



НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЁЗ

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

NEW APPROACH TO AN ASSESSMENT OF A MORPHOFUNCTIONAL STATE OF ENDOCRINE GLANDS

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

АННОТАЦИЯ

В статье обсуждается обоснованность применения для оценки морфофункционального состояния большинства эндокринных желёз всего трёх основных количественных критериев: 1) число секреторных клеток в поле зрения микроскопа (V); 2) средний диаметр кариона (СДК); 3) вычисляемый на основе первых двух морфометрических параметров индекс функциональной активности (ИФА) клеточного пула. При данном подходе значительно уменьшается количество изучаемых объектов, существенно упрощается процедура исследования и сокращаются сроки его проведения.

ABSTRACT

In article validity of an application for an assessment of a morphofunctional condition of the majority of endocrine glands of only three main quantitative criteria is discussed: 1) number of secretory cells in the sight of a microscope (V); 2) average diameter of a karyon (ADK); 3) the index of functional activity (IFA) of a cellular

pool calculated on the basis of the first two morphometric parameters. At this approach the amount of studied objects considerably decreases, procedure of research significantly becomes simpler and terms of its carrying out are reduced.

Ключевые слова: эндокринные железы; функциональная морфология; морфометрическое исследование.

Keywords: endocrine glands; functional morphology; morphometric research.

*Тот слаб, чья воля так слаба,
Что лучшее не заменяет лучшим.
В. Шекспир.*

В настоящее время в свете новейших принципов доказательной медицины к проведению научных медицинских исследований предъявляются особые требования [23, 28].

Относительно изысканий в области морфологии стало очевидным, что на современном этапе развития науки чисто описательный подход к изучению патологических процессов оказывается недостаточным для точной и, главное, объективной характеристики наблюдаемых изменений. Всё чаще требуется использование количественных подходов для выявления патологических структурных сдвигов и математического моделирования для доказательства обнаруженных закономерностей [1—3]. Как подчёркивает Г.Г. Автандилов (1980) [1], «математические методы не только увеличивают точность описания изучаемых явлений, но и значительно усиливают логику доказательств».

Следовательно, хорошо зарекомендовавший себя описательный путь морфологического исследования должен быть углублён объективизацией учёта наблюдаемых изменений для дальнейшего системного математического анализа [1]. В этой связи трудно переоценить применение морфометрического метода изучения структурных изменений на различных уровнях организации организма (системном, органном, тканевом, клеточном, субклеточном) [2], позволяющего объективизировать полученные результаты и сделанные

выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1—3, 25]. В силу этого обстоятельства именно указанное направление отвечает всем требованиям современной доказательной медицины [6, 23, 28].

Особенно необходим морфометрический метод при изучении функциональной морфологии тех или иных органов, когда исследователи пытаются выявить морфологический эквивалент функциональных нарушений, то есть материальный субстрат изменения функции этих органов [35, 36]. Не остаётся в стороне и эндокринная система. Авторы огромного числа работ по функциональной морфологии желёз внутренней секреции используют многочисленные морфометрические показатели и рассчитанные на их основе количественные индексы и коэффициенты для характеристики уровня функциональной активности изучаемых объектов.

Однако степень разработки проблемы различна для разных компонентов эндокринной системы. Так, наиболее изученной в этом плане является щитовидная железа. В то же время количественная функциональная морфология, например, таких важнейших желёз внутренней секреции, как эпифиз и паращитовидные железы, остаётся пока, выражаясь фигурально, «белым пятном на морфофункциональной карте эндокринной системы».

Необходимо подчеркнуть, что, говоря о перспективности использования морфометрического метода для изучения функциональной морфологии желёз внутренней секреции, настоятельно необходима разработка определённого комплекса количественных критериев, применимого как для каждого изучаемого органа, так и в какой-то мере для общего для максимального их числа. Причём эти в определённой степени стандартные критерии должны отличаться достаточной простотой, высокой информативностью и возможностью воспроизводимости результатов. Их применение привело бы к сопоставимости данных, полученных различными авторами, а также позволило бы объективизировать установленные факты, что, как уже

говорилось, соответствует требованиям современной доказательной медицины [23, 28].

В ряде наших исследований [9, 14—20] опробован подобный набор основных морфологических критериев и количественных индексов, отражающих морфофункциональное состояние различных желёз внутренней секреции в аспекте позднего онтогенеза и при приёме антипсихотических препаратов, обладающих широким спектром побочных эффектов, в том числе направленных на эндокринную систему [22].

Попутно следует отметить, что в наших последних работах [15, 20] статистическая обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики, отличающихся достаточной мощностью, простотой, надёжностью и высокой информативностью [24, 37, 41].

Целесообразность применения указанных методов доказана именно для медико-биологических исследований в силу того, что выборки, представленные параметрами живых объектов, крайне редко имеют нормальное распределение [21, 37, 41]. Кроме того, особенно положительно зарекомендовали себя непараметрические статистические методы при работе с небольшими по количеству выборками [24, 41].

Итак, возвращаясь к основной теме статьи, кратко рассмотрим каждый из упомянутых количественных критериев. Первым из них является количество тех или иных функционирующих клеточных элементов секреторной паренхимы эндокринных желёз, обозначаемое как их плотность (V) и определяемое путём простого подсчёта числа изучаемых клеток в поле зрения микроскопа при необходимых увеличениях (чаще всего, $\times 200$ и/или $\times 400$). Можно представить значение V в абсолютных числах или выразить в процентах, как это сделано в исследованиях некоторых авторов [5, 39]. Принципиального значения это не имеет, так как динамика данного показателя и вычисляемой на его основе величины индекса их функциональной активности (ИФА) не изменится.

Повышение или понижение значения V свидетельствует, соответственно, о гипер- или гипоплазии той или иной клеточной популяции в целом.

Вторым важным показателем, характеризующим степень гипер- или гипотрофии индивидуально каждой клетки, служит средний диаметр клеточных ядер (кариона) — СДК. Этот параметр определяется путём измерения наибольшего (а) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле [45]:

$$\text{СДК} = \sqrt{ab}.$$

Известно, что размер ядер гормонпродуцирующих клеток отражает уровень их секреторной активности [4, 5, 31, 33, 38, 42, 44]. Поэтому СДК несёт существенную информацию о морфофункциональном состоянии составляющих элементов изучаемого клеточного пула. Выбор изучения именно размеров кариона определяется тем, что этот параметр не только достаточно демонстративно отражает уровень функционирования клеток, но и является наиболее устойчивым к различным негативным воздействиям на ткани, в частности, связанным с процессом танатогенеза и посмертными изменениями [4, 5].

В качестве интегрального показателя уровня функционирования секреторных клеток проведён расчёт уже упоминавшегося ИФА, вычисляемого почти для всех эндокринных желёз по формуле:

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

Предложенный набор, состоящий из трёх основных количественных показателей, применим для исследования большинства желёз внутренней секреции. Исключение составляют яичники и щитовидная железа (А-клетки)

в силу их специфической структурно-функциональной организации, коренным образом отличающейся от других эндокринных органов.

Несколько обособленно стоят также надпочечники, точнее — их корковый слой. При изучении каждой из зон коры надпочечников, где однородные клеточные элементы располагаются в виде компактной массы, вместо показателя V берётся толщина каждой зоны в мкм (ТЗ). При этом формула расчёта ИФА каждой корковой зоны приобретает несколько иной вид:

$$\text{ИФА} = \frac{\text{ТЗ} \times \text{СДК}}{100} .$$

Следует отметить, что предложенный набор количественных показателей не является исключительно оригинальным. Описанные критерии, порознь или в совокупности, встречаются в литературе при описании различными авторами многих аспектов функциональной морфологии аденогипофиза и коры надпочечников [4, 5, 21, 27, 30—34, 38—40, 43, 44]. Однако применительно к другим компонентам эндокринной системы, таких как эпифиз, В- и С-клетки щитовидной железы, паращитовидные железы, панкреатические островки Лангерганса (ОЛ), клетки Лейдига (КЛ) мужских гонад, подобных сведений в литературе не обнаружено. Использование указанных показателей при изучении упомянутых эндокринных структур осуществлено лишь в наших работах, ссылки на которые уже приводились ранее.

Кроме того, различными авторами в качестве критерия размера клеточных ядер (кариона) использовались величины их площади [4, 26, 27, 30, 34, 39, 44] или объёма [5, 32, 33, 38, 40], а не диаметра, как в наших работах.

Это вообще не вполне понятно. Ведь в основе расчёта обоих указанных параметров лежит значение диаметра ядра клетки. Поэтому употребление именно этого морфометрического показателя вполне адекватно и точно отражает функциональное состояние клеток [16]. При этом значительно упрощается процедура исследовательского процесса, касающаяся не столько

самых измерений, сколько проведения последующих расчётов, которые оказываются нецелесообразными и излишними.

Следует заметить, что в связи с использованием в качестве критерия размера клеточных ядер их среднего диаметра, а не объёма или площади, абсолютные количественные величины ИФА, полученные нами при исследовании гипофиза и надпочечников, значительно отличаются от данных литературы, где фигурирует указанный показатель при характеристике функционального состояния указанных эндокринных желёз в различных патологических условиях [5, 33]. Однако это не сказывается на соотношениях величин ИФА в изученных нами группах исследования. Поэтому предложенный и использованный вариант расчёта ИФА объективно отражает уровень функционирования той или иной клеточной популяции гипофиза или зоны коры надпочечников и динамику их морфофункционального состояния в процессе онтогенеза и в условиях патологии.

В данной статье хотелось бы на двух примерах наших ранних исследований, когда ещё не использовались описанные критерии, показать высокую информативность последних и целесообразность их применения в количественной морфологической эндокринологии.

I. Мужские гонады

В проведённых нами исследованиях изучено морфофункциональное состояние КЛ в возрастном аспекте и при нейролептической терапии [7, 10]. С этой целью определены разнообразные морфометрические параметры и вычислены на их основе количественные индексы, описанные в довольно многочисленных литературных источниках. Всего таких функционально-морфологических критериев оказалось 8.

В первой работе [7] морфометрически изучены КЛ семенников 35 мужчин в возрасте от 23 до 72 лет, умерших в общесоматическом стационаре от различных остро развившихся заболеваний, не имевших связи с эндокринной патологией и нарушениями обмена, что верифицировано на аутопсии.

Материал разделён на следующие возрастные группы: I — до 30 лет (4 человека), II — 31—40 лет (7), III — 41—50 лет (8), IV — 51—60 лет (9), V — 61 год и старше (7).

Во втором исследовании [10] также морфометрически изучены семенники 52 психически больных мужчин, умерших в возрасте от 29 до 62 лет, получавших при жизни на протяжении разного времени различные антипсихотические препараты в обычных дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, часто в комбинации друг с другом.

В зависимости от длительности нейролептической терапии материал разделён на 5 групп (II—V): II гр. — продолжительность лечения до 1 года (5 человек); III гр. — приём препаратов от 1 года до 5 лет (9); IV гр. — срок терапии в течение 5—10 лет (11); V гр. — лечение антипсихотиками от 10 до 15 лет (13); VI гр. — приём нейролептических препаратов свыше 15 лет (14 пациентов).

Группу сравнения (I гр.) составили 24 мужчины, умершие в возрастном периоде от 30 до 60 лет, наиболее стабильном в репродуктивном и сексуальном планах, которые были предметом одного из предыдущих исследований [7]. Полученные при этом средние величины показателей стандартизованы по возрасту и приняты за условную норму (УН).

Установлено, что морфофункциональные изменения КЛ, ассоциированные с физиологическим старением организма, имеют достаточно чётко выраженный и разнонаправленный характер. Так, показатели, характеризующие численность КЛ и их компоновку в интерстициальной ткани семенников, свидетельствуют о наличии возрастного гиперпластического процесса. Напротив, показатели индивидуальной функциональной активности КЛ указывают на их гиподифункцию, прогрессирующую с возрастом.

Таблица 1.

Морфометрические показатели КЛ в норме и при патологии

НОРМА				ПАТОЛОГИЯ			
Группа	V β-кЛ	СДК β-кЛ	ИФА	Группа	V β-кЛ	СДК β-кЛ	ИФА
I	13,28	6,84	4,54	I	13,61	6,57	4,47
II	13,41	6,73	4,51	II	10,97	6,23*	3,42
III	13,66*	6,60***	4,51	III	12,61	6,81***	4,29
IV	13,72*** ***	6,42*** ***	4,40*** ***	IV	13,23*** ***	7,04*** ***	4,66*** ***
V	13,73*** *** #	6,42*** *** ***	4,41*** *** ***	V	11,80*** *** #	6,55*** *** #	3,86*** *** ***
Σ	13,61	6,57	4,47	VI	9,73*** *** ###	6,11*** *** ###	2,97*** *** ###

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I

** — статистически значимые различия с гр. II.

*** — статистически значимые различия с гр. III

— статистически значимые различия с гр. IV

— статистически значимые различия с гр. V

Выраженность обоих процессов длительное время находится в равновесии, обеспечивая тем самым достаточную продукцию тестостерона для поддержания нормальной жизнедеятельности организма, в частности, в плане сексуальной и репродуктивной функций. Лишь в пожилом возрасте (старше 60 лет) адаптационные возможности существенно сокращаются, что ведёт к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови со всеми вытекающими из этого последствиями.

Морфометрическое изучение состояния мужских гонад при различных сроках антипсихотического лечения выявляет волнообразный характер морфофункциональных изменений этих органов. На ранних этапах нейролептической терапии (до 1 года) наблюдается спад гормональной активности яичек, который может быть расценен как один из компонентов общего срыва адаптации, что связано с действием нового для организма мощного стрессорного фактора — приёма антипсихотических средств.

Более длительный срок нейролептической терапии (от 1 года до 10 лет), напротив, ведёт к улучшению состояния эндокринной части семенников. Нормализация эндокринной функции мужских гонад в этот период психотропного лечения служит косвенным признаком компенсаторно-приспособительной реакции организма в ответ на побочное гонадотоксическое действие нейролептиков.

Критическим является 10-летний срок приёма антипсихотиков, после чего наступает глубокое угнетение эндокринной функции яичек, что ассоциируется с понижением неспецифической резистентности организма на этом этапе психотропной терапии.

В дополнительных исследованиях, проведённых путём видоизменённой обработки полученных ранее данных, использовано вместо 8 всего 3 показателя, о которых идёт речь в этой статье, — V, СДК и ИФА (табл. 1). Однако, несмотря на сокращение числа применённых критериев оценки морфофункционального состояния КЛ, все основные итоги предыдущих работ нашли своё убедительное подтверждение.

II. Островковый аппарат поджелудочной железы

Аналогичная ситуация возникла и в отношении морфофункционального состояния ОЛ в аспекте позднего онтогенеза и при приёме антипсихотиков. В одном из ранних исследований, посвящённом возрастной функциональной морфологии ОЛ [11], просмотрены архивные протоколы вскрытий 76 лиц (мужчин — 35, женщин — 41) в возрасте от 18 до 78 лет, умерших от различных причин, не имевших связи с нарушением эндокринной функции

ПЖ или её заболеваниями, что верифицировано на аутопсии. Поэтому из исследования исключены умершие с выраженными отклонениями массы тела в сторону увеличения и другими проявлениями метаболического синдрома, страдавшие при жизни сахарным диабетом, а также панкреатитом и желчнокаменной болезнью.

Материал разделён на следующие возрастные группы: I — до 30 лет (8 человек), II — 31—40 лет (15), III — 41—50 лет (17), IV — 51—60 лет (20), V — 61 год и старше (16).

При изучении влияния антипсихотиков на структуру ОЛ [8, 12] исследованы ПЖ 56 больных шизофренией в возрасте от 25 до 57 лет (мужчин — 32, женщин — 24), получавших на протяжении разного времени различные антипсихотические препараты 1-го и 2-го поколений в обычных дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, часто в комбинации друг с другом.

В зависимости от длительности нейролептической терапии материал разделён на 4 группы (II—V): II гр. — продолжительность лечения до полугода (7 человек); III гр. — приём препаратов в течение 0,5—1 года (8); IV гр. — срок терапии от 1 года до 5 лет (13); V гр. — лечение антипсихотиками свыше 5 лет (28 пациентов).

Группу сравнения (I гр.) составили 76 больных общесоматического стационара в возрасте от 18 до 78 лет (мужчин — 35, женщин — 41), которые были предметом одного из предыдущих исследований [11]. Полученные при этом средние величины показателей стандартизованы по возрасту и приняты за условную норму (УН).

В проведённых исследованиях с помощью 9 количественных показателей, описанных в литературе в качестве морфологических эквивалентов степени функциональной активности ОЛ, установлено следующее.

Возрастная динамика морфометрических показателей микроструктуры островкового аппарата поджелудочной железы свидетельствует о нарастающей

его гипофункции, что является материальной основой повышения риска развития старческого сахарного диабета.

Однонаправленный вектор морфофункциональных сдвигов ОЛ отмечен и при антипсихотической терапии, когда по мере удлинения сроков лечения происходит снижение их функциональной активности, обусловленное главным образом повреждением одного из клеточных компонентов ОЛ — β -клеток вследствие побочного инсулотоксического действия нейролептических препаратов.

Повторное рассмотрение этого вопроса с применением описанного нового подхода выявило абсолютно идентичные результаты (табл. 2).

Так, усиление гипофункции ОЛ, ассоциированное с возрастом, документируется прогрессивным снижением величины ИФА. Причём это происходит исключительно за счёт сокращения численности (гипоплазии) пула β -клеток, в то время как функциональная активность отдельно взятых клеточных элементов с возрастом не изменялась, о чём говорят практически стабильные значения СДК в группах исследования.

При нейролептической терапии сделанные ранее выводы подтверждает динамика V β -клеток и их ИФА. И в этом случае определяющим является численность клеточной популяции, а не индивидуальная активность отдельно взятых клеток.

В ещё одном исследовании [13] проведено изучение функциональной морфологии ОЛ при приёме антипсихотиков в зависимости от возраста пациентов.

Для достижения поставленной цели изучены ПЖ 26 и 29 пациентов, умерших в возрасте моложе 35 лет и старше 60 лет соответственно. Материал разделён на 4 группы: I и II гр. — 15 и 16 молодых и пожилых пациентов общесоматического стационара, не получавших нейролептиков; III и IV гр. — молодые (11) и пожилые (13) психически больные, находившиеся на нейролептическом лечении длительностью более 1 года.

Условия отбора материала аналогичны описанным ранее при исследовании функциональной морфологии ОЛ в норме и при патологии [8, 11, 12].

Установлено, что изменения эндокринной части поджелудочной железы, как физиологические возрастные, так и обусловленные побочным инсулотоксическим действием нейролептических препаратов, имеют однонаправленный характер.

Отмеченные патологические сдвиги суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым морфологическим нарушениям инсулярного аппарата, свидетельствующим об угнетении функциональной активности ОЛ. При этом повреждающее действие антипсихотиков является доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития поражения ОЛ.

Таблица 2.

Морфометрические показатели ОЛ в норме и при патологии

НОРМА				ПАТОЛОГИЯ			
Группа	V β-кл	СДК β-кл	ИФА	Группа	V β-кл	СДК β-кл	ИФА
I	172,43	5,37	46,30	I	155,83	5,32	41,45
II	168,18	5,42	45,58	II	151,49	5,30	40,14
III	162,25 *	5,36	43,48	III	149,93	5,28	39,58
IV	153,12 * ** ***	5,27	40,35 * **	IV	136,75 * ** ***	5,22	35,69 * ** ***
V	132,53 * ** ***#	5,22	34,59 * ** ***	V	130,44 * ** ***	5,17	33,72 * ** ***
Σ	155,83	5,32	41,45				

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I.

** — статистически значимые различия с гр. II.

*** — статистически значимые различия с гр. III.

— статистически значимые различия с гр. IV.

Повторное рассмотрение функциональной морфологии ОЛ на основе всего трёх предложенных показателей (табл. 3) полностью подтвердило первоначальные выводы. При этом значительно уменьшилось число изучаемых объектов, что при морфометрии имеет немаловажное значение и в целом существенно упрощает процедуру исследования, а также сокращает сроки его проведения.

Таблица 3.

Морфометрические показатели ОЛ при нейролептической терапии в зависимости от возраста

Г р у п п а	V β-кл	СДК β-кл	ИФА
I	169,66	5,40	45,81
II	132,53 *	5,22 *	34,59 *
III	132,44 *	5,19 *	34,37 *
IV	131,83 *	5,20 *	34,28 *

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I.

Приведённые примеры сокращённого (в смысле числа применённых методов и изучаемых структур, а не полноценности и объективности полученных данных) подхода к морфометрическому изучению морфофункционального состояния КЛ и ОЛ наглядно демонстрируют целесообразность его применения и для других желёз внутренней секреции. При этом не исключается использование и отдельных «классических» количественных параметров в качестве дополнительной характеристики изучаемых эндокринных структур. Так, при исследовании КЛ представляет определённый интерес оценка содержания различных морфофункциональных клеточных типов (активных и неактивных), на основании чего выводился

коэффициент активности (КЛ) по И.Ю. Макарову (1995) [29], представляющий собой отношение числа активных эндокриноцитов к неактивным. Аналогичный коэффициент под названием «эндокриноцитарный индекс» (ЭЦИ) определялся нами при изучении эпифиза (неопубликованные данные).

Дополнительным морфометрическим параметром, несущим определённую полезную информацию о состоянии ОЛ, служит величина их диаметра, имеющая своеобразную динамику, как в норме (ассоциированную с возрастом), так и в условиях патологии.

Приведённые примеры дополнительного использования некоторых специфических для каждой эндокринной железы количественных показателей можно было бы продолжить. Однако в качестве основных критериев оценки морфофункционального состояния большинства желёз внутренней секреции представляется целесообразным и достаточно обоснованным применение трёх основных описанных параметров — V, СДК и ИФА.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. М.: Медицина, 1980. — 216 с.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. — 384 с.
3. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. — 240 с.
4. Алябьев Ф.В., Падеров Ю.М., Кладов С.Ю. Морфология надпочечников в случаях завершённого суицида. Томск: Томский гос. ун-т, 2005. — 142 с.
5. Баранова Т.Ю. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром инфаркте миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. — 22 с.

6. Волков В.П. Морфометрический подход к оценке кардиальной патологии // Современная медицина: актуальные вопросы: материалы XIX междунар. заочной науч.-практ. конф. (03 июня 2013 г.). Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 13—19.
7. Волков В.П. К вопросу о возрастной функциональной морфологии клеток Лейдига: морфометрическое исследование // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIX междунар. науч.-практ. конф. № 3 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 27—36.
8. Волков В.П. К вопросу о функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы при антипсихотической терапии // Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время: сб. науч. тр. Всероссийской конф., посвящённой 155-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия, 18 апр. 2014. СПб.: ВМедА, 2014. — С. 47—50.
9. Волков В.П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 4 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 86—96.
10. Волков В.П. Морфологические изменения мужских гонад при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. № 4 (30). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 13—21.
11. Волков В.П. Некоторые особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. № 2 (27). Ч. II. Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 74—84.
12. Волков В.П. Особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIX междунар. науч.-практ. конф. № 3 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 17—26.

13. Волков В.П. Состояние инсулярного аппарата при антипсихотической терапии в зависимости от возраста // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. № 4 (30). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 7—12.
14. Волков В.П. Функциональная морфология аденогипофиза при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 6 (32). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 17—25.
15. Волков В.П. Функциональная морфология В-клеток щитовидной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXV междунар. науч.-практ. конф. № 7 (32). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 132—142.
16. Волков В.П. Функциональная морфология коры надпочечников в возрастном аспекте // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXI междунар. науч.-практ. конф. № 5 (31). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 16—26.
17. Волков В.П. Функциональная морфология коры надпочечников при антипсихотической терапии // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXIII междунар. науч.-практ. конф. № 5 (30). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 97—107.
18. 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.
19. Волков В.П. Функциональная морфология паращитовидных 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.

20. Волков В.П. Функциональная морфология С-клеток щитовидной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXIV междунар. науч.-практ. конф. № 6 (31). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 78—90.
21. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1999. — 459 с.
22. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. — 312 с.
23. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
24. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Изд. 2-е. Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
25. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
26. Кладов С.Ю. Морфофункциональная характеристика надпочечников при завершённых суицидах путем повешения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2005. — 20 с.
27. Климачевский А.А. Патоморфологические изменения надпочечников при алкогольной интоксикации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009. — 31 с.
28. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. — 320 с.
29. Макаров И.Ю. Морфофункциональное состояние сегментарных бронхов и эндокринного аппарата семенников при бронхиальной астме: Дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 1995. — 181 с.
30. Масалов В.Н., Сеин Д.О., Ильючик А.К. Возрастные изменения морфологической структуры аденогипофиза у свиней // Вестн. ОрелГАУ. — 2011. — Т. 29, — № 2. — С. 30—31.

31. Папков В.Г. Морфофункциональная характеристика надпочечников при сердечно-сосудистой патологии// Арх. патол. — 1991. — Т. 53, — № 1. — С. 31—34.
32. Папков В.Г. Функциональная морфология эндокринной системы при различных заболеваниях с хронической недостаточностью кровообращения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Папков. СПб., 1993. — 44 с.
33. Прошина Ю.В. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при тяжёлой черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. — 24 с.
34. Роговская Ю.В. Сравнительная морфофункциональная характеристика надпочечников человека при остром и рецидивирующем крупноочаговом инфаркте миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006. — 28 с.
35. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1988. — 336 с.
36. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1995. — 272 с.
37. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. — 420 с.
38. Солодкова О.А., Зенкина В.Г., Каредина В.С. Влияние экстракта Кукумарии японской на структуру надпочечников белых крыс при холодном стрессе // Фундамент. исслед. — 2012. — № 8, — Ч. 2. — С. 419—423.
39. Торгун П.М. Функциональная морфология аденогипофиза и коры надпочечников пушных зверей в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук. Воронеж 1993. — 37 с.
40. Ушакова Н.Л. Морфологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1999. — 22 с.

41. Фадеев В.В. Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, — № 3. — С. 47—48.
42. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 424 с.
43. Шерстюк С.А., Сорокина И.В. Морфологические особенности аденогипофиза мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей // Морфология. — 2012. — Т. VI, — № 1. — С. 59—64.
44. Эффект действия экстракта из Кукумарии японской на структурно-функциональное состояние надпочечников интактных и стрессированных животных / Солодкова О.А., Каредина В.С., Зенкина В.Г. [и др.] // Фундамент. исслед. — 2006. — № 11. — С. 11—14.
45. 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.

References:

1. Avtandilov G.G. Introduction to quantify abnormal morphology. Moscow, Meditsina Publ., 1980. 216 p. (In Russian).
2. Avtandilov G.G. Medical morphometry. Moscow, Meditsina Publ., 1990. 384 p. (In Russian).
3. Avtandilov G.G. Fundamentals of quantitative pathological anatomy. Moscow, Meditsina Publ., 2002. 240 p. (In Russian).
4. Aliab'ev F.V., Paderov Iu.M., Kladov S.Iu. The morphology of the adrenal glands in cases of completed suicide. Tomsk, Tomsk State University Publ., 2005. 142 p. (In Russian).
5. Baranova T.Iu. Functional morphology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute myocardial infarction. Cand. med. sci. diss. Moscow, 2008. 22 p. (In Russian).

6. Volkov V.P. Morphometric approach to the assessment of cardiac pathology. *Sovremennaiia meditsina: aktual'nye voprosy: materialy XIX mezhdunar. zaochnoi nauch.-prakt. konf. (03 iunია 2013 g.)*. [Modern medicine: current issues: materials of XIX Intern. correspondence scientific-practical conference (June 3, 2013)], Novosibirsk, SibAK, 2013, pp. 13—19 (In Russian).
7. Volkov V.P. On the question of the age of the functional morphology of Leydig cells: morphometric study. *Sovremennaiia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXIX mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 3 (29)*. [Modern medicine: current issues: materials of XXIX Intern. correspondence scientific-practical conference № 3 (29)], Novosibirsk, SibAK, 2014, pp. 27—36 (In Russian).
8. Volkov V.P. On the issue of the functional morphology of the endocrine pancreas during antipsychotic treatment. *Aktual'nye voprosy patologicheskoi anatomii v mirnoe i voennoe vremia: sb. nauch. tr. Vserossiiskoi konf., posviashchennoi 155-letiiu kafedry patologicheskoi anatomii Voenno-meditsinskoi akademii im. S.M. Kirova, g. Sankt-Peterburg, Rossiia, 18 apr. 2014*. [Topical issues of pathological anatomy in peace and war: collection of scientific articles of All-Russian Conf., Dedicated to the 155th anniversary of the Department of Pathological Anatomy of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia, April 18, 2014], St. Petersburg, VMedA Publ., 2014. pp. 47—50 (In Russian).
9. Volkov V.P. To functional morphology of human's adenohipophysis in age aspect. *Innovatsii v nauke: sb. st. po materialam XXXII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 4 (29)*. [Innovations in science: collection of articles based on materials of XXXII Intern. scientific and practical conference № 4 (29)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 86—96 (In Russian).

10. Volkov V.P. Morphological changes of male gonads during antipsychotic treatment. *Sovremennaiia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXX mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 4 (30)*. [Modern medicine: current issues: materials of XXX Intern. correspondence scientific-practical conference № 4 (30)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 13—21 (In Russian).
11. Volkov V.P. Some features of the functional morphology of the endocrine pancreas in age aspect. *Innovatsii v nauke: sb. st. po materialam XXX mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 2 (27). Ch. II*. [Innovations in science: collection of articles based on materials of XXX Intern. scientific and practical conference № 2 (27). Part II], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 74—84 (In Russian).
12. Volkov V.P. Features of the functional morphology of the endocrine pancreas during antipsychotic treatment. *Sovremennaiia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXIX mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 3 (29)*. [Modern medicine: current issues: materials of XXIX Intern. correspondence scientific-practical conference № 3 (29)], Novosibirsk, SibAK, 2014, pp. 17—26 (In Russian).
13. Volkov V.P. Status of insular apparatus during antipsychotic treatment depending on age. *Sovremennaiia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXX mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 4 (30)*. [Modern medicine: current issues: materials of XXX Intern. correspondence scientific-practical conference № 4 (30)], Novosibirsk, SibAK, 2014, pp. 7—12 (In Russian).
14. Volkov V.P. Functional morphology of anterior pituitary during antipsychotic treatment. *Sovremennaiia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXXII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 6 (32)*. [Modern medicine: current issues: materials of XXXII Intern. correspondence scientific-practical conference № 6 (32)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 17—25 (In Russian).

15. Volkov V.P. Functional morphology of B-cells of the thyroid gland in the age aspect. *Innovatsii v nauke: sb. st. po materialam XXXV mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 7 (32)*. Innovations in science: collection of articles based on materials of XXXV Intern. scientific and practical conference № 7 (32)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 132—142 (In Russian).
16. Volkov V.P. Functional morphology of the adrenal cortex in the age aspect. *Sovremennaia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXXI mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 5 (31)*. [Modern medicine: current issues: materials of XXXI Intern. correspondence scientific-practical conference № 5 (31)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 16—26 (In Russian).
17. Volkov V.P. Functional morphology of the adrenal cortex during antipsychotic treatment. *Innovatsii v nauke: sb. st. po materialam XXXIII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 5 (30)*. Innovations in science: collection of articles based on materials of XXXIII Intern. scientific and practical conference № 5 (30)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 97—107 (In Russian).
18. Volkov V.P. Functional morphology of the parathyroid glands during antipsychotic treatment. *Sovremennaia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXXIII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 7 (33)*. [Modern medicine: current issues: materials of XXXIII Intern. correspondence scientific-practical conference № 7 (33)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 15—25 (In Russian).
19. Volkov V.P. Functional morphology of the parathyroid glands in the human aspect of age. *Sovremennaia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XXXII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 6 (32)*. [Modern medicine: current issues: materials of XXXII Intern. correspondence scientific-practical conference № 6 (32)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 6—16 (In Russian).

20. Volkov V.P. Functional morphology of C-cells of the thyroid gland in the age aspect. *Innovatsii v nauke: sb. st. po materialam XXXIV mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 6 (31)*. Innovations in science: collection of articles based on materials of XXXIV Intern. scientific and practical conference № 6 (31)], Novosibirsk, SibAK, 2014. pp. 78—90 (In Russian).
21. Glants S. Biomedical statistics. Moscow, Praktika Publ., 1999. 459 p. (In Russian).
22. Gorobets L.N. Neuroendocrine dysfunction and neuroleptic therapy. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2007. 312 p. (In Russian).
23. Grinkhal't T. Evidence-based medicine. Moscow, GEOTAR-MED Publ., 2004. 240 p. (In Russian).
24. Gubler E.V., Genkin A.A. Application of nonparametric statistics in biomedical research. 2nd edition. St. Petersburg, Meditsina Publ., 1973. 141 p. (In Russian).
25. Gutsol A.A., Kondrat'ev B.Iu. Practical morphometry of organs and tissues. Tomsk, Tomsk University Publ., 1988. 136 p. (In Russian).
26. Kladov S.Iu. Morphofunctional characteristics of the adrenal glands when completed suicide by hanging. Cand. med. sci. diss. Tomsk, 2005. 20 p. (In Russian).
27. Klimachevskii A.A. Pathological changes in the adrenal glands during alcohol intoxication. Cand. med. sci. diss. Novosibirsk, 2009. 31 p. (In Russian).
28. Kliushin D.A., Petunin Iu.I. Evidence-based medicine. Application of statistical methods. Moscow, Dialektika Publ., 2008. 320 p. (In Russian).
29. Makarov I.Iu. Morphofunctional state of the segmental bronchi and endocrine apparatus of the testes in bronchial asthma. Cand. med. sci. diss. Blagoveshchensk, 1995. 181 p. (In Russian).
30. Masalov V.N., Sein D.O., Il'iuchik A.K. Age-related changes in the morphological structure of the adenohypophysis in pigs. *Vestn. OrelGAU*. [Newsletter. Orel State Agrarian University], 2011, vol. 29, no. 2, pp. 30—31 (In Russian).

31. Papkov V.G. Morphofunctional characteristic of the adrenal glands in cardiovascular pathology. *Arkh. patol.* [Archeological pathology], 1991, vol. 53, no. 1, pp. 31—34 (In Russian).
32. Papkov V.G. Functional morphology of the endocrine system in various diseases with chronic heart failure. Dr. med. sci. diss. St. Petersburg, 1993. 44 p. (In Russian).
33. Proshina Iu.V. Functional morphology of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in severe traumatic brain injury. Cand. med. sci.diss. Moscow, 2007. 24 p. (In Russian).
34. Rogovskaia Iu.V. Comparative morpho-functional characteristics of human adrenal in acute and recurrent myocardial macrofocal infarction. Cand. med. sci. diss. Tomsk, 2006. 28 p. (In Russian).
35. Sarkisov D.S. Essays on the history of general pathology. Moscow, Meditsina Publ., 1988. 336 p. (In Russian).
36. Sarkisov D.S., Pal'tsev M.A., Khitrov N.K. General pathology of human. Moscow, Meditsina Publ., 1995. 272 p. (In Russian).
37. Sepetliev D. Statistical methods in medical research. Moscow, Meditsina Publ., 1968. 420 p. (In Russian).
38. Solodkova O.A., Zenkina V.G., Karedina V.S. Influence of Japanese sea cucumber extract on the structure of the adrenal glands of white rats under cold stress. *Fundament. issled.* [Fundamental research], 2012, no. 8, part 2, pp. 419—423 (In Russian).
39. Torgun P.M. Functional morphology of anterior pituitary and adrenal cortex of fur-bearing animals in postnatal ontogenesis. Dr. vet. sci. diss. Voronezh, 1993. 37 p. (In Russian).
40. Ushakova N.L. Morphological changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with bronchial asthma. Cand. med. sci. diss. Vladivostok, 1999. 22 p. (In Russian).

41. Fadeev V.V. Presentation of data in the original papers and statistical processing. *Probl. endokrinol.* [Problems of endocrinology], 2002, vol. 48, no. 3, pp. 47—48 (In Russian).
42. Khesin Ia.E. The size of the nuclei and the functional state of the cells. Moscow, Meditsina Publ., 1967. 424 p. (In Russian).
43. Sherstiuk S.A., Sorokina I.V. Morphological features of the adenohipophysis stillborn from HIV-infected mothers. *Morfologiia.* [Morphology], 2012, vol. VI, no. 1, pp. 59—64 (In Russian).
44. Solodkova O.A., Karedina V.S., Zenkina V.G. The effect of the extract from the Japanese sea cucumber on the structural and functional state of the adrenal glands intact and stressed animals. *Fundament. issled.* [Fundamental research], 2006, no. 11, pp. 11—14 (In Russian).
45. Williams M.A. Quantitative methods in biology. Practical methods in electron microscopy, Amsterdam, North-Holland, 1977, vol. 6, pp. 48—62.