

ми фосфодиэстеразы 2-го типа, например, силденафила с пропентофилином.

### Заключение

Ингибиторы ФДЭ-5 представляют собой вероятных кандидатов для лечения болезни Альцгеймера. Однако требуются дополнительные исследования, чтобы лучше понять особенности их механизма действия. В исследованиях на животных необходимо проверять возможности комбинаций препаратов. При проведении клинических исследований нужно учитывать дозировку, показания к применению, сопутствующие заболевания и факторы риска БА.

### Список литературы

1. ElHady A.K., El-Gamil D.S., Abdel-Halim M., Abadi A.H. Advancements in Phosphodiesterase 5 Inhibitors: Unveiling Present and Future Perspectives // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. № 16(9). DOI: 10.3390/ph16091266.
2. Teich A.F., Sakurai M., Patel M., Holman C., Saeed F., Fiorito J., Arancio O. PDE5 Exists in Human Neurons and is a Viable Therapeutic Target for Neurologic Disease // *J Alzheimer Dis*. 2016. № 52(1). P. 295-302. DOI: 10.3233/JAD-151104.
3. Gómez-Vallejo V., Ugarte A., García-Barroso C., Cuadrado-Tejedor M., Szczupak B., Dopeso-Reyes I.G., Lanciego J.L., García-Osta A., Llop J., Oyarzabal J., Franco R. Pharmacokinetic investigation of sildenafil using positron emission tomography and determination of its effect on cerebrospinal fluid cGMP levels // *J Neurochem*. 2016. № 136(2). P. 403-415. DOI: 10.1111/jnc.13454.
4. Acquarone E., Argyrousi E.K., van den Berg M., Gulisano W., Fà M., Staniszwski A., Calcagno E., Zuccarello E., D'Adamio L., Deng S.X., Puzzo D., Arancio O., Fiorito J. Synaptic and memory dysfunction induced by tau oligomers is rescued by up-regulation of the nitric oxide cascade // *Mol Neurodegener*. 2019. № 14(1). DOI: 10.1186/s13024-019-0326-4.
5. Kang B.W., Kim F., Cho J.Y., Kim S., Rhee J., Choung J.J. Phosphodiesterase-5 inhibitor mirodenafil ameliorates Alzheimer-like pathology and symptoms by multimodal actions // *Alzheimers Res Ther*. 2022. № 14(1). DOI: 10.1186/s13195-022-01034-3.
6. Prieto G.A., Trieu B.H., Dang C.T., Bilousova T., Gyls K.H., Berchtold N.C., Lynch G., Cotman C.W. Pharmacological Rescue of Long-Term Potentiation in Alzheimer Diseased Synapses // *J Neurosci*. 2017. № 37(5). P. 1197-1212. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2774-16.2016.
7. Hansson E., Skiödebrand E. Anti-inflammatory effects induced by ultralow concentrations of bupivacaine in combination with ultralow concentrations of sildenafil (Viagra) and vitamin D3 on inflammatory reactive brain astrocytes // *PLoS One*. 2019. № 14(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0223648.
8. Santos A.I., Carreira B.P., Nobre R.J., Carvalho C.M., Araújo I.M. Stimulation of neural stem cell proliferation by inhibition of phosphodiesterase 5 // *Stem Cells Int*. 2014. DOI: 10.1155/2014/878397.
9. Wang Q., Shin B.S., Oh S.Y., Shin Y.S., Na D.L., Kim K.W. A pilot study to explore the effect of udenafil on cerebral hemodynamics in older adults // *Ann Clin Transl Neurol*. 2023. № 10(6). № 933-943. DOI: 10.1002/acn3.51774.
10. Henry D.S., Pellegrino R.G. A case-control study of phosphodiesterase-5 inhibitor use and Alzheimer's disease and related dementias among male and female patients aged 65 years and older supporting the need for a phase III clinical trial // *PLoS One*. 2023. № 18(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0292863.
11. Fang J., Zhang P., Zhou Y., Chiang C.W., Tan J., Hou Y., Stauffer S., Li L., Pieper A.A., Cummings J., Cheng F. Endophenotype-based in silico network medicine discovery combined with insurance record data mining identifies sildenafil as a candidate drug for Alzheimer's disease // *Nat Aging*. 2021. № 1(12). P. 1175-1188. DOI: 10.1038/s43587-021-00138-z.
12. Desai R.J., Mahesri M., Lee S.B., Varma V.R., Loeffler T., Schilcher I., Gerhard T., Segal J.B., Ritchey M.E., Horton D.B., Kim S.C., Schneeweiss S., Thambisetty M. No association between initiation of phosphodiesterase-5 inhibitors and risk of incident Alzheimer's disease and related dementia:

results from the Drug Repurposing for Effective Alzheimer's Medicines study // *Brain Commun*. 2022. № 4(5). DOI: 10.1093/braincomms/fcac247.

13. Lee D.H., Lee J.Y., Hong D.Y., Lee E.C., Park S.W., Jo Y.N., Park Y.J., Cho J.Y., Cho Y.J., Chae S.H., Lee M.R., Oh J.S. ROCK and PDE-5 Inhibitors for the Treatment of Dementia: Literature Review and Meta-Analysis // *Biomedicines*. 2022. № 10(6). DOI: 10.3390/biomedicines10061348.

## К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ СТРОЕНИЯ И ГИСТОФИЗИОЛОГИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Цветков Ф.Е., Березина Е.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: japaninbloom@mail.ru

Лимфа образуется из тканевой жидкости в интерстиции большинства тканей организма. Обширная система лимфатических сосудов собирает её и через грудной проток отправляет в кровоток. Когда чужеродный антигенный материал проникает в организм, антигенпредставляющие клетки (АПК) и медиаторы воспаления, генерируемые в очаге инфекции, подхватываются лимфатическими сосудами и уносятся с током лимфы, поэтому систему лимфатических сосудов называют «информационной супермагистралью»: она содержит огромное количество информации о местных воспалительных процессах в дренируемых тканях [1].

Далее лимфа протекает через лимфатические узлы, содержащие большое количество лимфоцитов, макрофагов и антигенпредставляющих клеток (АПК). У людей идентифицируется более 450 лимфоузлов, внутри которых АПК и лимфоциты объединяются для инициации первичных иммунных реакций. Лимфатические узлы располагаются группами от одного до нескольких десятков, как правило, в области сгибательных поверхностей тела возле крупных сосудов [2].

Лимфатические узлы состоят из клеточных скоплений, окруженных заполненными лимфой синусами. Сложная трехмерная конструкция различных зон органа и его синусов по-разному проявляется на срезах в зависимости от их анатомического расположения, возраста, функциональной активности, а также зависит и от плоскости разреза, что должно учитываться для правильной интерпретации вариантов строения и реактивности нормальных лимфатических узлов.

Некоторые антигены и их фрагменты, а также остатки погибших клеток, попавшие в узел с лимфой, сразу разрушаются макрофагами. Или же, получив от АПК информацию об антигене, часть лимфоцитов опознают его как «свой», и в этом случае подвергаются клональной экспансии, в результате чего из одной клетки возникают миллионы копий, а образовавшиеся затем из В-лимфоцитов плазматиче-

ские клетки секретируют антитела в лимфу. Все эти процессы происходят в специализированной стромальной ретикулярной ткани, которая поддерживает, направляет и организует взаимодействия между лимфоцитами и АПК. [3]

При описании лимфатических узлов обычно принято выделять в качестве компартментов органа корковое и мозговое вещество, а также паракортикальную зону. Корковое вещество содержит сферические фолликулы, которые окружены и разделены между собой межфолликулярной (или диффузной) корой. Паракортикальная зона, или глубокая кора, расположена под фолликулами и далее переходит в мозговые тяжи.

Компартментализация позволяет выделить в лимфатическом узле отдельные области, где и происходит взаимодействие Т- и В-клеток со своими АПК, и далее их клональная экспансия. «Домом» для В-лимфоцитов являются первичные фолликулы с фолликулярными дендритными клетками (ФДК). Стимулированные В-клетки пролиферируют внутри фолликулов, образуя в них характерные зародышевые центры, что даёт начало преобразованию первичных фолликулов во вторичные.

Т-лимфоциты располагаются в паракортикальной зоне и межфолликулярной коре, взаимодействуя здесь с другими клетками стромы – интердигитирующими клетками (ИДК). Стимулированные Т-лимфоциты пролиферируют в паракортикальной зоне и увеличивают её, но не образуют структур, аналогичных зародышевым центрам фолликулов. Паракортикальная зона и межфолликулярная кора служат ещё и транзитными коридорами для миграции лимфоцитов в различные участки органа. Предшественники плазматических клеток, продуцируемые в результате пролиферации В-клеток, перемещаются в мозговые тяжи, где созревают и активно вырабатывают антитела, высвобождают их в лимфу [1].

В лимфатическом узле имеется сложная система лимфатических синусов, которые делятся на субкапсулярный (краевой), промежуточный корковый (вокругузелковый), промежуточный мозговой и центральный (воротный) синусы. Каждый из отдельно взятых афферентных лимфатических сосудов доставляет лимфу в субкапсулярный синус с выпуклой стороны органа. Далее лимфа распространяется через субкапсулярный синус в промежуточный корковый (вокругузелковый), и затем поступает в мозговые синусы. В дальнейшем лимфа стекает в один эфферентный лимфатический сосуд, который выходит из узла в области хилуса. Поскольку каждый из афферентных сосудов собирает лимфу из разных дренажных полей, соответствующие зоны узла потенциально подвергаются воздействию разного набора антигенов, АПК и медиаторов воспаления, в результате чего кортикальные, паракортикальные и медуллярные

компартменты различных участков узла могут отличаться, иногда весьма значительно. В частности, толщина паракортикальной зоны может сильно варьировать [1].

Ретикулярная строма узла представляет собой нежную, пористую, губкообразную ткань, состоящую из звездчатых, веретенообразных или удлинённых фибробластоподобных ретикулярных клеток (ФРК) и ретикулярных волокон. Ретикулярная ткань образует каркас органа как в его плотных участках, так и в просветах синусов, однако в синусах ретикулярная сеть тоньше и нежнее, чем в плотных лимфоидных скоплениях. Множество отростков ФРК делят орган на бесчисленные узкие каналы и промежутки, занятые лимфоцитами, макрофагами и АПК. ФРК имеют большие овальные ядра и бледную цитоплазму, их отростки иногда можно увидеть между более базофильными лимфоцитами. Пространства между отростками позволяют лимфоцитам свободно перемещаться, но они достаточно узкие, чтобы все лимфоциты всё же оставались в контакте с ретикулярными клетками. Поверхности ФРК часто покрыты миграционными лигандами, такими как фибронектин, которые способствуют адгезии лимфоцитов, или же направляют их миграцию. Лимфоциты движутся между ФРК, иногда прилипая к их цитолемме, и могут перемещаться вдоль неё. На периферии ФРК образуют слой, окружающий отдельные участки органа и отделяющий их от окружающих синусов. Стенка синуса гистологически представляет собой трехслойную структуру, образованную слоем уплощенных эндотелиальных клеток, слоем уплощенных ФРК и базальной мембраной между ними. Эту тонкую мембрану трудно оценить с помощью световой микроскопии, но она предотвращает пассивное попадание лимфы, клеток и твердых частиц в лимфоидные скопления органа. Однако некоторые АПК активно проникают через этот барьер [4].

Макрофаги в синусах активно захватывают бактерии, клеточный детрит, эритроциты и твердые частицы, взвешенные в лимфе. Как правило, эти клетки встречаются скоплениями, особенно в корковых синусах вблизи капсулы. Количество макрофагов увеличивается при иммунном ответе, они могут полностью заполнить синусы. Некоторые макрофаги и тучные клетки образуются после антигенной стимуляции в тканях, дренируемых лимфатической системой, и затем мигрируют в синусы лимфатического узла [1].

В составе ретикулярных волокон лимфатического узла содержатся коллаген I, III и IV типа, эластин, энтактин, фибронектин, ламинин-1, тенасцин, витронектин и гепарансульфат. Отростки ФРК обвиваются вокруг ретикулярных волокон и заключают их в особые «цитоплазматические трубки», которые покрывают до 90% площади поверхности ретикулярных волокон,

таким образом защищая лимфоциты от прямого контакта с компонентами внеклеточного матрикса. Трубочатые цитоплазматические отростки и ретикулярные волокна внутри них образуют систему миниатюрных каналов, которые переносят медиаторы воспаления и растворимые антигены из синусов. Небольшой процент площади поверхности ретикулярных волокон не покрыт ретикулярными клетками и находится в прямом контакте с АПК и макрофагами, что может позволить АПК сразу реагировать на растворимые антигены. Ретикулярные волокна более плотные в мозговых тяжах, периферических отделах паракортикальной зоны и межфолликулярной коре, но их мало в фолликулах и центральных глубоких отделах паракортеса [5].

Взаимосвязь между ретикулярной тканью, кровеносными сосудами и синусами принципиально важна для функции лимфатических узлов, и ее легче всего оценить в мозговом веществе. Разветвляющиеся медуллярные артериолы отходят от приносящей артерии и расходятся центробежно, а уплотняющиеся медуллярные венулы центростремительно возвращаются в выносящую вену. Все эти сосуды, как и капилляры, окружены сетью перичитарных фибробластоподобных ретикулярных клеток [6]. В мозговом веществе периваскулярные скопления лимфоцитов называются мозговыми тяжами. В периферических отделах паракортеса их называют паракортикальными тяжами, и они простираются в межфолликулярную кору. Мозговые тяжи обычно четко очерчены, потому что их плотная структура резко контрастирует с разреженной клеточной массой окружающих мозговых синусов. Этот контраст выражен меньше, если в синусах содержатся макрофаги, и может быть ещё менее заметен, если в них скапливается много лимфоцитов.

Периферический отдел паракортеса и межфолликулярная кора состоят из плотно упакованных паракортикальных тяжей, которые трудно различить по отдельности. Паракортикальные тяжи более многочисленны, чем мозговые, они связаны с широкой сетью кровеносных сосудов в паракортикальной зоне, имеют ширину 100 мкм и длину 800-1500 мкм, окружают лимфоидные скопления в паракортикальной зоне и расположенные над ними фолликулы. Они увеличиваются в размере во время иммунных реакций и уменьшаются в диаметре, если количество лимфоцитов снижается. После сильного антигенного стимула паракортес может увеличиваться в 3-5 раз за 6-24 часа в результате активного накопления лимфоцитов (за счёт увеличения их поступления в эту зону и уменьшения выхода лимфоцитов из неё) [3].

Лимфоциты – это паренхиматозные клетки лимфатических узлов, они непрерывно циркулируют, попадая в орган с лимфой, либо через стенку специализированных кровеносных

сосудов паракортикальной зоны, называемых венулами с высоким эндотелием (HEV), а затем покидая лимфатический узел в выносящей лимфе и возвращаясь в кровяной ток через грудной проток. Таким образом, в отличие от паренхиматозных клеток в других органах, лимфоидные паренхиматозные клетки перемещаются как внутри лимфатических узлов, так и из одного узла в другой, и также в другие органы. Обе транспортные системы организма, кровеносная и лимфатическая, тесно интегрированы в узел и обеспечивают порталы для входа лимфоцитов в ретикулярную сеть и выхода из нее. В итоге достаточное количество лимфоцитов рециркулирует таким образом, чтобы заменять общий пул лимфоцитов крови от 10 до 48 раз каждые 24 часа [6].

Лимфатические узлы – это, по сути, информационные площадки, куда антигенпредставляющие клетки, разведчики организма, приходят, чтобы продемонстрировать собранную ими информацию об антигенах, с которыми они столкнулись «в полевых условиях», а патрулирующие лимфоциты приходят, чтобы найти доказательства того, что их специфический антиген проник в организм. Ретикулярная ткань и синусы обеспечивают пространство для встречи и контакта АПК и лимфоцитов, а также трехмерный каркас для их передвижения. Т- и В-клетки и их соответствующие АПК встречаются в отдельных областях. Когда лимфоцит сталкивается со «своим» антигеном, происходит его клональная экспансия, что позволяет относительно небольшой популяции лимфоцитов эффективно контролировать антигены по всему организму.

HEV являются воротами, которые внутрисосудистые лимфоциты используют для миграции в ретикулярную ткань из замкнутого круга кровообращения [6]. HEV названы так из-за их характерных «высоких» кубовидных эндотелиальных клеток. Эти специализированные эндотелиальные клетки несут рецепторы, которые связывают внутрисосудистые лимфоциты при их прохождении и облегчают их миграцию в ретикулярную сеть. HEV локализируются только в межфолликулярной коре и паракортикальной зоне и увеличиваются по мере их прохождения через её периферический участок. Лимфоциты выходят из HEV по всей её длине, но их миграция наиболее интенсивна вдоль самых крупных сегментов HEV глубоко в паракортикальной зоне [6]. Далее HEV теряют свой особый высокий эндотелий и превращаются в обычные медуллярные венулы, выстилаемые плоским эндотелием.

Набор лимфоцитов в HEV может регулироваться дистантно из зоны периферического воспаления: медиаторы воспаления, такие как MCP-1 и IL-8, приносятся в местный лимфатический узел лимфой, захватываются здесь ФПК и, вместе с растворимыми антигенами из лимфы в субкапсулярном синусе, могут влиять как на HEV,

так и на мигрирующие через их стенку лимфоциты. Эти небольшие молекулы активно стимулируют молекулы адгезии и могут значительно увеличить количество поступающих в орган лимфоцитов в течение нескольких минут [7].

Пухлые кубовидные эндотелиальные клетки превращаются в типичные плоские эндотелиальные клетки после перевязки афферентных лимфатических сосудов. И наоборот, антигенная стимуляция увеличивает высоту эндотелиальных клеток и количество HEV [8].

Вышедшие из сосудов лимфоциты мигрируют в систему синусов, попадая вначале в узкие синусы между паракортикальными тяжами, а затем проходят по ним в мозговые синусы. Когда паракортикальные синусы заполнены лимфоцитами, гистологически они видны как неправильные, ярко базофильные островки и ленты плотно упакованных лимфоцитов. В кортикомедулярном соединении паракортикальные синусы выбрасывают свои лимфоциты в мозговые синусы. Молекулярные события, контролируемые выход лимфоцитов через паракортикальные синусы, охарактеризованы не так хорошо, как те, которые контролируют вход лимфоцитов через HEV. Однако недавно было показано, что рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P), расположенные на эндотелиальных клетках, выстилающих синусы, контролируют прохождение лимфоцитов через поры в стенке синуса. Активация рецепторов закрывает эти поры, так что лимфоциты задерживаются в тяжах, а синусы кажутся пустыми. Деактивация рецепторов открывает «ворота», позволяющие лимфоцитам покидать тяжи и заполнять синусы [9].

Дендритные клетки – мощные АПК, которые собирают и перерабатывают антигены из тканей, переносят их в лимфатические узлы и представляют их Т-клеткам для инициации первичных иммунных реакций. В тканях незрелые ДК отбирают местные антигены, а затем мигрируют в лимфатические сосуды, чтобы транспортироваться в лимфе к дренирующему лимфатическому узлу. Во время своего путешествия в лимфе они теряют способность собирать антиген и приобретают способность презентовать антиген Т-клеткам. Попадая в субкапсулярный синус, они оседают на его стенке, активно мигрируют через неё и попадают в паракортикальную зону. Гистологически зрелые ДК в паракортикальной зоне имеют широкий ободок прозрачной цитоплазмы, центрально расположенное ядро и многочисленные цитоплазматические отростки, которые пересекаются друг с другом. Это обеспечивает ДК большую площадь поверхности для контакта с лимфоцитами. Приток ДК увеличивается во время антигенной стимуляции [1].

Фолликулярные дендритные клетки (ФДК) – другой вариант АПК, представляющих антиген В-лимфоцитам. Происхождение ФДК оконча-

тельно не установлено. Они могут развиваться *in situ* из ранее существовавших ретикулярных клеток, или могут иметь гематогенное происхождение. Через свои рецепторы комплемента ФДК улавливают комплексы «антиген-антитело» из лимфы, поступающей в узел, и сохраняют эти иммунные комплексы на клеточных мембранах более года. ФДК обнаруживаются только в первичных и вторичных фолликулах. Они имеют большие эухроматические ядра неправильной формы, многочисленные тонкие цитоплазматические отростки, и образуют клеточные сети в центре фолликулов, обволакивая В-клетки [1].

Когда лимфоциты протискиваются между эндотелиальными клетками и пересекают стенку сосуда, они попадают в узкое перивенулярное пространство между базальной мембраной эндотелия и окружающими перицитами, называемое перивенулярным каналом и содержащее медиаторы воспаления. Лимфоциты проводят в этом пространстве от 10 до 100 минут, и их последующее поведение может быть изменено воздействием медиаторов воспаления в течение этого периода. Затем лимфоциты перемещаются в паракортикальные тяжи, передвигаясь по ФРК. Т-лимфоциты взаимодействуют с ДК, расположенными внутри тяжей, в то время как В-клетки перемещаются по тяжам к фолликулам, где они взаимодействуют с ФДК. Перемещение по ретикулярной сети происходит со скоростью более 25 микрометров в минуту. Лимфоциты могут тратить от нескольких часов до нескольких дней на поиск антигена и вступать в контакт с сотнями АПК во время их пребывания в ретикулярной ткани узла [3]. Большинство лимфоцитов, не обнаружив свой специфический антиген, отображаемый на АПК, покидают узел через паракортикальные синусы и отправляются в другой лимфатический узел для продолжения поиска антигена.

Первичные фолликулы являются зоной В-лимфоцитов, которые взаимодействуют здесь с ФДК в течение примерно 24 часов. Когда В-лимфоцит сталкивается со своим антигеном, отображаемым на ФДК в первичном фолликуле, он стимулируется к клональной экспансии. Проллиферирующие клетки создают зародышевый центр, окруженный более темной мантией или короной из смещенных покоящихся В-клеток, и таким образом формируется вторичный фолликул. Зародышевый центр обнаруживается через 3–4 дня после воздействия антигена, когда в центре первичных фолликулов появляется небольшая группа делящихся темных центробластов. На 5-й день здесь присутствуют митотические фигуры и макрофаги, что придает зародышевому центру вид «звездного неба». Большое количество В-клеток во время процессов пролиферации и дифференцировки подвергается апоптозу, их остатки элиминируются

макрофагами. К 7-му дню слегка окрашенные центроциты среднего размера, являющиеся результатом митотической активности, начинают накапливаться на наружной, апикальной стороне зародышевого центра, в то время как более темные центробласты расположены с внутренней стороны, базально. Эти две клеточные популяции могут быть различимы в разной степени – в зависимости от многих факторов иммунной реакции. Центроциты связаны с плотной сетью ФДК, из-за чего они кажутся менее плотно упакованными, чем центробласты. Пик иммунологического ответа наступает через 7-10 дней после антигенной стимуляции, когда зародышевый центр имеет базальную пролиферирующую темную зону центробластов и апикальную непролиферирующую светлую зону центроцитов. Если нет нового или продолжающегося стимула, зародышевый центр остается таким в течение 2-3 недель после антигенной стимуляции. Со временем митотическая активность спадает, оставляя небольшую темную зону с незначительной митотической активностью внизу и большую, менее густонаселенную светлую зону сверху. Центроциты дифференцируются в В-клетки памяти и предшественники плазматических клеток. Многие предшественники плазматических клеток мигрируют в мозговые тяжи и созревают в плазматические клетки, которые секретируют антитела в лимфу. Реакция зародышевого центра в конечном итоге исчезает, если нет нового антигенного стимула.

Т-клетки стимулируются к пролиферации через 1,5-2 дня после того, как они сталкиваются со своими антигенами, отображаемыми на дендритных клетках [1]. В отличие от пролиферации В-клеток, в литературе доступно мало информации о гистологическом проявлении пролиферации Т-клеток. Появление в паракорткесе макрофагов с остатками погибших клеток и картины «звездного неба» указывает на повышенный апоптоз и наводит на мысль о выбраковке Т-клеток, но может также происходить при лимфоцитоллизе. Увеличение размера паракортикальной зоны происходит тогда, когда увеличивается поступление в неё лимфоцитов и уменьшается их выход, но повышенное новообразование лимфоцитов также может способствовать увеличению размера этого компартамента [1].

Синтия Л. Уиллард-Мак в статье [1] рассматривает и описывает строение лимфатического узла как дольчатого органа, однако, предлагаемая автором «долька» как морфофункциональная единица лимфоузла, является лишь условно выделенной частью органа с обособленным снабжением веточками приносящих сосудов; она действительно может рассматриваться как зона реакции на определённый попавший антиген, но понятию «дольки» в отечественной гистологии этот элемент органа не соответствует.

### Список литературы

1. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes CL Willard-Mack 2006 Sage Journals [Электронный ресурс]. URL: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/101926230600867727?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/101926230600867727?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed) (дата обращения: 10.09.2023).
2. Сапин М.Р., Юрина Н.А., Этинген Л.Е. Лимфатический узел (структура и функции). М.: Медицина, 1978.
3. Gretz J.E., Anderson A.O., Shaw S. Cords, channels, corridors and conduits: critical architectural elements facilitating cell interactions in the lymph node cortex // *Immunological Reviews*. 1997. Vol. 156. P. 11-24.
4. Kaldjian E.P., Gretz J.E., Anderson A.O., Shi Y., Shaw S. Spatial and molecular organization of lymph node T cell cortex: a labyrinthine cavity bounded by an epithelium-like monolayer of fibroblastic reticular cells anchored to basement membrane-like extracellular matrix // *International Immunology*. 2001. Vol. 13. P. 1243-1253.
5. Sixt M., Kanazawa N., Selg M., Samson T., Roos G., Reinhardt D.P., Pabst R., Lutz M.B., Sorokin L. The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cells area of the lymph node // *Immunity*. 2005. Vol. 3. P. 867-878.
6. Okada S., Albrecht R.M., Aharinejad S., Schraufnagel D.E. Structural aspects of the lymphocyte traffic in rat submandibular lymph node // *Microscopy and Microanalysis*. 2002. Vol. 8. P. 116-133.
7. Palframan R.T., Jung S., Cheng G., Weninger W., Luo Y., Dorf M., Littman D.R., Rollins B.J., Zweerink H., Rot A., von Andrian U.H. Inflammatory chemokine transport and presentation in HEV: a remote-control mechanism for monocyte recruitment to lymph nodes in inflamed tissues // *Journal of Experimental Medicine*. 2001. Vol. 194. P. 1361-1373.
8. Dabak D.O., Ozturk G. Antigen-induced changes on high endothelial venules in rat cervical lymph nodes // *Lymphology*. 2003. Vol. 36. P. 62-68.
9. Wai S.H., Rosen H., Matheu M.P., Sanna M.G., Wang S.K., Jo E., Wong C.H., Parker I., Cahalan M.D. Sphingosine 1-phosphate type 1 receptor agonism inhibits transendothelial migration of medullary T cells to lymphatic sinuses // *Nature Immunology*. 2005. Vol. 6. P. 1228-1235.

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ

Шаназарова Л.К., Кузнецова К.П., Синицына Д.А.  
*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,  
Воронеж, e-mail: shlailo@icloud.com*

Подагра – хроническое заболевание, обусловленное нарушением обмена пуриновых оснований.

Существует ряд причин, которые могут вызвать развитие данного заболевания. К таким этиологическим факторам относятся:

- усиленный синтез мочевой кислоты при одновременном снижении выведения её из организма (гликогеноз с недостаточностью фермента Г-6-ФДГ);
- торможение выведения мочевой кислоты (почечная недостаточность);
- увеличение катаболизма пуриновых нуклеотидов, что ведёт к избытку уратов (массивный апоптоз у пациентов с активированным аутоиммунным ответом);
- повышенное образование мочевой кислоты в организме (употребление в пищу большого количества мяса, рыбы, молока, шоколада).