



7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ
ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Волков Владимир Петрович
канд. мед. наук, рецензент НИИ СибАК,
Россия, г. Тверь
E-mail: patowolf@yandex.ru

**THE MORPHOFUNCTIONAL STATE
OF PARATHYROID GLANDS AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY
DEPENDING ON AGE**

Volkov Vladimir
candidate of medical sciences,
Reviewer of Non-Commercial Partnership "Siberian Association of Advisers"
Russia, Tver

АННОТАЦИЯ

Морфологические изменения ткани паращитовидных желёз, как ассоциированные с возрастом, так и обусловленные побочным эффектом нейролептиков, имеют однонаправленный характер, суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым структурным повреждениям, свидетельствующим об угнетении функциональной активности этих органов. Побочное действие антипсихотиков является доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития морфофункциональных нарушений.

ABSTRACT

The morphological changes of tissue of parathyroid glands both associated with an age and the neuroleptics caused by side effect have the unidirectional character, are summarized and burden each other, leading to earlier and heavy structural damages testifying to an oppression of functional activity of these bodies. The side effect of antipsychotics is the dominating pathogenic agent determining depth, weight and terms of development of the morphofunctional violations.

Ключевые слова: паращитовидные железы, функциональная морфология, возраст, антипсихотики, побочное действие.

Keywords: parathyroid glands, functional morphology, age, antipsychotics, side effect.

Гормон паращитовидных желёз (ПЩЖ) — паратиреокрин (паратгормон, паратирин, ПТГ) — играет центральную роль в поддержании кальциевого гомеостаза [17; 19; 21; 31].

Вместе с тем в многочисленных источниках достаточно подробно описаны вторичный остеопороз и связанные с ним нарушения обмена кальция, обусловленные приёмом антипсихотических препаратов (АП) [12; 13; 22; 24; 25; 27—30; 32; 34; 36]. Теоретически в подобных условиях ПЩЖ, регулирующие уровень кальция в крови, не могут оставаться интактными. Это относится как к уровню их функциональной активности, так и к структуре, поскольку хорошо известно, что в основе нарушения функции любого органа лежат те или иные его морфологические изменения [14; 15]. Следовательно, антипсихотическая терапия (АПТ) должна накладывать свой отпечаток на структурно-функциональное состояние различных клеточных популяций ПЩЖ, что и было обнаружено в нашем ранее проведённом исследовании [4].

Вместе с тем определённые морфофункциональные сдвиги в ПЩЖ наблюдаются и в ходе физиологического старения организма [5; 8—11; 16; 17; 19; 20; 23; 26; 33].

С учетом сказанного представляет интерес выяснить влияние возрастного фактора на функциональную морфологию ПЩЖ у больных, находящихся на длительной АПТ, а также установить значение каждого из этих факторов в формировании структурных повреждений этих эндокринных органов. Это и послужило целью настоящего исследования, так как указанный вопрос до настоящего времени практически не изучен.

Материал и методы

Исследовано 86 ПЩЖ 14 и 19 лиц обоего пола, умерших в возрасте моложе 35 и старше 60 лет соответственно. Материал разделён на 4 группы: I и II группы — 7 молодых (20 желёз) и 8 пожилых (18 желёз) пациентов общесоматического стационара, не получавших АП; III и IV группы — молодые (7 человек — 20 желёз) и пожилые (11 — 28) психически больные, находившиеся на АПТ длительностью более 10 лет. Различные АП назначались в обычных дозах, соответствующих терапевтическому стандарту; нередко применялось комбинированное лечение.

Пациенты всех групп умерли от различных остро развившихся заболеваний и при жизни не страдали нарушениями обмена, почечной и эндокринной патологией, что верифицировано на аутопсии.

ПЩЖ, которые удавалось отыскать на секции в количестве не менее 2, заливались в единый общий парафиновый блок. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином и изучались светооптически при необходимых увеличениях.

Для оценки морфофункционального состояния различных популяций клеток ПЩЖ использован оригинальный алгоритм морфометрических и количественных методов, положительно зарекомендовавший себя в подобного рода исследованиях [3].

Методом точечного счёта [1; 7] определялся относительный объём липоцитов ($V_{л}$) и фолликулярных структур ($V_{фс}$), выраженный в процентах. Путём простого подсчёта в поле зрения микроскопа находилась плотность (V) различных клеточных типов: главных тёмных, главных светлых и оксифильных glanduloцитов, выраженная в процентах. Этот показатель характеризует выраженность гипер- и/или гипоплазии того или иного клеточного пула в целом.

Средний диаметр ядер (кариона) изучаемых клеток (СДК), указывающий степень гипер- или гипотрофии каждой отдельно взятой клетки, вычислялся путём измерения наибольшего (a) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле [35]:

$$\text{СДК} = \sqrt{ab}.$$

По результатам морфометрических измерений рассчитывался интегральный показатель — индекс функциональной активности (ИФА) каждой клеточной популяции по формуле:

$$\text{ИФА} = \frac{V \cdot \text{СДК}}{20}.$$

Статистическая обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики, отличающимися достаточной мощностью, простотой, надёжностью и высокой информативностью [6; 18].

Результаты и обсуждение

Выполненное исследование ещё раз наглядно демонстрирует тот факт, что на морфофункциональное состояние ПЩЖ существенно влияет как возрастной фактор, так и побочное действие АП (табл. 1). При этом динамика структурных изменений различных клеточных популяций заметно различается по своей выраженности и направленности.

Так, при сравнительном анализе изучаемых показателей в группах I и II полностью подтверждаются полученные ранее данные об изменениях, ассоциированных с возрастом [5], как то: нарастание количества жировой ткани и фолликулярных структур, существенное снижение функциональной

активности главных тёмных паратиреоцитов и, напротив, усиление функции оксифильных клеток, происходящее в обоих случаях за счёт гиперплазии соответствующих клеточных популяций (выявлена динамика **V**), а не из-за индивидуальной изменчивости отдельно взятых клеток (стабильность **СДК**). Причём выраженность изменений уровня функционирования оксифилов заметно преобладает: прирост их **ИФА** равен +256,7 %, в то время как снижение **ИФА** главных тёмных паратиреоцитов составляет лишь — 37,1 % (различия абсолютных значений этих процентных величин статистически значимы). В целом в процессе позднего онтогенеза уровень функционирования ПЩЖ по выработке ПТГ существенно снижается.

Таблица 1.

Возрастная характеристика структуры ПЩЖ при АПТ

Группа	V _л	V _{фс}	Главные тёмные клетки			Главные светлые клетки			Оксифильные клетки		
			V	СДК	ИФА	V	СДК	ИФА	V	СДК	ИФА
I	19,52 <i>234</i>	0 <i>234</i>	69,83 <i>234</i>	5,73	20,02 <i>234</i>	21,99	5,72	6,29	8,18 <i>234</i>	5,66	2,31 <i>234</i>
II	48,21 <i>1</i>	18,61 <i>1</i>	45,40 <i>134</i>	5,55	12,60 <i>134</i>	24,18	5,59	6,56	30,42 <i>134</i>	5,60	8,24 <i>134</i>
III	47,40 <i>1</i>	17,32 <i>1</i>	40,25 <i>12</i>	5,52	11,06 <i>12</i>	22,64	5,61	6,37	37,11 <i>12</i>	5,56	10,28 <i>12</i>
IV	50,78 <i>1</i>	18,56 <i>1</i>	40,50 <i>12</i>	5,51	11,14 <i>12</i>	23,18	5,57	6,46	36,32 <i>12</i>	5,51	10,03 <i>12</i>

Примечание:

1 — статистически значимые различия с гр. I

2 — статистически значимые различия с гр. II

3 — статистически значимые различия с гр. III

4 — статистически значимые различия с гр. IV

При АПТ стираются возрастные особенности, присущие ПЩЖ в нормальных условиях существования организма. В этом можно убедиться, сравнив результаты исследования в группах III и IV. Все изученные показатели трёх популяций паратиреоцитов одинаковы в обеих группах наблюдений, что

показывает доминирующее влияние АП на структурно-функциональное состояние секреторной паренхимы и компонентов стромы ПЩЖ, совершенно не зависящее от возраста пациентов.

При длительной АПТ (свыше 10 лет) наблюдаются существенные различия показателей, определяющих возрастной уровень функциональной активности ПЩЖ на фоне проводимого лечения, что обусловлено побочным действием АП. Изучение этих показателей в группах пациентов одного возраста в зависимости от приёма АП или отсутствия такового выявляет определённые закономерности. При этом динамика морфофункционального состояния ПЩЖ характеризуется теми же чертами, что и ассоциированная с возрастом [5].

У молодых пациентов (группы I и III) АПТ сопровождается заметными стромальными изменениями, выражающимися в статистически значимом нарастании количества жировой ткани и фолликулярных структур (+142,8 % и +100,0 % соответственно), что является одним из морфологических признаков снижения функции ПЩЖ [17].

Паренхиматозный компонент также не остаётся интактным. Приём АП приводит к существенным морфофункциональным сдвигам в популяциях главных тёмных и оксифильных паратиреоцитов, вектор которых точно так же, как и связанных с возрастным фактором, имеет различную направленность, а интенсивность у оксифилов заметно преобладает.

Причём это обусловлено колебаниями V обоих видов клеток, то есть гипо- и/или гиперплазией их популяций в целом без признаков гипо- и/или гипертрофии отдельно взятых клеточных элементов, на что указывают константные значения **СДК**. В целом подвижки **ИФА** пулов тёмных и оксифильных клеток при АПТ у молодых пациентов составляют соответственно —44,8 % и +345,0 %.

Среди пожилых (группы II и IV) прослеживаются почти тождественные структурно-функциональные сдвиги. Исключением являются показатели $V_{л}$ и $V_{фс}$, остающиеся практически постоянными вне зависимости от приёма АП. По-видимому, в этом случае уже достигнут какой-то предел, после которого

строма ПЩЖ перестаёт реагировать на экзогенные воздействия. Примечательно, что этот рубеж определился уже в молодом возрасте благодаря побочному действию АП (группа II).

Следует также отметить, что у пожилых пациентов снижена реактивность не только стромального компонента ПЩЖ, но и секреторной паренхимы. Так, колебания ИФА пулов главных тёмных и оксифильных паратиреоцитов в процессе АПТ, в отличие от молодого возраста, составляют всего —11,6 % и +21,7 % соответственно, хотя преобладание темпов изменений оксифилов сохраняется, о чём говорит статистическая значимость различия абсолютных значений этих процентных величин.

Вместе с тем главные светлые клетки — неактивная форма главных паратиреоцитов [17, 20] — в морфофункциональном отношении остаются на практически постоянном уровне вне зависимости как от возраста, так и от приёма АП.

Таким образом, как физиологические возрастные тканевые изменения ПЩЖ, так и патологические сдвиги, обусловленные побочным действием АП, имеют однонаправленный характер, причём последние выражены значительно интенсивнее. Это прослеживается даже у молодых пациентов, о чём наглядно свидетельствует сравнение изучаемых показателей в группах II и III.

В целом проведённое исследование документирует развитие гипофункции ПЩЖ в ходе АПТ. Нельзя исключить, что этот процесс является в какой-то степени компенсаторным в ответ на нарушения обмена кальция, что, как упоминалось ранее, нередко наблюдается при приёме АП.

По-видимому, АПТ сопровождается не только снижением секреторной активности ПЩЖ, связанным с повреждением главных тёмных паратиреоцитов, но и с переходом на какой-то новый уровень функционирования, обусловленный своеобразной физиологией оксифильных клеток. Не исключено, что этот процесс носит черты компенсаторно-приспособительного, так как установлено, что эти клеточные элементы не только сами регулярно синтезируют ПТГ, но также могут влиять на его

продукцию главными тёмными парацитоцитами с помощью паракринных механизмов [2, 17, 23].

Заключение

В ходе проведённого исследования выявлена одинаковая направленность изменений морфофункционального состояния ПЩЖ на тканевом и клеточном уровнях организации, как ассоциированных с возрастом, так и обусловленных побочным действием АП. По мере старения организма и увеличения длительности АПТ отмеченные сдвиги суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым нарушениям морфологии ткани ПЩЖ. При этом повреждающий эффект АП оказывается значительно сильнее влияния возрастного фактора, во многом его нивелирует и становится доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития структурных повреждений секреторной паренхимы и стромы ПЩЖ, являющихся материальной основой их эндокринной дисфункции.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Быков В.Л. Ткань ультимобронхиального генеза в нормальной и патологически измененной щитовидной железе // Арх. пат. — 1993. — Т. 55, вып. 5. — С. 39—44.
3. Волков В.П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния эндокринных желёз // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. — 2014. — № 9 (10). [Электронный ресурс]. — URL: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1589> (дата обращения: 11.09.2014).
4. Волков В.П. Функциональная морфология паращитовидных желёз при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXIII междунар. науч.-практ. конф. № 7 (33). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 15—25.

5. Волков В.П. Функциональная морфология парашитовидных желёз человека в возрастном аспекте // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 6 (32). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 6—16.
6. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
7. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
8. Кащенко С.А., Ерохина В.В. Эволюция строения парашитовидных желез // Українськ. морфологічн. альм. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 173—176.
9. Околощитовидные (паращитовидные) железы. [Электронный ресурс]. — URL: http://www.morphology.dp.ua/_mp3/endocrin3.php (дата обращения: 05.04.2014).
10. Паращитовидные железы. [Электронный ресурс]. — URL: <http://murzim.ru/nauka/biologiya/nervnaja-sistema/24284-paraschitovidnye-zhelezy.html> (дата обращения: 05.04.2014).
11. Паращитовидные железы. [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.medkarta.com/?cat=article&id=20761> (дата обращения: 05.04.2014).
12. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии. Часть 1 / Л.Н. Горобец, Т.П. Поляковская, А.В. Литвинов [и др.] // Соц. клин. психиатрия. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 107—112.
13. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии. Часть 2 / Л.Н. Горобец, Т.П. Поляковская, А.В. Литвинов [и др.] // Соц. клин. психиатрия. — 2013. — Т. 23, № 1. — С. 87—92.
14. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. — М.: Медицина, 1988. — 336 с.
15. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1995. — 272 с.

16. Топография околощитовидных желез. Гистология паращитовидных желез. [Электронный ресурс]. — URL: <http://dommedika.com/endocrinologia/367.html> (дата обращения: 05.04.2014).
17. Труш Н.В. Сравнительная и возрастная морфофункциональная характеристика щитовидной, околощитовидной желез и каротидного клубочка животных : дис. ... д-ра биол. наук. — Благовещенск, 2004. — 380 с.
18. Фадеев В.В. Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 47—48.
19. Фатеев И.Н., Мирошников С.В. Микротопография паращитовидных желёз человека // Вестн. ОГУ. — 2006. — № 12 (Прилож. Биоэлементология). — С. 273—274.
20. Хэм А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — Т. 5, Гл. 25. — С. 91—96.
21. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. — Киев: ТОВ "ВПК"Експресс—Полиграф", 2011. — 148 с.
22. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study / S. Pouwels, T.P. Van Staa, F.C.G. Egberts [et al.] // Osteoporosis Int. — 2009. — V. 20, N. 9. — P. 1499—1506.
23. An update on the structure of the parathyroid gland / H. Chen, S. Takao, E. Shoichi [et al.] // Open Anat. J. — 2013. — V. 5. — P. 1—9.
24. Bone mineral density and osteoporosis risk in older patients with schizophrenia / D.U. Jung, D.L. Kelly, M.K. Oh [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. — 2011. — V. 31, N. 4. — P. 406—410.
25. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults. A systematic review and meta-analysis / A.R. Maher, M. Maglione, S. Bagley [et al.] // JAMA. — 2011. — V. 306, N. 12. — P. 1359—1369.

26. Johnson S.J. Changing clinicopathological practice in parathyroid disease // *Histopathol.* — 2010. — V. 56. — P. 835—851.
27. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — V. 65. — P. 1607—1618.
28. O’Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* — 2008. — V. 22. — P. 70—75.
29. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia / N. Kishimoto, M. de Hert, H.E. Carlson [et al.] // *Cur. Opin. Psychiatry.* — 2012. — V. 25, N. 5. — P. 415—429.
30. Osteoporosis associated with antipsychotic treatment in schizophrenia / H. Wu, L. Deng, L. Zhao [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* — 2013. — V. 2013. — P. 1—7.
31. Parathyroid Glands. [Электронный ресурс]. URL: http://osp.mans.edu.eg/tmahdy/handy_resources/Dental/Parathyroid_pre.pdf (дата обращения: 05.04.2014).
32. Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis / B. Takkouche, A. Montes-Martinez, S.S. Gill [et al.] // *Drug Saf.* — 2007. — V. 30, N. 2. — P. 171—184.
33. Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. — Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003. — 620 p.
34. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics / G.W.K. Hugenholtz, E.R. Heerdink, T.P. Van Staa [et al.] // *Bone.* — 2005. — V. 37, N. 6. — P. 864—870.
35. Williams M.A. Quantitative methods in biology // *Practical methods in electron microscopy* / A.M. Glauert (ed.). — Amsterdam: North-Holland, 1977. — V. 6. — P. 48—62.
36. Wyszogrodzka-Kucharska A., Rabe-Jablonska J. [Decrease in mineral bone density in schizophrenic patients treated with 2nd generation antipsychotics] // *Psychiatr. Pol.* — 2005. — V. 39, N. 6. — P. 1173—1184.

References:

1. Avtandilov G.G. Medical morphometry. Moscow, Meditsina Publ., 1990. 384 p. (In Russian).
2. Bykov V.L. Ultima bronchial tissue genesis in normal and diseased thyroid gland. *Arkh. pat.* [Archeological pathology], 1993, vol. 55, ed. 5, pp. 39—44 (In Russian).
3. Volkov V.P. A new approach to the evaluation of morphofunctional state of the endocrine glands. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn.* [Universum: Medicine and Pharmacology: the electronic scientific journal], 2014, no. 9 (10). Available at: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1589> (accessed: 11 September 2014).
4. Volkov V.P. Functional morphology of the parathyroid glands during antipsychotic treatment. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXXIII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 7 (33).* [Modern medicine: current issues: collection of materials XXXIII of intern. scientific and practical conf. № 7 (33)], Novosibirsk, SibAk Publ., 2014. pp. 15—25 (In Russian).
5. Volkov V.P. Functional morphology of the parathyroid glands in the human aspect of age. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXXIII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 6 (32).* [Modern medicine: current issues: collection of materials XXXIII of intern. scientific and practical conf. № 6 (32)], Novosibirsk, SibAk Publ., 2014. pp. 6—16 (In Russian).
6. Gubler E.V., Genkin A.A. Application of nonparametric statistics in biomedical research. Leningrad, Meditsina Publ., 1973. 141 p. (In Russian).
7. Gutsol A.A., Kondrat'ev B.Iu. Practical morphometry of organs and tissues. Tomsk, Tomsk University Publ., 1988. 136 p. (In Russian).
8. Kashchenko S.A., Erokhina V.V. The evolution of the structure of the parathyroid glands. *Ukrai'ns'k. morfologichn. al'm.* [Ukrainian morphological almanac], 2012, vol. 10, no. 3, pp. 173—176 (In Russian).

9. Parathyroid (parathyroid) gland. Available at: http://www.morphology.dp.ua/_mp3/endocrin3.php (accessed: 05 April 2014).
10. Parathyroid glands. Available at: <http://murzim.ru/nauka/biologiya/nervnaja-sistema/24284-paraschitovidnye-zhelezy.html> (accessed: 05 April 2014).
11. Parathyroid glands. Available at: <http://www.medkarta.com/?cat=article&id=20761> (accessed: 05 April 2014).
12. Gorobec L.N., Poljakovskaja T.P., Lytvynov A.V. The problem of osteoporosis in patients with mental disorders in the antipsychotic treatment. Part 1. *Soc. klyn. psyhyatryja*. [Social clinic psychiatry], 2012, vol. 22, no. 3, pp. 107—112 (In Russian).
13. Gorobec L.N., Poljakovskaja T.P., Lytvynov A.V. The problem of osteoporosis in patients with mental disorders in the antipsychotic treatment. Part 2. *Soc. klyn. psyhyatryja*. [Social clinic psychiatry], 2013, vol. 23, no. 1, pp. 87—92 (In Russian).
14. Sarkysov D.S. Essays on the history of general pathology. Moscow, Meditsina Publ., 1988. 336 p. (In Russian).
15. Sarkysov D.S., Pal'cev M.A., Hytrov N.K. General pathology of human. Moscow, Meditsina Publ., 1995. 272 p. (In Russian).
16. Topography of the parathyroid glands. Histology of the parathyroid glands. Available at: <http://dommedika.com/endocrinologia/367.html> (accessed: 05 April 2014).
17. Trush N.V. Comparative morpho-functional characteristics and age of the thyroid, parathyroid, and carotid glomeruli animals. Dr. biol. sci. diss. Blagoveshhensk, 2004. 380 p. (In Russian).
18. Fadeev V.V Presentation of data in the original papers and statistical processing. *Probl. endokrynol.* [Problems of endocrinology], 2002, vol. 48, no. 3, pp. 47—48 (In Russian).
19. Fateev Y.N., Myroshnykov S.V. Microtopography of parathyroid glands of human. *Vestn. OGU*. [Newsletter of OSU], 2006, no. 12, pp. 273—274 (In Russian).

20. Khem A., Kormak D. Histology. Moscow, Mir Publ., 1983, vol. 5, part 25, pp. 91—96 (In Russian).
21. Cheren'ko S.M. Primary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis and surgical treatment. Kiev, TOV "VPK"Ekspress— Poligraf" Publ., 2011. 148 p. (In Russian).
22. Pouwels S., Van Staa T.P., Egberts F.C.G. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporosis Int.*, 2009, vol. 20, no. 9, pp. 1499—1506.
23. Chen H., Takao S., Shoichi E. An update on the structure of the parathyroid gland. *Open Anat. J.*, 2013, vol. 5, pp. 1—9.
24. Jung D.U., Kelly D.L., Oh M.K. Bone mineral density and osteoporosis risk in older patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2011, vol. 31, no. 4, pp. 406—410.
25. Maher A.R., Maglione M., Bagley S. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011, vol. 306, no. 12, pp. 1359—1369.
26. Johnson S.J. Changing clinicopathological practice in parathyroid disease. *Histopathol.*, 2010, vol. 56, pp. 835—851.
27. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, vol. 65, pp. 1607—1618.
28. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J. Psychopharmacol.*, 2008, vol. 22, pp. 70—75.
29. Kishimoto N., Hert de M., Carlson H.E. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Cur. Opin. Psychiatry*, 2012, vol. 25, no. 5, pp. 415—429.
30. Wu H., Deng L., Zhao L. Osteoporosis associated with antipsychotic treatment in schizophrenia. *Int. J. Endocrinol.*, 2013, vol. 2013, pp. 1—7.

31. Parathyroid Glands. Available at:
http://osp.mans.edu.eg/tmahdy/handy_resources/Dental/Parathyroid_pre.pdf
(accessed: 05 April 2014).
32. Takkouche B., Montes-Martinez A., Gill S.S. Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis. *Drug Saf.*, 2007, vol. 30, no. 2, pp. 171—184.
33. Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia, Elsevier Science (USA), 2003. 620 p.
34. Hugenholtz G.W.K., Heerdink E.R., Van Staa T.P. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone*, 2005, vol. 37, no. 6, pp. 864—870.
35. Williams M.A. Quantitative methods in biology. Practical methods in electron microscopy. Amsterdam, North-Holland, 1977, vol. 6, pp. 48—62.
36. Wyszogrodzka-Kucharska A., Rabe-Jablonska J. Decrease in mineral bone density in schizophrenic patients treated with 2nd generation antipsychotics. *Psychiatr. Pol.*, 2005, vol. 39, no. 6, pp. 1173—1184.