаемый капиллярами в межалъвеолярных перегородках легких. Изучив таблицу, мы получили следующие основные группы: с высоким удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и малым удельным объемом капилляров в легких, с малым удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и высоким удельным объемом капилляров в легких, с высокими удельными объемами кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и капилляров в легких. Кроме того, несколько пациентов оказались в группе с малыми удельными объемами кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и капилляров в легких.

Возникла рабочая гипотеза о том, что четвертая группа связана с наличием у пациентов гнойного менингоэнцефалита, причиной летального исхода которых стало вклинение головного мозга в большое затылочное отверстие вследствие его отека. Исключив пациентов (6 чел.) с данным механизмом летального исхода, мы получили следующее распределение оставшихся (рисунок 2).

Анализируя данный плот, мы видим, что большая часть пациентов (12 человек) находится в группе (на плоте слева вверху), для которой удельный объем кровоизлияний в корковом веществе надпочечников составлял более $\frac{1}{3}$ его вещества, а объем капилляров занимал менее $\frac{1}{2}$ межалъвеолярных перегородок, то есть эта группа, для которой имеется морфологический субстрат характерный только для СУФ.

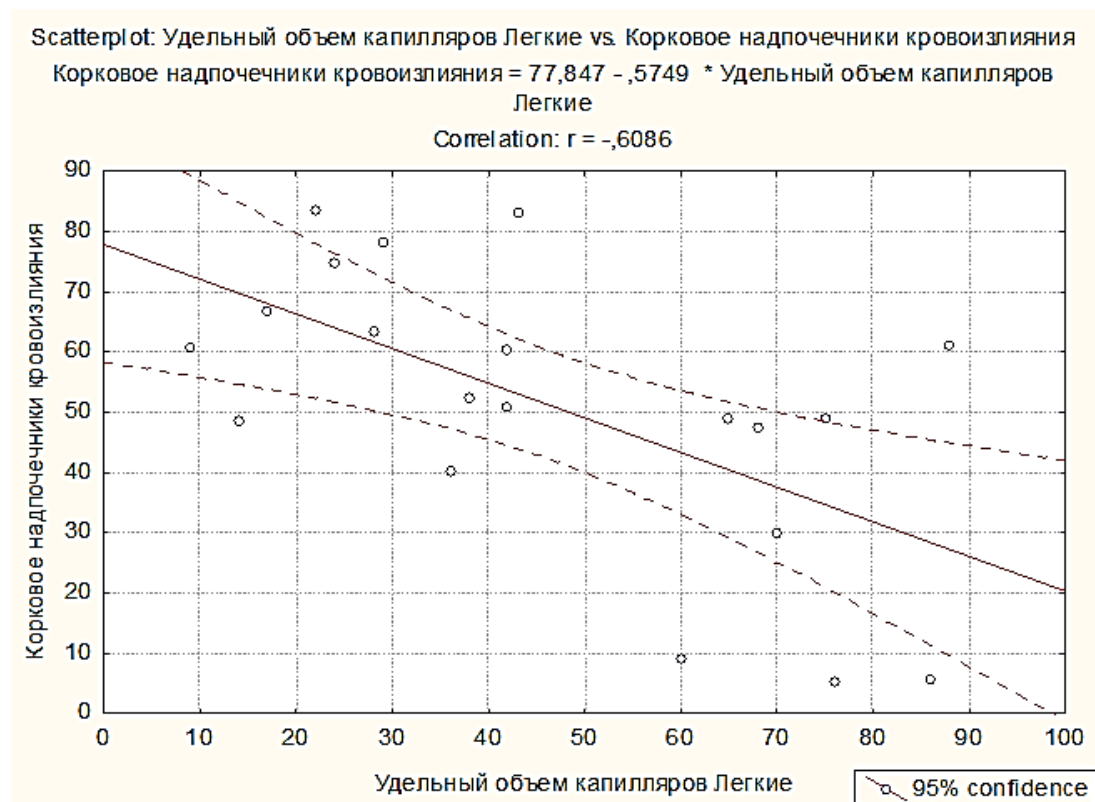


Рисунок 2. Распределение пациентов с ГМИ в зависимости от удельных объемов кровоизлияний в надпочечниках и капилляров в легких после исключения умерших от гнойного менингоэнцефалита

Для группы из 4 пациентов (на плоте справа внизу) были характерны занимавшие более $\frac{1}{2}$ межальвеолярных перегородок капилляры в легких, с поражением менее $\frac{1}{3}$ коркового вещества надпочечников, т. е. эта группа, для которой имеется морфологический субстрат характерный только для ИТШ.

Также для группы из 4 пациентов (на плоте справа сверху) были характерны занимавшие более $\frac{1}{2}$ межальвеолярных перегородок капилляры в легких, а также поражение более $\frac{1}{3}$ коркового вещества надпочечников. В этой группе были морфологические признаки как СУФ, так и ИТШ.

Пациентов, умерших при поражении менее $\frac{1}{3}$ коркового вещества надпочечников с удельным и объемом капилляров, составляющих менее $\frac{1}{2}$ межальвеолярных перегородок легких, при отсутствии вклинения головного мозга в большое затылочное отверстие вследствие гнойного менингоэнцефалита, не было.

Таблица 1. Клинические и морфологические показатели, характерные для пациентов умерших вследствие СУФ и ИТШ

Группа Признак	СУФ (1 группа) (n=12)	ИТШ (2 группа) (n=4)	СУФ+ИТШ (3 группа) (n=4)
Пол	мужской 42 %, женский 58 %	мужской 50 %, женский 50 %	мужской 100 %

Возраст	1-27	18-52	19-25
Непосредственная причина смерти	СУФ+ИТШ	СУФ+ИТШ	СУФ+ИТШ
Время наступления летального исхода, сутки	1-3	1-4	1-3
Эритроциты, млн/мм ³	2,70	2,87	2,65
Гемоглобин, г/л	74	80	95
Тромбоциты, тыс./мм ³	61	68	80
Общий билирубин, мкмоль/л	13,1	18,1	30,0
Протромбиновый индекс, %	46	50	40
АСТ, Ед/л*	178	117	120
АЛТ, Ед/л*	90	100	145
Креатинин, мкмоль/л	160	140	165
Отек ГМ, %	83	75	100
Признаки серозного менингита, %	75	25	25
Дистрофические изменения нейронов, %	58	75	75
Полнокровие ГМ, %	83	75	100
Кровоизлияния в ГМ, %	92	100	85
Отёк легких, %	75	50	85
Тромбы в легком, %	58	25	25
Миокардит, %	67	0	25
Полнокровие сосудов сердца, %	75	50	25
Кровоизлияния в сердце, %	58	75	100
Полнокровие сосудов почек, %	83	75	50
Кровоизлияния в почках, %	33	100	50
Тромбы в почках, %	42	0	75
Кровоизлияния в печени, %	33	75	25
Полнокровие сосудов печени, %	83	75	75
Некрозы в печени, %	25	50	75
Дистрофические изменения гепатоцитов, %	75	25	75
Индекс Керногана артериол легких	32	26	23
Индекс Керногана венул легких	19	18	16
Удельный объем капилляров в легких, %	35	73	74

Примечание: * АСТ– аспаратаминотрансфераза, АЛТ–аланинаминотрансфераза

Сравнивая пациентов с СУФ и ИТШ необходимо отметить, что пациентов мужского и женского пола среди них было примерно одинаково. Все они умирали в первые четыре сутки болезни. Клинически, как непосредственная причина смерти, им было диагностировано сочетание СУФ и ИТШ. При этом СУФ встречался только у детей (66 %) и в молодом возрасте. ИТШ выявлялся как в молодом, так и в зрелом возрасте.

В клинических анализах крови и при морфологическом исследовании определялись проявления ДВС-синдрома – тромбоз сосудов, развитие коагулопатии потребления. Кроме того, отмечались признаки цитолиза вследствие ишемического повреждения паренхиматозных клеток органов.

При СУФ в надпочечниках кровоизлияния в корковом слое занимали от 1/3 до 2/3 объема слоя (в среднем – 58 %), в 42 % случаев их объем более 2/3 объема слоя. При этом некрозы в корковом веществе чаще (83 %) были до 1/3 объема слоя, объемом от 1/3 до 2/3 встречались только в 8 %, а более 2/3 в 9 %. Соответственно в 83 % случаев сохранённые клетки в корковом веществе занимали менее 1/3 объема слоя, и в 17 % – от 1/3 до 2/3 коркового вещества надпочечника. Чаще (67 %) кровоизлияния в мозговом веществе надпочечников занимали более 2/3 объема, а от 1/3 до 2/3 в 33 % случаев. Некрозы в мозговом веществе в большинстве случаев (50 %,) занимали до 1/3 объема слоя, от 1/3 до 2/3 объема встречались в 17 %, а более 2/3 в 33 % случаев. Также, как и в корковом веществе в 83 % случаев сохранённые клетки мозгового вещества занимали менее 1/3 объема слоя, и в 17 % – от 1/3 до 2/3 мозгового вещества надпочечника.

При ИТШ в надпочечниках кровоизлияния в корковом слое занимали менее 1/3 объема слоя в 100 %. Некрозы в корковом веществе в 100% были до 1/3 объёма слоя. Соответственно в 100% случаев сохранённые клетки в корковом веществе занимали менее 1/3 объема слоя. Чаще (75%) кровоизлияния в мозговом веществе надпочечников занимали менее 1/3 слоя, а от 1/3 до 2/3 объёма встречались в 15%. Некрозы в мозговом веществе в 100% занимали до 1/3 объёма слоя. Так же, как и в корковом веществе в 100% случаев сохранённые клетки мозгового вещества занимали менее 1/3 объема слоя надпочечника.

При наличии СУФ и ИТШ в надпочечниках кровоизлияния в корковом слое занимали от 1/3 до 2/3 объёма слоя 75%, менее 1/3 объёма слоя в 25%. Некрозы в корковом веществе в 75% были до 1/3 объема слоя, а от 1/3 до 2/3 объема слоя в 25%. Соответственно, в 100% случаев сохранённые клетки в корковом веществе занимали менее 1/3 объёма слоя. Чаще (75%) кровоизлияния в мозговом веществе надпочечников занимали менее 1/3 слоя, а более 2/3 встречались в 25%. Некрозы в мозговом веществе в 100% занимали до 1/3 объема слоя. Также, как и в корковом веществе в 100% случаев сохранённые клетки мозгового вещества занимали менее 1/3 объема слоя надпочечника.

Отмечаемый более низкий (примерно в 1,5 раза) индекс Керногана артериол легких у пациентов с ИТШ по сравнению с умершими от СУФ свидетельствуют о расширении артериол у данной категории больных менингококковой инфекцией вследствие имеющегося выраженного эндотоксикоза, способствуя заполнению кровью капиллярного русла (имеется сильная обратная корреляционная связь ($r > -0,73$, $p = 0,004$) между индексом Керногана в артериолах легкого и удельным объемом капилляров легких; удельный объем капилляров при ИТШ в 2 раза больше, чем при СУФ).

Выводы

1. Анализ удельных объёмов кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и капилляров в межалвеолярных перегородках легких может использоваться при проведении клинико-анатомического анализа для дифференциальной диагностики СУФ и ИТШ.
2. Критическими с точки зрения развития летального исхода вследствие СУФ являются кровоизлияния, захватывающие более 1/3 коркового вещества надпочечников.
3. При менингококковой инфекции с развитием ИТШ капилляры занимают более 1/2 объема межалвеолярных перегородок легкого.

Список литературы

1. MacNeil J. R., Blain A. E., Wang X., Cohn A. C. Current epidemiology and trends in meningococcal disease United States, 1996-2015 // Clinical Infectious Diseases. 2018. 66(8). 1276-1281. DOI: 10.1093/cid/cix993
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, 2020. 256 с.
3. Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Горелик Е. Ю., Вильниц А. А., Маркова К. В. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема // Поликлиника. 2020. 3. 43-46.
4. Жданов К. В., Коваленко А. Н., Чирский В. С., Гусев Д. А., Наивкина Н. А., Цинзерлинг В. А., Гоигорьев С. Г., Хайрутдинова Р. А., Исаков А. Н., Шарабханов В. В. Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у взрослых // Терапевтический архив. 2022. 94(11). 1252-1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931
5. Ковалева М. А., Жмеренецкий К. В. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных // Журнал медико-биологических исследований. 2020. 8(1). 79-88. DOI: DOI 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79
6. Никель В. В., Ефремова В. П. Возрастные изменения индекса Керногана венозных сосудов полых и паренхиматозных органов на этапах постнатального онтогенеза // Успехи геронтологии. 2016. 29(5). 732-736.

7. Carvalho R., Henriques F., Teixeira S., Coimbra P. Fatal Waterhouse-Friderichsen syndrome in an adult due to serogroup Y *Neisseria meningitidis* // *BMJ Case Reports*. 2021. 14(2). e238670. DOI: 10.1136/bcr-2020-238670

8. Capel E., Barnier J.-P., Zomer A. L., Bole-Feysot C., Nussbaumer T., Jamet A., Lécuyer H., Euphrasie D., Virion Z., Frapy E., Pélissier P., Join-Lambert O., Rattei T., Bourdoulous S., Nassif X., Coureuil M. Peripheral blood vessels are a niche for blood-borne meningococci // *Virulence*. 2018. 8(8). 1808-1819. DOI: 10.1080/21505594.2017.1391446

9. Brusletto B. S., Hellerud B. C., Olstad O. K., Ovstebo R., Brandtzaeg P. Transcriptomic changes in the large organs in lethal meningococcal shock are reflected in a porcine shock model // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. 12. 908204. DOI: 10.3389/fcimb.2022.908204

References

1. MacNeil J. R., Blain A. E., Wang X., Cohn A. C. Current epidemiology and trends in meningococcal disease United States, 1996-2015 // *Clinical Infectious Diseases*. 2018. 66(8). 1276-1281. DOI: 10.1093/cid/cix993

2. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2020 godu: gosudarstvennyy doklad [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State report]. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Moscow, 2020. 256 p.

3. Lobzin Yu. V., Skripchenko N. V., Gorelik E. Yu., Vilnitz A. A., Markova K. V. Meningokokkovaya infektsiya u detey kak mediko-sotsial'naya problema [Meningococcal infection in children as a medical and social problem] // *Polyclinic*. 2020. 3. 43-46.

4. Zhdanov K. V., Kovalenko A. N., Chirsky V. S., Gusev D. A., Naivkina N. A., Tsinerling V. A., Goigoryev S. G., Khairutdinova R. A., Ishakov A. N., Sharabkhanov V. V. Analiz letal'nykh iskhodov meningokokkovoy infektsii u vzroslykh [Analysis of fatal outcomes of meningococcal infection in adults] // *Therapeutic archive*. 2022. 94(11). 1252-1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931

5. Kovaleva M. A., Zhmerenetsky K. V. Obzor pryamykh metodov izucheniya mikrotsirkulyatsii i otsenki poluchennykh dannyykh [Review of direct methods for studying microcirculation and evaluating the data obtained] // *Journal of medical and biological research*. 2020. 8(1). 79-88. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79

6. Nickel V. V., Efremova V. P. Vozrastnyye izmeneniya indeksa Kernogana venoznykh sosudov polykh i parenkhimatoznykh organov na etapakh postnatal'nogo ontogeneza [Age-related changes in the Kernogan index of venous vessels of hollow and parenchymal organs at the stages of postnatal ontogenesis] // *Advances in Gerontology*. 2016. 29(5). 732-736.

10. Carvalho R., Henriques F., Teixeira S., Coimbra P. Fatal Waterhouse-Friderichsen syndrome in an adult due to serogroup Y *Neisseria meningitidis* // *BMJ Case Reports*. 2021. 14(2). e238670. DOI: 10.1136/bcr-2020-238670

11. Capel E., Barnier J.-P., Zomer A. L., Bole-Feysot C., Nussbaumer T., Jamet A., Lécuyer H., Euphrasie D., Virion Z., Frapy E., Pélissier P., Join-Lambert O., Rattei T.,

Bourdoulous S., Nassif X., Coureuil M. Peripheral blood vessels are a niche for blood-borne meningococci // Virulence. 2018. 8(8). 1808-1819. DOI: 10.1080/21505594.2017.1391446

7. Brusletto B. S., Hellerud B. C., Olstad O. K., Ovstebo R., Brandtzaeg P. Transcriptomic changes in the large organs in lethal meningococcal shock are reflected in a porcine shock model // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022. 12. 908204. DOI: 10.3389/fcimb.2022.908204

Информация об авторах

Наливкина Наталья Александровна – старший преподаватель, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9592-6858, natali.nalivkina@yandex.ru

Чирский Вадим Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3215-3901, v_chirsky@mail.ru

Коваленко Александр Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, доцент, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2976-8051, 9268754@mail.ru

Хайрутдинова Регина Алексеевна – врач-анестезиолог-реаниматолог, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3762-332X, haric03@list.ru

Шабалина Анастасия Юрьевна – курсант 6 курса, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5221-804X, Nkukushena@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 616.36-002:616.4

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).587-598

ГРНТИ 76.29.34+76.29.37

Специальность ВАК 3.3.2

Научная статья

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Румянцев Е. Е., Стриканов И. А.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В статье рассматриваются вопросы диагностики аутоиммунного гепатита и важности своевременного проведения биопсии печени с гистологическим исследованием. Из-за отсутствия специфических диагностических маркеров и большой гетерогенности клинических, лабораторных и гистологических признаков, а также учитывая сравнительную редкость заболевания, диагностика аутоиммунного гепатита может быть затруднена. Поэтому в данном обзоре обобщаются сведения о этиопатогенезе, клинических, серологических и гистологических проявлениях аутоиммунного гепатита. Особое внимание уделено различной специфичности морфологических признаков, таких как портальный гепатит, центрилобулярные некрозы, розеткообразование, эмпериполез и их значимости в зависимости от присутствия лабораторных признаков аутоиммунного гепатита. Приведены визуальные примеры морфологических проявлений. Также в статье подчеркивается важность комплексного подхода к признакам и симптомам для выявления аутоиммунного гепатита и дифференциальной диагностики с другими патологиями печени: вирусными гепатитами, лекарственными повреждениями печени, первичными холангитами, болезнью Вильсона-Коновалова. Учёт всех доступных данных критически важен в постановке диагноза аутоиммунного гепатита.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоантитела, гистология, портальный гепатит, гепатоцеллюлярные розетки, эмпериполез

Для цитирования: Румянцев Е. Е., Стриканов И. А. Роль морфологического исследования и лабораторных методов в диагностике аутоиммунного гепатита // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 587-598. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).587-598

Research Article

THE ROLE OF MORPHOLOGICAL EXAMINATION AND LABORATORY METHODS IN THE DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

Rumyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract The article discusses the issues of diagnosing autoimmune hepatitis and the importance of timely liver biopsy with histological examination. Due to the lack of specific diagnostic markers and vast heterogeneity of clinical, laboratory and histological features, and also considering relatively rare incidence of the disease, the diagnosis of autoimmune hepatitis can be difficult. Therefore, this review summarises the etiopathogenesis, clinical, serological and histological manifestations of autoimmune hepatitis. Special attention is paid to the different specificity of morphological features such as portal hepatitis, centrilobular necroses, rosette formation, emperipolesis and their significance depending on the presence of laboratory signs of autoimmune hepatitis. Visual examples of morphological manifestations are presented. The article also emphasises the importance of a comprehensive approach to signs and symptoms for the detection of autoimmune hepatitis and differential diagnosis with other liver pathologies: viral hepatitis, drug-induced liver

injury, primary cholangitis, and Wilson's disease. Consideration of all available data is crucial in the diagnosis of autoimmune hepatitis.

Keywords: autoimmune hepatitis, autoantibodies, histology, portal hepatitis, hepatocellular rosettes, emperipolesis

For citation: Rumyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A. The role of morphological examination and laboratory methods in the diagnosis of autoimmune hepatitis // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 587-598. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).587-598

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое воспалительное заболевание печени с прогрессирующим перипортальным воспалением. Его этиология до конца не изучена. Для него типично увеличение таких биохимических показателей как аминотрансферазы, IgG, гипергаммаглобулинемия и появление аутоантител в сыворотке крови.

АИГ встречается достаточно редко: заболеваемость оценивается в 10-25 человек на 100000 населения. Болезнь обычно поражает женщин среднего возраста, но встречаются случаи заболевания в детском или подростковом возрасте. Пик приходится на возраст 50-60 лет, менее выраженный подъём заболеваемости наблюдается в 14-24 года. Как и при других аутоиммунных заболеваниях, при АИГ наблюдается преобладание женщин, соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1:4 - 1:6 [1].

Диагностика заболевания вызывает определенные сложности, в том числе учитывая невысокую его распространенность, что приводит к несвоевременной диагностике и ухудшению прогноза.

Этиология и патогенез

Этиология АИГ неизвестна. Высказываются предположения о первичном повреждении гепатоцитов неспецифическими факторами, например экологическими (пусть даже недостаточными для того, чтобы назвать процесс вторичным), которое открывает иммунным клеткам доступ к внутриклеточным структурам гепатоцитов, провоцируя иммунный ответ на собственные белки. В случае генетической предрасположенности к гиперэргическому иммунному ответу на эти белки может формироваться выраженный аутоиммунитет [2].

Патогенез АИГ также малоизучен. Показано как участие клеточного звена иммунитета в аутоиммунном повреждении через активацию CD8+ цитотоксических лимфоцитов [3], так и участие в процессе многих специфических антител к антигенам гепатоцитов, преимущественно класса IgG [4].

Классификация

По этиологии различают первичные и вторичные (возникшие на фоне предшествовавшего повреждения печени, иммунного или неиммунного генеза) АИГ.

Серологически принято выделять два типа АИГ. АИГ первого типа определяется наличием антинуклеарных антител (ANA) и/или антигладкомышечных антител (ASMA). АИГ 2-го типа встречается реже и в основном у пациентов детского возраста. Он характеризуется наличием антител против микросом печени/почек (LKM1) и/или антигена цитозоля печени (LC1). Иногда выделяют третий тип, для которого характерны anti-SLA/LP антитела, часто выявляются ASMA, ревматоидный фактор, антимитохондриальные антитела (AMA), антитела к антигенам печеночной мембраны (LMA). Клинически третий тип схож с первым и рассматривается как его подтип [2].

Клиническая картина АИГ I типа обычно характеризуется более легким течением и возникновением длительных стойких рецидивов после курса иммуносупрессии, тогда как тип II протекает тяжелее, чаще с необходимостью пожизненной терапии глюкокортикоидными средствами для замедления процесса. В плане диагностики и лечения сложившееся разделение АИГ на I и II типы подвергается сомнению, на практике высказываются предложения основываться на чувствительности или резистентности к глюкокортикоидной терапии (которая не всегда совпадает с традиционным серологическим или клиническим типом) [5].

Лабораторные и клинических признаки

АИГ может проявляться как случайно выявляемым бессимптомным повышением уровня печеночных ферментов в крови, так и более тяжелым течением, вплоть до фульминантного гепатита. Во многих случаях клиническая картина характеризуется стертым началом и медленным прогрессированием заболевания с неспецифическими проявлениями, такими как усталость и недомогание, вследствие чего примерно у трети пациентов на момент постановки диагноза АИГ находится на поздних стадиях фиброза. Ещё примерно у трети пациентов заболевание начинается с острых симптомов – таких как вторичный аутоиммунный гепатит, развивающийся на фоне других rozpoznанных повреждений печени (лекарственных, токсических, метаболических и др.) или истинно первичный острый АИГ. При остром начале болезни АИГ клинически неотличим от острого гепатита, вызванного другими причинами [6]. Более того, отмечаются случаи серонегативного дебюта, когда уровень IgG может быть в пределах нормы, а антинуклеарные (ANA) и/или антигладкомышечные антитела (SMA) не определяться при первом обследовании [7], что ещё больше затрудняет диагностику.

Обычными симптомами при обследовании являются признаки повреждения паренхимы печени и повышение сывороточного уровня аминотрансфераз, от незначительного до 50-кратного. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) обычно повышается более значительно, чем уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ). Повышение уровня холестатических ферментов не характерно, за исключением случаев с сочетанным первичным билиарным холангитом (ПБХ) или первичным

склерозирующим холангитом (ПСХ) [7]. Повышение уровня сывороточных глобулинов (сывороточного γ -глобулина или IgG) наблюдается у 90% пациентов. Интересно отметить, что среди пациентов с острым, симптоматичным началом заболевания, нормальный уровень IgG может встречаться в 25-39% случаев [8]. Уровни IgA и IgM при АИГ обычно не превышают нормальных значений, при их повышении проводить дифференциальную диагностику с повреждениями печени другой этиологии, например при алкогольной болезни печени или ПБХ [9].

Циркулирующие аутоантитела считаются отличительным признаком АИГ и, как было сказано ранее, используются в иммунологической классификации, согласно которой выделяют АИГ I типа (ANA/ASMA) и II типа (LKM1/ LC1). У взрослых значимыми считаются титры антител более 1:40 [2]. Аутоантитела могут не обнаруживаться, особенно в случаях тяжелого течения заболевания (аутоантителонегативный АИГ) [10]. Следует отметить, что аутоантитела могут обнаруживаться в крови как у здоровых пациентов, так и при других, неаутоиммунных, гепатопатиях. Согласно различным источникам, у бессимптомных доноров крови выявляемость ANA в любом титре колеблется от 4% до 26%, причем почти 15% случаев положительны при разведении 1:40, а до 10% беременных женщин также являются ANA-положительными. ANA обнаруживаются примерно у 5% лиц с гепатитом С, при этом их титры превышают 1:100. Наличие аутоантител отмечено у 21% взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), при этом наблюдения не коррелировали с тяжестью поражения по гистологическим признакам и наличием стеатогепатита [11].

Морфологические признаки

Гистологическое исследование является обязательным условием для подтверждения диагноза АИГ и для оценки прогрессирования, степени тяжести процесса. Биопсия печени должна проводиться во всех случаях после постановки диагноза АИГ, при отсутствии абсолютных противопоказаний [2]. Биопсия печени особенно важна для дифференциальной диагностики АИГ, так как возможно обнаружить признаки других специфических повреждений печени. Кроме того, биопсия позволяет выявить возможные сопутствующие заболевания, особенно алкогольное повреждение печени и НАЖБП (учитывая их распространенность). Также важно обнаружить признаки так называемого «синдрома аутоиммунного перекреста» – сочетания паренхиматозного АИГ и аутоиммунных заболеваний желчевыводящих путей. Важным моментом является получение образца до начала лечения, поскольку иммуносупрессия может ослабить воспалительные признаки, приводя к ложноотрицательному диагнозу – и наоборот, сохраняющиеся на фоне лечения признаки воспаления, особенно портальный гепатит, и наличие плазматических клеток в биоптатах, можно расценивать как предикторы высокого риска рецидива АИГ при прекращении иммуносупрессии.

АИГ проявляется тяжелым хроническим гепатитом с интенсивным портальным воспалением и значительным повреждением гепатоцитов долек. Портальное воспаление представлено мононуклеарными клетками, в основном лимфоцитами, с переменным количеством плазматических клеток (рисунки 1, 2). Могут встречаться эозинофилы и нейтрофилы. Плазматические клетки считаются типичными для АИГ, но их наличие не является ни достаточным, ни необходимым для постановки диагноза, поскольку они встречаются редко или отсутствуют примерно в трети случаев. Однако обнаружение плазматических клеток в виде скоплений (кластеров) в значительной степени указывает на АИГ (рисунок 2). В недавнем критическом обзоре гистологических особенностей АИГ [12] наличие скоплений плазматических клеток (определяемых как скопление 5 и более плазматических клеток) в дольке было наиболее распространенным диагностическим признаком. Для более точного определения плазматических клеток можно использовать иммуногистохимическое окрашивание на MUM-1 или CD38.

В печеночных дольках обнаруживается некротическое воспалительное поражение – от очаговых до сливных междольковых некрозов. Часто встречаются апоптотические тельца. Множественные очаги некроза могут сопровождаться баллонной дистрофией гепатоцитов и воспалением синусоидов, что может напоминать острый вирусный гепатит. Однако для АИГ типична картина, когда на ранних этапах у пациента наблюдаются изолированные центрилобулярные некрозы с сохранением портальных трактов, пусть и с воспалительной инфильтрацией (рисунок 1). Считается, что это ранний признак, который предшествует открытому портально-доминантному (классическому) АИГ. Действительно, подобная картина некроза часто встречается у пациентов с острым началом заболевания [13]. В редких случаях может развиваться массивный панлобулярный некроз, приводящий к печеночной недостаточности.

Большое внимание уделяется наличию гепатоцеллюлярных розеток и эмпериполеза как классическим изменениям при АИГ [5, 11]. Розетки определяются как гепатоциты, расположенные вокруг узкого центрального просвета, и представляют собой регенеративную реакцию на повреждение (рисунок 3). Формирование фиброзных перегородок изолирует группы печёночных клеток, объединяющихся в группы в виде розеток. Жировая дистрофия гепатоцитов при АИГ отсутствует. Кроме розеткообразования может обнаруживаться гигантоклеточная трансформация гепатоцитов – она встречается при заболеваниях печени у новорожденных, может крайне редко наблюдаться у взрослых с диагнозом АИГ. Эмпериполез характеризуется наличием мононуклеарной воспалительной клетки (лимфоцита или плазматической клетки), внедрившейся в цитоплазму гепатоцита и встречается в 65-78% случаев АИГ. Эмпериполез и розеткообразование считаются более точными признаками АИГ по сравнению с плазматическими клетками и портальным гепатитом. Однако было показано, что эмпериполез связан

с выраженностью активности деструктивного процесса, а не с этиологией. Важно отметить, что как и при других заболеваниях печени, выраженность клинических проявлений и лабораторных изменений часто не совпадает с выраженностью морфологических изменений [10]. Кроме того, эмпериоплез трудно надежно оценить в рутинной практике с помощью световой микроскопии, и лучше всего он оценивается с помощью электронной микроскопии.

Холестаз не характерен для АИГ, но легкая степень может наблюдаться в случаях с выраженным лобулярным воспалением. Поражение желчных протоков выявляется у 83% больных АИГ и часто напоминает признаки ПБХ, даже после исключения синдрома аутоиммунного перекреста. Наличие той или иной степени поражения желчевыводящих путей при АИГ не обязательно означает изменение диагноза. Желчные протоки не являются мишенью при АИГ, и, вероятно, их повреждение представляет собой «сопутствующий ущерб» при выраженном воспалительном процессе, о чём свидетельствует регресс изменений при иммуносупрессивной терапии [14]. Таким образом, выраженная деструкция желчных протоков (дуктопения) не является признаком АИГ и дает основание заподозрить первичный билиарный холангит. Следует отметить, что при наличии выраженного фиброза или цирроза печени эти признаки хронического холестаза уже не имеют диагностической ценности.

Приводим конкретный пример гистологии печени у больной АИГ 15 лет, умершей на 7-й день болезни, по результатам патологоанатомического исследования (рисунки 1-3). Гистологическое исследование было проведено посмертно, биопсия печени не проводилась вследствие тяжести состояния. Из лабораторных показателей характерными были уровни АЛТ и АСТ, увеличенные в 25 и 7 раз соответственно, а также присутствие аутоантител в плазме крови.

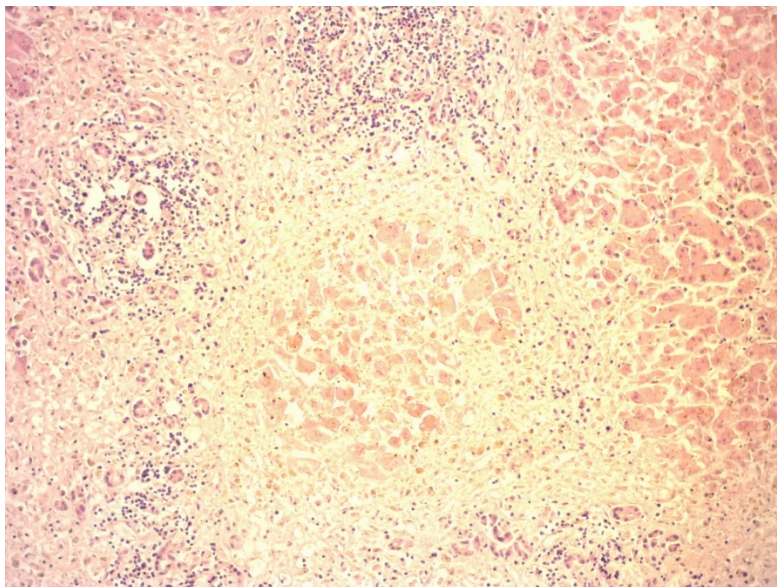


Рисунок 1. Центрилобулярный некроз с портальными трактами, менее затронутыми некротическим процессом. Гематоксилин-эозин, оригинальное увеличение x100

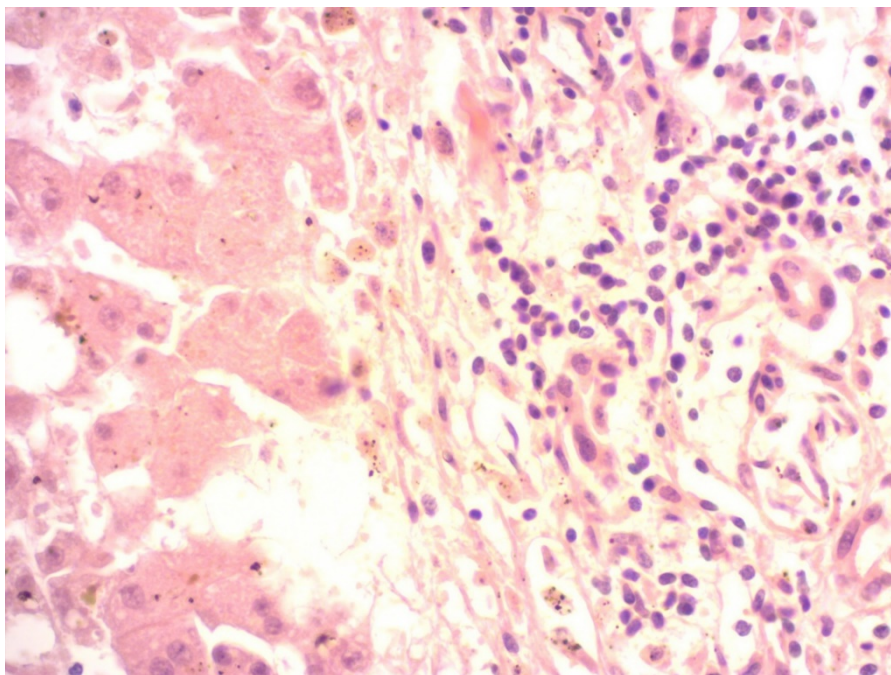


Рисунок 2. Портальное воспаление – лимфо- и плазмоцитарная инфильтрация. Гематоксилин-эозин, оригинальное увеличение x400

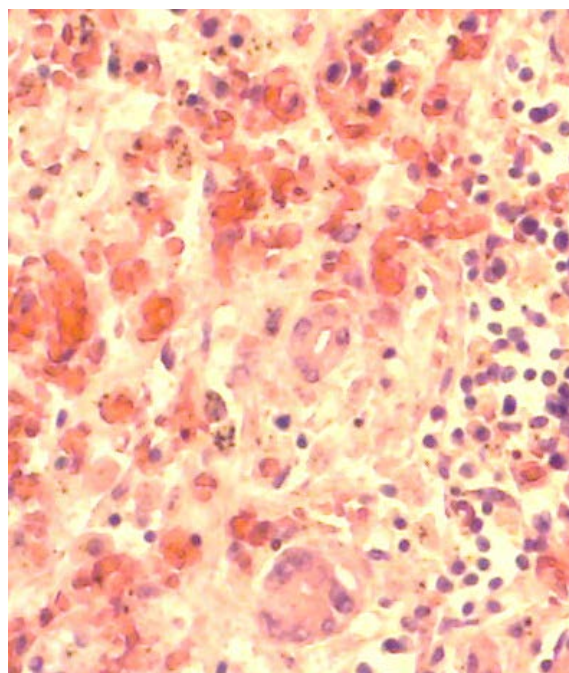
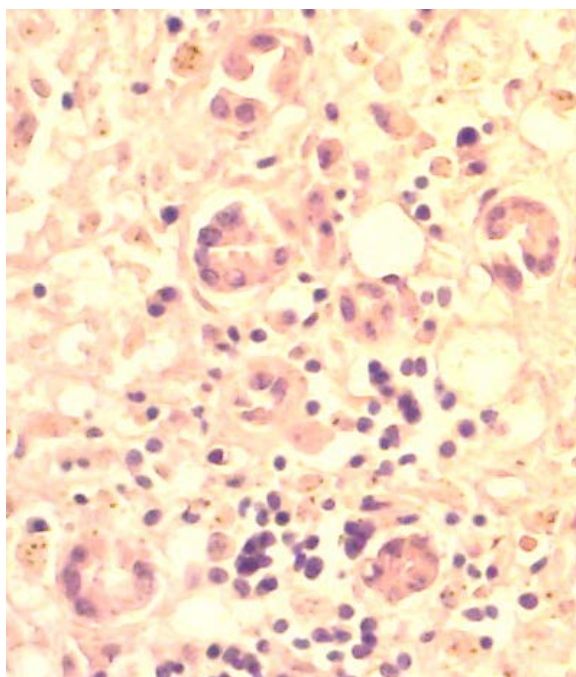


Рисунок 3. Гепатоцеллюлярные розетки, формирующиеся регенерирующими гепатоцитами. Гематоксилин-эозин, оригинальное увеличение x400

Дифференциальный диагноз АИГ

Лекарственное повреждение печени (ЛПП) сложнее всего отличить от АИГ не только потому, что оно может имитировать клинические, биохимические, серологические и морфологические признаки АИГ (АИГ-подобное ЛПП), но и потому, что ЛПП может осложниться вторичным АИГ. Отличить ЛПП от АИГ по

гистологическим данным бывает крайне сложно (иногда невозможно) из-за отсутствия гистологических признаков, патогномоничных как для ЛПП, так и для АИГ. В качестве признаков, свидетельствующих в пользу диагноза АИГ, были предложены тяжелое портальное воспаление, богатое плазматическими клетками, выраженные интралобулярные плазматические клетки и эозинофилы, розеткообразование, отсутствие холестаза и наличие фиброза [15]. Отсутствие цирроза или прогрессирующего фиброза на момент постановки диагноза в основном указывает на АИГ-подобное ЛПП. Очень важна подробная клиническая информация, и при сборе анамнеза следует обратить внимание на недавнее воздействие лекарственных препаратов, которые могут обладать гепатотоксичностью. При ЛПП обычно наблюдается позитивный эффект от высоких доз стероидов, как и при тяжелом АИГ. Ещё одним признаком может быть ситуация после завершения курса лечения: в отличие от истинного АИГ, который часто рецидивирует при отмене иммуносупрессии, лечение ЛПП стероидами может быть прекращено без рецидива [9].

Вирусный гепатит. Морфологически острые и хронические вирусные гепатиты могут напоминать АИГ, и никакие гистологические признаки не являются достаточно чувствительными или специфичными для дифференциального диагноза. Здесь на помощь клиницисту приходят специфические серологические тесты, которые обязательно проводятся для пациентов с подозрением на АИГ. Особое внимание следует уделить вирусу гепатита Е (HEV), поскольку при острой HEV-инфекции часто обнаруживаются неспецифические аутоантитела – один из признаков АИГ. Необходимо всегда исключать HEV-инфекцию до начала лечения АИГ, поскольку иммуносупрессия может привести к хронизации течения вирусного гепатита Е [16].

Первичный билиарный холангит. Дифференциальная диагностика между АИГ и классическим ПБК не представляет трудностей. При ПБК хронический холестатический синдром с характерным серологическим профилем (антимитохондриальные антитела – АМА), часто сопровождающийся жалобами на интенсивный зуд кожи. На ранних стадиях обычно наблюдается повышение уровня IgM и щелочной фосфатазы в сыворотке крови при нормальном или слегка повышенном уровне билирубина и лишь незначительном повышении АЛТ. При ПБК может наблюдаться умеренный или тяжелый портальный воспалительный инфильтрат с большим количеством плазматических клеток и даже проникновение инфильтрации в дольки, но при характерным является первичное поражение желчных протоков и выраженная дуктопения (что не характерно для АИГ). Кроме того, при ПБК отсутствует характерный для АИГ гепатитный паттерн лобулярного поражения. АМА-отрицательный ПБК может встречаться примерно в 10% случаев, но гистологический сценарий не отличается от типичного АМА-позитивного ПБК. Для распознавания признаков хронического холестаза на ранних стадиях заболевания рекомендуется окрашивание на медь-связывающие белки и/или CK7 [17]. В более

сложных случаях может наблюдаться комбинированное состояние, так называемый «синдром аутоиммунного перекреста», сочетающий черты АИГ и билиарных патологий.

Болезнь Вильсона-Коновалова может иметь сходные с АИГ до полной неотличимости гистологические проявления и всегда должна рассматриваться в числе дифференциальных диагнозов, особенно у детей. В большинстве случаев ее можно исключить на основании отсутствия повышенного уровня церулоплазмينا в сыворотке крови и медь в суточной моче [18].

Выводы

Клиническая диагностика аутоиммунного гепатита затруднена в связи с отсутствием специфических симптомов. Низкая настороженность врачей вследствие сравнительной редкости заболевания также усложняет его выявление и приводит к поздней постановке диагноза. Сочетание данных клинических и лабораторных методов позволяет заподозрить аутоиммунный гепатит у пациента, после чего показана биопсия печени, не только для уточнения диагноза, но и для оценки активности и стадии процесса. Морфологические критерии и типичные признаки описаны (наличие портального гепатита, наличие кластеров плазматических клеток в портальном воспалительном инфильтрате, гепатоцеллюлярные розетки и эмпериполез), однако следует помнить, что данные признаки могут определяться в разных сочетаниях и при других заболеваниях печени: вирусных гепатитах, лекарственных, токсических и метаболических повреждениях печени, первичных холангитах, болезни Вильсона-Коновалова. Залогом правильного и своевременного диагноза является синтез клинических, биохимических, серологических данных с результатами морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала.

Список литературы

1. Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update // Gut and Liver. 2020. 14(4). 430-438. DOI: 10.5009/gnl19261
2. Диагностика и лечение аутоиммунного гепатита в условиях стационарных и поликлинических учреждений / составители: Ю. Г. Сандлер, Е. В. Винницкая, Е. Н. Александрова, С. Г. Хомерики, К. Г. Салиев. Москва, 2022. 37 с.
3. You Z., Li Y., Wang Q., Zhao Z., Li Y., Qian Q., Li B., Zhang J., Huang B., Liang J., Chen R., Lyu Z., Chen Y., Lian M., Xiao X., Miao Q., Fang J., Lian Z., Gershwin M. E., Tang R., Ma X. The clinical significance of hepatic CD69+ CD103+ CD8+ resident-memory T cells in autoimmune hepatitis // Hepatology. 2021. 74(2). 847-863. DOI: 10.1002/hep.3 1739
4. Floreani A., Restrepo-Jiménez P., Secchi M. F., De Martin S., Leung P. S. C., Krawitt E., Bowlus C. L., Gershwin M. E., Anaya J.-M. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis // Journal of autoimmunity. 2018. 95. 133-143. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.020
5. Цыркунов В. М., Прокопчик Н. И., Андреев В. П. Аутоиммунный гепатит: морфологические аспекты // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. 5(1). 5-16. DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-5-16

6. Takahashi H., Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review // *Hepatology Research*. 2011. 41(6). 498-504. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00808.x
7. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., Dalekos G. N., Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis—current management and challenges // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. 38(8). 887-913. DOI: 10.1111/apt.12470
8. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis // *Journal of gastroenterology*. 2011. 46(3). 378-390. DOI: 10.1007/s00535-010-0316-3
9. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. European Association for the Study of The Liver // *Journal of hepatology*. 2015. 63(4). 971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
10. Gatselis N. K., Zachou K., Koukoulis G. K., Dalekos G. N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics // *World journal of gastroenterology*. 2015. 21(1). 60-83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60
11. Covelli C., Sacchi D., Sarcognato S., Cazzagon N., Grillo F., Bacciorri F., Fanni D., Cacciatore M., Maffei V., Guido M. Pathology of autoimmune hepatitis // *Pathologica*. 2021. 113(3). 185-193. DOI: 10.32074/1591-951X-241
12. Gurung A., Assis D. N., McCarty T. R., Mitchell K. A., Boyer J. L., Jain D. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal // *Human Pathology*. 2018. 82. 51-60. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.07.014
13. Hofer H., Oesterreicher C., Wrba F., Ferenci P., Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation // *Journal of clinical pathology*. 2006. 59(3). 246-249. DOI: 10.1136/jcp.2005.029348
14. Verdonk R. S., Lozano M. F., van den Berg A. P., Gouw A. S. H. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis // *Liver International*. 2016. 36(9). 1362-1369. DOI: 10.1111/liv.13083
15. Suzuki A., Brunt E. M., Kleiner D. E., Miquel R., Smyrk T. C., Andrade R. J., Lucena M. I., Castiella A., Lindor K., Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury // *Hepatology*. 2011. 54(3). 931-939. DOI: 10.1002/hep.24481
16. Kamar N., Rostaing L., Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy // *Seminars in liver disease*. 2013. 33(1). 62-07. DOI: 10.1055/s-0033-1338115
17. Balitzer D., Shafizadeh N., Peters M. G., Ferrell L. D., Alshak N., Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria // *Modern Pathology*. 2017. 30(5). 773-783. DOI: 10.1038/modpathol.2016.267
18. Huster D. Wilson disease // *Der Gastroenterologe*. 2018. 13(3). 199-214.

References

1. Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update // *Gut and Liver*. 2020. 14(4). 430-438. DOI: 10.5009/gnl19261
2. Sandler Yu. G., Vinnitskaya E. V., Alexandrova E. N., Homeriki S. G., Saliev K. G. Diagnostika i lecheniye autoimmunogo gepatita v usloviyakh statsionarnykh i

poliklinicheskikh uchrezhdeniy [Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in inpatient and polyclinic institutions]. Moscow, 2022. 37 p.

3. You Z., Li Y., Wang Q., Zhao Z., Li Y., Qian Q., Li B., Zhang J., Huang B., Liang J., Chen R., Lyu Z., Chen Y., Lian M., Xiao X., Miao Q., Fang J., Lian Z., Gershwin M. E., Tang R., Ma X. The clinical significance of hepatic CD69+ CD103+ CD8+ resident-memory T cells in autoimmune hepatitis // *Hepatology*. 2021. 74(2). 847-863. DOI: 10.1002/hep.31739

4. Floreani A., Restrepo-Jiménez P., Secchi M. F., Martin S. De, Leung P. S. C., Krawitt E., Bowlus C. L., Gershwin M. E., Anaya J.-M. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis // *Journal of autoimmunity*. 2018. 95. 133-143. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.020

5. Tsyркunov V. M., Prokopchik N. I., Andreev V. P. Autoimmunyy gepatit: morfologicheskiye aspekty [Autoimmune hepatitis: morphological aspects] // *Hepatology and gastroenterology*. 2021. 5(1). 5-16. DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-5-16

6. Takahashi H., Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review // *Hepatology Research*. 2011. 41(6). 498-504. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00808.x

7. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., Dalekos G. N., Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis—current management and challenges // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. 38(8). 887-913. DOI: 10.1111/apt.12470

8. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis // *Journal of gastroenterology*. 2011. 46(3). 378-390. DOI: 10.1007/s00535-010-0316-3

9. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. European Association for the Study of The Liver // *Journal of hepatology*. 2015. 63(4). 971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030

10. Gatselis N. K., Zachou K., Koukoulis G. K., Dalekos G. N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics // *World journal of gastroenterology*. 2015. 21(1). 60-83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60

11. Covelli C., Sacchi D., Sarcognato S., Cazzagon N., Grillo F., Bacciorri F., Fanni D., Cacciatore M., Maffei V., Guido M. Pathology of autoimmune hepatitis // *Pathologica*. 2021. 113(3). 185-193. DOI: 10.32074/1591-951X-241

12. Gurung A., Assis D. N., McCarty T. R., Mitchell K. A., Boyer J. L., Jain D. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal // *Human Pathology*. 2018. 82. 51-60. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.07.014

13. Hofer H., Oesterreicher C., Wrba F., Ferenci P., Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation // *Journal of clinical pathology*. 2006. 59(3). 246-249. DOI: 10.1136/jcp.2005.029348

14. Verdonk R. S., Lozano M. F., van den Berg A. P., Gouw A. S. H. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis // *Liver International*. 2016. 36(9). 1362-1369. DOI: 10.1111/liv.13083

15. Suzuki A., Brunt E. M., Kleiner D. E., Miquel R., Smyrk T. C., Andrade R. J., Lucena M. I., Castiella A., Lindor K., Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury // *Hepatology*. 2011. 54(3). 931-939. DOI: 10.1002/hep.24481

16. Kamar N., Rostaing L., Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy // *Seminars in liver disease*. 2013. 33(1). 62-07. DOI: 10.1055/s-0033-1338115
17. Balitzer D., Shafizadeh N., Peters M. G., Ferrell L. D., Alshak N., Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria // *Modern Pathology*. 2017. 30(5). 773-783. DOI: 10.1038/modpathol.2016.267
18. Huster D. Wilson disease // *Der Gastroenterologe*. 2018. 13(3). 199-214.

Информация об авторах

Румянцев Егор Евгеньевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0000-0003-4350-5503, egor.rumyantsev@novsu.ru

Стриканов Игорь Александрович – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0003-2190-3188, s248215@std.novsu.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.035:615.1:615.211(470+470.24)
DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).599-610

ГРНТИ 76.31.29+76.31.35
Специальность ВАК 3.3.6

Научная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИХ НАРКОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Антропова Г. А.¹, Степанова Е. Н.², Оконенко Т. И.¹

¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)

²Центр сертификации и контроля качества лекарственных средств (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Анальгезирующие наркотические анальгетики являются основой терапии болевых синдромов. В России проходят процессы импортзамещения производства наркотических анальгетиков, предпринимаются соответствующие действия по обеспечению роста производственной базы фармацевтической промышленности. В статье представлены результаты изучения ассортимента опиоидных анальгетиков российского рынка, а также Новгородской области. Период нормативного регулирования, построенного на запретах, ограничениях, дополнительных обязанностях, вызвавший определенные проблемы в качестве обезболивающей терапии, сменяется на период большей заботы о нуждах пациентов. Отмечены процессы значительного увеличения выпуска наркотических анальгетиков в достаточном количестве и в разнообразных лекарственных формах. Новгородская область имеет достаточный ассортимент анальгезирующих наркотических анальгетиков в виде современных лекарственных форм.

Ключевые слова: ассортимент лекарственных средств, наркотические анальгетики, опиоиды, правила применения, государственный реестр лекарственных средств, фармацевтический рынок

Для цитирования: Антропова Г. А., Степанова Е. Н., Оконенко Т. И. Исследование ассортимента анальгезирующих наркотических лекарственных средств на региональном уровне // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 599-610. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).599-610

Research Article

STUDY OF ANALGESIC NARCOTIC MEDICINES RANGE AT THE REGIONAL LEVEL

Antropova G. A.¹, Stepanova E. N.², Okonenko T. I.¹

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

²Center for Certification and Quality Control of Medicinal Products (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Analgesic narcotic analgesics are the basis for the treatment of pain syndromes. Russia is undergoing import substitution processes for the production of narcotic analgesics, and appropriate actions are being taken to ensure the growth of the production base of the pharmaceutical industry. The results of a study of the range of opioid analgesics on the Russian market, as well as in the Novgorod region, are presented. The period of regulation based on prohibitions, restrictions, additional responsibilities, which caused certain problems in the quality of pain therapy, is being replaced by a period of greater concern for the needs of patients. The article shows the processes of a significant increase in the release of narcotic analgesics in sufficient quantities and in various dosage forms. The Novgorod region has a sufficient range of analgesic narcotic analgesics in modern dosage forms.

Keywords: range of medicines, narcotic analgesics, opioids, rules of use, State Register of Medicines, pharmaceutical market

For citation: Antropova G. A., Stepanova E. N., Okonenko T. I. Study of analgesic narcotic medicines range at the regional level // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 599-610. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).599-610

Введение

Важным направлением совершенствования оказания медицинской и фармацевтической помощи в стране является улучшение здоровья и качества жизни человека. Социально ориентированное и экономически развитое общество возможно при наличии качественных, эффективных, безопасных и доступных лекарственных средств (ЛС). Реализация государственной политики по дополнительному льготному лекарственному обеспечению [1], а также по обороту наркотических средств (НС), психотропных веществ (ПВ) и их прекурсоров [2], оказанию паллиативной медицинской помощи [3], является высоко значимой для населения, при этом весомый вклад в функционирование российского фармацевтического рынка вносит региональный сектор. Исследования типологических характеристик различных региональных фармацевтических рынков в Российской Федерации (РФ) показывают их разнообразие и особенности, влияющие на уровень доступности лекарственной помощи населению [4]. В основном, социально значимые виды лекарственной помощи, такие как: участие в выполнении программ льготного лекарственного обеспечения; отпуск ЛС предметно-количественного учета; паллиативная помощь; экстермпоральное изготовление лекарственных форм – оказывают населению государственные и муниципальные аптечные организации (АО). В случае отсутствия в населенном пункте АО функцию отпуска ЛС выполняют фельдшерско-акушерские пункты, амбулатории и кабинеты общеврачебной практики.

В условиях снижающихся доходов населения, начавшихся из-за влияния пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), показатель доходов 2020 года по отношению к 2019 году снизился на 3,5%, затем за 2022 год доходы снизились на 1% после роста на 3,2% в 2021 году (<https://rosstat.gov.ru>). При этом необходимо предусмотреть возможности достаточного обеспечения населения ЛС, не уменьшить их доступность, особенно препаратами контролируемых групп, среди которых важнейшее значение имеют анальгезирующие лекарственные препараты (ЛП). Оборот НС и ПВ осуществляется под строгим надзором регуляторных органов, так как данные препараты не только являются ценными анальгезирующими средствами при остром и хроническом болевом синдроме, но и обладают эффектом привыкания и возможностью развития наркомании.

По данным Государственного антинаркотического комитета и антинаркотических комиссий субъектов РФ в результате мониторинга показаны тенденции в сфере незаконного оборота и немедицинского потребления НС и ПВ. В среднем, на 3% в год снижается число пациентов, употребляющих НС инъекционным способом, следовательно, уменьшается риск для жизни и здоровья. Однако, наблюдается рост количества пациентов с полинаркоманией и

зависимостью от других наркотиков (2021 г. – 63 579, 2020 г. – 57 765; +10,1%), а также количества пациентов с зависимостью от психостимуляторов (2021 г. – 21 530; 2020 г. – 19 476; +10,5%). Тем не менее, в 2021 году в 56 регионах страны снизилось количество наркопреступлений, в Новгородской области – на 37,7% [5]. Показатели распространенности и заболеваемости наркоманией отражены в таблице 1, наблюдается некоторое улучшение ситуации.

Таблица 1. Показатели распространенности и заболеваемости наркоманией в РФ и Новгородской области (на 100 тыс. населения)

Категория	2018	2019	2020	2021	Прирост (%) 2021/ 2020	Прирост (%) 2021/ 2018
распространенность наркомании Новгородская область	228,5	174,8	178,8	188,4	5,4	-17,5
распространенность наркомании Российская Федерация	170,6	160,9	152,7	155,5	1,8	-8,6
заболеваемость наркоманией Новгородская область	9,4	9,1	7,9	9,9	25,3	6,2
заболеваемость наркоманией Российская Федерация	10,1	9,8	8,5	9,5	11,8	-5,9

В 2022 году отмечалось увеличение показателя «распространенность наркомании» на 11,7 % (210,4 на 100 тыс. населения), в сравнении с 2021 годом (188,4 на 100 тыс. населения). Данный показатель выше среднероссийского показателя на 35,3 % (РФ 2021 г. – 155,5 на 100 тыс. населения). Значение показателя «заболеваемость наркоманией» на территории Новгородской области в 2022 году возросло на 36 %, по отношению к 2021 году и составило 13,6 на 100 тыс. населения (2021 г. – 9,9), (по РФ на 2021 г. – 9,5) [6].

В соответствии с реализацией Стратегии государственной антинаркотической политики РФ на период до 2030 года проводятся дополнительные меры, направленные на совершенствование нормативно-правового регулирования в сфере оборота НС, ПВ и их прекурсоров. Принят ряд федеральных законов, постановлений Правительства РФ, касающихся процессов оборота наркотических ЛС, повышения доступности этой группы препаратов для пациентов. Совершенствование системы лекарственной помощи паллиативным больным требует сбалансированного законодательного подхода с тем, чтобы, с одной стороны, создать механизмы, обеспечивающие доступность для таких пациентов специфической лекарственной терапии, а с другой – обеспечить безопасность медицинского потребления НС в рамках проводимой государством антинаркотической политики.

Цель настоящего исследования – рассмотреть позиции анальгезирующих наркотических ЛС на фармацевтическом рынке, разрешенных к медицинскому применению в РФ, а также изучить ассортиментную политику медицинских и аптечных организаций региона. Исследовать структуру ассортимента и провести мониторинг оборота ЛС, содержащих анальгезирующие НС на фармацевтическом рынке Новгородской области.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования ассортимента целевого сегмента фармацевтического рынка использовались ситуационный, статистический и описательно-аналитический методы; проведен контент-анализ официальных источников информации: Государственный реестр ЛС; Регистр ЛС России; сведения о движении наркотических анальгетиков в Новгородской области, предоставленные Центром сертификации и контроля качества ЛС.

Результаты исследования и их обсуждение

Рост пожилого населения в странах сопровождается увеличением числа пациентов с выраженной хронической болью, что требует необходимого количества действенных опиоидных анальгетиков. Использование данных веществ сопровождается высокой опасностью при незаконном использовании [7], развитием возможных побочных эффектов, угнетением дыхательного центра, возникновением зависимости.

Опиоидным анальгетикам относятся опиаты (природные алкалоиды мака снотворного: морфин, кодеин, папаверин) и опиоиды. Полусинтетические опиоиды представляют собой производные морфина с модифицированной структурой. Среди синтетических опиоидов выделяют четыре группы: производные морфинана (леворфанол), производные дифенила или метадона (метадон, d-пропоксифен), бензоморфаны (феназоцин, пентазоцин) и производные фенилпиперидина (меперидин, фентанил, суфентанил, альфентанил) и ремифентанил) [8].

Спектр всей номенклатуры НС, ПВ и их прекурсоров представлен в Перечне, утвержденном постановлением Правительства РФ от 30.06.1998 года № 681, в списке II Перечня содержится 54 позиции НС и 12 позиций ПВ [9], в Государственном реестре ЛС отражены только препараты, разрешенные к применению на территории РФ [10].

В государственном реестре ЛС все препараты систематизированы по следующим показателям: МНН, ТН, ЛФ, дозировка, упаковка, страна и завод-производитель, владелец, регистрационный номер, дата регистрации. На основании изучения Государственного реестра ЛС ранее определены были данные о 32 ЛП опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в России, 18 из них входят в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП [11]. В результате изучения реестра установлена регистрация 11 МНН НС и 1 МНН ПВ списка II, кроме того, зарегистрированы 2 МНН НС (кодеин и тебаин), входящие в состав ЛС, содержащих кроме малых количеств НС и другие фармакологически активные вещества, а также в состав омнопона.

Производство НС осуществляется в различных странах, лидируют Алкалибер С. А. У. Толедо (Испания), СанофиШими (Франция), МакфарланСмис Лимитед (Великобритания), Бхаручи Русан Фарма Лтд (Индия). В России ФГУП Московский

эндокринный завод (ФГУП «МЭЗ») производит фармацевтические субстанции фентанила, тримеперидина (промедол), пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина (просидол) и субстанции для изготовления омнопона; фентанил и промедол выпускает также ФГУП Государственный завод медицинских препаратов (ГосЗМП). В планах ФГУП «МЭЗ» к 2024 году провести полное импортозамещение опийных наркотических ЛП.

Российские производители НС и количество регистрационных удостоверений на ЛП представлены на рисунке 1.

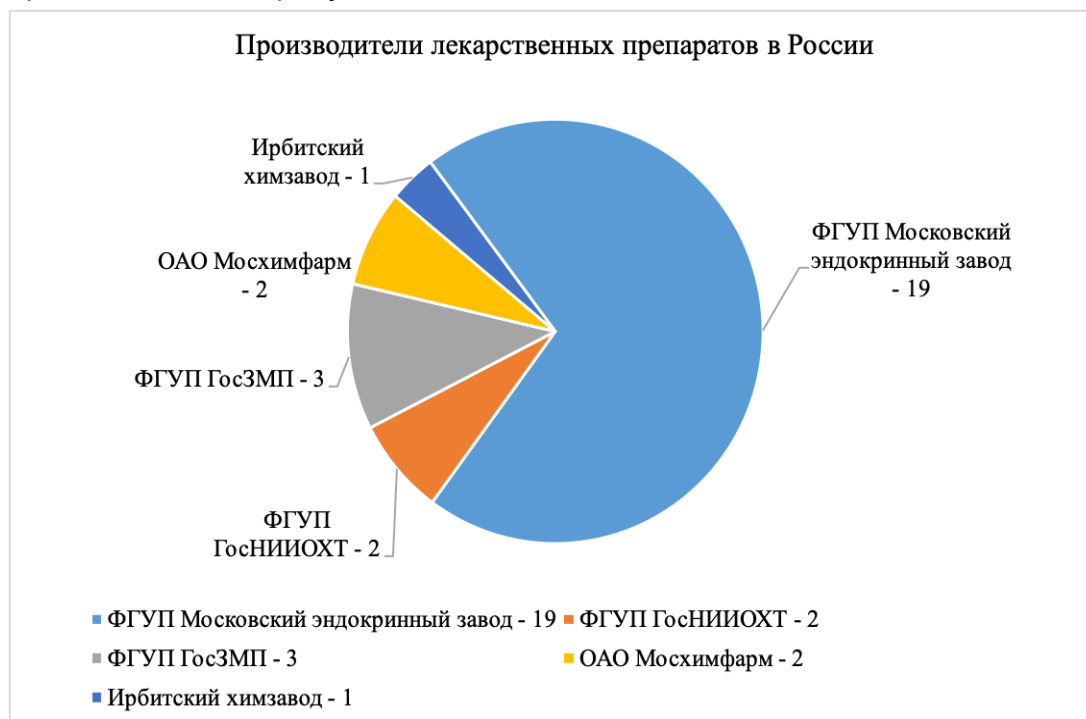


Рисунок 1. Производители анальгезирующих наркотических ЛП в Российской Федерации [11]

Данная группа препаратов предполагает различные пути введения в организм по широким медицинским показаниям, это отражается в разнообразии выпускаемых лекарственных форм. Основные лекарственные формы выпуска, зарегистрированные в РФ, следующие: инъекционные, трансдермальные, твердые лекарственные формы.

В ассортименте опиоидных анальгетиков преобладают неинвазивные лекарственные формы. Учитывая опасность инфицирования при инъекциях и интоксикации, разработка и производство неинвазивных форм препаратов данной группы является важным направлением в области отечественной фармацевтической промышленности, что подтверждается современными исследованиями [12]. В Новгородской области присутствуют все необходимые анальгезирующие наркотические ЛП для оказания помощи пациентам. Ассортимент и объем потребления (количество упаковок) основных анальгезирующих НС в 2021 году представлен в таблице 2, в том числе отражены количество упаковок, полученные медицинскими организациями (МО) и аптечными (АО).

Таблица 2. Ассортимент и объем потребления (количество упаковок) основных анальгезирующих наркотических средств, Новгородская область

Торговое наименование ЛП / МНН / лек. форма / дозировка	Производитель	Объем потребл ения за 2021 г.	В т. ч. в МО, упак.	В т. ч. в АО, упак.
Морфин / Морфин/ раствор д/ин. / 10 мг/мл 1 мл №10 амп.	ФГУП «МЭЗ»*	1120	404	716
МСТ континус / Морфин / таблетки пролонг. действия покр. плен. оболочкой /10 мг №20 таб.; 30 мг №20 таб.; 60 мг №20 таб.; 100 мг №20 таб.	Бард Фарма- сьютикалс Лтд., Великобритания	27 11 284 112	27 11 47 22	- - 237 90
Морфин лонг / Морфин / таблетки с пролонгированным высв. покр. плен. оболочкой / 30 мг № 20 таб.; 60 мг № 20 таб.	ФГУП «МЭЗ»	39 23	7 2	32 21
Морфина сульфат / Морфин / капсулы прол. действия / 30 мг № 20 капс.; 60 мг № 20 капс.; 100 мг № 20 капс.	ЭТИФАРМ, Франция	367 10 4	53 - -	314 10 4
Буторфанол / Буторфанол / раствор для в/в и в/м введения / 2 мг/мл 1 мл № 10 амп.	ФГУП «МЭЗ»	20	-	-
Промедол / Тримеперидин / раствор д/ин. / 10 мг/мл 1 мл №10 амп.	ФГУП «МЭЗ»	104	100	4
Промедол / Тримеперидин / раствор д/ин. / 20 мг/мл 1 мл №10 амп.	ФГУП «МЭЗ»; ФГУП «ГосЗМП» **	524 59	515 59	9 -
Кетамин / Кетамин / раствор для в/в и в/м введения / мг/мл2мл№5амп.	ФГУП «МЭЗ»	634	598	-
Мидазолам / Мидазолам / раствор для в/в и в/м введения / 5 мг/мл 1 мл № 10 амп.	ФГУП «МЭЗ»	20	20	-
Натрия оксидат / Натрия оксидбутират/ раствор для в/в и в/м введения / 200мг/мл 5 мл №5амп.	ФГУП «МЭЗ»	305	305	-
Просидол / Пропионилфенилэтокси- этилпиперидин / таблетки защежные / 20 мг № 10 таб.	ФГУП «МЭЗ»	8	-	8
Таргин / Налоксон + Оксикодон / таблетки прол. действия покр. плен. оболочкой / 5 мг +10 мг № 20 таб. 10 мг +20 мг № 20 таб. 20 мг + 40 мг № 20 таб.	Бард Фарма- сьютикалс Лтд., Великобритания	3 35 19	- 13 7	3 22 12
Фентанил / Фентанил / раствор для в/в и в/м введ. / 50мкг/мл 2 мл №10 амп.	ФГУП «МЭЗ»	3489	3298	-
Фендивия / Фентанил / трансдермальная терапевтическая система / 25 мкг/час № 5 ТТС	ЛТС ЛоманнТерапи- Системе АГ, Германия	37	-	37
Фентанил / Фентанил / трансдермальная терапевтическая система / 25 мкг/час № 5 ТТС 50 мкг/час № 5 ТТС 75 мкг/час № 5 ТТС 100 мкг/час № 5 ТТС	ФГУП «МЭЗ»	176 491 325 270	16 55 28 29	160 436 297 241

*ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия

**ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов», Россия

По данным мониторинга [13], в ходе анализа сведений по выборке наркотических обезболивающих ЛС в РФ за 2021 год, в сравнении с прошлым годом, наблюдается снижение объема заявленной потребности данных препаратов, и доля выборки составляет менее 70% от заявленной потребности. Мониторинг показал, что в 18 субъектах РФ низкий процент выборки инвазивных НС; в 22 субъектах РФ низкий процент выборки неинвазивных наркотических анальгетиков пролонгированного действия; в 34 субъектах РФ низкий процент выборки неинвазивных наркотических ЛП короткого действия, а в 30 субъектах РФ (среди них и Новгородская область) выборка неинвазивных наркотических ЛП короткого действия не осуществлялась. Причинами, оказывающими влияние на несвоевременную выборку анальгетиков, может быть наличие достаточных запасов, уменьшение количества плановой помощи оперативных вмешательств, более частое выписывание препаратов, не требующих оформления специальных рецептурных бланков (трансдермальные терапевтические системы), увеличение доли пациентов, получающих обезболивание слабыми опиоидами (трамадол).

Изучен ассортимент количества использования анальгезирующих НС в Новгородской области в динамике (таблица 3).

Таблица 3. Динамика количества использования анальгезирующих наркотических средств в Новгородской области

Наименование препарата	Количество упаковок				
	2017	2018	2019	2020	2021
Морфин / раствор д/ин. 10 мг/мл 1 мл №10 амп.	892	974	1038	906	1120
Промедол / раствор д/ин. 10 мг/мл 1 мл №10 амп. 20 мг/мл 1 мл №10 амп.	56 1299	40 948	50 1127	100 903	104 583
Промедол / раствор д/ин. 20 мг/мл 1 мл №10 шприц/тюб.	-	2	-	2	-
Фентанил / раствор для в/в и в/м введ. 50мкг/мл 2 мл №10 амп.	5214	4517	4044	5006	3489
Кетамин / раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл 2мл №5амп.	1129	852	1013	855	634
Буторфанол / раствор для в/в и в/м введения 2 мг/мл 1мл № 10 амп.	-	-	-	-	20
Мидазолам / раствор для в/в и в/м введения 5 мг/мл 1 мл № 10 амп.	10	10	8	4	20
Натрия оксибат/ раствор для в/в и в/м введения 200мг/мл 5 мл №5амп.	222	222	329	247	305
Бупраксон (Бупренорфин + Налоксон) 0,2 мг + 0,2 мг таблетки сублингвальные № 20 таб.	4	4	12	4	-
МСТ континус/ таблетки пролонг. действия покр. плен. оболочкой 10 мг №20 таб. 30 мг №20 таб. 60 мг №20 таб. 100 мг №20 таб.	- 273 26 2	14 77 123 17	25 336 120 57	5 352 167 51	27 11 284 112

Морфин лонг / таблетки спролонг. высв. покр. плен. оболочкой 10 мг № 20 таб. 30 мг № 20 таб. 60 мг № 20 таб. 100 мг № 20 таб.	-	-	-	-	- 39 23 -
Морфина сульфат / капсулы прол. действия 10 мг № 20 капс. 30 мг № 20 капс. 60 мг № 20 капс. 100 мг № 20 капс.	16 237 247 25	32 258 165 48	12 79 88 10	20 30 16 -	- 367 10 4
Просидол / таблетки зашечные 20 мг № 10 таб.	23	21	5	6	8
Промедол 25 мг № 20 таб.	-	15	-	-	-
Таргин / Налоксон + Оксикодон / таблетки прол. действия покр. плен. оболочкой 5 мг + 10 мг № 20 таб. 10 мг + 20 мг № 20 таб. 20 мг + 40 мг № 20 таб.	-	6 10 4	4 14 -	8 13 8	3 35 19
Дюрогезик Матрикс (МНН: Фентанил) трансдермальная терапевтическая система / 25 мкг/час № 5 ТТС 50 мкг/час № 5 ТТС 75 мкг/час № 5 ТТС	2 44 12	-	-	-	-
Фендивия (МНН: Фентанил) трансдермальная терапевтическая система / 25 мкг/час № 5 ТТС 50 мкг/час № 5 ТТС 75 мкг/час № 5 ТТС 100 мкг/час № 5 ТТС	71 87 21 23	95 267 134 67	148 258 158 95	90 273 71 -	37 - - -
Фентанил (МНН: Фентанил) трансдермальная терапевтическая система / 25 мкг/час № 5 ТТС 50 мкг/час № 5 ТТС 75 мкг/час № 5 ТТС 100 мкг/час № 5 ТТС	-	-	33 110 95 65	54 132 237 191	176 491 325 270

Наибольшую долю в структуре НС занимают инъекционные (купирование острого болевого синдрома) и твердые лекарственные формы (таблица 3). При хроническом течении болезни используются преимущественно таблетки, капсулы, а также трансдермальные терапевтические системы, обеспечивающие заданную скорость высвобождения.

Ряд принятых изменений нормативно-правовых актов с целью проведения декриминализации деятельности медицинских специалистов (например, неумышленная утрата НС и ПВ при оказании медицинской помощи) способствует уменьшению сдерживающих причин для назначения анальгезирующих наркотических ЛС пациентам, нуждающихся в таких препаратах. Так, по данным Михаила Мурашко, представленным на Межведомственном совещании по вопросу обезболивания при оказании паллиативной помощи 26 апреля 2022 года, показан рост назначения опиоидов для лечения хронической боли в 2021 году в 11 раз по сравнению с 2014 годом. Также, за этот период, главный

производитель российских анальгетических ЛС центрального действия филиал Московского эндокринного завода ФГУП «Эндофарм», внедрил в производство 27 ЛП в виде 9 лекарственных форм 51 дозировки. В планах предприятия производить 36 ЛП в виде 12 лекарственных форм 72 дозировок к 2025 году, что будет являться важнейшим вкладом в обеспечение обезболивания нуждающихся пациентов в соответствии с рекомендациями Минздрава России.

Изменения законодательства в части легального оборота НС, ПВ и их прекурсоров, направленные на повышение доступности наркотических анальгетиков для нуждающихся в них больных, затрагивают как сферу организации деятельности, так и сферу ответственности: обновлена нормативная база практически по всем аспектам деятельности, разработаны инструменты для решения проблемы обеспечения малодоступных поселений, а также исключено уголовное преследование при утрате препаратов, если такая утрата не причинила вреда охраняемым уголовным законом интересам [14].

Таким образом. В РФ зарегистрировано 8 МНН НС, 6 МНН используется в Новгородской области. Наркотические анальгетики применяются в виде 11 лекарственных форм, из них в Новгородской области применяются препараты, в основном, в виде 7 лекарственных форм, что является достаточным для оказания медицинской и фармацевтической помощи пациентам.

Заключение

Анальгезирующие наркотические анальгетики – жизненно необходимая группа ЛС для облегчения острого и хронического болевого синдрома.

Применение современных эффективных неинвазивных формопиоидных анальгетиков, таких как трансдермальные терапевтические системы, имеющих меньше ограничений, накладываемых нормативными документами при назначении НС, позволит повысить доступность терапии болевого синдрома средней и сильной интенсивности по сравнению с использованием эквивалентных суточных доз морфина.

Ассортиментная политика России направлена на обеспечение доступности и качества анальгезирующих ЛС для разных групп населения.

Лекарственная безопасность регионального рынка связана со следующими факторами:

- увеличение продукции отечественного производства в связи с реализацией программы импортозамещения;
- использование лекарственных форм пролонгированного действия;
- использование трансдермальных терапевтических систем, как наиболее удобной формы для пациентов.

Список литературы

1. Петрухина И. К., Ягудина Р. И., Рязанова Т. К., Куркин В. А., Егорова А. В., Логинова Л. В., Хусаинова А. И., Блинкова П. Р. О реализации региональных программ льготного лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2022. 66(2). 108-115. DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-2-108-115
2. Корчагина Г. А., Вышинский К. В. Задачи международного контроля и тенденции в области легального и нелегального оборота наркотических средств и психотропных веществ // *Вопросы наркологии*. 2021. 12(207). 5-16. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_12_5
3. Волкова Н. С. Особенности лекарственного обеспечения при оказании паллиативной помощи // *Ремедиум*. 2022. 26(1). 35-41. DOI: 10.32687/1561-5936-2022-26-1-35-41
4. Петрухина И. К., Рязанова Т. К., Хусаинова А. И., Егорова А. В., Блинкова П. Р. Анализ основных индикативных показателей розничного сектора фармацевтического рынка субъектов Российской Федерации // *Фармаэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022. 15(4). 419-441. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.147
5. Киржанова В. В., Григорова Н. И., Бобков Е. Н., Киржанов В. Н., Сидорюк О. В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2019–2020 годах: аналитический обзор. Москва: ННЦ наркологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», Минздрава России, 2021. 192 с.
6. Доклад о наркоситуации в Новгородской области по итогам 2022 года: утвержден протоколом заседания антинаркотической комиссии в Новгородской области от 21.03.2023 № 1 / Администрация Губернатора Новгородской области, Антинаркотическая комиссия в Новгородской области. Великий Новгород, 2023. 127 с.
7. Mattson C. L., Tanz L. J., Quinn K., Kariisa M., Patel P., Davis N. L. Trends and Geographic Patterns in Drug and Synthetic Opioid Overdose Deaths – United States, 2013–2019 // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2021. 70(6). 202-207. DOI: 10.15585/mmwr.mm7006a4
8. Bailey P. L., Egan T. D., Stanley T. H. Intravenous opioid anesthetics // *Miller's Anesthesia*. 8 th ed. Philadelphia: Saunders, 2015. P. 273-376.
9. Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации: Постановление Правительства РФ № 681 от 30 июня 1998 года (с изменениями на 10 июля 2023 года) // *КонтурНорматив: официальный сайт*. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=452827> (Дата обращения: 12.08.2023).
10. Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения: 30.07.2023).
11. Антропова Г. А., Богданов Н. К. Фармацевтическая промышленность и ассортимент анальгезирующих лекарственных средств // *Инновационные технологии в фармации: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня образования кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета*, Иркутск, 06 июня 2022 года / под общей редакцией Е. Г. Приваловой. Вып. 9. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2022. С. 301-308.
12. Пядушкина Е. А., Деркач Е. В., Палехов А. В. Анализ социальных и экономических аспектов использования пролонгированных форм опиоидных анальгетиков в

терапии хронического болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями // Фармаэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023. 16(2). 236-247. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.177

13. Крупнова И. В., Старостина И. С. Мониторинг оказания эффективной медицинской и паллиативной помощи посредством лекарственных препаратов // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. 2022. 2(15). 46-51.

14. Каминская И. А. Актуальные вопросы обращения наркотических средств и психотропных веществ в медицинских и фармацевтических организациях в рамках новых положений нормативно-правовой базы // Современная организация лекарственного обеспечения. 2022. 9(3). 7-18. DOI: 10.30809/solo.3.2022.1

References

1. Petrukhina I. K., Yagudina R. I., Ryazanova T. K., Kurkin V. A., Egorova A. V., Loginova L. V., Khusainova A. I., Blinkova P. R. O realizatsii regional'nykh programm l'gotnogo lekarstvennogo obespecheniya v sub'yektakh Rossiyskoy Federatsii [On the implementation of regional programs of preferential drug provision in the subjects of the Russian Federation] // Health Care of the Russian Federation. 2022. 66(2). 108-115. DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-2-108-115

2. Korchagina G. A., Vyshinsky K. V. Zadachi mezhdunarodnogo kontrolya i tendentsii v oblasti legal'nogo i nelegal'nogo oborota narkoticheskikh sredstv i psikhotropnykh veshchestv [Tasks of international control and trends in the field of legal and illegal trafficking of narcotic drugs and psychotropic substances] // Voprosy narkologii [Issues of narcology]. 2021. 12(207). 5-16. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_12_5

3. Volkova N. S. Osobennosti lekarstvennogo obespecheniya pri okazanii palliativnoy pomoshchi [Specific drug benefits for palliative care] // Remedium. 2022. 26(1). 35-41. DOI: 10.32687/1561-5936-2022-26-1-35-41

4. Petrukhina I. K., Ryazanova T. K., Khusainova A. I., Egorova A. V., Blinkova P. R. Analiz osnovnykh indikativnykh pokazateley roznichnogo sektora farmatsevticheskogo rynka sub'yektov Rossiyskoy Federatsii [Analysis of the main indicative indicators of the retail sector of the pharmaceutical market of the subjects of the Russian Federation] // FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2022. 15(4). 419-441. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.147

5. Kirzhanova V. V., Grigорова N. I., Bobkov E. N., Kirzhanov V. N., Sidoryuk O. V. Deyatel'nost' narkologicheskoy sluzhby v Rossiyskoy Federatsii v 2019–2020 godakh: analiticheskiy obzor [Activity of the narcological service in the Russian Federation in 2019–2020: an analytical review]. Moscow, National Scientific Center for Narcology – branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2021. 192 p.

6. Doklad o narkosituatsii v Novgorodskoy oblasti po itogam 2022 goda: utverzhden protokolom zasedaniya antinarkoticheskoy komissii v Novgorodskoy oblasti ot 21.03.2023 № 1 [Report on the drug situation in the Novgorod region following the results of 2022: approved by the minutes of the meeting of the Anti-drug Commission in the Novgorod region dated 03/21/2023 No. 1]. Administration of the Governor of the Novgorod Region, Anti-Drug Commission in the Novgorod region. Veliky Novgorod, 2023. 127 p.

7. Mattson C. L., Tanz L. J., Quinn K., Kariisa M., Patel P., Davis N. L. Trends and Geographic Patterns in Drug and Synthetic Opioid Overdose Deaths. United States, 2013–2019 // MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2021. 70(6). 202-207. DOI: 10.15585/mmwr.mm7006a4

8. Bailey P. L., Egan T. D., Stanley T. H. Intravenous opioid anesthetics // Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2015. P. 273-376.

9. Ob utverzhdenii perechnya narkoticheskikh sredstv, psikhotropnykh veshchestv i ikh prekursorov, podlezhashchikh kontrolyu v Rossiyskoy Federatsii: Postanovleniye Pravitel'stva RF № 681 ot 30 iyunya 1998 goda (s izmeneniyami na 10 iyulya 2023 goda) [On approval of the list of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors subject to control in the Russian Federation: Decree of the Government of the Russian Federation No. 681 of June 30, 1998 (as amended on July 10, 2023)] // KonturNormativ. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=452827> (Accessed: 12.08.2023).

10. The State Register of Medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed: 30.07.2023).

11. Antropova G. A., Bogdanov N. K. Farmatsevticheskaya promyshlennost' i assortiment anal'geziruyushchikh lekarstvennykh sredstv [Pharmaceutical industry and assortment of analgesic drugs] // Innovative technologies in pharmacy: Materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation dedicated to the 100th anniversary of the formation of the Department of Pharmacology of Irkutsk State Medical University, Irkutsk, June 06, 2022. Ed. E. G. Privalova;. Issue 9. Irkutsk, Irkutsk State Medical University Publ., 2022. P. 301-308.

12. Pyadushkina E. A., Derkach E. V., Palekh A.V. Analysis of social and economic aspects of the use of prolonged forms of opioid analgesics in the treatment of chronic pain syndrome in patients with oncological diseases. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, 2023, vol. 16, no. 2, pp. 236–247. DOI: 10.17749/ 2070-4909/farmakoeconomika.2023.177.

13. Krupnova I. V., Starostina I. S. Monitoring okazaniya effektivnoy meditsinskoy i palliativnoy pomoshchi posredstvom lekarstvennykh preparatov [Monitoring the provision of effective medical and palliative care through medications] // Pallium: palliativnaya i khospisnaya pomoshch' [Pallium: Palliative and Hospice Care]. 2022. 2(15). 46-51.

14. Kaminskaya I. A. Aktual'nyye voprosy obrashcheniya narkoticheskikh sredstv i psikhotropnykh veshchestv v meditsinskikh i farmatsevticheskikh organizatsiyakh v ramkakh novykh polozheniy normativno-pravovoy bazy [Topical issues of the circulation of narcotic drugs and psychotropic substances in medical and pharmaceutical organizations within the framework of new provisions of the regulatory framework] // Current Drug Supply Management. 2022. 9(3). 7-18. DOI: 10.30809/solo.3.2022.1

Информация об авторах

Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1317-7513, ime-farm@yandex.ru

Степанова Елена Николаевна – директор, Центр сертификации и контроля качества лекарственных средств (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0006-2454-6157, ccqd2017@mail.ru

Оконенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7431-3777, tat542@yandex.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.23:616.24:678.048.4

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).611-622

ГРНТИ 76.31.29+76.29.35+61.57

Специальность ВАК 3.3.6

Научная статья

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ МЕЗО-(АНТИ)ОКСИДАНТЫ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ВО ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ. СООБЩЕНИЕ 1

Гудзь П. А., Максимюк Н. Н., Труфанова Е. Д., Хруцкий К. С.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Авторы определили своей целью изучение средств адъювантной терапии в комплексном лечении фтизиопульмонологических пациентов на основании принципов отечественной интегративной физиологии. На первом плане оказываются как физиологический вопрос гомеодинамического оптимума про- и антиоксидантного равновесия, так и вопрос существующих серосодержащих антиоксидантных средств, в основе которых молекулярная сера проявляет свои амбивалентные способности – выступать как физиологически активным донором, так и акцептором свободных электронов. Одновременно, актуальность приобретает вопрос дисбаланса – как ведущей причины нарушений редокс-гомеостаза. В предпринятом подходе авторы находят основания для выдвижения понятия мезооксиданты. Последние имеют своей главной функцией сохранение физиологического редокс-гомеостаза, посредством постоянного поддержания про- и антиоксидантного равновесия. В подтверждение данного вывода авторы приводят фармакодинамический анализ лекарственных соединений серы; а с позиций интегративной науки приводят физиологические аналогии. Кроме того, (в отношении к сере) – привлекают данные из истории медицины. Заключительным выводом и решением спланированной задачи следует признание фармакологической субстанции ацетилцистеина в качестве ведущего серосодержащего мезо-(анти)оксиданта; и это нацеливает авторов на проведение второй части плана – экспериментальной проверки выдвинутой научной гипотезы.

Ключевые слова: редокс-гомеостаз; про-, анти- и мезооксиданты; гомеодинамический оптимум про- и антиоксидантного равновесия; сера и серосодержащие лекарственные средства; ацетилцистеин

Для цитирования: Гудзь П. А., Максимюк Н. Н., Труфанова Е. Д., Хруцкий К. С. Серосодержащие мезо-(анти)оксиданты: фармакологический анализ и перспективы их применения во фтизиопульмонологии. Сообщение 1 // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 611-622. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).611-622

Research Article

SULFUR-CONTAINING MESO-(ANTI)OXIDANTS: PHARMACOLOGICAL ANALYSIS AND PROSPECTS FOR THEIR APPLICATION IN PHTISIOPULMONOLOGY. PART I

Gudz P. A., Maksimiyuk N. N., Trufanova E. D., Khroutsky K. S.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract The authors set their goal to study adjuvant therapy in the complex treatment of phthiisopulmonology patients based on the principles of domestic integrative physiology. At the forefront, there are both the physiological issue of the homeodynamic optimum of pro- and antioxidant balance and the issue of existing sulfur-containing antioxidant agents, based on which molecular sulfur shows its ambivalent abilities, namely, to act as a physiologically active donor and acceptor of free electrons. At the same time,

the issue of imbalance becomes relevant as the leading cause of redox homeostasis disorders. In the approach taken, the authors discover grounds for putting forward the concept of meso-oxidants. The latter have as their main function the retaining of physiological redox homeostasis, through the constant maintenance of pro- and antioxidant equilibrium. In support of this conclusion, the authors make pharmacodynamic analysis of sulfur medicinal compounds; from the standpoint of integrative science, they provide physiological analogies; and (in relation to sulfur) they attract data from the history of medicine. The final conclusion and solution of the planned task is the recognition of the pharmacological substance acetylcysteine as a leading sulfur-containing meso-(anti)oxidant; and that aims the authors to carry out the second part of the plan that is experimental testing of the put forward scientific hypothesis.

Keywords: redox homeostasis; pro-, anti- and meso-oxidants; homeodynamic optimum of pro- and antioxidant equilibrium; sulfur and sulfur-containing medicines; acetylcysteine

For citation: Gudz P. A., Maksimyyuk N. N., Trufanova E. D., Khroutsky K. S. Sulfur-containing meso-(anti)oxidants: pharmacological analysis and prospects for their application in phtisiopulmonology. Part I // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 611-622. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).611-622

Введение

Целью и задачами нашей работы является научный поиск адъювантных лекарственных средств, используемых в комплексных лечебных стратегиях во фтизиопульмонологической практике. В данном исследовании в качестве главного предмета изучения выдвигается редокс-гомеостаз – естественное состояние и способность организма поддерживать окислительно-восстановительное равновесие в заданных (мировой эволюцией, для нормальной жизнедеятельности) пределах. Немецкий ученый Хельмут Зис справедливо называет этот гомеостаз и равновесность как «гомеодинамика», из-за лежащей в их основе динамической природы [1].

В разрешении поставленных вопросов используются предшествующие наработки – мы пришли к принципиальному заключению о существовании в организме *срединных* биохимических мезо-органов, которые естественным (динамическим) образом обеспечивают баланс разнонаправленных фундаментальных сил организма. Здесь первыми обращают на себя внимание молекулярная сера и её биоактивные соединения. По этой причине нами для сравнительного анализа выделено семь известных лекарственных серосодержащих средств, чтобы далее выявить лучшее из них средство для последующего экспериментального изучения, в качестве адъювантного средства, в комплексной терапии туберкулеза и других (хронических) бронхолегочных заболеваний.

В изучении вопросов редокс-гомеостаза и динамического устойчивого равновесия про- и антиоксидантных процессов мы не можем обойтись без представления нового понятия мезооксиданты – как срединных биохимических структур, собственно организованных для поддержания баланса окислительно-восстановительных процессов и реакций. Изучение мезооксидантов может сформировать отдельное большое исследовательское направление. Теперь представим механизмы и пути обозначенных процессов.

Механизмы и процессы

1. Гомеодинамический оптимум про- и антиоксидантного равновесия.

В последние годы авторы в первую очередь уделяют внимание фармакологическому изучению и разработке адъювантных лекарственных средств, потенциально годных для применения в комплексном лечении туберкулеза легких [2]. В этом направлении особая заинтересованность сложилась в отношении антиоксидантных средств, регулирующих окислительно-восстановительные процессы в организме человека. Без сомнения, энергетический обмен является фундаментальным и имеет ведущее значение в нормальной жизнедеятельности организма. Этот обмен с его высокой метаболической активностью не смог бы состояться в эволюционном процессе без появления и организации надежных и эффективных молекулярных структур, осуществляющих безопасный редокс-гомеостаз.

С другой стороны, сложность и активность энергетических процессов закономерно закладывает возможные нарушения в их регуляции и, таким образом, варианты в развитии здесь патологических процессов. Как полагает Х. Зис [1], в отношении к передаче сигналов в открытой метаболической системе, связанных с окислительно-восстановительным (редокс) потенциалом и регуляцией молекулярно-энергетических процессов в биосистемах: всё это требует постоянного мониторинга и точной настройки установленных значений естественного редокс-потенциала данного органа и системы в устойчивом состоянии. Выводы немецкого ученого подтверждают заключения известного российского специалиста в области молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов Е. Б. Меньшиковой; что «в нормальных условиях жизнедеятельности, при функционировании живых систем в условиях оптимума существует про- и антиоксидантное равновесие, которое является важнейшим механизмом окислительного гомеостаза». Она также подчеркивает, что «равновесие это носит подвижный характер, представляет собой равнодействующую противоположно направленных процессов и характеризуется колебательным режимом функционирования в пределах, совместимых с жизнью и сохранением гомеостаза» [3, с 201]. Х. Зис утверждает, что окислительный метаболизм являет собой постоянную проблему, которую он обозначает как окислительный эустресс, поэтому последний существует и действует исключительно «в пределах физиологического диапазона, называемого «гомеодинамическим пространством», «зоной Златовласки» или «золотой серединой» «в физиологическом диапазоне, который был назван «Геодинамическим пространством», «Зоной Златовласки» или «Золотой серединой»...» [1].

2. Молекулярные мезо-органы – мезооксиданты; в свете Интегративной физиологии и необходимых аналогий. Мы вправе утверждать, что физиологическое существование *срединного* основания: которое, собственно, осуществляет объединение и генерирует «равнодействующую противоположно направленных процессов», с производством и поддержанием «оптимума про- и

антиоксидантного равновесия» [3]. Для объяснения существования данной «золотой середины» (в выражении Зиса, [1]): здесь уместным является применение физиологических примеров (аналогий). Аристотель (отец науки) утверждает: «Что касается лежащей в основе природы, то она познаваема по аналогии...» [4]. Существенно, что у Аристотеля, термины «физика» и «физический» происходят от древнегреческого φύσις (фюзис), что означает «природу»; соответственно, для биомедицины – физиологию и физиологические исследования. Не менее важным является и другой физический принцип, утверждаемый Аристотелем: «с одной стороны, начал не больше, чем противоположностей, а если выразить числом, то два, с другой же стороны, их не вполне два, а три, так как им присуще разное». В итоге – «Прежде всего было сказано, что началами могут быть только противоположности, затем, что в основе их должно лежать нечто иное: таким образом начал стало *три*» [4].

Иначе говоря, существует возможность изучения вопросов *редокс-гомеостаза* методом «на три»: путем рассмотрения трёх самостоятельных (в структурном и функциональном планах) молекулярных органов. Здесь «орган», (от изначального греч. «Органон») – напрямую имеет оригинальное значение «инструмента» («орудия» и «средства») для достижения цели, т. е. то, что обеспечивает осуществление необходимого результата действия; и что есть, в конечном итоге – естественная сущность – функция данного органа (структуры, субъекта). Тогда, в функциональном плане, как сказано выше: любой орган, для осуществления окислительно-восстановительных процессов существует в (три)единстве данного, функционально организованного и оформленного «гомеодинамического пространства»; всего, на основании органической устойчивой «золотой середины» (в понятийных выражениях Х. Зиса, [1]). Данный триадический (триадологический) подход, очевидно, имеет право на существование.

Например, если приводить аналогии : никак не может состояться фаза *систола* сердца (как самостоятельный физиологический структурно-функциональный акт) – без самого физиологического органа сердца, способного к само-поддержанию всех своих жизненных структур и функций в гомеостатическом (нормальном, здоровом) состоянии; как и не может состояться (в едином сердечном цикле и ритме) *диастола* сердца, без самого органа сердца, не утрачивающего своего «гомеодинамического пространства» и «золотой середины», для осуществления своей ритмической сократительной деятельности. Так же и полярные отделы автономной вегетативной иннервации (СНС-симпатический и ПНС-парасимпатический): как это раскрыл в 1980-х гг. А. Д. Ноздрачев в своей концепции Метасимпатической нервной системы (МНС) [5], которая была признана в научном сообществе как третий автономный отдел вегетативной иннервации – здесь оба полярных отдела (МНС и ПНС) требуют эффективной активности основополагающего третьего МНС-отдела; как раз со свойствами срединного-

амбивалентного, равновесно взаимодействующего как с МНС, так и ПНС основания. Этот вопрос исследуется авторами в отдельной работе [6].

Основываясь на данных аналогиях (подтверждающих и объясняющих первичную гипотезу): мы считаем возможным выдвинуть положение и понятие, в отношении редокс-гомеостаза – о естественном физиологическом существовании молекулярных *срединных мезо-органов*, с функцией обеспечения как раз «гомеодинамического пространства» и гомеостатического «оптимума про- и антиоксидантного равновесия». Этимологически, термин «мезо» имеет значение «срединный»: от греч. μέσος – mesos – составляющий середину, срединный; и μέσότης – среднее, промежуточное, (золотая) середина.

Закономерно, что восстановление активности и нормального функционирования выделяемых молекулярных *мезо-органов* – подобный результат напрямую может приводить к реабилитации (равновесной) активности как *про-*, так и *антиоксидантного* полюсов данной редокс-биосистемы (в своих гомеостатических границах). Последнее может оказаться особенно перспективным в случае лечения хронических инфекционных процессов, включая и туберкулезное поражение легких: поскольку здесь требуется сохраненная адекватная равновесная активность обоих полюсов – как со стороны *прооксидантов*, необходимых для поражения возбудителя (микобактерии ТБК); так и со стороны *антиоксидантов*, необходимых для защиты органов и тканей как от той же ТБК-инфекции, так и агрессивной составляющей длительной химиотерапии туберкулеза. Ещё раз отметим, что эндогенные прооксиданты имеют равное (к эндогенным антиоксидантам) значение для нормальной жизнедеятельности клеток, тканей, органов и организма; не только в проявлении своей присущей противомикробной активности, но и принимая участие в регуляции таких физиологических процессов как дифференцировка клеток и апоптоз, или существенно вкладываясь в проведение регенеративных и адаптивных процессов [1]. Вместе с тем их неотъемлемая функция заключается в обеспечении эффективности неспецифического иммунитета; где они реализуют важнейшие звенья в процессах фагоцитоза [7].

3. Дисбаланс – как ведущая причина нарушений редокс-гомеостаза.

В медицинской практике состоялось устойчивое представление, что нарушение редокс-гомеостаза предстает главным образом в форме окислительного стресса – возникающем патологическом состоянии организма, при котором «либо повышается образование свободных радикалов, либо не справляется со своей функцией антиоксидантная защита» [8, с. 14]. Здесь автором также отмечается, что свободнорадикальная теория старения Д. Хармана (1956) и Н. М. Эммануэля (1958) продолжает сохранять своё ведущее значение в научной среде. Тогда, как подытоживает исследователь Н.П. Михайлова, следует выделять 8 причин окислительного стресса: «1) уменьшение поступления в организм экзогенных антиоксидантов; 2) стресс различного происхождения; поступление в организм

прооксидантов; 3) избыточное потребление жиров и углеводов при недостаточном их расходовании; 4) гипокинезия; 5) физические факторы; 6) уменьшение активности ферментативной антиоксидантной системы; 7) врожденные энзимопатии; 8) поступление в организм прооксидантов» [8, с. 15].

В нашем случае существует возможность последовать по пути развития интегративных физиологических исследований, как это исторически состоялось в отечественной научной традиции [9]. Тогда, в свете выдвигаемого триадологического подхода к изучению нарушений гомеодинамического редокс-равновесия: мы здесь выдвигаем главной причиной именно *дисбаланс* во взаимодействии трёх независимых биосистем, но существующих только в триединстве сфер регуляции редокс-гомеостаза: полярных *про-* и *антиоксидантной*; и *срединной* (несущего основания) – *мезооксидантной* (которая и полагается главным предметом для проводимого исследования). Как подчеркивают А. Д. Ноздрачев и А. Т. Марьянович: интегративный (системный, органический) подход является глубоко укорененным в российской научной традиции (в отличие от западной); и что «системные исследования на порядок дешевле «молекулярных», следовательно – это особый шанс для небогатых лабораторий и групп [9, с. 641]. В целом, авторы подводят к главному выводу, что существует два основных (независимых, друг от друга) стиля и типа научного мышления; и что, «Разумеется, и интегратисты, и редукционисты совершенно необходимы для нормального развития науки» [9, с. 642], поэтому – оба типа должны совместно использоваться во благо эффективного гармоничного научного познания.

Тогда, если признавать существование *мезооксидантных* структур-органов: то, какие биохимические (молекулярные) физиологические органы подходят под методологически выдвигаемую категорию «*мезооксидантов*»?

Если обратиться к восьмому изданию популярного учебника «Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану» [10], то здесь авторы подсказывают нам, что амфотерными и амбивалентными свойствами – как донирования, так и акцептирования свободных электронов, во время внутриклеточных реакций – таковыми (срединного основания) свойствами обладают переходные металлы: железо, медь, марганец, цинк. Однако, что также подчеркивают авторы: эти металлы, поскольку являются способными катализировать формирование свободных радикалов – то они могут оказывать токсическое повреждающее воздействие на внутриклеточные структуры (мембраны, белки, ДНК).

4. Сера – «отец металлов» и «душа мира»; сведения из истории медицины, и другие удивительные свойства серы. Но токсические свойства не относятся к неметаллу *сера*, которая равно обладает выраженными амбивалентными (амфотерными) свойствами; следовательно, как мы полагаем (по отношению к сере) – эволюционно освоившей функцию и ставшей биохимическим *мезо-органом срединного* гомеодинамического регулирования метаболических

процессов (включая окислительно-восстановительный гомеостаз), в биологическом организме. Показателем (и доказательством) фундаментального неотъемлемого физиологического (биогенного) значения этого макроэлемента (содержание серы в теле человека – 0,3%) – служит ведущая функциональная активность серы (в форме дисульфидных ковалентных мостиков между цистеиновыми остатками аминокислот) в процессах образования третичной (трехмерной) и четвертичной структуры белка, собственно и реализующих его биологическую активность.

Как и другой важнейший факт: сера является основным элементом (наряду с азотом и железом), задействованным в фундаментальных процессах *хемосинтеза* – способе автотрофного питания, где источником энергии из CO₂ служат реакции окисления неорганических соединений; бактерии или археи, способные к подобным реакциям, именуются как *хемолитоавтотрофные* организмы. Серные бактерии и тионовые бактерии используют молекулярную серу и соединения серы в качестве источника энергии и электронов – эти бактерии занимают особое место, поскольку обладают удивительными свойствами. Так, некоторые представители тионовых бактерий являются экстремальными ацидофилами (способны выживать и размножаться при понижении pH раствора вплоть до 2); тогда как серобактерии могут жить в океанах на огромной глубине (3–4 и более километров), куда кванты света никоим образом не в состоянии проникать; таким образом, серные бактерии проявляют свою независимость от энергии солнечного света, очевидным образом выступая в мировом эволюционном развитии как первичные продуценты энергии для динамического проявления и устойчивого равновесия процессов жизнедеятельности.

Подобные феноменальные качественные особенности (для жизнедеятельности организмов) удивительного химического элемента серы – все это не могло остаться незамеченным для человеческого разума. Не удивительно, поэтому, в историческом плане, открытие и использование серы состоялось и известно с незапамятных времен. Ещё у Гомера описываются «сернистые испарения» – смертельное действие выделений горячей серы. В целом, поначалу внимание исследователей приковывал главным образом «принцип горючести» серы. Далее в истории появился знаменитый «греческий огонь», наводивший ужас на противников; а в Китае приступили к использованию серы как ведущего компонента пиротехнических смесей; позднее же появился собственно порох.

Мыслители в Средние века и Новое время не могли не заметить уникальных (для жизнедеятельности) особенностей серы: поэтому особый импульс в её изучении придало движение алхимиков к познанию строения и сущности мира; тогда, например, возникла ртутно-серная теория состава металлов, согласно которой сера почиталась обязательной составной частью (отцом) всех металлов. Алхимия становится первой основой медицины, а второй выступает астрология. «Главный врач Средневековья», кого считают пионером медицинской революции,

как и одним из виднейших представителей культуры раннего Возрождения – Парацельс утверждал свой фундаментальный принцип в следующем: «Corpus (тело) мира состоит из видимых и осязаемых алхимических субстанций (они же – ртуть, сера, соль и т.п., как элементическое тело) и невидимых и неосязаемых начал (те же Mercurio как spiritus (дух) и Sulphure как anima (душа) вместе с Sale как corpus (тело) представляют собой принципы и символы, образующие «астральное тело»)» «Corpus (тело) мира состоит из видимых и осязаемых алхимических субстанций, они же – ртуть, сера, соль и т.п. (элементическое тело), с одной стороны, и невидимых и неосязаемых начал (те же Mercurio как spiritus (дух) и Sulphure как anima (душа) вместе с Sale как corpus (тело) представляют собой принципы и символы, образующие «астральное тело»)» (исправленная цитата) [11, с. 149].

Наконец, важнейшим моментом также является, что сера входит в состав глутатиона – трипептида, который содержится в клетках в миллимолярных концентрациях, и локализован практически во всех клеточных компартментах [12]. Известный факт состоит в том, что «разнообразные и очень важные функции глутатиона связаны с наличием в молекуле SH-группы, принадлежащей остатку цистеина» [12, с. 179]. Глутатион принимает участие во многих ферментативных и неферментативных путях антиоксидантной защиты. В целом, совместная и скоординированная активность глутатиона и ферментов его метаболизма указывает на существенное значение *глутатионовой антиоксидантной системы*, организованной на поддержание редокс-гомеостаза клеток, тканей и органов, и организма в целом [13]. Таким образом, учёные отводят системе глутатиона ключевую роль – в защите клетки от оксидативного стресса [12].

5. Ацетилцистеин как ведущий серосодержащий мезо-(анти)оксидант.

В рассмотрении основных лекарственных серосодержащих антиоксидантных средств, с прицелом на их использование как эффективных адъювантных лекарств в комплексной стратегии лечения туберкулеза легких, мы остановили своё внимание на 7 известных препаратах: 1. Тиосульфат натрия; 2. Ацетилцистеин; 3. Тиоктовая кислота; 4. Глутоксим; 5. Тиотриазолин; 6. Пробукол; 7. Глутатион.

В ходе сравнительного их изучения – мы столкнулись со сложным выбором; поскольку все семь отобранных лекарств обладают привлекательной действенной фармакодинамикой (и заслуживают самого пристального внимания). Ещё один поразительный момент (касательно фармакодинамических возможностей серосодержащих соединений): все отмеченные серосодержащие препараты, помимо выраженной антиоксидантной активности также обнаружили и другие фармакодинамические способности (не только антиоксидантного действия). По существу, этот факт (позитивного влияния отобранных серосодержащих антиоксидантных лекарств также и на другие метаболические процессы организма) – напрямую подтверждает сказанное выше: что серосодержащие, биологически активные субстанции могут иметь непосредственное отношение к *срединным*

молекулярным (биохимическим) мезо-органам и биосистемам, собственно регулирующим гомеодинамическую активность и равновесность метаболических процессов в нормальной жизнедеятельности организма.

Нами проведён анализ списка отобранных фармакологических субстанций. Тиосульфат натрия – имеет огромную историю своего применения как антидот при отравлениях соединениями мышьяка, ртути, свинца (посредством образования неядовитых сульфитов); или, при отравлениях цианидами, образуя менее ядовитые роданистые соединения. Второй в списке, Ацетилцистеин (АЦ) – признанное во всем мире муколитическое средство; его сульфгидрильные группы вызывают деполяризацию мукопротеидов и уменьшают вязкость мокроты. Кроме того, АЦ усиливает выработку поверхностно-активных соединений (путем стимуляции пневмоцитов II типа) и стимулирует мукоцилиарную активность, и что в результате приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. Далее, Тиоктовая кислота – давно является признанным (первого ряда) гепатопротекторным средством; вместе с тем, её обнаруженные фармакодинамические эффекты включают результаты положительного влияния на энергетический, углеводный и липидный обмен. Очередной препарат, Глутоксим – также отличается широким спектром положительных фармакодинамических эффектов на физиологические процессы; включая иммуномодулирующее и гемостимулирующее действие, а также детоксикационный и гепатопротекторный эффекты. Следующий препарат Тиотриазолин – прежде всего, у этой субстанции выявили выраженные гепатопротекторные эффекты; но не менее ценным свойством является и его противоишемическое действие. На шестой позиции, Пробукол – это средство давно известно своим мощным антиатеросклеротическим, гиполипидемическим и гипохолестеринемическим фармакологическим действием. Наконец, Глутатион – его фармакодинамику характеризуют выраженные дезинтоксикационные и гепатопротекторные эффекты.

После продолжительного изучения отобранных лекарственных веществ мы в результате остановились на фармакологических достоинствах ацетилцистеина. Что касается его антиоксидантного действия – учёные давно выяснили прямой и непрямой механизмы АЦ-действия. Прямой заключается в возможностях АЦ-тиоловой SH-группы реагировать с активными метаболитами кислорода. Непрямой состоит в проникновении АЦ-субстанции внутрь клетки, где освобождается L-цистеин – аминокислота, необходимая для синтеза глутатиона (важнейшего антиоксидантного фактора внутриклеточной защиты) [14]. На протяжении двух десятилетий представления об антиоксидантном действии ацетилцистеина не были изменены.

В то же время, в плане иных возможностей АЦ-фармакодинамики поступают новые данные, которые теперь в большей мере относятся к не антиоксидантным возможностям АЦ-субстанции. Таким образом, в последнее время клинические фармакологи постоянно находят новые возможности и эффекты позитивного АЦ-

действия на организм человека; в первую очередь, страдающего от хронического поражения бронхолегочной системы. Так, в статье с «говорящим» названием, «Ацетилцистеин: неизвестное об известном»: автор уверенно обосновывает, в дополнении к хорошо известным антиоксидантному и муколитическому эффектам АЦ – также и существование противомикробных, противовоспалительных, иммунологических и дезинтоксикационных свойств ацетилцистеина [15]. Выводы учёного поддерживают и другие исследователи, добавляющие существование у АЦ также цитопротекторных, репаративных и антиканцерогенных свойств [16, 17].

Заключение

В качестве ответа на поставленные в исследовании цели и задачи авторы берут на себя смелость заявить о существовании в биологических организмах универсальных молекулярных мезо-органов (мезооксидантов) – неотъемлемых биоактивных субстанций, осуществляющих процессы регуляции устойчивого баланса окислительно-восстановительных реакций (редокс-гомеостаза), и собственно обеспечивающих про- и антиоксидантное равновесие в биоорганизмах. Следующий вывод состоит в том, что соединения серы занимают ведущее место в этом классе срединных («золотой середины») биохимических веществ. В отношении к произведенному сравнительному анализу отобранных серосодержащих фармакологических субстанций авторы останавливают свой выбор на ацетилцистеине; который теперь планируется к экспериментальной проверке – как адъювантное средство в комплексной терапии туберкулеза легких и других хронических бронхолегочных заболеваний.

Список литературы

1. Sies H. Oxidative Eustress: On Constant Alert for Redox Homeostasis // Redox Biology. 2021. 41. 101867. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101867
2. Гудзь П. А., Семенов Д. Ю., Сейтов Е. А., Хруцкий К. С. Фармакологический обзор адъювантных средств в современной фтизиатрии // Вестник НовГУ. 2020. 4(120). 60-69. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69
3. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания: монография. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. 284 с.
4. Аристотель. Физика // Аристотель. Сочинения: в 4 т. Т. 3: Философское наследие / редактор и автор вступительной статьи И. Д. Рожанский. Москва, 1981. 59-262.
5. Ноздрачев А. Д. Физиология вегетативной нервной системы. Ленинград: Медицина, 1983. 295 с.
6. Суборенков Д. А., Хруцкий К. С., Гудзь П. А. Физиологические и биохимические механизмы в поддержании гомеостаза как мишень для фармакологического воздействия // Актуальные проблемы современной медицины. Великий Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2019. 121-125.
7. Мартинович Г. Г., Мартинович И. В., Вчерашняя А. В., Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б., Черенкевич С. Н. Антиоксидантная и противоопухолевая активность синтетических серосодержащих монофенолов // Журнал актуальные

вопросы биологической физики и химии. 2019. 4(2). 253-258.

8. Михайлова Н. П. Антиоксиданты в мезотерапии // Нувель Эстетик. 2010. 63(5). 14-21.

9. Ноздрачев А. Д., Марьянович А. Т. Системная, или интегративная физиология. Возвращение великой традиции // Вестник Российской академии наук. 1998. 68(7). 638-648.

10. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану: перевод с английского / под редакцией В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Д. Е. Астер: в 3-х т. Москва: Логосфера, 2014.

11. Касавин И. Т. Традиции и интерпретации: фрагменты исторической эпистемологии. Санкт-Петербург: Изд-во Рус. Христиан. Ин-та, 2000. 310 с.

12. Толпыгина О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012. 2(84-2). 178-180.

13. Колесниченко Л. С., Бардымова Т. П., Верлан Н. В., Сергеева Е. С., Сергеева М. П. Глутатионовая антиоксидантная система у больных сахарным диабетом // Сибирский медицинский журнал. 2009. 84(1). 31-33.

14. Новоженев В. Г. Антиоксидантная терапия в практике пульмонолога // Врач. 2005. 10. 31-34.

15. Ковригина Е. С. Ацетилцистеин: неизвестное об известном // Вопросы практической педиатрии. 2018. 13(1). 70-76. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-1-70-76

16. Красильникова В. Л., Мармыш В. Г. Ацетилцистеин: биологическая активность и потенциальные терапевтические возможности применения в клинике // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. 19(6). 577-586. DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-6-577-586

17. Давидовская Е. И. Потенциальные возможности применения N-ацетилцистеина в клинической практике // Медицинские новости. 2021. 12. 42-44.

References

1. Sies H. Oxidative Eustress: On Constant Alert for Redox Homeostasis // Redox Biology. 2021. 41. 101867. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101867

2. Guds P. A., Semenov D. Y., Sites E. A., Khrutsky K. S. Pharmacological review of adjuvant drugs in the modern phthisiology // Vestnik NovSU. 2020. 4(120). 60-69. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69

3. Menshikova E. B., Zenkov N. K., Lankin V. Z., Bondar' I. A., Trufakin V. A. Okislitel'nyy stress. Patologicheskiye sostoyaniya i zabolevaniya: monografiya [Oxidative stress. Pathological conditions and diseases: Monograph]. Novosibirsk: Siberian University Publishing House, 2017. 284 p.

4. Aristotle. Fizika. Sochineniya: v 4 t. T. 3: Filosofskoye naslediyе [Physics. Essays: in 4 vols. Vol. 3: Philosophical heritage]. Ed. and author of the intr. article I. D. Rozhansky. Moscow, 1981. 59-262.

5. Nozdrachev A. D. Fiziologiya vegetativnoy nervnoy sistemy [Physiology of the autonomic nervous system]. Leningrad: Meditsina Publ., 1983. 295 p.

6. Suborenkov D. A., Khrutsky K. S., Gudz P. A. Fiziologicheskiye i biokhimicheskiye mekhanizmy v podderzhanii gomeostaza kak mishen' dlya farmakologicheskogo vozdeystviya [Physiological and biochemical mechanisms in maintaining homeostasis as a target for pharmacological effects] // Actual problems of modern medicine. Veliky Novgorod, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, 2019. 121-125.

7. Martinovich G. G., Martinovich I. V., Yesterday A. V., Zenkov N. K., Menschikova E. B., Cherenkevich S. N. Antioksidantnaya i protivopukholevaya aktivnost' sinteticheskikh serosoderzhashchikh monofenolov [Antioxidant and antitumor activity of synthetic sulfur-containing monophenols] // Russian Journal of Biological Physics and Chemistry. 2019. 4(2). 253-258.
8. Mikhailova N. P. Antioksidanty v mezoterapii [Antioxidants in mesotherapy] // Les Nouvelles Esthetiques. 2010. 63(5). 14-21.
9. Nozdrachev A. D., Maryanovich A. T. Sistemnaya, ili integrativnaya fiziologiya. Vozvrashcheniye velikoy traditsii [Systemic or integrative physiology. The Return of the great tradition] // Herald of the Russian Academy of Sciences. 1998. 68(7). 638-648.
10. Osnovy patologii zabolevaniy po Robbinsu i Kotranu: perevod s angliyskogo [Fundamentals of the pathology of diseases according to Robbins and Cotran: Translated from English]. Eds. V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, D. E. Aster. In 3 volumes. Moscow, Logosfera Publ., 2014.
11. Kasavin I. T. Traditsii i interpretatsii: fragmenty istoricheskoy epistemologii [Tragedies and Interpretations: Fragments of Metaphorical epistemology]. Russian Academy of Sciences, Philosophical Institute. St. Petersburg, Publishing House of Rus. Christian. Institute, 2000. 310 p.
12. Tolpygina O. A. Rol' glutationa v sisteme antioksidantnoy zashchity (obzor) [The role of glutathione in the antioxidant defense system (review)] // Acta Biomedica Scientifica. 2012. 2(84-2). 178-180.
13. Kolesnichenko L. S., Bardymova T. P., Verlan N. V., Sergeeva E. S., Sergeeva M. P. Glutathionovaya antioksidantnaya sistema u bol'nykh sakharnym diabetom [Glutathione antioxidant system in patients with diabetes mellitus] // The Siberian Scientific Medical Journal. 2009. 84(1). 31-33.
14. Novozhenov V. G. Antioxidant therapy in the practice of a pulmonologist // Vrach. 2005. 10. 31-34.
15. Kovrigina E. S. Atsetiltsistein: neizvestnoye ob izvestnom [Acetylcysteine: the unknown about the known] // Voprosy prakticheskoy pediatrii [Questions of practical pediatrics]. 2018. 13(1). 70-76. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-1-70-76
16. Krasilnikova V. L., Marmysh V. G. Atsetiltsistein: biologicheskaya aktivnost' i potentsial'nyye terapevticheskiye vozmozhnosti primeneniya v klinike [Acetylcysteine: biological activity and potential therapeutic applications in the clinic] // Journal of Grodno State Medical University. 2021. 19(6). 577-586. DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-6-577-586
17. Davidovskaya E. I. Potentsial'nyye vozmozhnosti primeneniya N-atsetiltsisteina v klinicheskoy praktike [Potential applications of N-acetylcysteine in clinical practice] // Meditsinskie Novosti [Medical news]. 2021. 12. 42-44.

Информация об авторах

Гудзь Петр Александрович – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-8570-0783, Petr.Gudz@novsu.ru

Максимюк Николай Несторович – доктор биологических наук, профессор, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-6634-7638, nnm93@yandex.ru

Труфанова Екатерина Дмитриевна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0007-3733-2526, s246738@std.novsu.ru

Хруцкий Константин Станиславович – кандидат философских наук, доцент, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-0744-8986, Konstantin.Khrutsky@novsu.ru